http://journal.unoeste.br/index.php/cv
DOI: 10.5747/cv.2023.v15.v361
ISSN on-line 1984-6436

Colloquium Vitae

Submetido: 14/05/2021 Revisado: 09/09/2022 Aceito: 16/05/2023

# DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DA SÍNDROME DE PALLISTER-KILLIAN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Thais de Souza, Marcela Cristina Curci, Christianne Bispo

Universidade do Oste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. E-mail: thais_souza_lima1991@hotmail.com

**RESUMO**

O presente estudo tem o objetivo de relatar as principais formas de diagnóstico pré-natal da Síndrome de Pallister-Killian para fins de uso médico e melhor elucidação da mesma bem como do aconselhamento genético adequado. Trata-se de revisão integrativa de abordagem qualitativa com foco na busca de resultados para a prática baseada em evidências, que após aplicação dos critérios de inclusão, a amostra final foi constituída de seis artigos. Após análise e discussão dos mesmos, concluímos que o presente tema ainda precisa de muitos estudos e práticas clínicas para assim existir um padrão de rastreamento da Síndrome no pré-natal, porém, sabemos que os achados característicos tanto ultrassonográficos quanto genéticos já elucidam para melhor estratégia de busca de diagnóstico, bem como de aconselhamento familiar genético posterior.

**Palavras-chave:** síndrome, mosaicismo, tetrassomia, diagnóstico pré-natal.

## PRENATAL DIAGNOSIS OF PALLISTER-KILLIAN SYNDROME: AN INTEGRATIVE REVIEW

**ABSTRACT**

This study aims to report the main forms of prenatal diagnosis of Pallister-Killian Syndrome for medical purposes and to better elucidate it as well as to provide adequate genetic counseling. It is an integrative review of a qualitative approach focused on the search for results for evidence-based practice that, after applying the inclusion criteria, the final sample consisted of six articles. After analyzing and discussing them, we conclude that the present topic still needs many studies and clinical practices so that there is a pattern of screening for the Syndrome in prenatal care, however, we know that the characteristic ultrasound and genetic findings already elucidate for a better diagnostic search strategy, as well as subsequent genetic family counseling.

**Keywords**: syndrome, mosaicism, tetrasomy, prenatal diagnosis.

## INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez por Pallister et al. [1] e Tescheler-Nicola e Killian[2], a Síndrome do mosaico de Pallister-Killian, também denominada síndrome de Pallister-Killian, aneuploidia do mosaico de Pallister, tetrassomia 12p mosaicismo, síndrome do isocromossomo 12p ou síndrome de Teschler-Nicola é um distúrbio dismórfico raro causado por tetrassomia em mosaico do braço curto do cromosso 12 (12p)[1].

Esta síndrome é um distúrbio multissistêmico apresentado como uma hipotonia na primeira infância, deficiência intelectual e epilepsia, além de características faciais distintas, cabelos ralos (especialmente a redor das têmporas), pigmentação e outras formas de deficiências congênitas múltiplas, incluindo defeitos cardíacos congênitos, hérnia diafragmática congênita[2].


Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Quando falamos sobre a origem parental da Síndrome e os erros genéticos que ela compreende, ela é principalmente advinda da mãe[3]. Sua incidência é estimada em cinco por milhão de nascidos vivos[4]. Além disso, em relação às etnias, sabe-se que nenhum grupo étnico é poupado, ela foi relatada em quase todos os continentes[5].

Das características clínicas apresentadas pela Síndrome, a mesma compreende uma vasta variedade desde achados leves a graves, e normalmente os fetos acabam sofrendo abortos espontâneos. Porém, quando existe a combinação de mosaicismo e duplicação completa ou parcial do cromossomo 12 temos a apresentação de diversos fenótipos. Assim, as apresentações clínicas podem variar de anomalias congênitas ditas fatais no nascimento como também aquelas em que ocorre as deficiências intelectuais leves em adultos[6].

Cromossomicamente, a tetrassomia 12p mosaicismo possui a presença do isocromossomo 12p, cromossomo este composto de dois braços p, responsáveis por causar a síndrome. Alguns pacientes que possuem a síndrome apresentam algumas células com duas cópias normais do cromossomo 12, porém, outras células já possuem o isocromossomo 12p. São essas células que apresentam quatro cópias de todos os genes do braço p do cromossomo 12. É a partir desse material extra do isocromossomo que ocorre a interrupção do desenvolvimento normal da criança gerando aspectos clínicos característicos da Síndrome do mosaico de Pallister-Killian[4].

Sabe-se que a Síndrome de Pallister-Killian pode ser subdiagnosticada, principalmente nas crianças que possuem características leves desse distúrbio. Hoje, existem mais de 200 casos dessa aneuploidia do mosaico de Pallister relatados na literatura[7].

Por isso, o diagnóstico pré-natal precoce torna-se de fundamental importância, pois este pode ser perdido devido ao baixo nível de mosaicismo nos linfócitos periféricos. Assim, é necessário examinar os fibroblastos da pele ou da mucosa bucal para a confirmação diagnóstica[8].

O presente trabalho justifica-se nesse ponto devido às implicações sérias tanto em relação ao diagnóstico, a patologia, comorbidades dos pacientes, quanto para o aconselhamento de pacientes e familiares[9].

O objetivo deste estudo é relatar as principais formas de diagnóstico pré-natal da Síndrome de Pallister-Killian para fins de uso médico e melhor elucidação da mesma, bem como do aconselhamento genético adequado.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa de abordagem qualitativa com foco na busca de resultados para a prática baseada em evidências. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados: PubMed, Literatura Internacional em Ciência da Saúde (MEDLINE), *Scientific Electronic Library Onine* (SceELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os termos "*Pallister-Killian Syndrome*" AND "*prenatal diagnosis*" AND "*Isochromosome 12p*".

Os critérios de inclusão foram artigos em inglês, português e espanhol com o tema específico deste trabalho entre 2016 a abril de 2021. Todos os artigos que não apresentavam os critérios de inclusão foram descartados.

## RESULTADOS

A partir da combinação dos descritores com a utilização dos qualificadores "AND" e "OR", foram localizadas 152 produções. Após aplicação dos critérios de inclusão, a amostra final foi constituída de seis artigos.

A análise e interpretação dos dados obtidos em pesquisa foram divididas por tópicos e organizados (Quadro 1) tais como, o tipo e as informações dos estudos incluídos, identificação de autores envolvidos em cada trabalho, intervenção utilizada, ano de publicação bem como o desfecho principal encontrado em cada estudo.


Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Quadro 1.** Relação dos estudos elegíveis com suas respectivas intervenções e desfechos no diagnóstico pré-natal da Síndrome Pallister-Killian.

| Estudo | Intervenção | Conclusões |
|---|---|---|
| Wang et al.[9] | Achados ultrassonográficos de um estudo retrospectivo e resultados citogenéticos moleculares. | O diagnóstico radiográfico da Síndrome: polidrâmnio, macrossomia fetal e encurtaumento dos membros rizomélicos. Combinação de arranjo de polimorfismos de nucleotídeos, hibridização fluorescente *in situ* com cariótipo convencional. |
| Karaman et al.[10] | Achados citogenéticos e citogenéticos moleculares com resultados de análise de origem parental. | Sem diferenças nos fenótipos dos casos com origem materna ou paterna do elemento extra e o *imprinting* diferencial pareceu não ser um fator. |
| Alcalde et al.[11] | Relato de caso de diagnóstico pré-natal da Sindrome de Pallister-Killian com agenesia do ducto venoso como principal sinal guia ultrassonográfico. | A agenesia do ducto venoso deve ser complementado com estudo da anatomia fetal. A associação com malformações cardíacas e extracardíacas é descrita em mais de 80% dos casos, incluindo outras anomalias do sistema venoso. |
| Li et al.[12] | Relato de caso da Síndrome de Pallister-Killian diagnosticada por análise de microarranjo cromossômico, em um feto de um par de gêmeos diamnióticos dicoriônicos. | Anormalidades incluindo prega nucal espessada, membros curtos e ventriculomegalia lateral leve foram achados. |
| Lee et al.[13] | Relato de casos com diagnósticos por análise cromossômica e análise de hibridização in situ por fluorescência de metáfase em fibroblastos de pele ou líquido amniótico. | A hibridização genômica comparativa baseada em *array* pode ser usada para diagnosticar a Síndrome na primeira infância e durante o período pré-natal. E a análise de hibridização in situ por fluorescência de metáfase em fibroblastos diagnostica esse distúrbio em pacientes com características visíveis da síndrome. |
| Bertini et al.[14] | Células bucais foram escolhidas em estudo genético como DNA quando a adesão do paciente é baixa. | O esfregaço bucal é uma técnica que pode ser usada como um teste inicial para diagnosticar a Síndrome de Pallister-Killian. A técnica de hibridização genômica comparativa por array tem muitas vantagens sobre outras técnicas. Um único experimento fornece também informações precisas sobre a composição genética do isocromossomo. |

## DISCUSSÃO

A Síndrome de Pallister-Killian é uma doença genética rara que ocorre de forma esporádica apresentando múltiplas malformações devido a presença do isocromossomo extra 12p. Os autores relatam em seu trabalho a existência de um amplo espectro quanto aos achados ultrassonográficos presentes no pré-natal de fetos com essa Síndrome, a partir desse fato, torna-se difícil estimar e encontrar achados característicos na ultrassonografia no primeiro ou no segundo trimestre[9].

Wang et al.[9] relataram que o polidrâmnio, hérnia diafragmática e o encurtamento do membro rizomélico são os achados anormais ultrassonográficos existentes no pré-natal mais comuns quando falamos da Síndroma de Pallister-Killian.


Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Ainda, esses mesmos autores, efeturaram uma análise retrospectiva dos achados ultrassonográficos e a análise dos resultados citogenéticos moleculares de quatro fetos com a Síndrome usando amostras de sangue do cordão umbilical. Os achados ultrassonográficos foram os seguintes: ventriculomegalia cerebral, aumento da espessura da NT, encurtamento dos membros rizomélicos, polidrâmnio. As medidas do diâmetro biparietal (DBP), perímetro cefálico (CQ), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (FL) estavam acima da média em três fetos, enquanto um feto apresentava encurtamento de membros rizomélicos.[9]

Já os achados citogenéticos I (12p), foi identificado por meio análise do cariótipo de cultura de linfócitos do cordão umbilical em que as taxas de mosaico variaram de 2 a 5%. Os resultados de *array* de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP-*array*) sugeriram que todo o braço curto do cromossomo 12 foi duplicado com 2 a 3 cópias. A hibridização fluorescente *in situ* (FISH) foi realizada para confirmar os resultados do cariótipo e SNP-*array* [9].

Dessa forma, Wang et al.[9] concluiram que os achados inespecíficos na ultrassonografia como a macrossomia fetal, polidrâmnio e encurtamento dos membros rizomélicos são possíveis de serem visualizados e com isso após a detecção desses achados faz-se necessária consideração da Síndrome de Pallister-Killian.

Um estudo sobre os casos diagnosticados da Síndrome de Pallister-Killian revelou que os cariótipos obtidos em cultura de linfócitos periféricos de 13 casos eram normais, enquanto que os cariótipos obtidos em cultura de amostras de pele e mucosa bucal demonstraram o mosaico supranumerário i (12p)[10].

Já em um estudo realizado por Alcalde et al.[11] mostrou que a presença de uma agenesia do ducto venoso é o resultado de uma falha na formação da anastomose crítica entre o sistema venoso portal-umbilical e o sistema venoso hepático-sistêmico. Por isso, esse achado deve ser complementado com estudo detalhado da anatomia fetal, uma vez que a associação com malformações cardíacas e extracardíacas é descrita em mais de 80% dos casos, incluindo defeitos septais, cardiomiopatia hipertrófica, fissuras faciais, má rotação intestinal e outras anomalias do sistema venoso.

De acordo com Li et al.[12] a dobra nucal espessada em um feto de gêmeos diamnióticos dicoriônicos foi identificada em um diagnóstico da Síndrome. Anormalidades adicionais, incluindo membros curtos e leve ventriculomegalia lateral, foram reveladas na ultrassonografia tridimensional. Sabe-se que atualmente, a maioria dos achados ultrassonográficos anormais associados à Síndrome de Pallister-Killian podem ser detectados no pré-natal. No entanto, continua sendo problemático escolher o tecido e a técnica mais apropriados para exame[12].

Em um relato de caso de três pacientes com tetrassomia em mosaico 12p identificou-se que trata-se de uma síndrome de característica multissistêmica rara, difícil de diagnosticar no período pré-natal e na primeira infância. O diagnóstico pode ser feito por exame físico se apresentarem as devidas características e também através das análises genéticas[13].

Bertini et al.[14] realizaram um estudo genético com consentimento dos participantes da pesquisa e obtiveram como resultado que a obtenção do DNA por esfregaço bucal é uma técnica fácil e sensível para detectar i (12p) podendo assim ser usado como teste inicial para o diagnóstico da Síndrome de Pallister-Killian, porém, não é um teste viável no pré-natal devido a procedimentos invasivos na gestação.

Em virtude dos fatos mencionados, podemos concluir que o presente tema ainda precisa de muitos estudos e práticas clínicas para assim existir um padrão de rastreamento da Síndrome no pré-natal, porém, sabemos que os achados característicos tanto ultrassonográficos quanto genéticos já elucidam para uma melhor estratégia de busca de diagnóstico, bem como de um aconselhamento familiar genético posterior.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores desse estudo declaram não haver conflito de interesse que venha intervir na imparcialidade e publicação deste trabalho científico.

## REFERÊNCIAS

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(3B):103-10.

2. Teschler-Nicola M, Killian W. Case report 72: mental retardation, unusual facial appearance, abnormal hair. Synd Ident. 1981; 7: 6-7.


Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

3. Struthers JL, Cuthbert CD, Khalifa MM. Parental origin of the isochromosome 12p in Pallister-Killian syndrome: molecular analysis of one patient and review of the reported cases. Am J Med Genet. 1999; 84(2): 111-15. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990521)84:2<111::AID-AJMG5>3.0.CO;2-B

4. Blyth M, Maloney V, Beal S, Collinson M, Huang S, Crolla J, et al. Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients. J Med Genet. 2015; 52(7): 454-64. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102877

5. 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. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.03.002

6. Spinner NB, Conlin LK. Mosaicism and clinical genetics. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014; 166C(4): 397-405. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31421

7. Izumi K, Krantz ID. Pallister-Killian syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014; 166C(4): 406-13. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31423

8. Manasse BF, Lekgate N, Pfaffenzeller WM, de Ravel TJ. The Pallister-Killian syndrome is reliably diagnosed by FISH on buccal mucosa. Clin Dysmorphol. 2000; 9(3): 163-5. https://doi.org/10.1097/00019605-200009030-00002

9. 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. https://doi.org/10.1186/s13039-019-0449-x

10. 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. https://doi.org/10.1186/s13039-018-0395-z

11. Alcalde MVL, Cubo AM, Seisdedos MCM, Hernández JC, Sanchez MJD, Sayagués JM. Ductus venosus agenesis as a marker of Pallister–Killian Syndrome. Medicina. 2019; 55: 374. https://doi.org/10.3390/medicina55070374

12. 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; 6:1470-73. https://doi.org/10.1002/ccr3.1624

13. Lee M, Lee J, Yu HJ, Lee J, Kim S. Using array-based comparative genomic hybridization to diagnose Pallister-Killian Syndrome. Ann Lab Med. 2017; 37: 66-70. https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.1.66

14. Bertini V, Gana S, Orsini A, Bonuccellu 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(2): 232-4. https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.2.232


Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).