

BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN VÀ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN TRISOMY MỘT PHẦN NST 13: BÁO CÁO CA BỆNH

**Trần Thị Huyền, An Thùy Lan, Hoàng Thị Thanh Mộc, Đinh Thị Hồng Nhung, Trần Thị Nga,
Lê Thị Liễu, Ngô Thị Bích Ngọc, Nguyễn Xuân Huy, Dương Thị Thu Thủy, Hoàng Tiến Chung,
Phạm Quốc Tuấn, Ngô Diễm Ngọc**
Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Trisomy một phần nhiễm sắc thể (NST) 13 là một hội chứng hiếm gặp, biểu hiện với các triệu chứng lâm sàng đa dạng như dị tật thần kinh, dị tật tim bẩm sinh phức tạp, dị dạng sọ mặt. Các triệu chứng nặng có thể biểu hiện từ thời kỳ bào thai gây sảy thai, lưu thai hoặc tử vong trong năm đầu tiên. Một số trường hợp có thể có kéo dài tuổi thọ hơn, có kiểu hình đa dị tật như: bộ mặt bất thường, chậm phát triển, tim bẩm sinh, tay thừa ngón, dị tật hàm mặt, co giật. Nghiên cứu này báo cáo 1 trường hợp người bệnh mang trisomy 13 một phần với các biểu hiện lâm sàng: bộ mặt bất thường, khe hở vòm miệng, não úng thủy bẩm sinh, chậm phát triển tâm thần vận động. Người bệnh có kết quả phân tích NST là: 46,XX,+der(13)t(13;21)(q32;q21),-21mat, bất thường NST có nguồn gốc từ mẹ. Với kết quả phân tích NST này ngoài bất thường trisomy một phần NST 13 người bệnh còn có bất thường dạng monosomy 1 phần NST 21. Monosomy một phần NST 21 đoạn 21p13-q21 cũng là một bất thường NST hiếm gặp với triệu chứng thường gặp là chậm phát triển tâm thần ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Từ khóa: HC Patau, trisomy 13, trisomy một phần NST 13, monosomy 21 một phần.

GENETIC ALTERATIONS AND CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH PARTIAL TRISOMY OF CHROMOSOME 13: CASE REPORT

**Tran Thi Huyen, An Thuy Lan, Hoang Thi Thanh Moc, Dinh Thi Hong Nhung,
Tran Thi Nga, Le Thi Lieu, Ngo Thi Bich Ngoc, Nguyen Xuan Huy, Duong Thi Thu Thuy,
Hoang Tien Chung, Pham Quoc Tuan, Ngo Diem Ngoc**
Vietnam National Children's Hospital

Partial trisomy of chromosome 13 is a rare syndrome, manifested with diverse clinical symptoms such as neurological malformations, complex congenital heart defects, and craniofacial malformations. Severe symptoms can manifest from the fetal period causing miscarriage, stillbirth, or death in the first year. Some cases may have a longer life span, with multiple malformations such as: abnormal face, slow development, congenital heart disease, polydactyly, facial malformations, seizures. This study reports 1 case of a patient with partial trisomy 13 with clinical manifestations: abnormal face, cleft palate, congenital hydrocephalus, psychomotor retardation. The patient had the following chromosome analysis results: 46,XX,+der(13)t(13;21)(q32;q21),-21mat, the chromosomal abnormality originated from the mother. With this chromosome analysis result, in addition to the partial trisomy of chromosome 13, the patient also has a partial monosomy of chromosome 21. Partial monosomy of chromosome 21 at 21p13-q21 is also a rare chromosome abnormality with common symptoms of mild to moderate mental retardation.

Keywords: Patau syndrome, trisomy 13, partial trisomy 13, partial monosomy 21.

Nhận bài: 15-6-2024; Phản biện: 20-6-2024; Chấp nhận: 10-8-2024

Người chịu trách nhiệm: Trần Thị Huyền

Email: huyentt@nch.gov.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trisomy 13 là một bất thường hiếm gặp với tỷ lệ 1 trên 16.000 trẻ đẻ sống [1]. Patau mô tả lần đầu tiên vào năm 1960, với các dị tật bẩm sinh như bất thường của hệ thống thần kinh trung ương (chậm phát triển tâm thần, co giật, tật đầu nhỏ, não úng thủy), sút môi hoặc hở hàm ếch, thừa ngón tay hoặc chân. Tim bẩm sinh gặp trong 80% trường hợp mắc trisomy 13 [2]. Trisomy một phần NST 13 rất hiếm gặp với các kiểu hình lâm sàng tương tự như trisomy 13. Tỷ lệ sống của bệnh nhân trisomy một phần NST 13 có thể khác nhau nhưng hầu hết đều có dị tật ở nhiều cơ quan trong cơ thể. Trisomy một phần NST 13 thường do chuyển đoạn hoặc đảo đoạn cân bằng có nguồn gốc từ bố hoặc mẹ, rất hiếm trường hợp là đột biến mới phát sinh.

Monosomy 21 một phần là cũng là một bất thường di truyền hiếm gặp với biểu hiện kiểu hình không đồng nhất. Một số triệu chứng thường gặp như: bộ mặt bất thường, chậm phát triển tâm thần vận động, dị tật tim bẩm sinh, co giật. Bất thường monosomy 21 một phần thường xảy ra kèm theo cùng một lệch bội một phần NST khác, hậu quả của chuyển đoạn cân bằng NST ở bố hoặc mẹ [3],[4], rất hiếm các trường hợp được báo cáo mang trisomy 21 một phần đơn độc.

Nghiên cứu này báo cáo một trường hợp bệnh nhi nữ 2 tháng tuổi, được xác định có bất thường vật liệu di truyền trisomy một phần NST13 và monosomy một phần NST 21 bằng kỹ thuật xét nghiệm công thức NST và xác định gen bằng kỹ thuật FISH, các bất thường NST có nguồn gốc từ mẹ.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

2.1. Thông tin chung

Bệnh nhi nữ 2 tháng tuổi, trẻ là con đầu, bố 28 tuổi, mẹ 26 tuổi, bố mẹ kết hôn không cận huyết và chưa phát hiện tình trạng bệnh tật nào đặc biệt. Mẹ mang thai tự nhiên, siêu âm thai không phát hiện bất thường cấu trúc các hệ cơ quan, các xét nghiệm sàng lọc trước sinh nguy cơ thấp, phát hiện thai chậm tăng trưởng trong tử cung từ tuần thai 32. Trẻ được sinh thường ở tuần thai 37, cân nặng lúc sinh 1900g.

Lâm sàng: sau sinh trẻ mắc viêm phế quản phổi tái diễn nhiều lần (24 lần nhập viện/ 2,5 năm). Khi trẻ được 2 tháng tuổi, khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương được phát hiện các triệu chứng lâm sàng sau: bộ mặt bất thường với gốc mũi thấp, cánh mũi hẹp hai bên, tai thấp lùi ra sau, bất thường vành tai, cằm tụt, trán dô, hai mắt cách xa nhau (Hình 1). Các dị tật nặng: khe hở vòm miệng, não úng thủy bẩm sinh, dị tật tim bẩm sinh, teo cơ vùng chi trên chi dưới, 2 bàn tay vẹo trong và các ngón tay cong (trừ ngón cái 2 bên), chậm phát triển tâm thần vận động. Khi trẻ 13 tháng tuổi được nhập viện phẫu thuật dẫn lưu não thất - màng bụng, cân nặng 9kg, cao 80cm, chưa lẫy, hóng chuyện chậm, cử động kém, chậm phát triển tâm thần vận động. Khi trẻ 15 tháng tuổi được phẫu thuật khe hở vòm miệng toàn bộ.

Cận lâm sàng: siêu âm tim có dị tật tim bẩm sinh thông liên thất phần cơ, thông liên nhĩ lỗ thứ phát. MRI sọ não giãn toàn bộ hệ thống não thất và rộng các bể não.

Hiện trẻ 36 tháng, cân nặng 10kg, cao 85cm, chưa lẫy được, nói được từ đơn, vận động kém, không cầm nắm được.



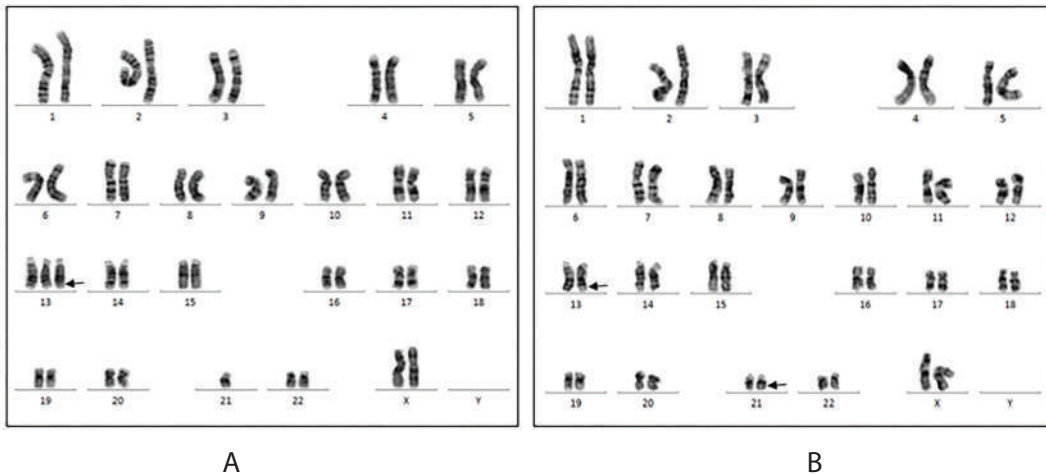
Hình 1. Người bệnh có gốc mũi thấp, cằm tụt, trán dô, 2 mắt cách xa nhau, bàn tay vẹo trong, teo cơ vùng chi trên chi dưới.

2.2. Xét nghiệm di truyền

2.2.1. Kết quả phân tích công thức NST

Bệnh nhân được lập công thức NST từ tế bào máu ngoại vi đã qua nuôi cấy với kỹ thuật nhuộm băng G. Phân tích 20 metaphase dưới kính hiển vi phát hiện thấy mỗi cụm NST gồm 46 NST, cặp NST giới tính XX của người nữ, phát hiện thêm 01 NST der(13) do chuyển đoạn giữa NST 13 tại vị trí 13q32 và NST 21 tại vị trí 21q21 và thiếu 01 NST 21. Do vậy

về tổng vật liệu di truyền người bệnh có trisomy 13 một phần từ 13p13 đến 13q31 và monosomy 21 một phần từ 21p13 đến 21q21 (Hình 2A). Gia đình người bệnh được tư vấn di truyền, chỉ định phân tích NST đồ của bố mẹ, kết quả NST đồ của bố là 46,XY và của mẹ là 46,XX,t(13;21)(q32;q21) (Hình 2B). Do vậy nguồn gốc các NST bất thường trên người bệnh được di truyền từ mẹ, kết quả NST đồ của người bệnh được kết luận là: 46,XX,+der(13)t(13;21)(q32;q21),-21mat.



Hình 2. Nhiễm sắc thể đồ.

A Người bệnh: 46,XX,+der(13)t(13;21)(q32;q21),-21mat. B Mẹ người bệnh: 46,XX,t(13;21)(q32;q21).

2.2.2. Kết quả xác định gen bằng kỹ thuật FISH

Để xác định vị trí chuyển đoạn giữa NST 13 và NST 21, người bệnh và mẹ người bệnh được thực hiện xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) trên tế bào máu ngoại vi đã qua nuôi cấy khi NST ở kỳ giữa (metaphase FISH). Kỹ thuật FISH sử dụng đầu dò "Aneu Vysion LSI 13 SG/21 SO DNA Probe" đánh dấu vào các vùng gen đặc hiệu trên NST số 13 và 21. Trên NST 13 đầu dò DNA tương ứng với gen RB1 (13q14), tín hiệu màu xanh; trên NST 21 đầu dò DNA tương ứng với locus D21S259, D21S341 và D21S342 (21q22.13-q22.2), tín hiệu màu đỏ. Kết quả trên người bình thường mỗi cụm NST có 2 cặp tín hiệu màu xanh của vùng NST 13q14 và 2 cặp tín hiệu màu đỏ của vùng NST 21q22.13-q22.2, các cặp tín hiệu trên các NST riêng biệt nhau.

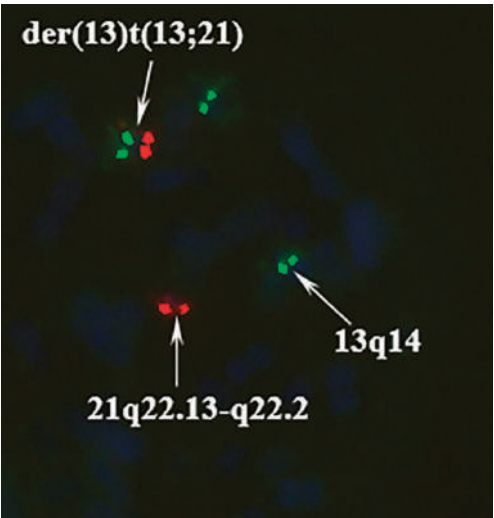
Kết quả FISH:

Người bệnh: ish der(13)t(13;21)(wcp21;RB1+,D21+;wcp13, RB1-,D21-)dmat

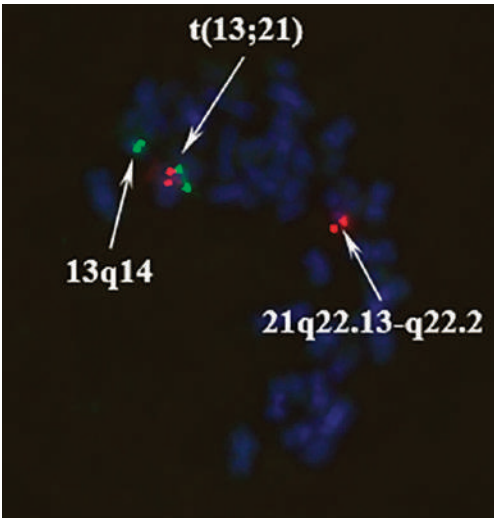
Mẹ người bệnh: ish t(13;21)(wcp21;RB1+,D21+;wcp13, RB1-,D21-)

- Kết quả FISH của người bệnh (Hình 3A):
 - + 01 NST der(13)t(13;21)(q32;q21): 1 cặp tín hiệu màu xanh và 1 cặp tín hiệu màu đỏ.
 - + 02 NST 13 bình thường: 2 cặp tín hiệu màu xanh.
 - + 01 NST 21 bình thường: 1 cặp tín hiệu màu đỏ.
- Kết quả FISH của mẹ người bệnh (Hình 3B):
 - + 01 chuyển đoạn cân bằng t(13;21)(q32;q21): 1 cặp tín hiệu màu xanh và 1 cặp tín hiệu màu đỏ.
 - + 01 NST 13 bình thường: 1 cặp tín hiệu màu xanh.
 - + 01 NST 21 bình thường: 1 cặp tín hiệu màu đỏ.

Kết quả xét nghiệm FISH phù hợp với kết quả NST đồ, khẳng định bệnh nhân có bất thường NST: trisomy 13 một phần từ 13p13 đến 13q31 và monosomy 21 một phần từ 21p13 đến 13q21 có nguồn gốc từ mẹ.



Hình 3A. Kết quả FISH của người bệnh



Hình 3B. Kết quả FISH của mẹ người bệnh

III. BÀN LUẬN

Bất thường NST dạng trisomy 13 là bất thường hiếm gặp, thường liên quan đến cân nặng lúc sinh thấp, bộ mặt bất thường và chậm phát triển biểu hiện ở hầu hết các trường hợp. Các đặc điểm đặc trưng bao gồm tật đầu nhỏ, có thể có tai thấp, tim bẩm sinh, tay thừa ngón, dị tật hàm mặt, co giật và tăng huyết sắc tố thai nhi [5].

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng trong các trường hợp trisomy một phần NST 13 đã được báo cáo [5],[6],[7]

Tác giả	Tuổi/giới tính	Thêm đoạn	Nguồn gốc	Đặc điểm lâm sàng
Trần Thị Huyền và cộng sự	2 tháng /nữ	13q31pter	Mẹ t(13;21) (q32;q21)	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển tâm thần vận động, tim bẩm sinh, não ứ thủy, khe hở vòm miệng, teo cơ chi trên và chi dưới.
Krygier <i>et al.</i> [2014]	12 tuổi /nữ	13q31.1qter	Chưa xác định	Bộ mặt bất thường, khó khăn trong học tập, nói kém, co giật, chậm phát triển nhẹ.
Atack <i>et al.</i> [2014]	12 tuổi /nam	13q31.1q32.3	Từ bố	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển.
Mathijssen <i>et al.</i> [2005]	2.5 tuổi /nam	13q21.31q31.1	Từ mẹ	Chậm phát triển, bất thường về răng, ăn uống khó khăn, co giật, lác, rối loạn hành vi.
Mehra <i>et al.</i> [2005]	7 tuổi /nam	13q13qter	Mẹ inv(13) (p12q31)	Bộ mặt bất thường, Chậm phát triển.
Allam Abuhamda <i>et al.</i> [2019]	7 tháng/nam	13q14qter	Bố der(8)t(8;13) (p23;q14)	Đầu nhỏ, bộ mặt bất thường, khe hở vòm miệng, thoát vị bẹn trái, thận ứ nước, tim bẩm sinh.
Kyung Chan Choi <i>et al.</i> [2002]	Thai nhi	13q21.3q34	Mẹ inv(13) (p13q21.3)	Đầu to, cổ ngắn, 1 lỗ mũi, không có nhãn cầu và tim bẩm sinh.
Williamson <i>et al.</i> [1980]	34 tuổi /nữ	13q22qter	Nghi ngờ bố có inv(13)(p11q22)	Tầm vóc thấp, chậm phát triển, sụp mi, hở hàm ếch và đa ngón.
Machado <i>et al.</i> [2010]	Sơ sinh/nữ	13q14qter	Đột biến mới	Bộ mặt bất thường, mất vận động.
Chen <i>et al.</i> [2005]	Thai nhi	13q14.1qter	Bố inv(13) (p12q14.1)	Chậm phát triển trong tử cung, dị dạng sọ mặt, thận ứ nước.

Tổng hợp các kết quả nghiên cứu bất thường NST trisomy 13 một phần trên y văn, đối chiếu và so sánh với ca bệnh trong nghiên cứu này (Bảng 1) thấy hầu hết các biến thể được di truyền từ bố mẹ mang chuyển đoạn cân bằng giữa NST 13 với NST khác hoặc có đảo đoạn quanh tâm NST 13, một số ít trường hợp là do đột biến mới phát sinh. Hiện tại, mối tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình trong trisomy một phần NST 13 vẫn chưa được thể hiện rõ ràng.

Biểu hiện kiểu hình của người bệnh phụ thuộc vào vùng NST bất thường. Trisomy 13q14qter với các đặc điểm lâm sàng khác nhau tương tự như trisomy 13. Các nghiên cứu trước đây đã xác định bất thường trisomy 13q13qter ở những bệnh nhân thiếu năng trí tuệ và dị dạng khuôn mặt do di truyền từ mẹ mang NST 13 đảo ngược quanh tâm. Trisomy 13 một phần 13q11q13 không có hầu hết các đặc điểm lâm sàng của trisomy 13; ngược lại, vùng 13q32qter là vùng chính gây ra các đặc điểm lâm sàng của trisomy 13 [6]. Trong nghiên cứu của Krygier và cộng sự [6] đã cho thấy trisomy 13q31.1qter ở một bệnh nhân có kiểu hình tương đối nhẹ gồm bộ mặt bất thường, khó khăn trong học tập, nói kém, co giật, chậm phát triển nhẹ. Do vậy giả thuyết cho thấy vùng gần tâm NST số 13 có vai trò quan trọng với kiểu hình của bệnh nhân mắc trisomy một phần NST 13.

Vùng NST 13p13q31 chứa hầu hết vật liệu di truyền của NST 13, có khoảng 448 gen và 4 vùng gen. Trong đó 35 gen đã có bằng chứng liên quan đến các bệnh lý di truyền người theo OMIM. Đối với thêm đoạn 13q31q32.3, GPC5 và GPC6 được xác định là các gen gây thừa ngón, trong khi một số nghiên cứu khác chứa gen này nhưng lại không có thừa ngón, do vậy chưa có kết luận thống nhất về độ thẩm và độ biểu hiện của các gen này. Vùng 13q22q31 biểu hiện kiểu hình khe hở môi và vòm miệng [6]. Người bệnh trong nghiên cứu này bao gồm vùng 13q22q31 có khe hở vòm miệng. Thêm đoạn 13q31.1qter đã được xác định ở những bệnh nhân bị co giật, do đó có ý kiến cho rằng vùng 13q xa có thể là nguyên nhân gây ra các cơn động kinh. Ngoài ra, u máu đã được báo cáo là có liên quan đến trisomy 13q32qter. Người bệnh trong nghiên cứu này không có thêm đoạn vùng 13q32qter nên không

có biểu hiện co giật cũng như u máu. Hiện tại, có rất ít báo cáo trường hợp mô tả những bệnh nhân thêm đoạn 13q có biểu hiện bất thường về đường tiêu hóa cho nên bất thường này có phải do trisomy một phần 13q hay không cần được khảo sát thêm [6].

Bảng 2. Phân tích các đặc điểm của bệnh nhân trisomy một phần NST 13 [5],[6],[7].

Triệu chứng	% (n=15)	Ca bệnh trong nghiên cứu
Bộ mặt bất thường	13 (86%)	+
Chậm phát triển	12 (80%)	+
Dị tật hàm mặt	5 (33%)	+
Co giật	5 (33%)	-
Tim bẩm sinh	4 (27%)	+
Thừa ngón	3 (20%)	-
Bất thường não	3 (20%)	+
Tai thấp	2 (13%)	+
Thận ứ nước	2 (13%)	-
Đầu nhỏ	1 (6%)	-

Trong nghiên cứu này, người bệnh mang trisomy một phần NST 13 với kích thước vùng thêm đoạn lớn 13q31pter có biểu hiện kiểu hình đa dị tật nặng: bộ mặt bất thường, chậm phát triển, dị tật hàm mặt, tim bẩm sinh, bất thường não và tai thấp. Chen và cộng sự đã báo cáo 1 trường hợp thêm đoạn 13q14.1qter chậm phát triển trong tử cung, dị dạng sọ mặt, thận ứ nước [8]. Những bệnh nhân có thêm đoạn nhỏ hơn vùng 13q31.1q32.3 có biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn như bộ mặt bất thường, chậm phát triển, hay bệnh nhân có thêm đoạn 13q21.31q31.1 trong nghiên cứu của Mathijssen và cộng sự có kiểu hình chậm phát triển, bất thường về răng, ăn uống khó khăn, co giật, lác, rối loạn hành vi [9]. Do vậy các ý văn đều đưa đến giả thuyết rằng biểu hiện kiểu hình phụ thuộc vào kích thước vùng lặp đoạn trên NST13, kích thước lặp đoạn lớn hơn có biểu hiện kiểu hình nặng nề hơn. Dựa theo những nghiên cứu đã được công bố, chúng tôi thống kê trên 15 trường hợp trisomy một phần 13q, trên 80% trường hợp trisomy một phần 13q có bộ mặt bất thường và chậm phát triển. 33% có dị tật hàm mặt và co giật, 27% có

dị tật tim bẩm sinh và các bất thường như thừa ngón, bất thường não, tai thấp, thận ứ nước hay đầu nhỏ có tần suất ít gặp hơn.

Trong nghiên cứu này, người bệnh còn có bất thường NST dạng monosomy 21 một phần từ 21p13 đến 21q21. Mất đoạn NST 21q11.2q21.3 chứa 17 gen, các gen này được báo cáo có thể liên quan đến tình trạng chậm phát triển trí tuệ từ mức độ nhẹ đến nặng [10]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Korenberg và cộng sự đã báo cáo 1 trường hợp bệnh nhân nam mất đoạn 21q11-q21.3 là đột biến mới phát sinh có phát triển trí tuệ bình thường, động kinh và những bất thường nhỏ khác kèm theo [10]. Trong báo cáo của Keiko Wakui và cộng sự mô tả bệnh nhân mất đoạn 21q11.2-q21.3 có nguồn gốc gia đình với người mẹ có kiểu hình bình thường, con đầu bị mất thích lực và chậm phát triển tâm thần trung bình và người con thứ hai chỉ có chậm phát triển tâm thần nhẹ [10]. Do vậy bất thường kiểu hình do mất đoạn trên NST 21 còn chưa được thống nhất, cần có nhiều nghiên cứu chuyên sâu hơn.

IV. KẾT LUẬN

Trisomy một phần NST 13 là một bất thường hiếm gặp, biểu hiện kiểu hình đa dạng, nặng nề. Nghiên cứu này trình bày một trường hợp người bệnh có trisomy một phần NST 13 với kích thước đoạn thêm vào lớn 13q32pter có các đặc điểm lâm sàng gồm bộ mặt bất thường, chậm phát triển tâm thần vận động, dị tật tim bẩm sinh, khe hở vòm miệng, não úng thủy. Các kỹ thuật xét nghiệm di truyền tế bào - phân tử được thực hiện có vai trò chẩn đoán xác định bệnh. Các kết quả xét nghiệm di truyền giúp các bác sĩ lâm sàng tiên lượng bệnh, có kế hoạch điều trị quản lý người bệnh, tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh cho gia đình người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thư Viện Y Học Quốc Gia - MedlinePlus: Trisomy 13.
2. **Boue J, Boue A, Lazou P.** Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975;12(1):11-26. <https://doi.org/10.1002/tera.1420120103>
3. **Lindstrand A, Malmgren H, Sahlén S et al.** Detailed molecular and clinical characterization of three patients with 21q deletions. *Clin Genet* 2010;77(2):145-154. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01289.x>
4. **Riegel M, Hargreaves P, Baumer A et al.** Unbalanced 18q/21q translocation in a patient previously reported as monosomy 21. *Eur J Med Genet* 2005;48(2):167-174. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.01.026>
5. **Choi KC, Shin HS, Park YE et al.** Partial Trisomy 13 (Patau Syndrome)- An Autopsy Report. *Journal of Pathology and Translational Medicine* 2002;36(5): 338-440.
6. **Zhuang J, Chen C, Zhang H et al.** Identification of partial trisomy 13q in two unrelated patients using single nucleotide polymorphism array and literature overview. *Zhuang et al. Mol Cytogenet* 2022;15(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00608-y>
7. **Abuhamda A, Elsous A, Sharif F.** Partial Trisomy of Chromosome 13 with a Novel Translocation (8;13) and Unique Clinical Presentation in a Palestinian Infant. *Case Reports in Medicine* 2019;2019(1):4561761. <https://doi.org/10.1155/2019/4561761>
8. **Chen CP, Lin SP, Lee CC et al.** Perinatal findings of partial trisomy 13q (13q14.1->qter) resulting from paternal pericentric inversion of chromosome 13. *Prenat Diagn* 2005;25(6):527-528. <https://doi.org/10.1002/pd.1177>
9. **Mathijssen IB, Hoovers JM, Mul AN et al.** Array comparative genomic hybridization analysis of a familial duplication of chromosome 13q: a recognizable syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;136(1):76-80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30758>
10. **Wakui K, Toyoda A, Kubota T et al.** Familial 14-Mb deletion at 21q11.2-q21.3 and variable phenotypic expression. *J Hum Genet* 2002;47(10):511-516. <https://doi.org/10.1007/s100380200076>