



COMUNICACIÓN BREVE

Cytogenetic diagnosis of Pallister Killian syndrome

Diagnóstico citogenético del síndrome de Pallister Killian

Marilyn del Sol González¹  , Alina García García² , Diana C. Martin García³, Damarys García Gómez¹ , ArlayCastelvi López¹ , Minerva García Rodríguez¹ , Luis Alberto Méndez Rosado¹ , Enny Morales Rodríguez¹ , Anduriña Barrios Martínez¹ 

¹Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico Docente William Soler. La Habana, Cuba.

³Centro de Genética Médica de Sancti Spiritus. La Habana, Cuba.

Citar como: González M del S, García García A, Martin García DC, García Gómez D, Castelvi López A, García Rodríguez M, et al. Cytogenetic diagnosis of Pallister Killian syndrome. Health Leadership and Quality of Life. 2024; 3:.344. <https://doi.org/10.56294/hl2024.344>

Enviado: 01-06-2024

Revisado: 13-09-2024

Aceptado: 09-12-2024

Publicado: 10-12-2024

Editor: PhD. Prof. Neela Satheesh 

Autor para la correspondencia: Marilyn del Sol González 

ABSTRACT

Introduction: Pallister-Killian syndrome (PKS) is a rare multiple congenital anomaly/intellectual disability syndrome caused by tissue-restricted, mosaic tetrasomy 12p. The most common signs are facial dysmorphism, rhizomelic shortening of the extremities, pigmentary mosaic in skin; craniofacial manifestations include a "coarse" face with a flat profile and a wide forehead with sparse scalp hair in temporofrontal regions.

Objective: to describe the karyotype and clinical manifestations in patients with suspected Pallister Killian Syndrome.

Method: chromosomal studies were performed using conventional techniques in peripheral blood samples and skin samples in two patients, and a sample of amniotic fluid from a 17.3-week pregnant woman due to positive markers in the ultrasound. Peripheral blood cultures showed normal karyotypes in patients 1 and 2. Results: The fibroblast culture karyotypes of the patients studied reflected: Case 1: 47, XY+ i (12p) [8]/46 XY [10], Case 2: 47, XY+ i (12p) (p10) [11] y Case 3: 47, XX + i (12p) [7]/46, XX [5] respectively.

Conclusions: the SPK detected by conventional cytogenetics allowed a conclusive diagnosis in skin samples, despite the lack of molecular cytogenetic techniques, in those cases where chromosomal aberrations are restricted to a certain group of cells.

Keywords: Pallister-Killian Syndrome; Tetrasomy 12p; Mosaicism; Cytogenetic Analysis; Isochromosome 12p; Prenatal Diagnosis.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Pallister-Killian (SPK) es un síndrome raro de múltiples anomalías congénitas/discapacidad intelectual causado por tetrasomía 12p en mosaico y restringida a tejido. Los signos más comunes son dismorfismo facial, acortamiento rizomélico de las extremidades, mosaico pigmentario en la piel y las manifestaciones craneofaciales incluyen cara "tosca" con perfil plano y frente ancha con cabello escaso en regiones temporofrontales.

Objetivo: describir el cariotipo y las características clínicas en pacientes con sospecha del Síndrome de Pallister Killian

Método: se realizaron estudios cromosómicos por técnicas convencionales en muestras de sangre periférica y piel en dos pacientes, y en líquido amniótico de gestante de 17,3 semanas por presentar marcadores positivos en el ultrasonido.

Resultados: los cultivos de sangre periférica resultaron cariotipos normales en los pacientes 1 y 2. Los cariotipos de cultivo de fibroblastos de los pacientes estudiados reflejaron: Caso 1: 47, XY+ i (12p) [8]/46 XY [10], Caso 2: 47, XY+ i (12p) (p10) [11] y Caso 3: 47, XX + i (12p) [7]/46, XX [5] respectivamente.

Conclusiones: el SPK detectado por citogenética convencional permitió un diagnóstico concluyente en muestras de piel, a pesar de no disponer de técnicas de citogenética molecular, en aquellos casos donde las aberraciones cromosómicas están restringidas a un determinado grupo de células.

Palabras clave: Síndrome Pallister Killian; Tetrasomía 12p; Mosaicismo; Análisis Citogenético; Isocromosoma 12p; Diagnóstico Prenatal.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Pallister Killian (SPK) es considerado un síndrome raro en humanos y fue descrito por primera vez en adultos por Philip Pallister en 1977, más tarde en 1981 es investigado en niños por María Teschler Nicola y W Killian. Se estima que su prevalencia es de 1/20000 aproximadamente.^(1,2)

Esta rara entidad presenta múltiples anomalías congénitas, dismorfias faciales, caracterizadas por frente alta, alopecia o cabello escaso en regiones temporofrontales, hipertelorismo, epicantos, nariz plana, labio superior fino con arco de Cupido distintivo, labio inferior evertido y protruyente, orejas de implantación baja con lóbulos prominentes, cuello corto, malformaciones ano-rectales y de las extremidades y líneas de pigmentación anormales en la piel. Ocasionalmente se asocia con la presencia de hernia diafragmática y malformaciones cardíacas,⁽³⁾ además puede presentar problemas visuales, hipotonía, discapacidad mental severa, sordera y convulsiones que tienden a empeorar con la edad.

Se considera una alteración cromosómica compleja, la cual es debida a la presencia de una tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12 o isocromosoma 12p (i12p), No todas las células presentan esta aberración cromosómica, en tanto el SPK generalmente ocurre en forma de mosaico. El mosaicismo específico de tejido es característico de esta afección: la tasa de detección de tetrasomía 12p es del 0 al 2 % en linfocitos, del 50 al 100 % en fibroblastos y vellosidades coriónicas y del 100 % en amniocitos y células de la médula ósea.⁽⁴⁾

En la mayoría de los casos el isocromosoma se hereda de la madre y la aparición del trastorno parece estar relacionada con la edad materna avanzada, además el i12p es inestable en muestras de sangre, pero constante en los fibroblastos de la piel. Este síndrome se considera de ocurrencia esporádica y puede afectar tanto a hombres como a mujeres en igual proporción.^(5,6,7)

Algunas investigaciones sugieren que la presencia del material cromosómico extra puede estar relacionada con un mecanismo subyacente que involucra una combinación de mala división centromérica y no disyunción en la meiosis de origen materno.^(8,9)

La presente investigación se desarrolló con el objetivo de describir el cariotipo y las características clínicas en pacientes con sospecha del Síndrome de Pallister Killian.

MÉTODO

Se realizaron estudios cromosómicos en muestras de sangre periférica y de piel en dos pacientes, los cuales acuden a la consulta de Genética del Hospital William Soler de la Habana, que presentaban características clínicas y fenotípicas que sugieren la sospecha de una aberración cromosómica, además se realizó un diagnóstico prenatal citogenético a la muestra de líquido amniótico de una paciente con 17.3 semanas de gestación, por presentar marcadores positivos en el ultrasonido.

Para la realización de los cultivos celulares y obtención de cromosomas fueron utilizados muestras de sangre periférica, de piel y líquido amniótico indistintamente, mediante las técnicas estandarizadas en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica y modificadas de la descrita por Arsham y colaboradores.⁽¹⁰⁾

Para el diagnóstico cromosómico se analizaron aproximadamente de 11 a 20 metafases a un nivel de resolución de 300 a 450 b. El cariotipo fue determinado de acuerdo al Sistema Internacional de Nomenclatura (ISCN 2021).⁽¹¹⁾

Los representantes legales o tutores de estos pacientes emitieron voluntariamente su consentimiento siguiendo los principios éticos de la declaración de Helsinki 1975, refrendada en el 2013.

RESULTADOS

Caso 1

Se presentó un paciente masculino de 1 año y 6 meses, con antecedentes familiares negativos, antecedentes prenatales de madre añosa que tuvo diabetes gestacional y a quien se le realizó diagnóstico prenatal citogenético cuyo resultado fue 46,XY,22pstk. Nació de parto por cesárea a las 39,1 semanas con macrosomía

(4200 gramos) y sufrió hipoglicemia al nacer. Fue operado de año anterior en etapa neonatal. Ingresó en el servicio de Neurología del Hospital William Soler para estudio por presentar severa hipotonía y retraso marcado en el neurodesarrollo. Al examen físico se detectó una ligera obesidad, ausencia de cabello en las regiones temporoparietales, frente abombada, hipertelorismo, puente nasal bajo, mejillas llenas, hipoplasia medio facial, filtro largo con pilares marcados, manos cortas con surco simiano en la izquierda, presencia de manchas hiperpigmentadas en miembros inferiores y en el abdomen siguiendo las líneas de Blaschko. El niño mantenía una hipotonía muy severa, reflejos osteotendinosos disminuidos, pobre seguimiento visual y relación casi nula con el entorno.

Los estudios clínicos mostraron pérdida auditiva ligera en oído derecho y moderada en el izquierdo, además después de los dos años de seguimiento presentó epilepsia.

Se sospecha SPK y se indica cariotipo en sangre periférica y en fibroblastos de piel. El cariotipo en sangre periférica fue: 46,XY, 11 metafases. Por su parte, el cariotipo en piel fue: 47, XY+ i (12p) [8]/46 XY [10].

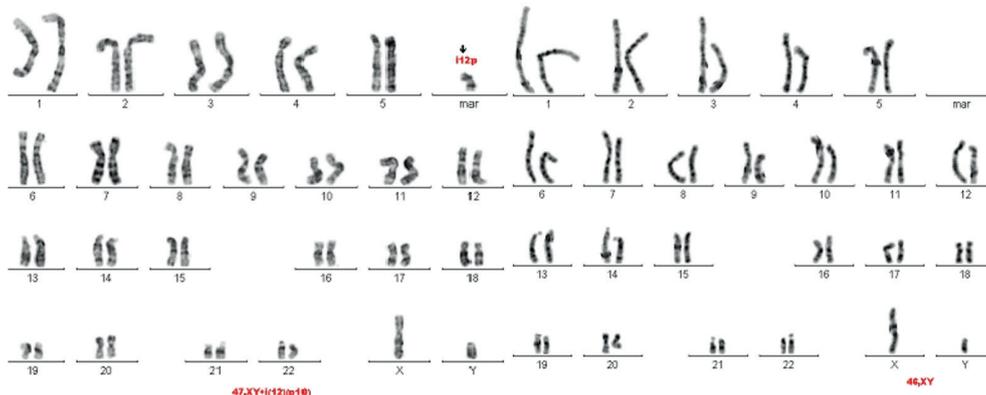


Figura 1. Cariotipo en mosaico donde se observan dos líneas celulares, una con tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12 y la otra célula diploide normal

Caso 2

Paciente masculino de 2 años, con antecedentes familiares y prenatales negativos, nacido a las 39,2 semanas de parto por cesárea por ser macrosómico (4210 gramos) que presentó anemia severa al nacer por hemólisis secundaria a conflicto ABO y requirió exsanguíneotransfusión, remitido en esta ocasión a consulta de genética por presentar dismorfias y retraso marcado del neurodesarrollo. Al examen físico se describió hipotonía marcada, macrocráneo, frente abombada, receso de cabello frontotemporal bilateral, cejas finas y arqueadas, fisuras palpebrales cortas y estrechas con desviación mongoloide, nariz pequeña y aplanada, puente nasal bajo, labio inferior prominente y evertido, lesiones hiperpigmentadas siguiendo líneas de Blaschko en miembros inferiores y superiores, manos pequeñas con surcos palmares atípicos y dedos cortos. Se detectó hipoacusia bilateral de moderada intensidad.

Ante la sospecha clínica de SPK se indica cariotipo en sangre periférica y en piel. El cariotipo en sangre periférica fue: 46,XY, 13 metafases. El cariotipo en piel fue: 47, XY+ i (12p) (p10) [11].

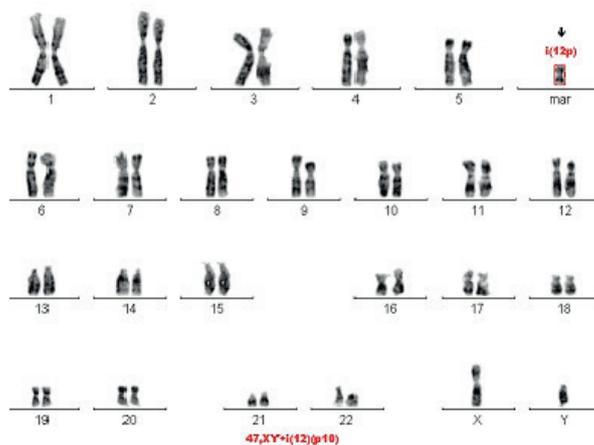


Figura 2. Cariotipo donde se observan línea celular única con tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12

Caso 3

Gestante de 39 años de edad con 17,3 semanas de embarazo que presentó marcadores ultrasonográficos positivos del primero y segundo trimestres. Se visualizó labio fisurado, biometría por debajo de edad gestacional, imagen de cuatro cámaras mostrando cardiopatía (comunicación interventricular) y alteraciones de la configuración craneal.

Se realizó estudio de muestra de líquido amniótico a partir de la amniocentesis y en el motivo de indicación se describió la edad materna avanzada y marcadores positivos en ultrasonido del primer trimestre, específicamente translucencia nucal (TN) elevada con agenesia del hueso nasal.

El Cariotipo fetal fue: 47, XX + i (12p) [7]/46, XX [5] con una resolución de 350 bandas aproximadamente.

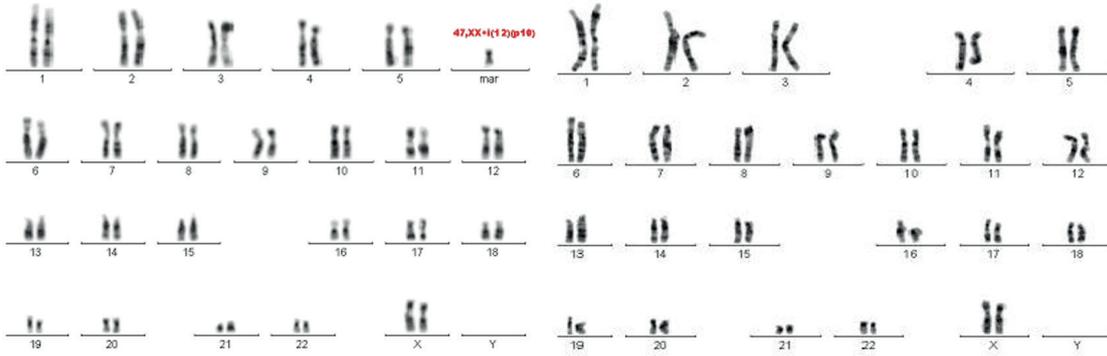


Figura 3. Cariotipo en mosaico donde se observan dos líneas celulares, una con tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12 y la otra célula diploide normal

Esta paciente decidió interrumpir el embarazo después de obtener el resultado citogenético.

DISCUSIÓN

El cariotipo convencional en sangre periférica de los dos pacientes reportados resultó normal, por lo que fue necesario realizar el cultivo celular en piel por las características fenotípicas de los pacientes, teniendo en cuenta que las células tetrasómicas del SPK no se mantienen viables en el ciclo de división celular y tienen un comportamiento inestable porque no responden adecuadamente a la estimulación con fitohemaglutinina presente en el medio de cultivo de linfocitos.^(13,14)

Los casos 1 y 2 de este reporte coinciden con la mayoría de las características clínicas descritas del SPK excepto las convulsiones y las malformaciones ano rectales; sin embargo, en el caso 3 diagnosticado prenatalmente se visualizaron: biometría fetal por debajo de la edad gestacional y la TN aumentada, que se relaciona con las manifestaciones clínicas en la vida postnatal (tabla 1).

Tabla 1. Características del Síndrome PK y su relación con los casos de estudios			
Características clínicas del Síndrome	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Hipotonía	+	+	No
Retraso severo del neurodesarrollo	+	+	No
Cabello escaso en región frontotemporal	+	+	No
Frente abombada	+	+	No
Fisuras palpebrales con desviación mongoloide		+	No
Sordera	+	+	No
Convulsiones	+		No
Filtrum largo con labio superior fino	+	+	No
Labio inferior evertido	+	+	No
Líneas hiperpigmentadas en piel	+	+	No
Malformación cardíaca	No	No	+
Malformación ano-rectal	+	No	No
Malformaciones craneofaciales	+	+	+
Pliegues palmares atípicos	+	+	No

Se plantea que casi todos los casos en la literatura han sido esporádicos, siendo el riesgo de recurrencia muy bajo. Los movimientos fetales están disminuidos o retrasados, asociados con la marcada hipotonía que habitualmente presentan. Los fetos con SPK tienen un comportamiento muy típico en su patrón de crecimiento: aumento del diámetro biparietal y de la circunferencia cefálica por encima el percentil 90 asociado con un retraso significativo en el crecimiento femoral por debajo del percentil 10.⁽⁹⁾

Las características ecográficas prenatales sugestivas de SPK incluyen polihidramnios, aumento de la translucencia nucal, perfil facial extremadamente plano, hernia diafragmática congénita, estómago pequeño, así como extremidades cortas o anormales.⁽⁹⁾

La agenesia del conducto venoso podría ser un marcador prenatal; sin embargo, ya que está asociada con muchos síndromes complejos, sólo su asociación con polihidramnios, macrosomía fetal y eventualmente el hueso femoral corto u otros defectos menores deben alertar sobre SPK.⁽⁹⁾

En un estudio realizado en Colombia, Isaza de Lourido C y colaboradores reportaron un caso similar al de este estudio referente a un niño de 8 años de edad, diagnosticado con SPK por cariotipo convencional, en el cual se evidencia la presencia de una malformación ano-rectal, macrocefalia sin hidrocefalia, polidactilia postaxial, además retraso en el desarrollo psicomotor y retardo mental severo, dolicocefalia, movimientos repetitivos, hipotonía severa, manchas lineales hipopigmentadas y características faciales especiales, como mejillas llenas, labio inferior grueso, paladar ojival y alopecia fronto-temporal.⁽¹⁵⁾

En otra paciente de 3 años se observó nariz corta y ancha con un área de piel des pigmentada en el lado lateral; filtrum largo sin rasgos distintivos; "Labio Pallister"; boca caída hacia abajo con labio superior delgado y labio inferior evertido; micrognatia (posteriormente normalizada); mejillas llenas; orejas de implantación baja; cuello corto; abdomen prominente con hernia umbilical; genitales externos hipoplásicos y desplazamiento anterior del ano; extremidades relativamente cortas, piel suave e hinchada; pequeña aplasia entre la abertura vaginal y el ano; hipotonía. Las reevaluaciones posteriores realizadas revelaron un marcado retraso en el desarrollo y ninguna reacción a los estímulos visuales, sonidos u olores. Esta niña parecía tener sentido táctil. La calvicie temporofrontal y el rostro tosco se hicieron evidentes después de los 5 meses de edad.⁽¹⁵⁾

Los síndromes de Sifrim-Hitz-Weiss, Fryns y trisomía 12p constituyen diagnósticos diferenciales del SPK: El Síndrome de Sifrim-Hitz-Weiss (producido por mutaciones de novo en CHD4, un gen ubicado en la región crítica de SPK) se caracteriza por una discapacidad intelectual más leve, cara dismórfica (similar a SPK), hipotonía, pérdida de audición, agrandamiento de los ventrículos laterales y defectos cardíacos, algunos pacientes tienen fusiones óseas.^(8,9,16)

La trisomía 12p tiene una incidencia de 1/50.000 nacimientos, siendo la mayoría de los casos resultado de translocaciones parentales equilibradas. La cara dismórfica típica recuerda a la del SPK; cara plana con mejillas llenas, frente prominente con línea de cabello alta, hipertelorismo, fisuras palpebrales estrechas, nariz corta con un puente nasal ancho y plano, filtrum largo, labio superior fino, labio inferior evertido, mentón prominente y orejas de implantación baja. Algunos casos están asociados con defectos de los dientes (forma de clavija, anodoncia, incisivos bífidos), cuello corto, retraso en el desarrollo e hipotonía, pero ningún otro defecto importante como en SPK.⁽⁹⁾

El síndrome de Fryns es un trastorno autosómico recesivo grave caracterizado por hernia o eventración diafragmática asociada a otros defectos, cara dismórfica (similar a SPK) orejas anómalas y de implantación baja, falanges distales cortas, hipoplasia pulmonar, y retraso severo en el desarrollo, polihidramnios y malformaciones urogenitales, Pueden asociarse defectos cerebrales, cardiovasculares y gastrointestinales, así como baja línea del cabello e hipertrichosis. Un subconjunto de individuos afectados tiene enfermedades patógenas bialélicas, variantes en el gen PIGN.^(16,17,18)

El diagnóstico prenatal del síndrome de Pallister Killian es importante para el asesoramiento genético, debido al alto porcentaje de mortalidad prenatal o neonatal y el escaso pronóstico neurológico con profunda discapacidad intelectual desde la temprana infancia, además es transcendental realizar el diagnóstico diferencial por su función en el pronóstico y ante riesgo de recurrencia en estos pacientes.

CONCLUSIONES

El SPK debe sospecharse en todo paciente con las características fenotípicas descritas en este artículo. El defecto cromosómico detectado por citogenética convencional permitió un diagnóstico completo en muestras de piel, a pesar de no disponer de técnicas de citogenética molecular como la hibridación genómica comparativa y la hibridación fluorescente in situ, las cuales, en aquellos casos donde las aberraciones cromosómicas están restringidas a un determinado grupo de células, constituyen una alternativa para encontrar líneas celulares aberradas en mosaicismos cromosómicos de bajas proporciones, lo que permite ofrecer un asesoramiento genético confiable a las familias afectadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pallister PD, Meisner LF, Elejalde BR, Francke U, Herrmann J, Spranger J, et al. The Pallister mosaic

syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1977;13:103-10.

2. Killian W, Teschler-Nicola M. Case report 72: Mental retardation, unusual facial appearance, abnormal hair. *Syndr Identif*. 1981;7:6-7.

3. Schinzel A. Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome). *J Med Genet*. 1991;28:122-5.

4. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man*. 2nd ed. Berlin, Germany/New York, NY, USA: Walter de Gruyter; 2001.

5. Cormier-Daire V, Le Merrer M, Gigarel N, Morichon N, Prieur M, Lyonnet S, et al. Prezygotic origin of the isochromosome 12p in Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;69:166-8.

6. Conlin LK, Kaur M, Izumi K, Campbell L, Wilkens A, Clark D, et al. Utility of SNP arrays in detecting, quantifying, and determining meiotic origin of tetrasomy 12p in blood from individuals with Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:3046-53.

7. Wenger SL, Steele MW, Yu WD. Risk effect of maternal age in Pallister i(12p) syndrome. *Clin Genet*. 1988;34:181-4.

8. Bertini V, Gana S, Orsini A, Bonuccelli A, Peroni D, Angelo V. Advantages of array comparative genomic hybridization using buccal swab DNA for detecting Pallister-Killian syndrome. *Ann Lab Med*. 2019;39:232-4.

9. Arghir A, Popescu R, Resmerita I, Budisteanu M, Butnariu LI, Gorduza EV, et al. Pallister-Killian syndrome versus trisomy 12p—A clinical study of 5 new cases and a literature review. *Genes*. 2021;12:811. doi: 10.3390/genes12060811.

10. Arsham MS, Barch MJ, Lawce HJ, eds. *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. John Wiley & Sons; 2017.

11. Hastings RJ, Moore S. *ISCN 2021: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2021)*. *Cytogenet Genome Res*. 2021;161(5):225-6. doi: 10.1159/000516655.

12. De La Amm PÉ. *Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. 2013.

13. Izumi K, Krantz ID. Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 [citado 25 Nov 2014];166C(4):406-13. doi: 10.1002/ajmg.c.31423.

14. Karaman B, Kayserili H, Ghanbari A, Uyguner ZO, Toksoy G, Altunoglu U, et al. Pallister-Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. *Mol Cytogenet*. 2018 [citado 17 Ago 2018];11:45. doi: 10.1186/s13039-018-0395-z.

15. Isaza de Lourido C, Duque-Moncaleano N, Ruíz-Botero F, Pachajoa H. Detección de un caso síndrome de Pallister-Killian diagnosticado por citogenética convencional. *Rev Cubana Pediatr*.;87(3):388-94. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000300014&lng=es.

16. Rubio Gómez C, Suárez A, Torres L, Gutiérrez LD. Síndrome Fryns: reporte de caso. *Iatreia*. 2010;23(4-S):S-52. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/8182>.

17. Fishbein P, García-Delgado C, Muñoz-Martínez LB, Robledo-Cayetano M, Mejía-Marín LJ, Martínez-Barrera LE, et al. Pallister-Killian syndrome in a Mexican mestizo patient. Case report. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e135-e138.

18. Libotte F, Bizzoco D, Gabrielli I, Mesoraca A, Cignini P, Vitale SG, et al. Pallister-Killian syndrome: Cytogenetics and molecular investigations of mosaic tetrasomy 12p in prenatal chorionic villus and in amniocytes. Strategy of prenatal diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;55(6):863-6. doi: 10.1016/j.tjog.2016.07.010. PMID: 28040135.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Conceptualización: Marilyn del Sol González.

Curación de datos: Marilyn del Sol González.

Análisis formal: Anduriña Barrios Martínez.

Investigación: Marilyn del Sol González.

Metodología: Minerva García Rodríguez y Luis A Méndez.

Supervisión: Alina García y Diana C. Martín García.

Validación: Damarys García Gómez.

Visualización: Enny Morales Rodríguez.

Redacción-borrador original: Enny Morales Rodríguez y Luis Alberto Méndez Rosado.

Redacción-revisión y edición: Minerva García Rodríguez y Arlay Castelvi López.