

# CASO CLÍNICO

- Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo Venezuela
  - Especialista en Ginecología y Obstetricia ORCID 0009-0004-2035-7389
  - Especialista en Ginecología y Obstetricia, Doctor en Medicina Clínica ORCID 0000-0002-5433-7149

## Declaración de aspectos éticos

**Reconocimiento de autoría:** Los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito.

**Responsabilidades éticas:** Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central de Maracaibo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de la paciente y/o sujeto referido en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Financiamiento:** Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

**Uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que los resultados y conclusiones presentados se basan en el análisis de datos recopilados mediante métodos de investigación tradicionales. Los autores no han empleado técnicas de IA como el aprendizaje automático o el procesamiento del lenguaje natural para generar nuevos datos o formular hipótesis, garantizando que los resultados presentados se basan en principios y metodologías científicas sólidos.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Recibido: 14 julio 2024

Aceptado: 14 septiembre 2024

Publicación en línea: 14 diciembre 2024

## Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro, Maracaibo, Venezuela

+58162605233

sippenbauch@gmail.com

**Citar como:** Sarmiento-Piña M, Reyna-Villasmil E. Diagnóstico prenatal de síndrome de Pallister-Killian. Rev peru ginecol obstet. 2024;70(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2696>

# Diagnóstico prenatal de síndrome de Pallister-Killian

## Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome

Maira Sarmiento-Piña<sup>1,a</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1,b</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2696>

## RESUMEN

El síndrome de Pallister-Killian (SPK) es un trastorno poco común y esporádico que se caracteriza por la presencia de un isocromosoma 12p adicional en algunos tejidos del cuerpo. Su diagnóstico prenatal es complejo debido a la ausencia de características ecográficas distintivas o patognomónicas, lo que dificulta la identificación de algunas malformaciones durante el período prenatal. Entre los hallazgos prenatales más comunes se encuentran la hernia diafragmática congénita, el polihidramnios y el acortamiento rizomélico de las extremidades. El diagnóstico genético también se dificulta por el mosaicismo tisular asociado a este síndrome y la disminución del clon anómalo portador del isocromosoma. La amniocentesis se considera el procedimiento más adecuado para el diagnóstico genético, ya que la mayoría de las células en el líquido amniótico son células epiteliales desprendidas de la piel fetal. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal del síndrome de Pallister-Killian.

**Palabras clave:** Síndrome de Pallister-Killian, Enfermedades genéticas, Diagnóstico prenatal

## ABSTRACT

Pallister-Killian syndrome is a rare and sporadic disorder characterized by the presence of an extra 12p isochromosome in some body tissues. Its prenatal diagnosis is complex due to the absence of distinctive or pathognomonic ultrasonographic features, making it difficult to identify some malformations during the prenatal period. Among the most common prenatal findings are congenital diaphragmatic hernia, polyhydramnios, and rhizomelic limb shortening. Genetic diagnosis is also made difficult by the tissue mosaicism associated with this syndrome and the diminution of the abnormal isochromosome-bearing clone. Amniocentesis is considered the most appropriate procedure for genetic diagnosis since most of the cells in the amniotic fluid are epithelial cells shed from the fetal skin. A case of prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome is presented.

**Key words:** Pallister-Killian syndrome, Genetic diseases, Prenatal diagnosis

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Pallister-Killian, también conocido como síndrome tetraploide 12p o síndrome de cromátida isobraquial 12p, es un trastorno genético poco frecuente. Se origina por la presencia en mosaico de un isocromosoma 12p adicional, cuyos mecanismos fisiopatológicos aún no se comprenden del todo. Como consecuencia, en las células afectadas hay cuatro copias del brazo corto del cromosoma 12<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico prenatal del SPK es un desafío debido a la ausencia de hallazgos ecográficos distintivos o patognomónicos. Las manifestaciones clínicas pueden variar y presentarse durante el período prenatal con diversas malformaciones congénitas y anomalías ecográficas. Entre las manifestaciones más comunes se encuentran el polihidramnios, la hernia diafragmática y el acortamiento rizomélico de las extremidades<sup>(2)</sup>. El diagnóstico genético también presenta dificultades debido a la variabilidad del mosaicismo y la rápida disminución del isocromosoma marcador supernumerario durante el subcultivo de amniocitos<sup>(3)</sup>. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal del síndrome de Pallister-Killian.

## COMUNICACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente de 26 años, gesta III, para I, aborto I, quien fue referida a la consulta prenatal de alto riesgo por presentar anomalías faciales, alteraciones morfológicas nasales y sospecha de polihidramnios en la ecografía a las 18 semanas. La paciente negaba antecedentes familiares o personales significativos, no tenía antecedentes familiares de malformaciones congénitas y tampoco lazos consanguíneos con su pareja. Los resultados combinados de las pruebas de detección del primer trimestre, que incluyeron trisomías fetales 21, 13 y 18, indicaron un riesgo bajo. La evaluación ecográfica realizada a las 9 y 12 semanas reveló que no había evidencia de alteraciones fetales.

La evaluación ecográfica en la consulta de alto riesgo reveló un feto con edad gestacional de 19 semanas. El perfil facial plano con hipoplasia de los huesos nasales, la nariz ancha-plana y la ventriculomegalia lateral (asta anterior de los ventrículos de 9 milímetros) fueron los principales hallazgos. El estómago e intestinos estaban en la cavidad torácica, desplazando el corazón fetal (figura 1). Tanto la longitud del fémur como del húmero fetal se hallaban por debajo del percentil 5, mientras que la circunferencia cefálica y abdominal estaban en el percentil 80 y 95, respectivamente, lo que indicaba un crecimiento fetal

asimétrico. Se observaron movimientos corporales y actividad cardíaca, aunque estos últimos parecían anormales. El peso fetal estimado era de 400 gramos y el volumen de líquido amniótico estaba aumentado (índice de líquido amniótico 25) para la edad gestacional. La evaluación Doppler de las arterias uterinas maternas, umbilical y cerebral media fetal se hallaban dentro de límites normales.

La paciente dio consentimiento para realizar la amniocentesis guiada por ecografía, y el análisis genético mostró un cariotipo 47,XY con tetrasomía 12p (isocromosoma 12p) en mosaico, lo que confirmó el diagnóstico de SPK (figura 2). El isocromosoma 12p se encontró en el 86% (26/30) de las células, según el análisis de FISH. Los padres fueron informados de la posible relación entre estos y otros hallazgos ecográficos, con un fenotipo clínico grave, como retraso mental.

Debido a la ausencia de actividad cardíaca en la ecografía realizada a las 24 semanas, se decidió realizar la maduración cervical con misoprostol con posterior legrado uterino. Se confirmaron los hallazgos ecográficos. El estudio anatómico del mortinato reveló orejas de implantación baja, nariz ancha y plana, frente prominente en las manos y miembros superiores e inferiores cortos (figura 3). El análisis genético del feto tuvo como resultado 47,XY,+i(12)(p10).

FIGURA 1. IMÁGENES ECOGRÁFICAS DE ANOMALÍAS DEL SÍNDROME DE PALLISTER-KILLIAN. A) PERFIL FETAL QUE MUESTRA CARA PLANA CON NARIZ PLANA E HIPOPLASIA DE LOS HUESOS NASALES. B) ESTÓMAGO E INTESTINO EN CAVIDAD TORÁCICA DESPLAZANDO EL CORAZÓN FETAL.

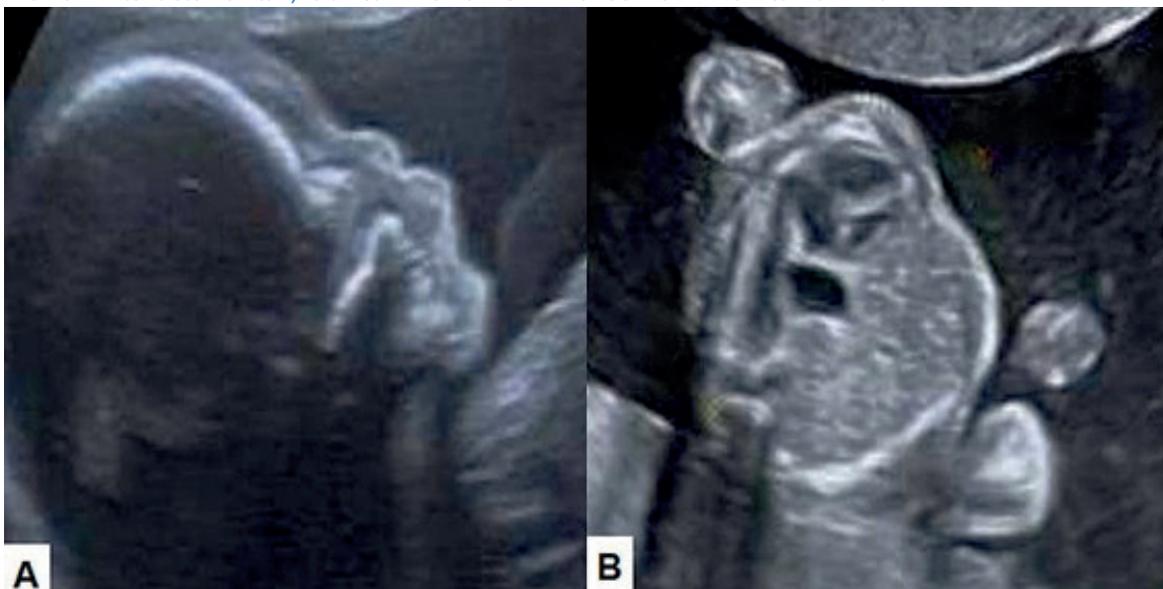




FIGURA 2. CARIOTIPO 47,XY. LA FLECHA INDICA LA TETRASOMÍA 12P (ISOCROMOSOMA 12P).

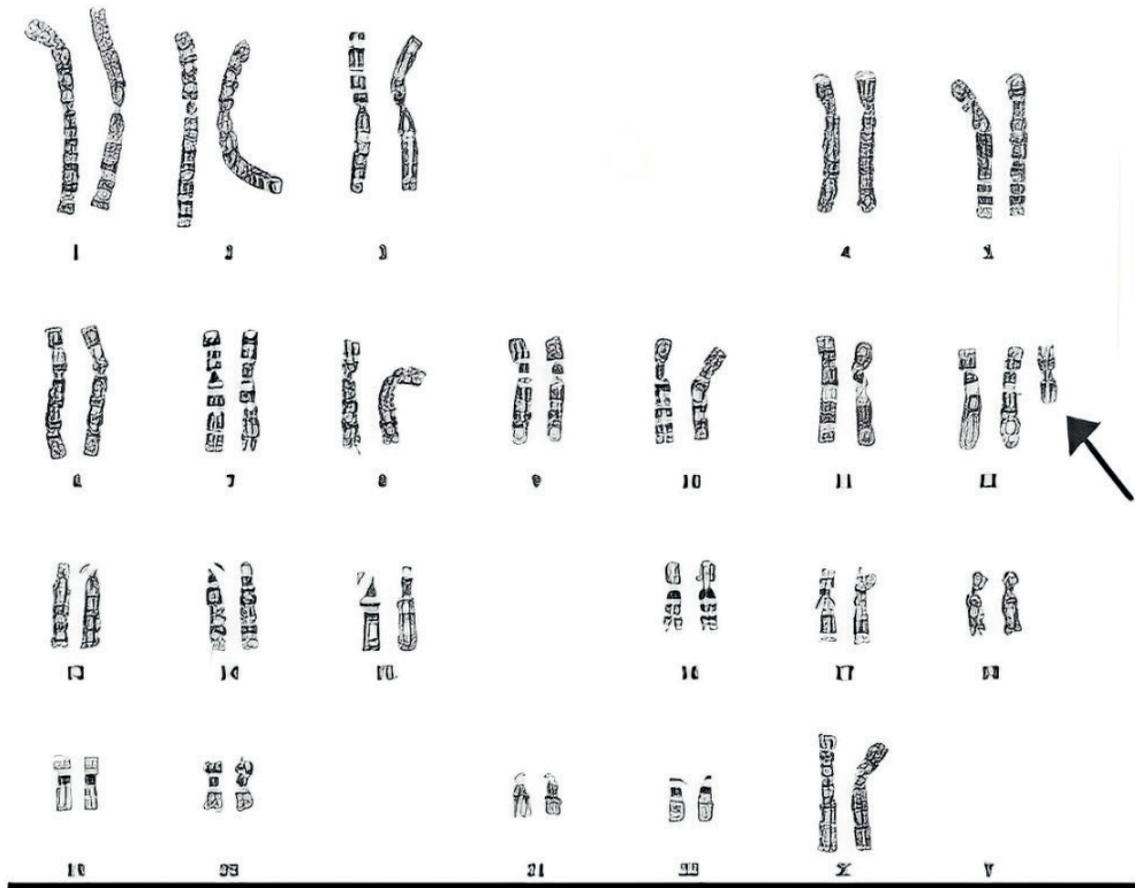


FIGURA 3. IMAGEN ANATOMOPATOLÓGICA DEL MORTINATO QUE MUESTRA NARIZ ANCHA Y PLANA, CARA PLANA, OREJAS DE IMPLANTACIÓN BAJA Y FRENTE PROMINENTE.



## DISCUSIÓN

El SPK es una enfermedad genética rara y esporádica, con una incidencia estimada de 5,1 casos por millón de nacidos vivos. Se origina por la presencia en mosaico de un isocromosoma 12p adicional (tetrasomía en mosaico 12p)<sup>(4,5)</sup>. Hasta

la fecha, se han descrito alrededor de 60 casos en la literatura.

El mecanismo exacto de la generación del isocromosoma 12p aún se desconoce. Se han propuesto diversas teorías, la mayoría de las cuales sugieren que la falta de disyunción durante la meiosis materna II produce un gameto disómico que posteriormente origina isocromosomas a partir de un cromosoma 12. Este mecanismo de tetrasomía en mosaico es similar al efecto de la edad materna en los embarazos con aneuploidías<sup>(6,7)</sup>. Entre los 26 genes potenciales que podrían estar involucrados en el SPK, ING4 y CHD4 son cruciales para la transcripción celular, la reorganización de la cromatina y el metabolismo celular del ciclo. Sin embargo, no existe evidencia clara de una relación entre el genotipo y el fenotipo del síndrome, especialmente durante el período prenatal<sup>(8)</sup>. En la mayoría de los casos reportados, la edad materna avanzada (mayor de 35 años) se ha identificado como un factor de riesgo<sup>(9)</sup>.



Debido a la amplia gama de anomalías asociadas con el SPK, el polihidramnios (37% de los casos), la hernia diafragmática congénita (27%) y la micromelia de tipo predominantemente rizomélica (34%) son tres indicadores ecográficos frecuentes que pueden orientar al diagnóstico del síndrome<sup>(4,9-11)</sup>. Las mediciones del diámetro biparietal y la circunferencia abdominal suelen estar por encima de la media en la mayoría de los casos, mientras que el crecimiento del fémur y el húmero fetal suelen estar por debajo de los percentiles normales para la edad gestacional<sup>(3)</sup>.

En algunos casos de SPK, estos hallazgos pueden estar ausentes y el diagnóstico debe sospecharse por las características craneofaciales fetales: cara plana, nariz pequeña con fosas nasales antevertidas y labio inferior protuberante. El hipertelorismo, las orejas de implantación baja, el cuello corto y el occipucio plano son algunas de las anomalías adicionales. El aumento de la translucencia o edema nucales, hidropesía fetal, sobrecrecimiento fetal, anomalías cardiovasculares y del sistema nervioso central, onfalocelo, hidronefrosis, burbuja gástrica pequeña o ausente, intestino hiperecogénico, genitales ambiguos y arteria umbilical única son anomalías ecográficas menos comunes<sup>(12)</sup>.

Las características craneofaciales fetales típicas del SPK pueden ser útiles para diferenciarlo del síndrome de Fryns. Estos síndromes presentan varias similitudes, como la hernia diafragmática congénita, la hipoplasia distal de las extremidades y el polihidramnios<sup>(4,10)</sup>.

Actualmente, la translucencia nual y la bioquímica del suero materno se utilizan ampliamente para detectar anomalías cromosómicas en el primer trimestre del embarazo, con el objetivo de aumentar la probabilidad de un diagnóstico más temprano de estas anomalías. Sin embargo, el SPK es un ejemplo de un trastorno cromosómico que puede pasar desapercibido durante este tipo de cribado<sup>(13)</sup>.

Si bien es posible, el diagnóstico genético prenatal del SPK presenta desafíos. Para realizar un diagnóstico citogenético, se pueden obtener muestras de vellosidades coriónicas, líquido amniótico o sangre fetal<sup>(4,9)</sup>. La amniocentesis es el método más efectivo, con tasas de detección del isocromosoma 12p que oscilan entre el 78% y el

95%. La mayoría de las células en el líquido amniótico son células epiteliales desprendidas de la piel del feto. Si bien el isocromosoma 12p se encuentra con frecuencia en cultivos de fibroblastos, rara vez se detecta en linfocitos sanguíneos. Se han observado diferencias citogenéticas entre los tejidos placentarios y fetales<sup>(2)</sup>. Esta variabilidad podría deberse a una ventaja proliferativa selectiva de las células diploides normales sobre las células tetrasomales durante la embriogénesis, aunque también se han propuesto mecanismos dependientes de los tejidos. Se ha demostrado que el isocromosoma 12p se pierde con el envejecimiento de los pacientes en médula ósea, fibroblastos y linfocitos. Por otro lado, tras la tripsinización sucesiva de células cultivadas, se ha observado una disminución progresiva del clon portador del isocromosoma 12p, independientemente del tejido<sup>(14)</sup>.

El consejo genético para el SPK es sencillo debido a que es considerada generalmente una enfermedad grave. Si bien algunos fetos con anomalías estructurales graves como hernia diafragmática grave, hidrocefalia e hidropesía fetal pueden morir durante el embarazo o poco después de nacer, la supervivencia y el pronóstico varían considerablemente entre los individuos<sup>(4,9,10)</sup>. El retraso mental, las convulsiones, la epilepsia, las lesiones pigmentarias de la piel y la braquidactilia son manifestaciones frecuentes en el período posnatal. Algunas personas con discapacidad intelectual leve a moderada pueden asistir a la escuela, mientras que otras presentan discapacidad intelectual profunda y deficiencias sensoriales. La recurrencia familiar es poco común, pero no se la puede descartar por completo<sup>(15)</sup>.

En conclusión, el SPK es una enfermedad genética no hereditaria causada por la presencia de un isocromosoma adicional del brazo corto del cromosoma 12. El diagnóstico prenatal por ecografía es complejo debido a la amplia variabilidad de las anomalías presentes. Los hallazgos ecográficos más comunes incluyen polihidramnios, hernia diafragmática congénita y micromelia rizomélica. El diagnóstico genético prenatal también presenta desafíos debido a la variabilidad en la detección del isocromosoma 12p en los tejidos fetales. Para un diagnóstico prenatal adecuado mediante ecografía, es crucial el conocimiento y reconocimiento de este síndrome.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos W, Carneiro MS, do Amaral WN. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):137-8. doi: 10.1002/uog.20092
2. Salzano E, Raible SE, Kaur M, Wilkens A, Sperti G, Tilton RK, et al. Prenatal profile of Pallister-Killian syndrome: Retrospective analysis of 114 pregnancies, literature review and approach to prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2018;176(12):2575-86. doi: 10.1002/ajmg.a.40499
3. Fetta A, Toni F, Pettenuzzo I, Ricci E, Rocca A, Gambi C, et al. Structural brain abnormalities in Pallister-Killian syndrome: a neuroimaging study of 31 children. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):107. doi: 10.1186/s13023-024-03065-5
4. Desseauve D, Legendre M, Dugué-Maréchaud M, Vequeau-Goua V, Pierre F. Prenatal and clinicopathological study of 6 cases of Pallister-Killian syndrome and review. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016;44(4):200-6. doi: 10.1016/j.gyobfe.2016.03.002
5. Thakur S, Gupta R, Tiwari B, Singh N, Saxena KK. Pallister-Killian syndrome: Review of fetal phenotype. *Clin Genet.* 2019;95(1):79-84. doi: 10.1111/cge.13381
6. Stephens CM, Pavel AM, Mathieson SR, McSweeney N, McNamara B, Moore M, et al. Case Report: Early Neonatal EEG in Two Infants with Pallister Killian Syndrome (PKS). *HRB Open Res.* 2022;5:14. doi: 10.12688/hrbopenres.13493.1
7. Wu X, Xie X, Su L, Lin N, Liang B, Guo N, et al, Huang H. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome and literature review. *J Cell Mol Med.* 2021;25(18):8929-35. doi: 10.1111/jcmm.16853
8. Castronovo C, Valtorta E, Crippa M, Tedoldi S, Romitti L, Amione MC, et al. Design and validation of a pericentromeric BAC clone set aimed at improving diagnosis and phenotype prediction of supernumerary marker chromosomes. *Mol Cytogenet.* 2013;6(1):45. doi: 10.1186/1755-8166-6-45
9. 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;11:45. doi: 10.1186/s13039-018-0395-z
10. Frisova V, Svobodova IT, Tozzi M, Raskova D. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome in pregnancy with normal CVS result and abnormal ultrasound findings in the second trimester. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(5):726-9. doi: 10.1016/j.tjog.2018.08.021
11. Doray B, Girard-Lemaire F, Gasser B, Baldauf JJ, De Geeter B, Spizzo M, et al. Pallister-Killian syndrome: difficulties of prenatal diagnosis. *Pretnat Diagn.* 2002;22(6):470-7. doi: 10.1002/pd.342
12. Wang T, Ren C, Chen D, Lu J, Guo L, Zheng L, et al. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome using cord blood samples. *Mol Cytogenet.* 2019;12:39. doi: 10.1186/s13039-019-0449-x
13. Ozlü T, Ocak Z, Ozyurt O. Prenatal diagnosis of Pallister Killian Syndrome in a fetus with congenital diaphragmatic hernia, short limbs, and increased nuchal translucency. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(3):404-5. doi: 10.1016/j.tjog.2013.06.015
14. Zhang F, Yin T, Tang X, Ma S, Meng Q, Song J, et al. Prenatal diagnosis of a case with complete and uniform tetrasomy 12p by the utility of noninvasive prenatal testing. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(9):2233-40. doi: 10.1007/s10815-023-02896-8
15. Li L, Huang L, Huang X, Lin S, He Z, Fang Q. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome in one twin. *Clin Case Rep.* 2018;6(8):1470-3. doi: 10.1002/ccr3.1624