

DUPLICACION PARCIAL 4q EN UN NEONATO ORIGINADO POR REORDENAMIENTO der (20), t(4;20) (q21;q13.1)mat

Sergio Talavera Vargas Machuca¹, Ismenia Gamboa Oré², Dina Torres González³, Jackeline Zevallos Murgado³, Leonor Contreras Aguilar³, María Luisa Fajardo Loo⁴

RESUMEN

Reportamos el caso de un neonato con malformaciones congénitas múltiples por complemento cromosómico desbalanceado 46,XY,der(20),t(4;20)(q21;q13.1)mat originado por una translocación recíproca aparentemente balanceada entre los cromosomas 4 y 20 de la madre con un cariotipo 46,XX,t(4;20) (q21;q13.1) *de novo*. El cariotipo del probando mostró una duplicación del segmento distal del brazo largo del cromosoma 4 (Trisomía parcial 4q). El fenotipo fue alterado, presentando diversas malformaciones congénitas craneofaciales y de órganos internos, condiciones adversas que condujeron a su precoz fallecimiento. Este caso de Duplicación 4q o Trisomía parcial 4q es el primero que se detecta en nuestra institución, se realizó un estudio cromosómico familiar para investigar el compromiso hereditario y detectar posibles portadores, también fueron determinados sus riesgos para brindar así una adecuada consejería genética.

Palabras Clave: duplicación 4q, duplicación parcial 4q, trisomía parcial 4q, síndrome de duplicación parcial 4q (Fuente: DeCS BIREME).

PARTIAL DUPLICATION 4q IN A NEWBORN CAUSED BY REARRANGEMENT der (20),t(4;20)(q21;q13.1)mat

ABSTRACT

We report the case of a newborn with multiple congenital malformations by unbalanced chromosome complement 46,XY,der(20),t(4;20)(q21;q13.1)mat originated by a reciprocal translocation apparently balanced between chromosomes 4 and 20 in the mother who had a karyotype 46,XX,t(4;20)(q21;q13.1) *de novo*. The proband's karyotype showed a duplication of the distal segment of the long arm of chromosome 4 (partial trisomy 4q).

The phenotype was altered, presenting several craniofacial, and malformations of internal organs that led to his early death. This is the first case of duplication 4q or partial trisomy 4q in our institution. A study was conducted to investigate the family hereditary commitment and to detect possible carriers. The risks also were determined to provide an appropriate genetic counseling.

Key words: 4q duplication; Partial 4q duplication; Partial trisomy 4q; Partial 4q duplication syndrome (Source:MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las duplicaciones parciales del brazo largo del cromosoma 4 (4q) condiciones citogenéticas no muy frecuentes pues a la fecha al menos 70 casos han sido reportados¹, pueden originarse *de novo* usualmente por recombinaciones anómalas entre cromosomas homólogos durante la meiosis o surgir entre la descendencia a partir de padres portadores de translocaciones recíprocas que comprometan al cromosoma 4 con un cromosoma no homólogo, la mayor parte de casos (90%) corresponden a este último mecanismo de origen¹. Los portadores de estos reordenamientos recíprocos suelen ser fenotípicamente normales por ser genómicamente balanceados, o

sufrir pérdidas sutiles verificables solo por métodos de diagnóstico moleculares en cuyo caso sí manifiestan un fenotipo alterado.

La presencia de una translocación recíproca en uno de los progenitores puede originar individuos con desbalances genómicos ya sea por ganancia (duplicaciones) o pérdida (deleciones) de material genético, en cualquiera de estos dos casos el desequilibrio producido es grave causando abortos, muerte perinatal o serias discapacidades en aquellos individuos con mayor sobrevida. La duplicación de un segmento de tamaño variable del brazo largo del cromosoma 4 comprende anomalías del desarrollo muy características entre los individuos afectados por lo que

¹ Biólogo. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres y de Ciencias de la Salud de la Universidad Norbert Wiener. Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional Materno Perinatal Lima Perú.

² Bióloga. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Federico Villarreal y San Martín de Porres. Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima Perú.

³ Bióloga. Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima Perú.

⁴ Médico Genetista. Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima, Perú.

a esta condición se le conoce también con el nombre de Síndrome de Duplicación 4q o Trisomía Parcial 4q. Las alteraciones más frecuentes implican retardo en el desarrollo motor con niveles variables de retardo mental, anomalías craneofaciales que incluyen cabeza pequeña, frente amplia, mentón pequeño, cejas pobladas, orejas malformadas, hipertelorismo, estrabismo, puente nasal amplio, pliegues epicánticos, philtrum corto, cuello corto, hernia inguinal, pie en mecedora, deformidades de los dedos, hipotonía, defectos cardiovasculares, hipoplasia renal, criptorquidia, entre otros².

Los primeros reportes de duplicación 4q se refieren a pacientes con reordenamientos desbalanceados *de novo* o heredados de progenitores portadores de reordenamientos equilibrados tipo translocación recíproca usualmente entre el cromosoma 4 y otros cromosomas no homólogos. Con el desarrollo de técnicas moleculares como la hibridación in situ fluorescente (FISH) o la hibridación genómica comparativa (CGH) se ha podido precisar los puntos de quiebre en el brazo largo (q) del cromosoma 4 y del cromosoma no homólogo y su reordenamiento respectivo en los casos de herencia a partir de portadores crípticos. Igualmente con estos métodos se ha establecido los segmentos comprometidos en los casos de duplicaciones *de novo* en tándem directas o inversas por entrecruzamientos desiguales de las cromátides no hermanas entre cromosomas homólogos durante la división meiótica. Este es el primer caso de duplicación 4q reportado en nuestra institución y corresponde a un neonato de sexo masculino con malformaciones congénitas y bajo peso al nacer con un desbalance cromosómico producto de una segregación anómala de tipo adyacente I durante la meiosis, donde se produce el exceso de un fragmento y la deficiencia de otro, la madre, portadora balanceada de una translocación recíproca con una constitución cromosómica 46, XX t(4;20)(q21;q13.1) *de novo*, segregó a su prole un cromosoma 20 con material adicional correspondiente al brazo q del cromosoma 4, con cariotipo tipo 46,XY,der(20),t(4;20)(q21;q13.1)mat lo que le da una constitución desbalanceada causando graves malformaciones congénitas que llevaron a su temprano fallecimiento.

REPORTE DEL CASO

Neonato nacido a término a las 39 semanas de edad gestacional con un peso de 2500 gramos talla 45 cm perímetro cefálico 33 cm perímetro torácico 29 cm, placenta y cordón umbilical de aspecto normal, líquido amniótico meconial fluido y un puntaje de Apgar de 6 al primer minuto y 7 a los 5 minutos. La madre de fenotipo normal, tercigesta de 25 años, con antecedentes de una niña fallecida a los dos meses de edad, con malformaciones congénitas, sin estudios cromosómicos y un niño de dos años de edad fenotípicamente normal. El árbol genealógico muestra a los miembros de la familia

indicando los cariotipos normales los individuos afectados, probablemente afectados y portadores (Figura 1). El neonato al examen físico evidenció facies atípica con microcefalia, hirsutismo frontal, equimosis en cuello, boca pequeña con comisuras orientadas hacia abajo, orejas malformadas y de implantación baja y posterior, ojos oblicuos, hipertelorismo, dedos en tridente y criptorquidia bilateral. (Figura 2). Por ecografía se halló cardiopatía compleja que incluye cardiomegalia, atresia mitral, ventrículo único, persistencia del conducto arterioso de 3 mm y comunicación interauricular grande de 8 mm sin flujo restringido, por ecografía cerebral evidencia vasos cerebrales adelgazados, circunvoluciones anómalas y cuerpo calloso displásico. Solicitado el estudio citogenético, se efectuó el cultivo de linfocitos de muestra de sangre periférica en medio de cultivo RPMI 1640 realizándose la cosecha a las 72 horas de iniciado el cultivo. Las láminas preparadas fueron sometidas a tratamiento enzimático con una solución al 1% de tripsina bovina 1:250, para la obtención de bandas GTG por coloración con Giemsa. Se halló un complemento cromosómico desbalanceado en el propositus de tipo 46,XY,der(20),t(4;20)(q21;q13.1)mat. (Figura 3). Se realizó el estudio cromosómico familiar donde los cariotipos del padre del propositus, del segundo hijo de ambos (2 años) y de los padres de la portadora fueron normales, hallándose en la madre una translocación recíproca entre los cromosomas 4 y 20 con cariotipo 46,XX,t(4;20)(q21;q13.1) *de novo* (Figura 4). El reordenamiento cromosómico de la portadora y los segmentos comprometidos en el desbalance se detallan en la Figura 5. La condición del neonato empeoró manifestando una hipotonía generalizada, sepsis, dificultad respiratoria y una insuficiencia cardíaca falleciendo a los 38 días de nacido.

DISCUSION

Las primeras referencias a esta condición se remontan a inicios de la década de los años 70 y corresponden a individuos con duplicaciones de segmentos 4q de longitud variable ocurridos por presencia de translocaciones recíprocas entre el cromosoma 4 y otros cromosomas no homólogos en alguno de los progenitores. También se reportan casos de duplicaciones 4q *de novo* "puras" por recombinaciones anómalas en progenitores³⁻⁷. Las características más frecuentes para esta condición incluyen dismorfias craneofaciales siendo frecuente la microcefalia y la braquicefalia, una frente inclinada con protrusión de la sutura metópica, hendiduras palpebrales estrechas y en orientación antimongoloide, epicantos, defectos oculares como la microftalmia, la nariz alargada con un puente nasal deprimido. La forma de la boca es característica con un labio superior corto y comisuras orientadas hacia abajo lo que le da un aspecto de boca fruncida o de pez. La micrognatia es frecuente. Las orejas son deformadas y de implantación baja y posterior con un hélix replegado, antehélix prominente continuado por un reborde sobre el antitrago, asimismo el trago y el lóbulo son

poco desarrollados. Se evidencian abundantes repliegues cutáneos en el cuello, las mamilas son separadas, a nivel de extremidades es frecuente encontrar digitilización del dedo pulgar, pulgar bífido e incluso ausencia de pulgar. La criptorquidia se manifiesta en todos los varones. Dentro de las malformaciones de órganos las más frecuentes son las renales, hipoplasia renal, hidronefrosis y reflujo vesicoureteral, se presentan también anomalías cardíacas, cerebrales y pulmonares. Es notorio el retardo en el desarrollo psicomotor⁸.

Las características fenotípicas varían según la extensión de los segmentos 4q duplicados, ya sea en condiciones *de novo* con duplicaciones 4q "puras"^{1,9-26} o en aquellas originadas por segregación desbalanceada a partir de portadores de translocaciones recíprocas que comprometan al brazo q del cromosoma 4, en éste último caso existe no solo una duplicación o trisomía parcial en 4q sino también una deleción o monosomía parcial del otro cromosoma no homólogo comprometido lo que interfiere en la expresión y por ende en la variación fenotípica.

Se ha propuesto diversas regiones críticas para las duplicaciones *de novo* ya que estas varían en su extensión desde 4q13 hasta 4q35 siendo las más frecuentes aquellas comprendidas entre los segmentos 4q25 hasta 4q35^{10,16,17,19,20}. No obstante, Annerén²⁷ en una descripción de caso con revisión de la literatura sobre duplicación parcial 4q hace referencia a una gran variedad de segmentos comprometidos, principalmente 4q27-4q28 y en segundo lugar, al segmento 4q31. Al respecto, Lundin et al¹⁸ identifican a la región 4q27 y 4q31 como constituyente del síndrome, mientras que Zollino et al¹⁴ consideran crítica la región 4q22-23, para Battaglia et al²⁸ esta región estaría comprendida entre 4q25-28, Otsuka et al²⁹ refieren la región 4q31-35 como constituyente del síndrome y Elghezal et al²⁰ sugieren que las características dismórficas de esta condición podrían estar relacionadas con el segmento 4q31-33, además vinculan la banda distal 4q35 con la aparición de microcefalia, el retraso mental grave y retraso en el crecimiento debido a tanta variabilidad, resulta difícil catalogar a esta condición como un síndrome¹. En nuestro caso, el segmento comprometido en la duplicación 4q es bastante grande pues se extiende desde 4q21 hasta 4q35 y como proviene de la segregación a partir de un progenitor con translocación recíproca t(4;20) la presencia de la monosomía parcial 20q concomitante, afecta la expresión del fenotipo a diferencia de aquellas duplicaciones o trisomías 4q "puras", obtenidas *de novo*. La mayoría de casos de duplicación parcial 4q se originan de progenitores portadores de translocaciones recíprocas entre el cromosoma 4 y otro cromosoma no homólogo^{3-6,30-45}. La translocación entre cromosomas no homólogos más frecuentemente referida es de tipo t(4;18), seguida de t(1;4). Cervenka et al³⁰ reportan el caso de una paciente de sexo femenino con duplicación 4q a partir de una translocación recíproca t(X;4)(q27;q25) siendo este hasta donde conocemos el único caso de compromiso del

segmento 4q con un cromosoma sexual, sin embargo las características fenotípicas de esta paciente cursan con la mayoría de las ya descritas.

Sparkes et al³¹ en 1977 reportan el caso de un niño con duplicación parcial 4q debido a herencia de un cromosoma derivativo der(20),t(4;20)(q25;q13)mat que coincidentemente involucra la misma translocación con puntos de corte y reordenamiento muy semejantes a nuestro caso, ellos refieren el seguimiento de un niño hasta los 9 años con cara ancha, platibasia, frente prominente, cuello ancho y alado, philtrum corto, prognatismo, fisuras palpebrales antimongoloides, pliegues epicánticos, pectus carinatum, manos anchas y cortas, línea simiana bilateral, pene pequeño, criptorquidia izquierda, hipoplasia renal derecha, e hipertrofia izquierda así como uréteres dobles, el reporte refiere una constitución cardiovascular normal en el propositus lo que quizás tuvo influencia para una mejor sobrevivencia a diferencia de nuestro caso que si presentó una cardiopatía compleja.

En el estudio cromosómico familiar efectuado a los individuos comprometidos con nuestro caso, el cariotipo del padre del propositus fue de constitución normal 46,XY mientras que el de la madre mostró una translocación recíproca balanceada 46,XX t(4;20) (q21;q13.1) *de novo*, ningún otro miembro de la familia directamente vinculado mostró un cariotipo alterado, la madre portadora y fenotípicamente normal, refirió haber tenido una niña que falleció a los dos meses de nacida quien no tuvo estudios citogenéticos y que probablemente haya tenido un desbalance cromosómico. Es sabido también que las portadoras de translocaciones recíprocas suelen tener fracasos reproductivos que se manifiestan como abortos tempranos, la translocación 4;20 en portadoras, no es una excepción⁴⁶, el riesgo de abortos espontáneos para portadoras de esta translocación se estima en un 31% mientras que la probabilidad de engendrar hijos con desbalances cromosómicos oscila aproximadamente entre 12 y 23%. Hemos encontrado algunos reportes de casos de individuos portadores balanceados de esta translocación asociada a retardo mental^{47,48} en otro caso se vincula a amenorrea primaria por ausencia de endometrio⁴⁹ lo que nos conduce a pensar en pérdidas sutiles de regiones génicas al originarse reordenamientos estructurales aparentemente balanceados.

En nuestra institución aún no se ha implementado pruebas que combinen la citogenética clásica con la biología molecular para comprobar la presencia o ausencia de los segmentos involucrados mediante el uso de sondas teloméricas con técnicas de hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) el uso de esta tecnología contribuye a determinar el origen de esta condición^{12,14,16,19,20,22,23,25,26,44,50}. Referentes tecnológicos más sofisticados como el CGH array o (Hibridación Genómica Comparativa) contribuyen a caracterizar de manera más precisa la extensión de la ganancia o pérdida de genes o regiones génicas en aquellos individuos que poseen el desbalance

cromosómico ya sea *de novo* o heredado de portadores balanceados de translocaciones recíprocas^{19,25,50,51} se define así mucho mejor la extensión de la carga genómica adicional y sus efectos en el fenotipo de los individuos afectados. Estas técnicas a pesar que son una práctica rutinaria en otras sociedades aún no se han adoptado en nuestro medio.

La descripción del caso presentado y los estudios citogenéticos realizados que establecen a esta condición como una trisomía parcial 4q, coinciden con reportes a nivel internacional, sin embargo para poder concluir con el diagnóstico definitivo es necesario realizar estudios cromosómicos a la familia y en el propositus y plantear la implementación en nuestra institución de técnicas más modernas en el ámbito de la citogenética que ayuden a afinar el diagnóstico, a realizar mejores investigaciones optimizando así la calidad de atención y asesoramiento genético tanto en los individuos afectados como en los familiares portadores.

AGRADECIMIENTOS

A los familiares del pequeño *N.T.* por su gran colaboración y la autorización al uso de los datos para realizar este reporte, también nuestro más sincero agradecimiento a la Dra. Carolyn Trunca quien tuvo la gentileza de realizar la estimación de los riesgos de pérdidas recurrentes y la probabilidad de gestaciones con reordenamientos desbalanceados en el caso específico de la madre portadora de translocación balanceada t(4;20). Igualmente gracias infinitas a la Dra. Uta Francke por la remisión de la publicación de la cual ella es coautora, junto al Dr. R. S. Sparkes y compartir así valiosa información para la elaboración de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos que en la elaboración de este reporte no hubo conflictos de intereses.

ANEXOS

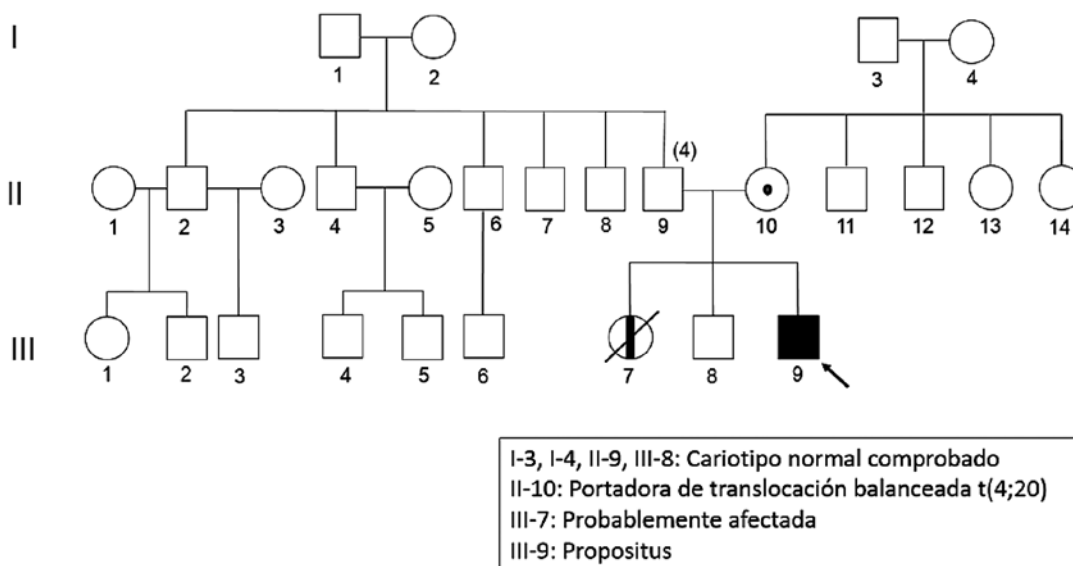


Figura 1. Árbol genealógico familiar.

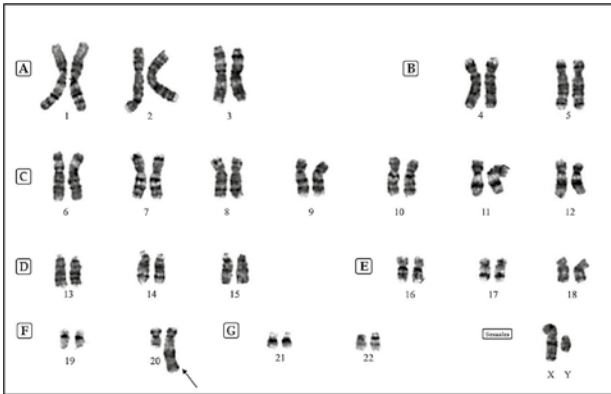


Figura 2. Cariotipo 46,XY,der(20),t(4;20)(q21;q13.1)mat del propositus. La flecha señala el cromosoma derivativo 20, con el segmento 4q adicionado y pérdida parcial de 20q que produce el desbalance.

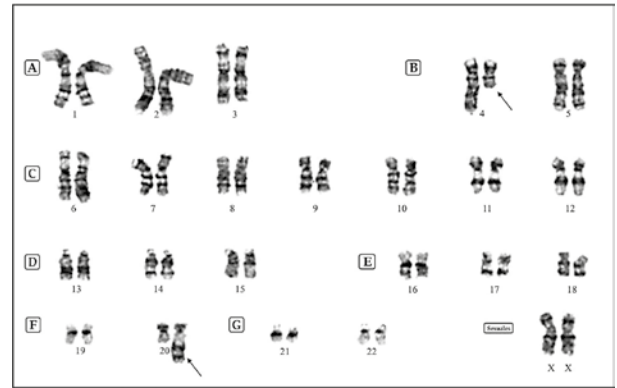


Figura 3. Cariotipo 46, XX t(4;20) (q21;q13.1) de novo de la madre del propositus. Las flechas señalan el intercambio de segmentos cromosómicos balanceados en la translocación t(4;20)



Figura 4. Aspectos Fenotípicos del propositus. **A.** Nótese la frente estrecha e inclinada, el hirsutismo y las cejas pobladas, el puente de la nariz aplanado, nariz alargada, hipertelorismo y la boca fruncida con comisuras orientadas hacia abajo. **B.** detalle del cuello con piel redundante y arrugada, se puede apreciar la separación mamilar. **C.** Orejas de implantación baja y posterior con deformidades del pabellón auricular. **D.** Criptorquidia bilateral.

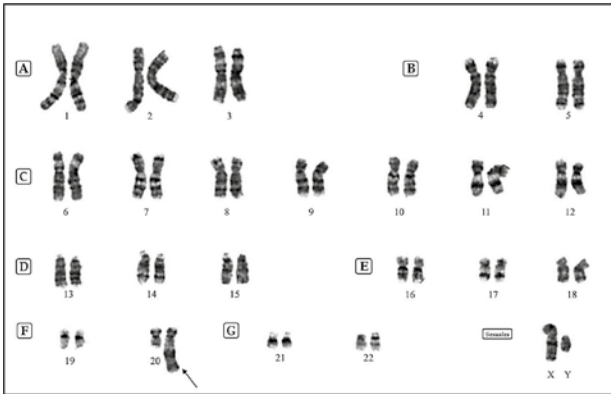


Figura 2. Cariotipo 46,XY,der(20),t(4;20)(q21;q13.1)mat del propositus. La flecha señala el cromosoma derivativo 20, con el segmento 4q adicionado y pérdida parcial de 20q que produce el desbalance.

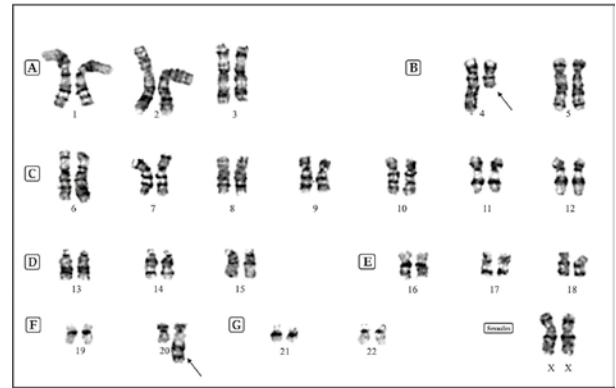


Figura 3. Cariotipo 46, XX t(4;20) (q21;q13.1) de novo de la madre del propositus. Las flechas señalan el intercambio de segmentos cromosómicos balanceados en la translocación t(4;20)



Figura 4. Aspectos Fenotípicos del propositus. **A.** Nótese la frente estrecha e inclinada, el hirsutismo y las cejas pobladas, el puente de la nariz aplanado, nariz alargada, hipertelorismo y la boca fruncida con comisuras orientadas hacia abajo. **B.** detalle del cuello con piel redundante y arrugada, se puede apreciar la separación mamilar. **C.** Orejas de implantación baja y posterior con deformidades del pabellón auricular. **D.** Criptorquidia bilateral.

- left heart in a female infant with partial trisomy 4q due to *de novo* 4;21 translocation. *Am J Med Genet.* 2002 Feb 1;107(4):330-3
18. Lundin C, Zech L, Sjörs K, Wadelius C, Annerén G. Trisomy 4q syndrome: presentation of a new case and review of the literature. *Ann Genet.* 2002 Apr-Jun;45(2):53-7.
 19. Angle B, Yen F, Hersh JH, Gowans G, Barch M. Am Partial duplication 4q and deletion 1p36 in monozygotic twins with discordant phenotypes. *J Med Genet.* 2002 Aug 15;111(3):307-12.
 20. Elghezal H, Sendi HS, Monastiri K, Lapierre JM, Romdhane SI, Mougou S, Saad A. Large duplication 4q25-q34 with mild clinical effect. *Ann Genet.* 2004 Oct-Dec;47(4):419-22.
 21. Hubert E, Sawicka A, Wasilewska E, Midro AT. Partial trisomy of long arm of chromosome 4 as a result of dir dup (4) (q27q31.3) *de novo*. *Genet Couns.* 2006;17(2):211-8.
 22. Cernakova I, Kvasnicova M, Lovasova Z, Badova N, Drabek J, Bouchalova K, Trojanec R, Hajdich M. duplication dup(4) (q28q35.2) *de novo* in a newborn. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006 Jul;150(1):113-6. A
 23. Tosca L, Brisset S, Petit FM, Lecerf L, Rousseau G, Bas C, Laroudie M, Maurin ML, Tapia S, Picone O, Prevot S, Goossens M, Labrune P, Tachdjian G. Recurrent 70.8 Mb 4q22.2q32.3 duplication due to ovarian germinal mosaicism. *Eur J Hum Genet.* 2010 Aug;18(8):882-8.
 24. Garraux G, Caberg JH, Vanbellinghen JF, Jamar M, Bours V, Moonen G, Dive D. Partial trisomy 4q associated with young-onset dopa-responsive parkinsonism. *Arch Neurol.* 2012 Mar;69(3):398-400
 25. Adrián Colliá, Alejandra Antacle, María José Veloso y María Gabriela Obregón Duplicación parcial del cromosoma 4 asociada con coloboma ocular bilateral *Arch. argent. pediatr.* vol.110 no.4 Buenos Aires jul./ago. 2012
 26. Gorukmez O, Sag SO, Gorukmez O, Ture M, Gulen T, Yakut T. *De novo* partial trisomy distal 4q: a case report. *Genet Couns.* 2014;25(4):423-8.
 27. Anneren G., Lubeck P.-0 Trisomy 4q31+qter due to a maternal 4/8 translocation; *Hereditas* 100: 4549 (1984)
 28. Battaglia A, Chen Z, Brothman AR, Morelli S, Palumbos JC, Carey JC, Hudgins L, Distèche C. Karyotype/phenotype correlations in duplication 4q: evidence for a critical region within 4q27-28 for preaxial defects. *Am J Med Genet A.* 2005 Apr 30;134(3):334-7.
 29. Otsuka T, Fujinaka H, Imamura M, Tanaka Y, Hayakawa H, Tomizawa S. Duplication of chromosome 4q: renal pathology of two siblings. *Am J Med Genet A.* 2005 Apr 30;134(3):330-3
 30. Cervenka J, Djavadi GR, Gorlin RJ. Partial trisomy 4q syndrome: case report and review. *Hum Genet.* 1976 Sep 10;34(1):1-7.
 31. Sparkes RS, Francke U, Muller H, Toomey K. Partial 4q duplication due to inherited der(20), t(4;20)(q25;q13)mat. *Ann Genet.* 1977 Mar;20(1):31-5.
 32. Canki N, Debevec M, Rainer S, Rethoré MO. Trisomy 4q26--4qter by t(4;18)(q26;q23)mat translocation. *Ann Genet.* 1977 Sep;20(3):191-4.
 33. Yunis E, Giraldo A, Zuniga R, Egel H, Ramirez E. Partial trisomy 4q. *Ann Genet.* 1977 Dec;20(4):243-8.
 34. Fonatsch C, Flatz SD, Weitzel E. Partial trisomy 13 plus partial trisomy 4q due to unusual segregation of translocation chromosomes. *Clin Genet.* 1979 Feb;15(2):176-82.
 35. Stella M, Bonfante A, Ronconi G, Rossi G. Partial trisomy 4q: two cases with a familial translocation t(4;18)(q27;q23). *Hum Genet.* 1979 Apr 5;47(3):245-51.
 36. Kelly TE, Haslam RH, Thomas GH. Partial trisomy 4q resulting from a familial 4/3 translocation. *South Med J.* 1979 Nov;72(11):1459-61.
 37. Bonfante A, Stella M, Rossi G. Partial trisomy 4q: two cases resulting from a familial translocation t(4;18)(q27;p11). *Hum Genet.* 1979 Nov 1;52(1):85-90.
 38. Stoll C, Roth MP. Partial 4q duplication due to inherited der(13),t(4;13)(q26;q34)mat in a girl with a deficiency of factor X. *Hum Genet.* 1980;53(3):303-4
 39. Fryns JP, van den Berghe H. Partial duplication of the long arm of chromosome 4. *Ann Genet.* 1980;23(1):52-3
 40. Fryns JP, Azou M, Devliegher H, Eggermont E, van den Berghe H. A malformed newborn with 9p and 4q trisomy. *Ann Genet.* 1981;24(1):48-50.
 41. Gencik A, Gencikova A, Pálava A. Familial occurrence of partial trisomy 4q and probable monosomy 5p due to 4q/5p translocation. *Acta Paediatr Acad Sci Hung.* 1982;23(3):291-8.
 42. Bode H, Bühler EM, Wyler F, Hadziselimovic F. Translocation trisomy 4q in 2 siblings as a sequela of paternal balanced reciprocal translocation: t(1;4)(q44;q31). *Monatsschr Kinderheilkd.* 1990 Nov;138(11):763-
 43. Petit P, Moerman P, Fryns JP. The fetal phenotype of partial trisomy of the long arm of chromosome 4 (4q22----4qter). *Genet Couns.* 1991;2(3):163-5.
 44. Chen Z, Grebe TA, Guan XY, Notohamiprodjo M, Nutting PJ, Stone JF, Tren M, Sandberg AA. Maternal balanced translocation leading to partial duplication of 4q and partial deletion of 1p in a son: cytogenetic and FISH studies using band specific painting probes generates by chromosome microdissection. *Am J Med Genet.* 1997 Aug 8;71(2):160-6.
 45. Wouters CH, van Bodegom TM, Moll HA, Govaerts LC. Partial trisomy 4q and monosomy 9p resulting from a familial translocation t(4;9)(q27;q24) in a child with choanal atresia. *Ann Genet.* 1999;42(3):160-5.
 46. Salil Vaniawala, Pankaj K. Gadhia. Novel Balanced Translocation (4;20) with Recurrent Spontaneous Abortion--A Case Report. *International Journal of Clinical Case Reports*, 2016, Vol. 6, No. 9
 47. Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu. Characterization of a *de novo* balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation. *N. Am J Med Genet A.* 2010 Dec;152A(12):3057-67.
 48. Kavitha Eppa, Iravathy Goud Kalal, Pranathi Reddy Guttala, Sakina Aneeb. *De novo* reciprocal translocation t(4;20) (q28;q11) associated in a child with developmental delay: Case report. *Apollo Medicine* December 2014 Volum 11, Issue 4, pages 290-292.
 49. Aruna Nigam, Ayesha Ahmad, and Swaraj Batra. Absent endometrium due to balanced translocation [t(4;20)] presenting as primary amenorrhea. *J Hum Reprod Sci.* 2014 Jan-Mar; 7(1): 63-65
 50. Zhang YL, Dai Y, Tu ZG, Li QY, Wang LQ, Zhang L, Zeng J, Ouyang ZB. Cytogenetic and molecular characterization of partial trisomy 4q and partial monosomy 10q in a patient. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2010 Apr;27(2):153-7.
 51. Thapa M, Asamoah A, Gowans GC, Platky KC, Barch MJ, Mouchrani P, Rajakaruna C, Hersh JH. Molecular characterization of distal 4q duplication in two patients using oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (oaCGH) analysis. *Am J Med Genet A.* 2014 Apr;164A(4):1069-74.