

**BÁO CÁO CA BỆNH BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ HIẾM GẶP:
MẤT ĐOẠN MỘT PHẦN NHIỄM SẮC THỂ 21q**

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

TÓM TẮT

Mất đoạn một phần cánh dài nhiễm sắc thể 21 (21q) là một bất thường nhiễm sắc thể hiếm gặp với các biểu hiện kiểu hình rất khác nhau tùy thuộc vào vị trí và kích thước của đoạn mất. Các đặc điểm lâm sàng thường gặp bao gồm: bộ mặt bất thường, đầu nhỏ, dị tật tim, co giật, chậm phát triển tâm thần vận động và thiếu năng trí tuệ từ nhẹ đến nặng.... Nghiên cứu này báo cáo một trường hợp người bệnh nam 5 ngày tuổi nhập viện vì suy hô hấp, dị tật tim bẩm sinh, giảm trương lực cơ, bộ mặt bất thường. Người bệnh được thực hiện các kỹ thuật xét nghiệm di truyền tế bào tại Bệnh viện Nhi Trung ương với kết quả công thức nhiễm sắc thể và kết quả kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH): 46,XY,del(21)(q22.2).ish del(21)(D21S259/D21S341/D21S342-).

Từ khóa: Nhiễm sắc thể 21, mất đoạn nhiễm sắc thể 21q, 21q22.

**RARE CHROMOSOME ABNORMALITY CASE REPORT:
PARTIAL DELETION OF CHROMOSOME 21Q**

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

Summary: Partial deletion of the long arm of chromosome 21 (21q) is a rare chromosomal abnormality with highly variable phenotypic manifestations depending on the location and size of the deletion. Common clinical features include: facial abnormalities, microcephaly, heart defects, seizures, psychomotor retardation and mild to severe intellectual disability.... This study reports a case of a 5-day-old male patient was hospitalized because of respiratory failure, congenital heart defects, decreased muscle tone, and facial abnormalities. The patient had cytogenetic testing techniques performed at the National Children's Hospital with results of chromosome formula and results of fluorescence in situ hybridization (FISH): 46,XY,del(21)(q22.2).ish del(21)(D21S259/D21S341/D21S342-).

Keywords: Chromosome 21, deletion of chromosomes 21q, 21q22.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất đoạn một phần nhiễm sắc thể 21q (ICD-10: Q93.0) là một bất thường di truyền hiếm gặp (<1/1.000.000) với các đặc điểm kiểu hình rất khác nhau, tùy thuộc vào kích thước và vị

trí của đoạn mất [1]. Theo các y văn đã báo cáo, vị trí điểm đứt gãy rất đa dạng, chưa ghi nhận các ca bệnh có vị trí đứt gãy trùng lặp [2],[3]. Ba vùng mất đoạn riêng biệt đã được đề xuất: vùng 1 có kích thước đoạn mất khoảng 31,2 Mb

Nhận bài: 10-6-2024; Phản biện: 15-7-2024; Chấp nhận: 15-8-2024
Người chịu trách nhiệm: Ngô Thị Bích Ngọc
Email: ngobichngoc@nch.gov.vn
Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

(21q11.2-q22.11; chứa 50 gen), vùng 2 (31,2-36Mb; 21q22.11-q22.12; chứa 80 gen) và vùng 3 (36-37,5Mb; 21q22.12-q22.3; chứa hơn 130 gen) [3]. Các đặc điểm lâm sàng thường gặp của mất đoạn 21q bao gồm: chậm phát triển, thiếu năng trí tuệ, đầu nhỏ, tai lớn xoay ra sau, môi mỏng khóe miệng trễ xuống, dị tật não, co giật, động kinh, dị tật tim ... [1],[2],[3],[4],[5].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo một trường hợp người bệnh mất đoạn nhiễm sắc thể (NST) số 21 tại vị trí 21q22.2 đã được chẩn đoán xác định bằng kỹ thuật lập công thức nhiễm sắc thể từ tế bào máu ngoại vi và kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescence in situ hybridization -FISH) tại Khoa Di truyền và Sinh học Phân tử - Bệnh viện Nhi Trung ương.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

2.1. Thông tin chung về lâm sàng và cận lâm sàng

Người bệnh nam 5 ngày tuổi vào viện trong tình trạng suy hô hấp cấp, phổi thông khí kém. Trẻ li bì, phản xạ kém. Tiểu cầu giảm: 77-100.103 G/L. Về tiền sử sản khoa: người bệnh là con đầu, đẻ mổ, tuổi thai 36 tuần, cân nặng 1800gr. Trong quá trình mang thai, siêu âm thai định kỳ không phát hiện bất thường hình thái, tuy nhiên thai có tình trạng chậm phát triển trong tử cung từ tuần 34. Sàng lọc NIPT cho 4 cặp NST 13; 18; 21; XY nguy cơ thấp. Tiền sử gia đình: bố mẹ kết hôn không cận huyết, kiểu hình bình thường, khỏe mạnh. Mẹ người bệnh có tiền sử sản khoa bình thường.

Về lâm sàng: người bệnh được khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương phát hiện các đặc điểm: bộ mặt bất thường, tai lớn xoay ra sau, cằm tụt, đục giác mạc, môi mỏng khóe miệng trễ xuống ...

Về cận lâm sàng: người bệnh được chỉ định các xét nghiệm để khảo sát bất thường các hệ cơ quan. Siêu âm ổ bụng thấy hình ảnh thoát vị bẹn hai bên, đường kính cổ lỗ thoát vị bên trái ~ 20mm, đường kính cổ lỗ thoát vị bên phải ~ 9mm, tràn dịch màng tinh hoàn hai bên. Siêu âm tim cho kết quả cấu trúc tim bình thường, còn ống động mạch và theo dõi bệnh cơ tim phì đại. Siêu âm thóp có hình ảnh xuất huyết dưới màng não thất bên hai bên.



Hình 1. Đặc điểm bộ mặt bất thường của người bệnh

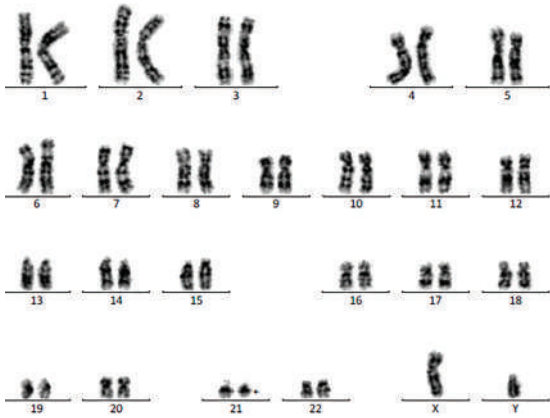
Người bệnh hiện 9 tháng tuổi, chiều cao 56cm, cân nặng 4kg được theo dõi, quản lý điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương với các đặc điểm lâm sàng: chậm phát triển thể chất, chậm phát triển tâm thần vận động, tay cầm nắm kém, chưa ngồi được, bộ mặt bất thường, thính giác kém, đục giác mạc, táo bón, động kinh, mềm sụn thanh quản, hẹp khí quản và theo dõi bệnh cơ tim phì đại. Người bệnh vào viện điều trị nhiều lần do tình trạng viêm phổi.

2.2. Xét nghiệm di truyền tế bào

2.2.1. Lập công thức nhiễm sắc thể từ tế bào máu ngoại vi

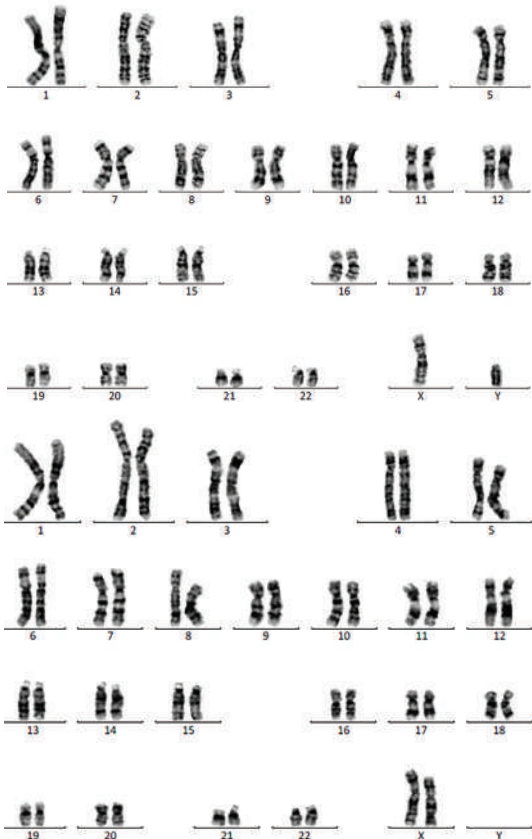
Mẫu máu ngoại vi được nuôi cấy trong môi trường RPMI (Gibco), bổ sung Phytohemagglutinin (PHA - Sigma) nhằm kích thích sự phát triển của tế bào Lympho T, với điều kiện 37°C, 5% CO₂ trong 72 giờ. Tế bào sau nuôi cấy được nhuộm trương bằng dung dịch KCL, cố định bằng dung dịch Carnoy (1 acid acetic: 3 methanol). NST được nhuộm bằng Giemsa (Merk) và được phân tích 20 tế bào NST dưới kính hiển vi. Nhiễm sắc thể được bọc lộ ở kỳ giữa, đủ để phân tích các bất thường về số lượng và cấu trúc NST.

Công thức NST của người bệnh: 46,XY,del(21)(q22.2). Trên các tế bào đã phân tích, mỗi cụm nhiễm sắc thể có 46 NST, trong đó có 22 cặp NST thường, 01 cặp NST giới XY của người nam. Ngoài ra, phát hiện bất thường 01 NST số 21 dạng mất đoạn cánh dài tại vị trí q22.2 (Hình 2).



Hình 2. Kết quả nhuộm sắc thể đồ từ tế bào máu ngoại vi của người bệnh

Mũi tên đen chỉ NST số 21 mất đoạn cánh dài tại vị trí q22.2. Bố mẹ người bệnh được xét nghiệm lập công thức NST. Kết quả Karyotype của bố và mẹ người bệnh lần lượt là 46,XY và 46,XX. Cả hai bố mẹ người bệnh đều có công thức NST của người nam và người nữ bình thường (hình 3).

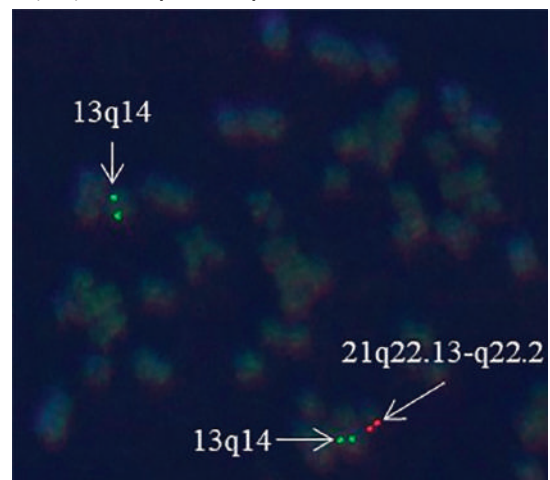


Hình 3. Kết quả nhuộm sắc thể của bố người bệnh (trên) và mẹ người bệnh (dưới)

2.2.2. Kỹ thuật FISH (Fluorescence in situ hybridization - lai huỳnh quang tại chỗ)

Là kỹ thuật di truyền dựa trên phân tích các tín hiệu huỳnh quang của các vùng NST, các gen, tổ hợp gen đặc hiệu trong một tế bào. So sánh số lượng tín hiệu, màu sắc tín hiệu với tín hiệu trên tế bào bình thường theo quy định của hãng sản xuất các đầu dò. Từ đó đánh giá được bất thường số lượng NST dạng: đa bội, thiếu bội, lệch bội và các bất thường cấu trúc NST: mất đoạn, lặp đoạn, chuyển đoạn, khuếch đại. Trong nghiên cứu này sử dụng đầu dò "AneuVysion 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, thực hiện trên tế bào máu ngoại vi đã qua nuôi cấy khi NST ở kỳ giữa (metaphase FISH). 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 xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) của người bệnh: 46,XY,del(21)(q22.2).ish del(21)(D21S259/D21S341/D21S342-). Phân tích 10 cụm NST phát hiện thấy có 02 cặp tín hiệu vùng gen 13q14 (màu xanh) và 01 cặp tín hiệu vùng gen 21q22.13-q22.2 (màu đỏ). Vì vậy, kết quả này xác định người bệnh có mất đoạn NST 21 tại vị trí 21q22.13-q22.2 (hình 4).



Hình 4. Kết quả kỹ thuật FISH của người bệnh

III. BÀN LUẬN

Nhiễm sắc thể 21 chiếm khoảng 1,7% vật liệu di truyền bộ gen của người, là nhiễm sắc thể có kích thước nhỏ nhất, chứa 200-400 gen. Mất đoạn một phần nhiễm sắc thể 21q là một tình trạng di truyền hiếm gặp và có khoảng 50 trường hợp được báo cáo cho đến nay với các triệu chứng lâm sàng khác nhau từ nhẹ đến nghiêm trọng liên quan đến các mức độ mất đoạn khác nhau ở các vị trí khác nhau trên nhiễm sắc thể 21q22 [1]. Người bệnh trong nghiên cứu này được khẳng định mất đoạn tại vị trí 21q22.13-q22.2 bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ. Theo cơ sở dữ liệu của NCBI (National Center for Biotechnology Information) và Ensembl vùng gen 21q22.13-q22.2 chứa 27 gen (15 gen mã hóa protein, 3 gen không mã hóa protein, 4 gen giả và 5 gen chưa xác định chức năng).

Bảng 1. Một số gen đã biết rõ chức năng trong vùng 21q22.13-q22.2

Tên gen	Tính năng	OMIM
HLCS	Mã hóa enzyme holocarboxylase synthetase	609018
DSCR6	Vùng gen quan trọng 6 của hội chứng Down	609892
DSCR9	Vùng gen quan trọng 9 của hội chứng Down	-
PIGP	Mã hóa tiểu đơn vị P của phosphatidylinositol N -acetylglucosaminyl-transferase	605938
605938	Mã hóa tiểu đơn vị P của phosphatidylinositol N -acetylglucosaminyl-transferase	602259
TTC3	Mã hóa protein tetratricopeptide lặp lại miền 3	-
DSCR8	Vùng gen quan trọng 8 của hội chứng Down	605298
DSCR3	Vùng gen quan trọng 3 của hội chứng Down	600855
DYRK1A	Kinase 1A được điều hòa bởi tyrosine-(Y)-phosphoryl hóa đặc hiệu kép	604829
DSCR4	Vùng gen quan trọng 4 của hội chứng Down	-
DSCR10	Vùng gen quan trọng 10 của hội chứng Down	600877

Tên gen	Tính năng	OMIM
KCNJ6	Mã hóa kênh kali chỉnh lưu hướng vào được kích hoạt bởi protein G 2	602106
600877	Mã hóa kênh kali chỉnh lưu hướng vào được kích hoạt bởi protein G 2	-
KCNJ15	Mã hóa kênh kali chỉnh lưu hướng vào nhạy cảm với ATP 15	605296
BRWD1	Mã hóa bromodomain và protein lặp lại WD 1	164740
PSMG1	Mã hóa protein lắp ráp chaperone proteasome 1	165080
ETS2	Mã hóa protein C-ets-2	164740
ERG	Mã hóa protein điều hòa phiên mã ERG	165080

Gen DYRK1A mã hóa kinase 1A được điều hòa bởi phosphoryl hóa tyrosine có tính đặc hiệu kép, một loại protein được bảo tồn cao đóng vai trò thiết yếu trong sự phát triển của hệ thần kinh trung ương. Protein này là chất điều hòa sự phát triển và chức năng của não, bao gồm sự hình thành tế bào thần kinh, sự tăng sinh và biệt hóa tế bào thần kinh, sự truyền synap và sự thoái hóa thần kinh. Gen DYRK1A nằm trong vùng 21q22.13, đóng vai trò quan trọng trong các biến đổi não ở cả bệnh nhân trisomy và monosomy 21 [5]. Người bệnh trong nghiên cứu có đoạn mất tại 21q22.13-q22.2, có biểu hiện bất thường thần kinh, chậm phát triển tâm thần vận động, động kinh và thai chậm tăng trưởng trong tử cung. Moller cùng cộng sự năm 2008 đã báo cáo hai ca bệnh có chuyển đoạn NST 21 với một NST khác làm mất gen DYRK1A và ông cũng đưa ra giả thuyết rằng việc mất hoặc thiếu hụt gen DYRK1A chính là nguyên nhân gây các đặc điểm lâm sàng như chứng đầu nhỏ, chậm phát triển trong tử cung, gặp các vấn đề khó khăn trong ăn uống, chậm phát triển và co giật [5]. Bên cạnh DYRK1A, còn 14 gen mã hóa protein và 3 gen không mã hóa protein, mỗi gen góp phần gây nên các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân. Trong số các gen có chức năng đã biết, TTC3 và KCNJ6 cũng là những gen đóng vai trò quan trọng. Gen TTC3 có liên quan đến sự biệt hóa tế bào thần kinh và đặc biệt là trong việc điều hòa các nơ-ron thần kinh. Việc mất hoặc thiếu hụt gen TTC3 liên quan đến các vấn đề về nhận thức và sự phát triển của não

[5]. Gen KCNJ6, còn được gọi là GIRK2, được biểu hiện trong não và tế bào β của tuyến tụy. Theo nghiên cứu của Pravetoni M và cộng sự (2008) thí nghiệm trên chuột Weaver mang đồng hợp tử đột biến sai nghĩa gen GIRK2 gây ra thoái hóa tiểu não và thay đổi hành vi [5]. Ngoài ra, chuột Weaver đồng hợp tử có hoạt độ hormon IGF1 giảm và đáp ứng với điều trị bằng hormon GH [5]. Biểu hiện chậm phát triển sau sinh trên người

bệnh có thể được giải thích một phần là do thiếu hormon GH và IGF1, như đã thấy ở chuột Weaver đột biến.

Để phân tích các đặc điểm lâm sàng liên quan đến mất đoạn NST 21q22, chúng tôi tổng hợp thông tin các ca bệnh đã báo cáo trên y văn có đoạn mất tương đồng vị trí 21q22.13- q22.2 trên các cơ sở dữ liệu PubMed, Decipher và Ensembl như trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng các trường hợp mất đoạn 21q22 đã được báo cáo

Tác giả	Giới tính	Mất đoạn	Nguồn gốc	Đặc điểm lâm sàng
Ngô Thị Bích Ngọc và cộng sự	Nam	del(21)(q22.2)	Đột biến mới	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển thể chất, tâm thần vận động, còn ống động mạch, bệnh cơ tim phì đại, xuất huyết dưới màng não thất hai bên, động kinh, đục giác mạc.
Yao và cộng sự 2006 [4]	Nam	del(21)(q22.1)	Không có thông tin	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển thể chất và trí tuệ, động kinh, loạn sản vỏ não.
R.Oegema 2010 (Bệnh nhân 1) [5]	Nam	del(21)(q22.13-q22.2) khảm	Đột biến mới	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển trí tuệ nghiêm trọng, tinh hoàn ẩn, thông liên thất.
R.Oegema 2010 (Bệnh nhân 2) [5]	Nữ	del(21)(q22.12-q22.2)	Đột biến mới	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển tâm thần nặng, đục giác mạc một bên, teo não
Fujita và cộng sự 2010 [6]	Nam	del(21)(q22.12-q22.2)	Không có thông tin	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển trong tử cung, lỗ tiểu thấp, đục giác mạc
Angelo Valetto 2012 [7]	Nam	del(21)(q22.13-q22.3)	Không có thông tin	Chậm phát triển, bộ mặt bất thường, thiếu sản thể chai và tuyến yên, siêu âm tim bình thường
Hussein và cộng sự 2015 [8]	Nam	del(21)(q22.13-q22.3)	Mẹ	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển, lỗ tiểu thấp, thông liên thất, bệnh não toàn thể.
Danhong Lin và cộng sự 2021 [9]	Nam	del(21)(q22.3)	Đột biến mới	Bộ mặt bất thường, chậm phát triển trí tuệ, loạn sản tuyến yên, tinh hoàn ẩn, mắt loạn thị và cận thị, siêu âm tim bình thường.

Hầu hết các ca bệnh mất đoạn một phần 21q là dạng đột biến mới (de novo) không có tính chất gia đình, chỉ có một người bệnh theo báo cáo của Hussein và cộng sự 2015 có nguồn gốc từ mẹ. Các ca bệnh báo cáo trên có nhiều đặc điểm lâm sàng khá đồng nhất như tình trạng chậm phát triển, chậm phát triển trí tuệ, động kinh, bất thường ở não và các đặc điểm bất thường khuôn mặt. Tuy nhiên, mức độ bệnh từ nhẹ đến nặng ngay cả ở những bệnh nhân có cùng vị trí đoạn mất. Vì vậy, việc so sánh kiểu hình giữa các bệnh nhân mất đoạn 21q khó khăn do vị trí mất đoạn khác nhau hoặc mất đoạn một phần 21q có thể kết hợp với

các bất thường khác như nhiễm sắc thể vòng, chuyển đoạn hoặc nhân đoạn liên quan đến các nhiễm sắc thể khác [2],[3],[10]. Do vậy, việc ứng dụng các kỹ thuật xét nghiệm di truyền có độ phân giải cao hơn như sử dụng phép lai so sánh hệ gen (Microarray Comparative Genomic Hybridization- aCGH) giúp phát hiện chính xác vị trí và kích thước vùng bị mất. Mỗi liên hệ giữa kiểu gen và kiểu hình đòi hỏi phải nghiên cứu thêm đồng thời cần nghiên cứu cơ chế phân tử để làm rõ tác động của việc mất đoạn 21q.

Các kỹ thuật xét nghiệm di truyền có thể sử dụng để chẩn đoán mất đoạn 21q bao gồm:

Bảng 3. Các xét nghiệm di truyền dùng để xác định mất đoạn NST 21q

Tên kỹ thuật	Độ phân giải	Ứng dụng
Lập công thức nhiễm sắc thể (Karyotype)	> 10 Mb	- Lệnh bội, mất và thêm đoạn lớn; trao đổi đoạn; chuyển đoạn cân bằng
Lai huỳnh quang tại chỗ (FISH)	>20 kb	- Mất/thêm đoạn lớn và nhỏ; trao đổi đoạn; thay đổi về số lượng NST 1-2 gen/vùng gen liên quan hiện diện trong vùng mẫu dò FISH
Lai so sánh hệ gen (Microarray Comparative Genomic Hybridization- aCGH)	Tùy thuộc vào đầu dò	- Phát hiện bất thường di truyền dạng không cân bằng - Phân tích toàn bộ bộ gen
Khuếch đại đa đầu dò (Multiplex Ligation dependent Probe Amplification- MLPA)	0,001 kb (1 bp)	- Phát hiện các đột biến thêm đoạn/mất đoạn/đột biến điểm đã biết trên một/một số gen quan tâm

Tư vấn di truyền

Mặc dù mất đoạn NST 21q hầu hết là các đột biến mới phát sinh, không có tính chất di truyền trong gia đình, tuy nhiên đã có những báo cáo các phả hệ gia đình có bố hay mẹ mang mất đoạn NST 21q không có biểu hiện kiểu hình hoặc biểu hiện nhẹ, kín đáo [11]. Do vậy, đối với các gia đình có tiền sử sinh con mang mất đoạn NST 21q cần được chỉ định các xét nghiệm di truyền để xác định nguồn gốc bất thường NST. Các kỹ thuật được sử dụng như: phân tích NST, kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) hoặc kỹ thuật lai so sánh hệ gen (array-CGH). Nếu bố hoặc mẹ có mang mất đoạn NST 21q hay có mang bất thường NST dạng chuyển đoạn cân bằng, gia đình cần được tư vấn di truyền và chỉ định chẩn đoán trước sinh cho những lần sinh sau.

IV. KẾT LUẬN

Mất đoạn NST 21q là một dạng bất thường di truyền hiếm gặp với biểu hiện lâm sàng đa dạng, không nhất quán, biểu hiện kiểu hình phụ thuộc vào vị trí điểm đứt gãy và kích thước đoạn mất. Nghiên cứu này báo cáo 1 trường hợp người bệnh có mất đoạn NST 21q với các biểu hiện: bộ mặt bất thường, chậm phát triển tâm thần vận động, đục giác mạc, mềm sụn thanh quản, hẹp khí quản, thoát vị bẹn, động kinh. Áp dụng các kỹ thuật di truyền tế bào - phân tử có vai trò chẩn đoán xác định bệnh. Kết quả xét nghiệm di truyền giúp các nhà lâm sàng định hướng chẩn đoán, xác định kế hoạch điều trị, quản lý người bệnh đồng thời tư vấn di truyền cho gia đình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Roberson ED, Wohler ES, Hoover-Fong JE .** Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2011;19(2):235–238. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.150>
2. **Su M, Benke PJ, Bademci G et al.** Monosomy chromosome 21 compensated by 21q22.11q22.3 duplication in a case with small size and minor anomalies. *Mol Cytogenet* 2018;11:43. <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0390-4>
3. **Lyle R, Bena F, Gagos S et al.** Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 2009;17(4):454–466. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.214>
4. **Yao G, Chen XN, Flores-Sarnat L et al.** Deletion of chromosome 21 disturbs human brain morphogenesis. *Genet Med* 2006;(1):1-7. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000195892.60506.3f>
5. **Oegema R, de Klein A, Verkerk AJ et al.** Distinctive phenotypic abnormalities associated with submicroscopic 21q22 deletion including DYRK1A. *Mol Syndromol* 2010;1(3):113–120. <https://doi.org/10.1159/000320113>
6. **Fujita H, Torii C, Kosaki R et al.** Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A(4):950–953. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33228>

7. **Valetto A, Orsini A, Bertini V *et al.*** Molecular cytogenetic characterization of an interstitial deletion of chromosome 21 (21q22.13q22.3) in a patient with dysmorphic features, intellectual disability and severe generalized epilepsy. *Eur J Med Genet* 2012;55(5):362–366. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.03.011>
8. **Hussein IR.** Case report: Interstitial Deletion 21q22.13-Q22.3 in a Male Patient with Developmental Delay, Holoprosencephaly, Dysmorphic Features, and Multiple Congenital Anomalies. *J Mol Biomark Diagn* 2015;6:2. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9929.1000222>
9. **Lin D, Fang T, Lin L *et al.*** A de novo pure 21q22.3 deletion in a 9-year-old boy with buried penis: a case report and literature review. *Transl Pediatr* 2021;10(10):2621–2629. <https://doi.org/10.21037/tp-21-377>
10. **Jespersgaard C, Damgaard IN, Cornelius N *et al.*** Proximal 21q deletion as a result of a de novo unbalanced t(12;21) translocation in a patient with dysmorphic features, hepatomegaly, thick myocardium and delayed psychomotor development. *Mol Cytogenet* 2016;9:11. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0220-5>
11. **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>