

## Evaluation and Report of Array-CGH Utility in prenatal and postnatal diagnosis and abortion products referred to a Diagnostic Laboratory in Tehran

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Original of article

#### Authors

Fatemeh Vand-Rajabpour, Ph.D.<sup>1,2\*</sup>  
Fahimeh Mousavi, M.Sc.<sup>1,2\*</sup>  
Roxana Kariminejad, Ph.D.<sup>3</sup>  
Iman Bagherizadeh, M.Sc.<sup>1,2</sup>  
Kamran Bahadory, M.D.<sup>1</sup>  
Sima Giti, M.D.<sup>1</sup>  
Mozhgan Karamnayefar, M.D.<sup>1</sup>  
Farkhondeh Behjati, Ph.D. <sup>1,2,4\*\*</sup> 

<sup>1</sup> Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

<sup>2</sup> Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

<sup>3</sup> Kariminejad-Najmabadi Pathology & Genetics Center, Tehran, Iran.

<sup>4</sup> Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

\*The first two authors equally contributed to this work.

#### \*\*Corresponding Author

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran.  
Postal code: 1396956111  
Phone: +98 (021) 44670888  
Fax: +98 (021) 44670432  
f\_behjati@uswr.ac.ir

### ABSTRACT

**Objective:** Array comparative genomic hybridization (Array-CGH) has been used in diagnostic laboratories for the evaluation of individuals with intellectual disability/developmental delay, autism spectrum disorders, multiple congenital anomalies/dysmorphic features, prenatal diagnosis, and products of conception. Clinically available whole-genome aCGH can detect unbalanced chromosomal rearrangements/abnormalities with coverage of about one probe per 6 kb to one probe per 70 kb.

**Materials and Methods:** We report the aCGH results of 142 patients referred to Sarem Cytogenetic laboratory, Sarem Women's Hospital for cytogenetic analysis between 2017 and 2020. They comprised 60 prenatal cases using amniotic fluid, 52 cases of products of conception, and 30 peripheral blood samples for postnatal cases. Chromosome analysis and aCGH were done for most of the referred samples.

**Results:** Four out of fifty-two aborted fetuses had pathogenic aCGH results including; two male fetuses with gain of whole chromosome 21 (compatible with trisomy 21), one male fetus with a gain of whole chromosome 9 (compatible with trisomy 9), and one female fetus with a pathogenic gain of 78.2 Mb on 13q13.3q34 and loss of 612 Kb on 20p13p13 which overlap with 175 and 7 OMIM genes, respectively. The later aborted fetus's karyotype result is 46,XX,der(20)t(13;20)(q13;p13) which is originated from the father. Also, five out of sixty prenatal amniotic fluid's analysis demonstrated pathogenic chromosomal abnormalities. Ten out of thirty postnatal peripheral blood samples showed abnormal chromosomal aCGH results.

**Conclusion:** The results of this report emphasize the importance of the combination of classic karyotyping with aCGH in better management of the patients.

**Keywords:** Array Comparative Genomic Hybridization; Abortion Products; Prenatal; Postnatal; Chromosome Abnormalities.

### Article History

Received: September 01, 2021

Accepted: September 13, 2021

e Published: August 03, 2022

تریزومی<sup>۹</sup> و یک جنین دختر با افزایش پاتوزنیک 78.2 Mb در 13q34 و حذف Kb 612 در 20p13p13 که به ترتیب با ۱۷۵ و ۷ ژن OMIM همپوشانی دارند. نتیجه کاریوتایپ جنین سقط شده بعدی (q13;20)(t13;20) 46,XX,der است که از پدر منشاء می‌گیرد. همچنین، ۵ مورد از ۶۰ مایع آمنیون قبل از تولد، ناهنجاری های کروموزومی بیماری زا را نشان داد. تعداد ۱۰ نمونه از ۳۰ نمونه‌ی خون محیطی بعد از تولد، نتایج کروموزومی غیرطبیعی را نشان دادند.

**نتیجه گیری:** نتایج این گزارش بر اهمیت همراهی کاریوتایپینگ کلasisک با Array-CGH در مدیریت بهتر بیماران تأکید دارد.

**کلمات کلیدی:** Array Comparative Genomic Hybridization، محصولات سقط؛ قبل از تولد؛ بعد از تولد؛ ناهنجاری های کروموزومی.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۲

\*دو نویسنده اول به طور یکسان به این اثر کمک کردند.

\*\*نویسنده مسئول: پروفسور فرخنده بهجتی

#### مقدمه

تشخیص بیماری ژنتیکی به شدت به تکنیک‌های ژنتیکی وابسته است، به گونه‌ای که سیتوژنتیک و تکنیک‌های مولکولی دو بازوی اساسی تشخیص مبتنی بر ژنتیک هستند. در این میان، سیتوژنتیک کلasisک (کاریوتایپینگ) قدیمی ترین و قابل اعتمادترین از نظر نشان دادن تصویر کاملی از کل کروموزوم‌ها و تعداد آن هاست. به دلیل مشارکت تکنیک‌های مولکولی، سایر تکنیک‌های سیتوژنتیک از نظر قدرت تفکیک نسبت به سیتوژنتیک کلasisک برتر هستند، مانند هیبریداسیون فلورسانس در محل (FISH)<sup>۱</sup> و تکنیک‌های مبتنی بر Array در مقایسه با FISH، تکنیک‌های مبتنی بر Array عملکرد بالایی دارند. بر اساس پروب‌های طراحی شده، تکنیک‌های مختلفی مبتنی بر Array وجود دارند که از میان آن‌ها، Array-CGH به طور معمول برای اهداف تشخیصی در نظر گرفته می‌شود.<sup>[۲-۱]</sup>

Array-CGH به عنوان یک تکنیک مولکولی-سیتوژنتیک، کاربردهای زیادی برای آزمایش ژنتیکی بیماران با ناتوانی ذهنی با علت نامشخص/ تاخیر رشدی (ID/DD)<sup>۲</sup>، اختلالات طیف اوتیسم (ASDs)<sup>۳</sup> و یا چندین ناهنجاری مادرزادی/ویژگی‌های بدشکلی (MCA/DF)<sup>۴</sup> تشخیص قبل از تولد و محصولات سقط دارد.<sup>[۴]</sup> Array کل ژنومی بالینی موجود می‌تواند بازآرایی‌ها/ناهنجاری‌های کروموزومی نامتعادل (حذف و یا تکرار) را با پوشش حدود یک پروب در هر 6 Kb تا یک پروب در هر 70 Kb تشخیص دهد. با این حال، کاریوتایپینگ کروموزومی متافاز

## ارزیابی و گزارش کاربرد-Array در تشخیص پیش از تولد و پس از زایمان و محصولات سقط مراجعه کننده به یک آزمایشگاه تشخیصی در تهران

فاطمه وندرجب پور<sup>۱,۲\*</sup>، فهیمه موسوی<sup>۱,۳</sup>، رکسانا کریمی نژاد<sup>۳</sup>، ایمان باقری زاده<sup>۱,۳</sup>، کامران بهادری<sup>۱</sup>، سیما گیتی<sup>۱</sup>، مژگان کرم نیای فر<sup>۱</sup>، فرخنده بهجتی<sup>۱,۲,۳\*\*</sup>

ID ۱,۲,۳\*\*\*

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم (SAFIR)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

<sup>۲</sup> پژوهشکده سلوی و مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.

<sup>۳</sup> مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد-نجم آبادی، تهران، ایران.

<sup>۴</sup> مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران.

#### چکیده

**هدف:** روش هیبریداسیون ژنومیک مقایسه‌ای (Array-CGH) در آزمایشگاه‌های تشخیصی برای ارزیابی افراد ناتوانی ذهنی/اتاکیر رشد و نمو، اختلالات طیف اوتیسم<sup>۱</sup>، ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد/ویژگی‌های بدشکلی، تشخیص قبل از تولد و محصولات بارداری استفاده شده است. Array-CGH کل ژنوم قابل دسترس از نظر بالینی می‌تواند بازآرایی‌ها/ناهنجاری‌های کروموزومی نامتعادل را با پوشش حدود یک پروب در هر ۶ کیلو بایت تا یک پروب در هر ۷۰ کیلوپایت تشخیص دهد.

**مواد و روش‌ها:** ما نتایج Array-CGH از ۱۴۲ نفر بیمار مراجعه کننده به آزمایشگاه سیتوژنتیک در بیمارستان زنان صارم را برای بررسی سیتوژنتیک در سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۹ می‌کیم. آن‌ها شامل ۶ مورد قبل از تولد با استفاده از مایع آمنیوتیک، ۵۲ مورد فراورده‌های حاملگی و ۳۰ نمونه خون محیطی برای موارد بعد از تولد بودند. آنالیز کروموزومی و Array-CGH برای اکثر نمونه‌های ارجاع شده انجام شد.

**یافته‌ها:** از هر ۵۲ جنین سقط شده، ۴ مورد نتایج پاتوزنیک-Array-CGH از جمله: دو جنین پسر با افزایش کل کروموزوم ۲۱ (سازگار با تریزومی<sup>۶</sup>)، یک جنین پسر با افزایش کل کروموزوم ۹ (سازگار با

<sup>۱</sup> Array comparative genomic hybridization

<sup>۲</sup> Autism Spectrum Disorders

<sup>۳</sup> Fluorescence In situ Hybridization

<sup>۴</sup> Intellectual Disability/Developmental Delay

<sup>۵</sup> Autism Spectrum Disorders

<sup>۶</sup> Multiple Congenital Anomalies/Dysmorphic Features

**(Array-CGH)** روش هیبریداسیون ژنومیک مقایسه ای (Array-CGH) با استفاده از Array CGH SurePrint G3 ISCA V2 8X60K کل ژنوم اولیگو آرایه نسخه ۲ انجام شد و با استفاده از نرم افزار Agilent Cytogenomic Cytogenomic ورژن ۴ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. این Array از ۶۰۰۰۰ نقطه با فاصله ۵ متوسط کلی پروب ۶۰ Kb و بالاتر نزدیک به ۴۰۰ منطقه بیماری هدف گذاری شده تشکیل شد. برچسب گذاری استاندارد DNA ژنومی، هیبریداسیون و نرمال سازی طبق پروتکل های استاندارد زیر انجام گرفت<sup>[۱]</sup>. برای تجزیه و تحلیل تصویر اسلایدهای BlueGnome Ltd. نرم افزار BlueFuse Multi (Cambridge CB21 5XE UK) استفاده شد. واریانتهای پلی مورفیک (CNVs)<sup>۸</sup> و مناطق عاری از ژن از مطالعات بعدی حذف شدند.

### نتایج

در مجموع، ۱۴۲ مورد در این مطالعه وارد شدند و Array-CGH انجام شد. از این تعداد، ۴۲,۲ درصد (۶۰ مورد) نمونه مایع آمنیون، ۳۶,۶ درصد (۵۲ مورد) محصول نمونه های سقط جنین و ۲۱,۱ درصد (۳۰ مورد) نمونه های خون محیطی بودند (جدول ۱).

**جدول ۱:** فراوانی یافته های Array-CGH غیر طبیعی در سه گروه قبل از تولد، بعد از تولد و محصولات سقط

Type of referral \ Number of patients	Total Cases (Male : Female)	Abnormal Array-CGH Findings (Male : Female)
Prenatal	60 (39:21)	5 (4:1)
Products of Conception	52 (26:26)	4 (3:1)
Postnatal	30 (14:16)	10 (5:5)
Total	142 (79:63)	19 (12:7)

با تقسیم بندی بر اساس جنسیت، ۴۴,۴ درصد زن (۱۴۲/۶۳) و ۵۵,۶ درصد مرد (۱۴۲/۷۹) هستند. در بین همه شرکت کنندگان، ۱۹ مورد (۱۳,۴ درصد) دارای یافته های نسبتاً پاتوزنیک Array-CGH از جمله ۱۲ نفر مرد (۶۳,۲ درصد) و ۷ نفر زن (۳۶,۸ درصد) کاریوتیپ داشتند (جدوال ۲، ۳ و ۴). در یک نمای دقیق تر، ۵ مورد از ۶۰ مورد (۸,۳ درصد) مورد بررسی کروموزومی مایع آمنیون، ۴ مورد از ۵۲ مورد (۷,۷ درصد) جنین سقط شده و ۱۰ نفر از ۳۰ (۳۳ درصد) نمونه خون

کلاسیک رنگ آمیزی شده با گیمسا، ناهنجاری های کروموزومی متعادل و نامتعادل با طول تقریباً ۴ Mb را شناسایی می کند<sup>[۲]</sup>. اعتبارسنجی به موقع کاربرد بالینی و استفاده از نتایج Array-CGH تصمیمات تشخیصی آینده و مدیریت کلینیکی کاملاً آموزنده و مفید خواهد بود<sup>[۳-۵]</sup>. از این رو، در مطالعه ای حاضر، هدف ما ارزیابی و گزارش بازده تشخیصی آزمایش ژنتیکی Array-CGH در تشخیص ناتوانی ذهنی با علت ناشناخته/تأخر رشد و نمو، اختلالات طیف اوتیسم و یا ناهنجاری های مادرزادی/بدهشکلی های متعدد بیماران ایرانی، تشخیص قبل از تولد و محصولات بارداری از سال ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۹ به آزمایشگاه سیتوژنتیک صارم مراجعه کردند. در اینجا، نتایج Array-CGH برای ۱۴۲ نفر بیمار شامل قبل از تولد، بعد از تولد و محصولات سقط را مطالعه کرده و دریافتیم که بازده تشخیص این تکنیک در موارد بعد از تولد در بالاترین سطح قرار دارد.

### مواد و روش ها

#### بیماران

این مطالعه ای گذشته نگر در آزمایشگاه سیتوژنتیک صارم از سال ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۹ انجام شد. ما در مجموع ۱۴۲ مورد مراجعت کننده به آزمایشگاه سیتوژنتیک صارم را برای بررسی سیتوژنتیک و آنالیز Array-CGH مطالعه کردیم. تعداد ۱۴۲ مورد جمع آوری شده حاوی ۶۰ نمونه قبل از تولد از مایع آمنیون، ۵۲ محصول سقط جنین و ۳۰ مورد خون محیطی بودند. شرح حال بالینی از پروندهای بیماران بر اساس فرم های ارجاع تکمیل شده در طول مشاوره ژنتیک بدست آمدند. تمام اقدامات مطابق با استانداردهای اخلاقی بیمارستان زنان صارم (کد اخلاقی: SRI98102805F) بود. این مطالعه توسط کمیته ای اخلاق ناباروری صارم (SAFIR)، آکادمی علوم صارم تائید شد.

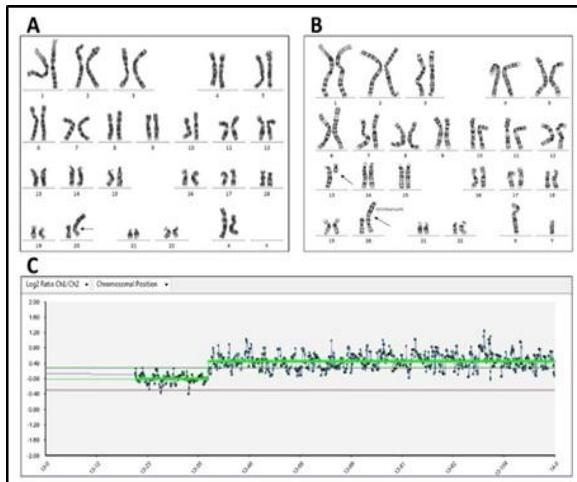
#### آماده سازی و تجزیه و تحلیل کروموزوم

برای موارد قبل از تولد، سه عدد کشت برای همه نمونه ها با استفاده از محیط AminoMAX (Gibco, ref 11269-016) ایجاد شد. همچنین، خون محیطی و محصولات سقط نیز طبق پروتکل های استاندارد کشت و پردازش شدند. زمانی که رشد سلول ها مناسب بود، کشت ها برداشت شدند و آنالیز کروموزومی با استفاده از GTG- NOR banding ایجاد شد و در صورت نیاز، C-banding مورد استفاده قرار گرفت. بررسی کروموزومی با استفاده از میکروسکوپ انجام شد و نتایج با استفاده از دستورالعمل های استاندارد و بین المللی<sup>[۷]</sup> گزارش گردید. برای هر مورد حداقل ۲۰ متافاز مطالعه قرار گرفت و در مورد یافته های غیرطبیعی، تعداد آنالیز متافاز به ۵۰ مورد افزایش یافت. نرم افزار MetaSystems (MetaSystems,Germany) برای کاریوتایپینگ استفاده شد. فراوانی ناهنجاری های عددی و ساختاری طبقه بندی شده و با شاخص های ارجاع آن ها مورد بحث قرار می گیرد.

<sup>7</sup> International System for Human Cytogenomic Nomenclature

<sup>8</sup> Polymorphic Copy Number Variants

کوتاه کروموزوم ۲۰ (q13;p13) ۴۶,XY,t(13;20) تایید شدند (شکل ۲ A و C). زوجی که دختر خاله و پسر خاله بودند و به دلیل سقط مکرر ۲۰ هفته‌ای خود مراجعه کردند. نتایج Array-CGH نشان داد که هر دو والدین دارای سندروم دوپلیکاسیون ۱q21.1 بودند (OMIM number: 12475).



تصویر شماره ۲: نتایج سیتوژنتیک یک جنین سقط شده از ازدواج فامیلی و پدرش.

(A) کاربوتایپ جنین مونث (B) کاربوتایپ پدر (C) نتیجه Array-CGH دوپلیکاسیون کروموزوم 13q13.3q34

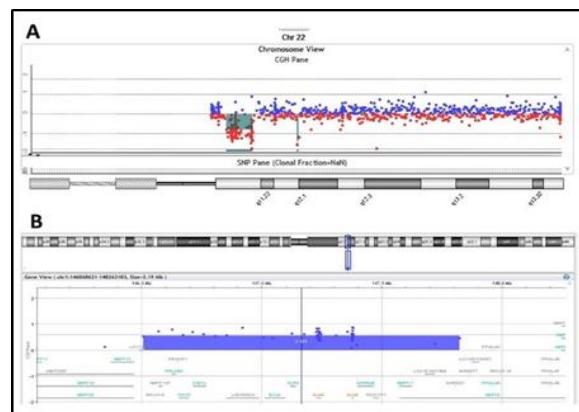
### بحث

برای تشخیص بهتر، پیش آگهی و مدیریت بالینی ناشناخته (ID/DD)، ASDs و یا MCA/DF، شناسایی نفایص ژنتیکی ضروری بوده و تکنیک‌هایی با کارایی بالا و با بهترین وضوح مورد نیاز می‌باشد<sup>[۱۰]</sup>. با این حال، گاهی اوقات، ترکیبی از تکنیک‌های ژنتیکی برای تشخیص و تایید بهتر مورد نیاز است. بنابراین، ارزیابی قدرت تشخیصی روش‌های فعلی در فواصل زمانی -به صورت منطقه‌ای- می‌تواند در انتخاب بهترین رویکرد تشخیصی برای موارد پیچیده‌ی بعدی مفید باشد.

در اینجا، ما قدرت تکنیک Array-CGH را در ID/DD و MCA/DF ایرانی را مورد مطالعه قرار داده و دریافتیم که در مجموع بازده تشخیص این روش ۳۳,۳۳ درصد برای نمونه‌های خون محیطی بعد از تولد، ۸,۳۳ درصد برای نمونه‌های قبل از تولد و ۷,۶۹ درصد برای نمونه‌های حاصل

محیطی بعد از تولد، ناهنجاری‌های کروموزومی بیماری زا را نشان دادند. در مجموع، عدم تعادل بازوها بلنده کروموزوم‌های ۱ و ۲۲ در این مطالعه غالب است.

در میان مورد غیرطبیعی ۲۲q، دو سندروم DiGeorge، یک پسر ۸ ساله مبتلا و یک دختر یک ساله مبتلا به بیماری به ترتیب با حذف ۲.۶ Mb و ۲.۵ Mb یافت شد. سپس، سندروم DiGeorge توسط MLPA تایید گردید (شکل ۱A). در بین موارد کروموزومی غیرطبیعی ۱q، ما دو مورد را با سندروم ۱q21.2 Duplication دادیم که منشأ پدری داشتند (شکل ۱B). دو مورد جابجایی کروموزومی، یکی در موارد قبل از تولد و دیگری در محصولات حاملگی مشاهده شدند. اگرچه نتیجه کاربوتایپ نمونه قبلی که متعلق به جنین پسر ۲۰ هفته‌ای بوده و مشکوک به حذف ناحیه انتهایی بازوی بلنده کروموزوم بود، ولی نتایج Array-CGH دقیق بود و مونوزومی جزئی ۱q43q44 و تریزومی جزئی 9p24.3p23 را نشان داد که منشأ پدری داشت.



تصویر شماره ۱: نتایج Array-CGH (A) سندروم DiGeorge زن (B) دوپلیکاسیون ۱q21.1 مرد

در مورد نمونه‌ی بعدی، یک جنین دختر ۲۰ هفته‌ای سقط شده به دلیل سونوگرافی غیرطبیعی، هر دو نتایج کاربوتایپ و Array-CGH یکدیگر را تایید کردند که یک جابجایی نامتعادل جابجایی متقابل ظاهرا متعادل بین بازوی بلنده کروموزوم ۱۳ و بازوی

لازم به ذکر است که تکنیک Array-CGH دارای محدودیت‌هایی برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی متعادل (مانند وارونگی‌ها) بوده و قادر به تشخیص موزائیسم سطح پایین کمتر از ۲۰ درصد در نمونه‌ها نیست<sup>[۱۷]</sup>. به علاوه، محدودیت‌های دیگر این مطالعه، حجم کم نمونه با بیماران ناهمگن در هر گروه، طراحی گذشته‌نگر و داده‌های بالینی محدود بود. افزایش حجم نمونه و جمع‌آوری داده‌های بالینی بیشتر در مطالعاتی با فاصله‌های زمانی بعدی، ارزیابی بازده تشخیصی و کاربرد بالینی این تکنیک را برای بیماران MCA/DF و ASD، ID/DD و MCA/DF غیرقابل توضیح بهبود می‌بخشد.

### نتیجه گیری

در نتیجه، برای اهداف مدیریت بالینی و مطابق با دیگران، این مطالعه پیشنهاد کرد که Array-CGH می‌تواند به عنوان یک رویکرد تشخیصی درجه اول برای ASD، ID/DD و MCA/DF غیرقابل توضیح باشد. با این حال، به نظر می‌رسد که گاهی اوقات نمی‌تواند یک روش تشخیصی مستقل باشد، بلکه سایر تکنیک‌های ژنتیکی مانند کاریوتایپینگ کلاسیک نیز برای تایید یا تشخیص دقیق مورد نیاز است.

### تقدیر و تشکر

نویسنده‌گان از همه بیماران برای شرکت در این مطالعه تشکر می‌کنند. از کمک پرسنل آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان زنان صارم و نیز مرکز پاتولوژی و ژنتیک کرمی نژاد-نجم آبادی کمال تشکر را داریم. از تمامی پزشکان بابت ارجاع بیمار به بیمارستان زنان صارم سپاسگزاریم. نویسنده‌گان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافعی ندارند. این مطالعه با حمایت مالی بیمارستان زنان صارم انجام شد.

### مشارکت نویسنده‌گان

F.V.R و F.M. در طراحی مطالعه، جمع‌آوری و ارزیابی داده‌ها، I.B. و F.B. تهیه پیش‌نویس و تجزیه و تحلیل آماری مشارکت داشتند. F.B. و R.K. مسئول نظارت کلی این طرح بودند. I.B. و F.B. مسئولیت کار آزمایشگاهی و تجزیه و تحلیل نتایج را بر عهده داشتند. B. K. S.G. M.K مسئول جمع‌آوری بیماران، معاینه بالینی و مشاوره ژنتیکی

از سقط است. مطابق با یافته‌های دیگران، نتایج این گزارش تأکید می‌کند که ترکیب کاریوتایپینگ سنتی با Array-CGH می‌تواند به متخصصان ژنتیک بالینی کمک کند تا اساس ژنتیکی بیماری را با دقت بیشتری تشخیص دهنند.

در این گزارش، بازده تشخیص کل Array-CGH برای ASDs و MCA/DF ۱۳.۴ درصد بود که در محدوده‌ی بازده تشخیص سایر مطالعات (۵,۲ تا ۳۵ درصد) بود<sup>[۱۰، ۱۱]</sup>. بهترین بازده تشخیص برای نمونه‌های بعد از تولد ۳۳ درصد و کمترین بازده تشخیص برای نمونه‌های جنین سقط شده ۷,۷ درصد بود. با این حال، با استفاده از کاریوتایپینگ، FISH و MLPA در مطالعات قبلی ما، بازده تشخیص برای بیماران ایرانی با ناتوانی ذهنی ۱۲,۵ تا ۱۹ درصد و DiGeorge de MCA ایرانی با تشخیص سندروم novo، مشابه با نتایج پژوهش حاضر بود<sup>[۹، ۱۲]</sup>.

با توجه به این، بیشترین یافته‌های ریز حذف‌ها و ریز دوپلیکاسیون‌ها در این مطالعه، موارد de novo بدون یافته‌های کروموزومی تحت تاثیر بالینی و یا غیرطبیعی در والدینی بودند که با سایر یافته‌ها همخوانی نداشت<sup>[۱۴، ۱۳]</sup>. با این وجود، ۶ مورد از ۱۹ مورد کروموزومی غیرطبیعی (۳۱,۶ درصد) منشأ والدینی داشتند که ۵ مورد با منشاء پدری و یک مورد منشاء مادری بودند. شایان ذکر است که اگرچه AS، ID/DD و MCA/DF دارند<sup>[۱۵]</sup>. بنابراین، Array-CGH یک تست تشخیصی ایده‌آل در این مطالعه می‌باشد. با این حال، تفسیر نوع تعداد کمی بسیار چالش برانگیز بوده و تشخیص بیماری زایی بیشتر تحت تأثیر حذف‌ها و تعداد ژن‌های OMIM، به ویژه تعداد ژن‌های حساس به دوز و نه اندازه منطقه است. بنابراین، با توجه به یافته‌های جدید و بر اساس علت ناهمگن بودن ASDs، ID/DD و MCA/DF، ارزیابی مجدد یافته‌های مهم نامشخص ممکن است در آینده ضروری باشد<sup>[۱۶]</sup>.

- Experience of a Tertiary Center in Korea. *Frontiers in Pediatrics* (2021)9, 944.
8. Bertok, S. et al. Clinical and Molecular Cytogenetic Characterisation of Children with Developmental Delay and Dysmorphic Features. *Slovenian Journal of Public Health* (2015)54, 69-73.
  9. Behjati, F. et al. Genomic characterization of some Iranian children with idiopathic mental retardation using array comparative genomic hybridization. *Indian journal of human genetics* (2013)19, 443-448.
  10. Miller, D. T. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *The American Journal of Human Genetics* (2010)86, 749-764.
  11. Aston, E. et al. Comparison of targeted and whole genome analysis of postnatal specimens using a commercially available array based comparative genomic hybridisation (aCGH) microarray platform. *Journal of medical genetics* (2008)45, 268-274.
  12. Mohammadzadeh, A. et al. Investigation of chromosomal abnormalities and microdeletion/microduplication (s) in fifty Iranian patients with multiple congenital anomalies. *Cell Journal (Yakhteh)* (2019)21, 337-349.
  13. Lupski, J. R. Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends in genetics* (1998)14, 417-422.
  14. Watson, C. T., Tomas, M.-B., Sharp, A. J. & Mefford, H. C. The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annual review of genomics and human genetics* (2014)15, 215-244.
  15. Feldkamp, M. L., Carey, J. C., Byrne, J. L., Krikov, S. & Botto, L. D. Etiology and clinical
- بودند. F.M. F.V.R. پیش نویس مقاله را که توسط F.B. اصلاح شده بود، بر عهده داشتند. همه نویسندهای این مقاله را خوانده و تائید کردند.
- ### تعارض منافع
- نویسندهای این مقاله هیچ منبع مالی و تضاد منافعی نداشتند.
- ### منابع
1. Silva, M. et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *European Journal of Human Genetics*(2019) 27, 1-16 .
  2. Shinawi, M. & Cheung, S. W. The array CGH and its clinical applications. *Drug discovery today* (2008)13, 760-770.
  3. Manning, M., Hudgins, L., Practice, P. & Committee, G. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genetics in Medicine* (2010)12, 742-745.
  4. Jang, W. et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test in patients with developmental delay/intellectual disability, autism spectrum disorders, and multiple congenital anomalies: a prospective multicenter study in Korea. *Annals of laboratory medicine*(2019) 39, 299-310.
  5. Hu, T. et al. Chromosomal aberrations in pediatric patients with developmental delay/intellectual disability: a single-center clinical investigation. *BioMed Research International*(2019).
  6. Cheng, S. S. W. et al. Experience of chromosomal microarray applied in prenatal and postnatal settings in Hong Kong. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (2019) 181, 196-207, doi:<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31697>.
  7. Yang, E. H. et al. Chromosomal Microarray in Children With Developmental Delay: The

presentation of birth defects: population based study. *bmj* (2017)357, 1-8.

16. Sorokin, A. Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders. Journal: Современная зарубежная психология Journal of Modern Foreign Psychology, (2018) 38-44.
17. Kearney, H. M., Thorland, E. C., Brown, K. K., Quintero-Rivera, F. & South, S. T. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genetics in Medicine* (2011)13, 680-685.

جدول ۲: یافته های غیر طبیعی Array-CGH در گروه قبل از تولد

Gender and age	Array Results	Size of Gain/Loss	Pathogenicity Based on ACMG	Karyotype Results	Reasons for Referral & Possible Follow Ups
F, 26w	Arr (GRCh37) 22q11.21 (18230460_21561514)x3 (Overlaps with 50 OMIM genes)	Gain of 3.3 Mb	Pathogenic	46,XX	Abnormal sonography Fetus: 26 w Mother: 30 y
M, 12w	Arr (GRCh37) 22q11.21 (21081260_21561514)x1 (Overlaps with 9 OMIM genes)	Loss of 480 Kb	Likely pathogenic compatible with microdeletion of A22q11.21q11.21	46,XY	Abnormal sonograph. Fetus: 12 w Mother: 27 y
M, 18w	Arr (GRCh37) 13q12.12 (23566962_24910743)x3, (X,Y)x1 (Overlaps with 8 OMIM genes)	Gain of 1.3 Mb	Likely pathogenic. Compatible with microduplication of A13q12.12	46,XY	Abnormal sonograph. Normal male child was born Fetus: 18 w Mother: 31 y
M, 20w	Arr (GRCh37) 1q4344 (242638796_249212668)x1 (Overlaps with 22 OMIM genes)  Arr (GRCh37) 9p24.3p23 (211086_10218576)x3 (Overlaps with 34 OMIM genes)	Loss of 6.57 Mb Gain of 10 Mb	Pathogenic Compatible with partial monosomy of 1q43q44 and partial trisomy A9p24.3p23	46,XY,?1q44	Increased risk of chromosomal abnormality in sonography Fetus: 20 w Mother: 29 y Fetus was Expired
M, 16w	Arr (GRCh37) A15q13.3 (31972646_32438A943)x3 (Overlaps with one OMIM gene, CHRNA7)	Gain of 466 Kb	Uncertain significance	46,XY	Former offspring and one of parents (father) had this abnormality Fetus had been aborted Former oligo Array CGH study of offspring. Fetus: 16 weeks Mother: 33y

جدول ۳: یافته های غیر طبیعی Array-CGH در گروه بعد از تولد

Gender and age	Array Results	Size of Gain/Loss	Pathogenicity based on ACMG	Karyotype Results	Reasons for Referral & possible Follow ups
M, 33y	Arr (GRCh37) Yq12 (59031421_59335913)x2 (Overlaps with 3 OMIM genes)	Gain of 304.5 Kb on Yq12q12	Uncertain significance	46,XY,add(15)(p13)	Recurrent abortions, 32y
M, 8y	Arr (GRCh37) 22q11.21q11.21 (18894835_21505417)x1 (Overlaps with 44 OMIM genes)	Loss of 2.6 Mb	Pathogenic DiGeorge syndrome	Not Done	Heart defect, 8 y. MLPA confirmed
M, 14y	Arr (GRCh37) 15q13.3(32260104_32426869)x3 (Overlaps with 1 OMIM genes, CHRNA7) Arr (GRCh37) 16q24.3(89807374_89864425)x1 (Overlaps with 1 OMIM genes, FANCA) Arr (GRCh37) Yp11.2(6839085_7430343)x2 (Overlaps with 3 OMIM genes, PRKY, TBL1Y, DFNY2)	Gain of 167 Kb Loss of 57 Kb Gain of 591 Kb	Uncertain significance	"	Intellectual Disability
F, 1d	Arr (GRCh37) 22q11.21q11.21 (18894835_21440514)x1 (contains 43 OMIM genes)	Loss of 2.5 Mb	Pathogenic DiGeorge syndrome	"	Dysmorphic features MLPA confirmed. Fetus with left kidney agenesis, polydactyly, cleft palate, ASD
F, 2d	Arr (GRCh37) 14q13.3q21.1 (37553056_42776040)x1 (Overlaps with 6 OMIM genes)	Loss of 5.22 Mb	Pathogenic Compatible with monosomy of 14q13.3q21.1	"	Ambiguous genitalia, ichthyosis and ear deformity
F, 33y	Arr (GRCh37) 1q43 (240716738_243218573)x3 (contains 9 OMIM genes) Arr (GRCh37) 15q11.2 (22765628_23217514)x3 (Overlaps with 4 OMIM genes)	Gain of 2.5 Mb on 1q43q43. (Maternal origin.) Gain of 452 Kb on 15q11.2q11.2	Uncertain significance Microduplication on 1q43q43	"	Oligo-Array-CGH mother: Gain on 1q43q43
M, 34y	Arr (GRCh37) 1q21.1q21.2 (146507518_147824207)x3 (contains 18 OMIM genes)	Gain of 1.32 Mb. (Parental origin.)	Pathogenic 1q21.1 Duplication syndrome (#612475)	"	First cousin marriage
F, 32y	Arr (GRCh37) 1q21.1q21.2 (146507518_147824207)x3 (Overlaps with 18 OMIM genes)	Gain of 1.32 Mb on 1q21.1q21.2. (Parental origin.)	Pathogenic 1q21.1 Duplication syndrome (#612475)	"	Mother of a fetus with imbalance on 1q21.1q21.2 and multiple congenital anomalies detected in sonography
M, 6y	Arr (GRCh37) 9p24.2p24.3 (2049845_3497979)x3 (Overlaps with 5 OMIM genes)	Gain of 1.4 Mb	Likely pathogenic Compatible with microduplication of 9p24.2p24.3	"	Intellectual Disability
F, 43	Arr (GRCh37) Xp22.31p22.31 (6628264_7491648)x3 (Overlaps with 2 OMIM genes)	Gain of 863.4 kb	Uncertain significance	"	Intellectual Disability

جدول ۴: یافته های غیر طبیعی Array-CGH در گروه مخصوصات سقط

Gender and age	Array Results	Size of Gain/Loss	Pathogenicity based on ACMG	Karyotype Results	Reasons for Referral & possible Follow ups
M, 21w	Arr (GRCh37) 21q11.2q22.3(15485037_48090288)x3	Gain of whole chromosome 21	Pathogenic Trisomy 21	47,XY, +21	Products of Conception
Trisomy 21	47,XY, +21	Products of Conception	Pathogenic Trisomy 21	47,XY, +21	"
M, 16w	Arr (GRCh37) 21q11.2q22.3(15485008_48090317)x3	Gain of whole chromosome 21	Pathogenic Trisomy 9	47,XY, +9	"
Trisomy 21	47,XY, +21	"	Pathogenic	46,XX,der(20)t (13;20)(q13;p13)pat	"