

BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ SỐ 4 DẠNG VÒNG: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU

An Thuỳ Lan[✉], Trần Thị Nga, Lê Thị Liễu, Hoàng Tiến Chung
Đỗ Tiến Sơn, Ngô Diễm Ngọc

Bệnh viện Nhi Trung ương

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể số 4 dạng vòng là một bất thường nhiễm sắc thể hiếm gặp, gây mất vật liệu di truyền vị trí tận cùng cánh ngắn và cánh dài. Biểu hiện kiểu hình của người bệnh đa dạng phụ thuộc vào phần vật liệu di truyền bị mất, tỷ lệ dòng tế bào bất thường, tính ổn định của nhiễm sắc thể vòng, phân chia tế bào ở kì nguyên phân hoặc các bất thường nhiễm sắc thể kết hợp khác. Mục tiêu phân tích các biểu hiện kiểu hình và bất thường di truyền của các ca bệnh hiếm gặp. Nghiên cứu này báo cáo một trường hợp người bệnh nam 19 tháng tuổi, bộ mặt bất thường, chậm tăng cân, chậm phát triển tâm thần vận động. Kết luận: Sử dụng các xét nghiệm di truyền xác định người bệnh có bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể số 4 dạng vòng thể khảm: 46,XY,r(4)(p16q35)[40]/46,XY,dic r(4)(p16q35)[5]/91,XXYY,dic r(4)(p16q35)[4]/45,XY,-4[3] và có mất vật liệu di truyền ở tận cùng cánh ngắn và cánh dài nhiễm sắc thể số 4.

Từ khoá: Nhiễm sắc thể 4 dạng vòng, mất đoạn nhiễm sắc thể, phân bào.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bất thường nhiễm sắc thể (NST) dạng vòng là dạng bất thường cấu trúc NST hiếm gặp nhất, do sự đứt gãy và tiếp nối ở hai đầu tận cùng NST tạo thành NST dạng vòng.^{1,2} Bất thường cấu trúc NST dạng vòng xảy ra ở tất cả các NST, tỷ lệ xảy ra trên các NST tâm đầu (NST 13, 14, 15, 21, 22) là nhiều nhất chiếm 50%. Đa số các trường hợp bất thường NST dạng vòng là các đột biến mới, không có tính chất di truyền.¹

Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng liên quan đến NST 4 dạng vòng:

Giai đoạn trẻ sơ sinh: cân nặng lúc sinh thấp, ăn uống khó khăn, chậm tăng cân, dị tật sọ mặt, dị tật tim bẩm sinh. Giai đoạn trẻ nhỏ: chậm phát triển trí tuệ, chậm phát triển thể chất, rối loạn hành vi, chậm phát triển ngôn ngữ. Dị

tật sọ mặt: đầu nhỏ, mũi rộng, cằm nhỏ, dị dạng tai. Một số đặc điểm ít gặp: hở hàm dưới (vòm miệng không khép hoàn toàn), sụp mí. Một số dị tật ít gặp: dị tật bàn ngón tay, nếp gấp lòng bàn tay bất thường, lỗ tiểu lệch thấp, thiếu sản hoặc bất sản thận.²

Cơ chế bệnh sinh của bất thường cấu trúc NST 4 dạng vòng:

Đa số các trường hợp NST 4 dạng vòng có mất vật liệu di truyền tại hai đầu tận cùng NST và tiếp nối đầu tận cùng cánh dài và cánh ngắn NST tạo thành NST dạng vòng.³ Biểu hiện kiểu hình của NST 4 dạng vòng thường liên quan đến hội chứng mất đoạn NST 4p16 trong hội chứng Wolf- Hirschhorn. Bất thường NST 4 dạng vòng có thể tồn tại ở dạng khảm với dòng tế bào bình thường hoặc các bất thường khác.⁴ Cơ chế hình thành NST vòng do sự đứt gãy và tiếp nối hai đầu tận cùng của NST thông qua các cơ chế di truyền tế bào sau⁵: đứt gãy ở một hoặc cả hai đầu tận cùng NST sau đó có sự tiếp nối hai đầu tận cùng

Tác giả liên hệ: An Thuỳ Lan

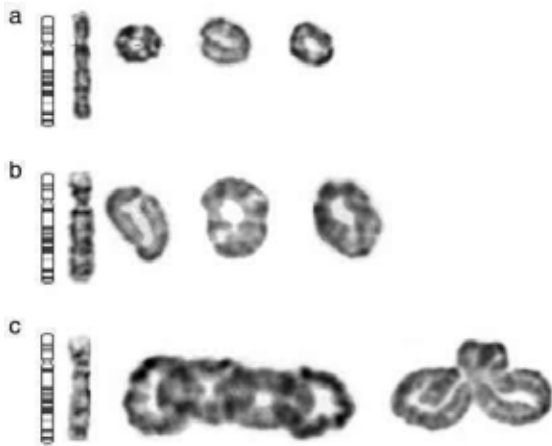
Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: anthuylan@gmail.com

Ngày nhận: 05/05/2025

Ngày được chấp nhận: 22/05/2025

này, tái sắp xếp dạng đảo đoạn, lặp đoạn, mất đoạn, hậu quả gây mất hoặc thêm vật liệu di truyền dẫn đến biểu hiện kiểu hình; hoặc sự tạo thành NST dạng vòng mà không mất hoặc thêm vật liệu di truyền do điểm đứt gãy và tiếp nối ở vị trí subtelomere hoặc telomere, thường không có biểu hiện kiểu hình.⁶



Hình 1. các dạng bất thường NST dạng vòng. a: NST dạng vòng một tâm (monocentric), b: NST vòng hai tâm (dicentric ring), c: NST vòng lồng vào nhau (interlocked ring)¹

Tần suất:

Hội chứng bất thường NST 4 dạng vòng là một bất thường NST hiếm gặp với khoảng 40 trường hợp được báo cáo trên y văn. Tỷ lệ người bệnh nam, nữ không có sự khác biệt.⁷

Các kỹ thuật xét nghiệm di truyền sử dụng để chẩn đoán NST 4 dạng vòng:

Mẫu bệnh phẩm: chẩn đoán trước sinh: tế bào ối, gai rau; chẩn đoán sau sinh: tế bào máu ngoại vi. Các kỹ thuật xét nghiệm di truyền:

phân tích NST đồ; lai huỳnh quang tại chỗ FISH (Fluorescence In Situ Hybridization); phân tích NST với kỹ thuật lai so sánh hệ gen có độ phân giải cao (array CGH).

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Thông tin chung về lâm sàng và cận lâm sàng

Người bệnh là trẻ nam, 19 tháng tuổi, đến khám bệnh do có quá trình bệnh lý diễn biến từ sau sinh với các đặc điểm nổi trội gồm cân nặng lúc sinh thấp, chậm tăng cân, chậm phát triển tâm thần vận động. Tiền sử: trẻ là con lần 1, đẻ mổ thai 37 tuần, cân nặng lúc sinh 1,3kg, chu vi vòng đầu 37cm, phát hiện thai chậm tăng trưởng trong tử cung từ tuần 30, không được làm xét nghiệm sàng lọc và chẩn đoán trước sinh. Bố 29 tuổi, mẹ 25 tuổi khoẻ mạnh, kết hôn không cận huyết, không có tiền sử sảy thai lưu thai, tiền sử gia đình chưa phát hiện có bệnh lý nào đặc biệt. Đặc điểm lâm sàng: hiện trẻ 19 tháng thể trạng suy dinh dưỡng thể gầy còm, cân nặng 5,5kg dưới độ lệch chuẩn - 4,3 SD; chiều cao 65cm dưới độ lệch chuẩn - 4,9 SD; đầu nhỏ, chu vi vòng đầu 37,5cm dưới độ lệch chuẩn -6,7 SD; chậm phát triển tâm thần vận động; bộ mặt bất thường (đầu nhỏ, môi dưới khép không kín, cằm nhỏ, tai thấp); động kinh. Trẻ mới biết đi lúc 18 tháng, hiện chỉ nói được từ đơn. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác: MRI sọ não phát hiện tín hiệu hình ảnh các ổ tổn thương bất thường rải rác chất trắng dưới vỏ bán cầu đại não hai bên, tụ dịch các thông bào chũm hai bên. Siêu âm ổ bụng, siêu âm thóp, siêu âm tim chưa phát hiện bất thường.



Hình 2. Đặc điểm bộ mặt bất thường đầu nhỏ, môi dưới trễ, miệng không khép hoàn toàn, cằm nhỏ, tai thấp

Xét nghiệm di truyền

Tế bào máu ngoại vi của người bệnh được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy hoàn chỉnh với sự có mặt của chất kích thích tế bào Lympho T chuyển dạng thành lymphoblast có khả năng phân chia. Sau khi nuôi cấy 72h, tế bào được dừng phân bào và thu hoạch ở kỳ giữa. Khi đó các NST sẽ co xoắn tối đa, đây là giai đoạn tối ưu nhất để quan sát hình thái NST. Tạo tiêu bản, nhuộm băng G và phân tích NST dưới kính hiển vi.

Kết quả phân tích NST xác định người bệnh có tình trạng khảm 4 dòng tế bào:

- 39/53 tế bào (74%) mang cụm NST có bất thường cấu trúc NST số 4 dạng vòng có 1 tâm (monocentric ring) với vị trí đứt gãy và tiếp nối tạo thành NST vòng tại 4p16 và 4q35 r(4) (p16q35), công thức NST: 46,XY,r(4)(p16q35).

- 5/53 tế bào (9.4%) mang cụm NST có bất thường cấu trúc NST số 4 dạng vòng có hai tâm (dicentric ring) dic r(4)(p16q35), do vậy dòng

tế bào này mang trisomy một phần NST số 4 đoạn 4p16-q35, công thức NST: 46,XY,dic r(4)(p16q35).

- 4/53 tế bào (7.5%) mang cụm NST bất thường dạng tứ bội trong đó mỗi cụm NST có 2 NST số 4 bình thường và 1 NST số 4 dạng vòng được tạo thành bởi 2 NST số 4 dạng vòng có hai tâm lồng vào nhau interlocked ring chr4, do vậy dòng tế bào này mang pentasomy một phần NST số 4 đoạn 4p16-q35, công thức NST: 91,XXYY,dic r(4)(p16q35).

- 3/53 tế bào (5.7%) mang cụm NST có 45 NST, mỗi cụm NST mất 1 NST số 4 (monosomy 4), công thức NST: 45,XY,-4.

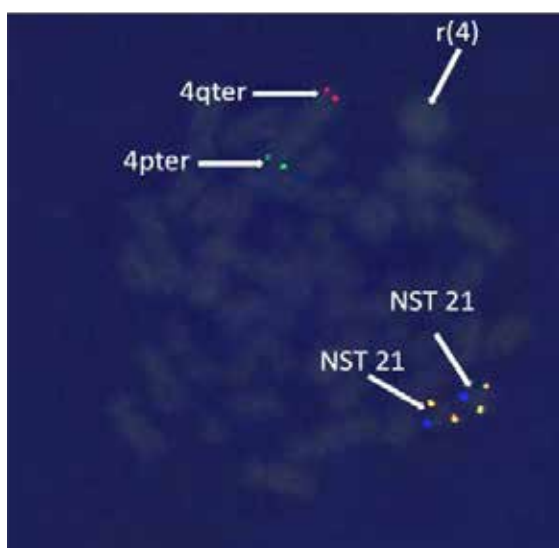
- Ngoài ra phát hiện 1 tế bào mang cụm NST có 47 NST, có 3 NST số 4 trong đó 1 NST số 4 bình thường và 2 NST số 4 dạng vòng với vị trí đứt gãy và tiếp nối tạo thành NST vòng tại 4p16 và 4q35 r(4)(p16q35), ở tế bào này cũng mang trisomy một phần NST số 4 đoạn 4p16-q35, công thức NST: 47,XY,-4,+r(4)(p16q35)x2.



Hình 3. a) monocentric ring: 46,XY,r(4)(p16q35); b) dicentric ring: 46,XY,dic r(4)(p16q35); c) interlocked ring: 91,XXYY,dic r(4)(p16q35); d) monosomy 4: 45,XY,-4

Kỹ thuật lai tại chỗ huỳnh quang FISH: sử dụng bộ đầu dò Totel – vial 4 (Vysis). Cặn tế bào thu hoạch sau khi nuôi cấy NST được dùng để làm kỹ thuật metaphase FISH. Kỹ thuật FISH sử dụng đầu dò 3 màu đánh dấu vào NST số 21 và NST số 4 với các vị trí: trên NST 21 đầu dò đánh dấu vào đầu tận cùng cánh dài 21q22.3 (telomere 21q - VIJyRM) tín hiệu có màu xanh

và màu cam; vùng 21q22(AML) tín hiệu màu xanh aqua; trên NST số 4 đầu dò đánh dấu vào đầu tận cùng cánh ngắn (telomere 4p16 - D4S3359) tín hiệu màu xanh lá cây và đầu dò đánh dấu vào đầu tận cùng cánh dài (telomere 4q35 - D4S2930) tín hiệu màu cam. Kết quả phân tích kỹ thuật FISH:



**Hình 4. ish r(4)(p16q35)
(D4S3359-,D4S2930-), 21q22(AML)
x2,21q22.3(VIJyRM)x2**

Kỹ thuật FISH thực hiện trên các tế bào đã qua nuôi cấy (metaphase FISH), phân tích trên 30 cụm nhiễm sắc thể thấy mỗi cụm NST các tín hiệu được mô tả như sau: trên NST số 4 bình thường có 2 cặp tín hiệu vùng 4p16 và 4q35; trên NST số 4 dạng vòng không có tín hiệu các vùng gen 4p16 và 4q35; hai NST 21 bình thường, trên mỗi NST 21 có 2 cặp tín hiệu vùng 21q22 và 21q22.3.

IV. BÀN LUẬN

Bàn luận về tổng quan các tài liệu trên y văn:

Bất thường NST số 4 dạng vòng trong nghiên cứu này có mất đoạn NST cùng với sự lặp đoạn NST do sắp xếp lại cấu trúc NST dạng đảo đoạn, lặp đoạn, mất đoạn (inv, dup, del).⁸ Tình trạng mất đoạn và lặp đoạn NST này do sự tái tổ hợp tương đồng giữa các đoạn NST được nhân đôi gần điểm đứt gãy, cho phép sửa chữa vùng tận cùng NST và giữ lại vùng vật liệu di truyền này hình thành NST hai tâm ở kì trung gian.^{8,9} Triệu chứng lâm sàng của người bệnh mang bất thường cấu trúc NST số 4 dạng vòng

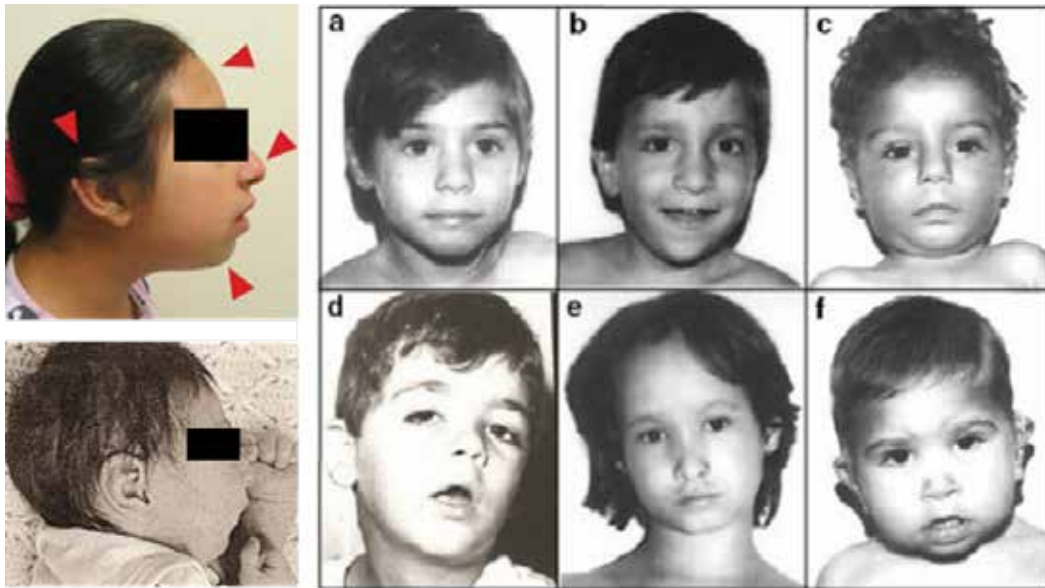
liên quan đến mất đoạn vật liệu di truyền ở hai đầu tận cùng NST số 4.

Trong hầu hết các trường hợp bất thường NST số 4 dạng vòng đều có biểu hiện kiểu hình liên quan đến mất đoạn cánh ngắn NST số 4 vị trí 4p16.3. Để hiểu rõ những biểu hiện lâm sàng của hội chứng NST số 4 dạng vòng, nghiên cứu này tổng kết và so sánh những biểu hiện kiểu hình của các trường hợp có bất thường NST số 4 dạng vòng đã được xuất bản trên y văn. Tổng kết 50 trường hợp đã được báo cáo trong đó 21 người bệnh nữ, 29 người bệnh nam, tuổi trong nghiên cứu từ 21 tuần thai đến 27 tuổi. Tổng hợp phân tích 53 triệu chứng lâm sàng, mỗi triệu chứng xuất hiện ít nhất trên 2 người bệnh với tần suất xuất hiện như sau: cân nặng lúc sinh thấp (78%), chậm phát triển (94%), dị tật đầu nhỏ (80%). Các triệu chứng ít gặp hơn: dị dạng tai (41%), hàm nhỏ (37%), dị tật ngón tay (37%), lỗ tiểu lệch thấp ở người nam (36%), dị tật tim bẩm sinh (36%), chậm phát triển tuổi xương (33%), thiếu sản trực và biến đổi ngón cái (31%), ẩn tinh hoàn (29%), tầm vóc thấp (27%), hai mắt xa nhau (27%), hở hàm ếch (24%), mũi rộng (22%), rãnh chỉ tay ngang (22%), thay đổi màu sắc da (22%), môi dưới trễ, miệng không khép hoàn toàn (20%), co giật (20%), tai thấp (18%), dị tật đốt ngón tay (18%), dị tật thận (18%), mũi khoằm (16%), giảm trương lực cơ (16%), bất thường cơ quan sinh dục ngoài (16%), tóc mọc thấp (16%), bàn chân khoèo (16%), nhân trung ngắn (14%), vòm miệng cao (14%), dị tật ngón chân (14%), dính da vào tổ chức xương cùng vị trí khe liên móng (12%), sụp mi (12%), khe hở môi, vòm miệng (12%), vùng giữa hai cung mày nhô ra trước (10%). Một số các triệu chứng khác ít gặp như: đầu ngắn, cổ ngắn, dị tật mi/ khe mi, chổng ngón chân, dị tật ruột, trán dô, mắt lồi, khuyết lỗ mũi, hở trước tai, sống mũi phẳng, sống mũi nhô cao bất thường, thiếu sản men răng, dị tật hộp sọ, mắt lác, tăng động.¹

Mất đoạn cánh dài NST số 4 thường hiếm gặp hơn, vị trí kích thước khác nhau tuy nhiên mất đoạn NST vùng 4q31 là vùng được xác định gây bệnh khi mất đoạn. Các triệu chứng thường gặp gồm: tầm vóc thấp, đầu nhỏ, hai mắt cách xa nhau, chậm phát triển trí tuệ, bộ mặt bất thường, tai thấp, mũi rộng, khe hở môi, vòm, dị tật lưỡi, hàm nhỏ. Một số triệu chứng ít

gặp: dị tật tim bẩm sinh, dị tật thận, dị tật thừa ngón, nếp da lòng bàn tay bất thường.

Ngoài các đặc điểm kiểu hình liên quan đến mất đoạn NST 4, các ca bệnh còn có các triệu chứng liên quan đến lặp đoạn NST 4p16 bao gồm: chậm phát triển tâm thần vận động, chậm phát triển ngôn ngữ, trán dô, khe mí dài hẹp, cổ ngắn, tai thấp.



Hình 5. Hình ảnh mô tả bộ mặt bất thường của người bệnh có NST số 4 dạng vòng

Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ là kỹ thuật đặc hiệu để xác định và xác nhận lại các bất thường NST trên mức độ phân tích NST. Kỹ thuật FISH xác định được vị trí đứt gãy trên NST. Trên hầu hết các trường hợp mang NST số 4 dạng vòng có điểm đứt gãy và tiếp nối tạo NST dạng vòng ở telomere hoặc subtelomere. Trong 50 ca bệnh đã báo cáo có 18 ca có thực hiện kỹ thuật FISH, kết quả 4 ca không có mất vật liệu di truyền, 14 ca có phát hiện mất vật liệu di truyền ở vùng cánh ngắn hoặc cánh dài NST số 4. Trong 14 ca mất vật liệu di truyền ở tận cùng cánh ngắn có 10 ca mất đoạn ở đầu tận cùng NST (9 ca mất đoạn vùng subtelomere, 1 ca mất đoạn vùng telomere), 3 ca có mất đoạn vùng gen đặc hiệu của hội chứng Wolf-

Hirschhorn (Wolf-Hirschhorn critical region) tại vị trí 4p16.3, 1 ca có mất đoạn vị trí 4p15. Trong 6 ca có mất vật liệu di truyền ở cánh dài NST 1 ca có mất đoạn vị trí 4q34, 5 ca mất đoạn ở đầu tận cùng cánh dài trong đó 1 ca mất đoạn telomere và 4 ca mất đoạn subtelomere.

Vùng NST 4p16.3 chứa 98 gen, trong đó có 61 gen mã hoá protein, 18/61 gen có liên quan đến các bệnh lý di truyền người, phân loại gây bệnh khi mất đoạn. Một số gen đã được ghi nhận có bằng chứng gây bệnh khi mất đoạn: *PIGG*, *CPLX1*, *CTBP1*, *NSD2*. Gen *PIGG* (OMIM*616918) liên quan đến rối loạn phát triển thần kinh, có hoặc không có giảm trương lực cơ, co giật, teo tiểu não. Gen *CPLX1* (OMIM*605032) có liên quan đến bệnh não tiến

triển và động kinh. Gen *CTBP1* (OMIM*602618) liên quan đến giảm trương lực cơ, chậm phát triển, mắt thẳng bằng, thiếu sản men răng. Gen *NSD2* (OMIM*602952) liên quan đến hội chứng Rauch-Steindl, biểu hiện: chậm phát triển trước và sau sinh, bộ mặt bất thường, đầu nhỏ, tầm vóc thấp, suy giảm trí tuệ, chậm nói, chậm vận động. Vùng NST 4q31 chứa 155 gen, trong đó có 68 gen mã hoá protein, 19/68 gen có liên quan đến các bệnh lý di truyền người, phân loại gây bệnh khi mất đoạn. Một số gen đã được ghi nhận gây bệnh khi mất đoạn: *NAA15*, *NR3C2*. Gen *NAA15* (OMIM*608000) liên quan đến rối loạn phát triển trí tuệ, rối loạn hành vi. Gen *NR3C2* (OMIM*600983) liên quan đến bệnh lý tăng huyết áp khởi phát sớm, di truyền trội, hạ aldosterone.

Bàn luận về ca bệnh nghiên cứu:

Người bệnh trong nghiên cứu này có tình trạng khảm dòng tế bào: mang mất đoạn NST 4p, 4q và lặp đoạn NST 4 với số lượng bản sao khác nhau. Người bệnh có cả 3 triệu chứng thường gặp: cân nặng lúc sinh thấp, chậm phát triển, đầu nhỏ. Chậm phát triển cả về thể chất và tâm thần: trẻ có thể trạng suy dinh dưỡng thể thấp còi nặng, chậm biết đi, chậm nói. Một số triệu chứng với tần suất ít hơn: bộ mặt bất thường bao gồm sống mũi thấp, hai mắt xa nhau, tai thấp, cằm nhỏ, môi dưới trễ miệng không khép kín, cổ ngắn, động kinh.

Kết quả phân tích NST đồ của người bệnh trong nghiên cứu này có 94.3% các tế bào được phân tích có bất thường cấu trúc NST số 4 dạng vòng với nhiều dạng NST vòng khác nhau: NST vòng 1 tâm (monocentric ring), NST vòng có hai tâm (dicentric ring), NST vòng dạng hai tâm lồng vào nhau trên dòng tế bào có bất thường cả về số lượng NST dạng đa bội (polyploid with interlocked ring). Dòng tế bào đa bội polyploid với NST vòng có 2 tâm là dòng tế bào bất thường chiếm tỉ lệ thấp và hiếm được

báo cáo trên y văn. NST vòng có hai tâm được hình thành từ sự kết hợp của hai NST số 4 tại vị trí 4p16 và 4q35.^{3,4} NST vòng có hai tâm gây bất thường trong quá trình phân chia tế bào dẫn đến không ổn định NST trong máu ngoại vi. Mặc dù dòng tế bào chiếm tỷ lệ nhỏ nhưng góp phần vào sự đa dạng về kiểu hình và mức độ nghiêm trọng của các biểu hiện lâm sàng. Với 50 ca bệnh đã được báo cáo tình trạng khảm dòng tế bào gặp trong 38 trường hợp (76%), còn lại 12 trường hợp là dạng thuần với NST số 4 dạng vòng 1 tâm.

Kết quả xét nghiệm FISH của người bệnh trong nghiên cứu này xác nhận có mất đoạn NST số 4 vùng tận cùng cánh ngắn và cánh dài trên NST số 4: 4p telomere và 4q telomere. Trên kết quả phân tích NST có xuất hiện 4 dòng tế bào: monocentric ring 4, dicentric ring 4, interlocked ring 4, monosomy 4; tuy nhiên trên cả 4 dòng tế bào này tín hiệu huỳnh quang trên các NST 4 dạng vòng là tương đồng, đều thể hiện mất đoạn đầu tận cùng cánh dài và cánh ngắn NST số 4. Kết quả xét nghiệm FISH cho thấy có sự phù hợp giữa biểu hiện kiểu hình của người bệnh với bất thường mất vật liệu di truyền ở tận cùng cánh ngắn và cánh dài NST số 4 khi đối chiếu với tổng hợp các triệu chứng lâm sàng của người bệnh mang NST số 4 dạng vòng đã được báo cáo trên y văn.^{1,3,5}

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này báo cáo một trường hợp người bệnh có bất thường cấu trúc NST số 4 dạng vòng hiếm gặp với các biểu hiện kiểu hình nặng nề: suy dinh dưỡng thể gầy còm, bộ mặt bất thường, chậm phát triển tâm thần vận động, động kinh. Kết quả phân tích NST phát hiện bất thường vật liệu di truyền dạng khảm 4 dòng tế bào: NST số 4 vòng một tâm, NST số 4 vòng hai tâm, NST số 4 vòng lồng vào nhau và dòng tế bào monosomy 4. Kết quả phân

tích FISH xác định người bệnh có mất vật liệu di truyền trên NST số 4 vị trí 4p16.3 và 4q35. Việc xác định được dạng bất thường di truyền trên người bệnh giúp xác định chẩn đoán, liên hệ giữa bất thường di truyền và biểu hiện kiểu hình từ đó đề xuất các phương pháp quản lý theo dõi điều trị cho người bệnh. Hiểu rõ cơ chế bệnh sinh, phục vụ cho việc tư vấn di truyền và tư vấn chẩn đoán trước sinh cho gia đình ở những lần sinh sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. *J Korean Med Sci.* 1999; 14(4): 373-376.
2. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in ßrhus, Denmark. *Hum Genet.* 1991; 87(1): 81-83. doi:10.1007/BF01213097.
3. Soysal Y, Balci S, Hekimler K, et al. Characterization of double ring chromosome 4 mosaicism associated with bilateral hip dislocation, cortical dysgenesis, and epilepsy. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A(12): 2782-2787. doi:10.1002/ajmg.a.33069.
4. Chen CP, Hsu CY, Tzen CY, et al. Prenatal diagnosis of mosaic ring chromosome 4. *Prenat Diagn.* 2007; 27(5): 485-487. doi:10.1002/pd.1717.
5. Cesar Paz-y-Mino, Ana Proano, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular findings in a patient with ring chromosome 4: case report and literature review | BMC Medical Genomics | Full Text. Accessed September 26, 2024. <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-019-0614-4>.
6. Koohestani S, Shokri A, Shagerdi Esmaeli N, Asadi S. A Comprehensive Review of Chromosome 4 Ring Syndrome. *International Journal of Clinical Studies and Medical Case Reports.* 2024; 43: 1-4. doi:10.46998/IJCMCR.2024.43.001052
7. Laleye A, Alao MJ, Adjagba M, et al. Wolf Hirshhorn syndrome in a case of ring chromosome 4: phenotype and molecular cytogenetic findings. *Genet Couns.* 2006; 17(1): 35- 40.
8. Pristiyazhnyuk IE, Menzorov AG. Ring chromosomes: from formation to clinical potential. *Protoplasma.* 2018; 255(2): 439-449. doi:10.1007/s00709-017-1165-1.
9. Rossi E, Riegel M, Messa J, et al. Duplications in addition to terminal deletions are present in a proportion of ring chromosomes: clues to the mechanisms of formation. *J Med Genet.* 2008; 45(3): 147-154. doi:10.1136/jmg.2007.054007.

Summary

RING CHROMOSOME 4: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Ring chromosome 4 syndrome is a rare chromosomal disorder typically characterized by the loss of genetic material from both terminal ends of the chromosome, followed by the fusion of these ends to form a ring chromosome. The clinical manifestations of individuals with ring chromosome 4 abnormalities vary depending on the extent of genetic material loss, the proportion of cells carrying the abnormal chromosome, the stability of the ring chromosome, cell division during mitosis, or other associated chromosomal abnormalities. Common clinical features include facial dysmorphism, psychomotor developmental delay, cranial malformations, and congenital heart defects. This study reports a case of a 19 month old boy who presented with poor weight gain, facial dysmorphism, and psychomotor developmental delay. Chromosomal analysis of the patient revealed mosaicism with four abnormal cell lines, including a structural abnormality of ring chromosome 4: 46,XY,r(4)(p16q35)[40]/46,XY,dic r(4)(p16q35)[5]/91,XXYY,dic r(4)(p16q35)[4]/45,XY,-4[3]. Loss of 4pterminial and 4q terminal were identified by fluorescence in situ hybridization (FISH).

Keywords: Ring chromosome 4, chromosomal abnormality, genetic material loss, cell division.