



Caso clínico

Síndrome de Pallister-Killian. Comunicación de un caso

María Antonieta Ramírez Fernández,* Ricardo García Cavazos,** Héctor Fernando Sánchez Martínez***

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de Pallister-Killian es una alteración genética rara y esporádica, con distribución en mosaico tisular específica de un isocromosoma adicional 12p [i(12p)]. Debido a su baja recurrencia, su diagnóstico prenatal es importante para el consejo genético.

Objetivo: reportar el primer caso de diagnóstico prenatal de síndrome de Pallister-Killian en México (presentación letal neonatal asociada con hipoplasia de cavidades izquierdas del corazón).

Material y métodos se reporta el caso de una paciente de 31 años de edad en el tercer trimestre del embarazo. El ultrasonido de segundo nivel mostró polihidramnios severo, micromelia, hipoplasia de cavidades izquierdas del corazón y perfil facial caracterizado por nariz pequeña, labio superior delgado e inferior protruido. Se confirmó el diagnóstico con cultivo de amniocitos. La técnica estándar de bandas G mostró cariotipo masculino con un cromosoma extra i(12p) en 100% de las metafases 47,XY,+ i(12p).

Palabras clave: síndrome de Pallister-Killian, tetrasomía en mosaico 12p, diagnóstico prenatal, isocromosoma supernumerario, diagnóstico ultrasonográfico.

ABSTRACT

Background: Pallister-Killian syndrome is a rare sporadic genetic disorder with a tissue-specific mosaic distribution of an additional isochromosome 12p [i(12p)]. Due to the low risk of recurrence, prenatal diagnosis of this syndrome is important for the genetic counseling.

Objective: To report the first prenatal diagnosis case of Pallister-Killian syndrome in Mexico (lethal neonatal presentation associated with hypoplastic left heart).

Methods/Results: We admitted to our hospital a third-trimester, 31-year-old-pregnant woman; the level II sonographic examination showed: polyhydramnios, micromelia, hypoplastic left heart and a fetal facial profile characterized by small nose, thin upper lip and protruding lower lip. We confirmed the diagnosis with cultured amniotic cells. Standard G banding techniques showed a male karyotype with an extra chromosome i(12p) in the 100% of metaphase cells: 47,XY, + i(12p).

RÉSUMÉ

Antécédents: le syndrome de Pallister-Killian (SPK) est un désordre génétique rare et sporadique, avec distribution en mosaïque tissulaire spécifique d'un isochromosome additionnel 12p [i(12p)]. Du fait de sa faible récurrence, son diagnostic prénatal est important pour le conseil génétique.

Objectif: présenter le premier rapport d'un cas de diagnostic prénatal de syndrome de Pallister-Killian au Mexique (présentation létale néonatale associée avec hypoplasie des cavités gauches du cœur).

Méthodes et résultats: on présente le cas d'une patiente de 31 ans dans le troisième trimestre de grossesse. L'ultrason de deuxième niveau a montré polyhydramnios sévère, micromélie, hypoplasie des cavités gauches du cœur et profil facial caractérisé par nez court, lèvre supérieure mince et inférieure éversée. On a confirmé le diagnostic avec culture d'amniocytes. La technique standard de bandes G a montré caryotype masculin avec un chromosome extra i(12p) dans 100% des métaphases 47,XY,+i(12p).

Conclusions: le fait de connaître les caractéristiques sonographiques du SPK et d'examiner soigneusement le profil facial contribue au diagnostic du SPK. L'amniocentèse afin d'obtenir des cellules pour culture est la méthode optimale pour détecter le chromosome extra i12p en mosaïque avec haute spécificité.

Mots-clés: syndrome Pallister-Killian, tétrasomie en mosaïque 12p, diagnostic prénatal, isochromosome surnuméraire, diagnostic ultrasonographique.

RESUMO

Antecedentes: o síndrome de Pallister-Killian (SPK) é uma desordem genética rara e esporádica, com distribuição em mosaico tisular específica de um isocromosoma adicional 12p [i(12p)]. Por causa da sua baixa recorrência o diagnóstico pré-natal é importante para o conselho médico.

Objetivo: apresentar o primeiro relatório dum caso de diagnóstico pré-natal de síndrome de Pallister-Killian no México (apresentação letal neonatal associada com hipoplasia de cavidades esquerdas do coração).

Métodos/resultados: apresenta-se o caso duma paciente de 31 anos no terceiro trimestre da gravidez. O ultrassom de segundo nível mostrou polihidramnios severo, micromelia hipoplasia de cavidades esquerdas do coração e perfil facial caracterizado pelo nariz pequeno,

lábio superior fino e inferior protruído. Confirmou-se o diagnóstico com cultivo de amniocitos. A técnica standard de bandas G mostrou cariotipo masculino com um cromosoma extra i(12p) no 100% das metafases 47,XY,+ i(12p).

Conclusões: conhecer as características do SPK e examinar cuidadosamente o perfil facial contribui ao diagnóstico do SPK. A amniocentese para obter células para cultivo é o método ótimo para detectar o cromosoma extra i12p no mosaico com alta especificidade.

Palavras chave: síndrome de Pallister Killian, tetrasomia em mosaico 12p, diagnóstico pré-natal, isocromosoma supernumerário, diagnóstico ultrasonográfico.

El síndrome de Pallister Killian (SPK) es una alteración genética rara y esporádica, con distribución en mosaico tisular específica de un isocromosoma adicional 12p [i(12p)], caracterizado por dismorfia facial, características clínicas altamente distintivas y grave retardo mental. Fue descrito en 1977 por Pallister y colaboradores en dos adultos con grave retardo mental, crisis convulsivas, hipotonía, cara tosca, malformaciones de las extremidades y vísceras así como anomalías pigmentarias de la piel. Este síndrome fue reportado, independientemente, en 1981 por Killian y Teschler-Nicola en una niña de tres años. El primer caso prenatal fue reportado por Gilgenkrantz y colaboradores en 1985.¹ Desde esa publicación se han reportado más de 150 casos de este síndrome prenatal en el mundo.² Aquí se reporta el primer diagnóstico prenatal documentado en México.

CASO CLÍNICO

El 28 de junio del 2005 fue admitida al servicio de ginecología y obstetricia del Hospital de Especiali-

dades Dr. Belisario Domínguez una paciente de 31 años de edad, con antecedentes de cinco embarazos y cuatro partos, que cursaba el tercer trimestre del embarazo, referida del Hospital de Tláhuac del GDF para valoración y tratamiento por tener un producto con hidrocefalia y polihidramnios valorado por ultrasonido de primer nivel.

La paciente tuvo sus dos primeros hijos con su primer esposo, y están sanos; su tercer y cuarto hijos con su actual esposo y fueron también sanos. Su actual esposo (27 años de edad) tuvo dos hijos sanos con su primera esposa. Ambos son personas sanas y no consanguíneas, ninguno tiene antecedentes de malformación congénita en su familia. La madre tampoco tuvo contacto con agentes tóxicos, radiaciones, ni ingirió drogas. La paciente era analfabeta, de estrato socioeconómico bajo, no recordaba la fecha de su última menstruación y acudió sólo a cuatro consultas en un centro de salud durante todo su embarazo; no se sometió a ningún estudio ultrasonográfico durante el mismo. Acudió al Hospital de Tláhuac debido a dificultad respiratoria. Una revisión ultrasonográfica de primer nivel en ese hospital mostró un producto con macrocefalia y ventriculomegalia y polihidramnios, motivo por el que fue referida al Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez. En ese hospital, en la exploración física se detectó fondo uterino de 38 cm, producto en presentación cefálica, situación longitudinal, dorso derecho, frecuencia cardiaca fetal de 120 latidos por minuto, al tacto vaginal con un centímetro de dilatación y 50% de borramiento, membranas íntegras, producto libre. La valoración ultrasonográfica de segundo nivel realizada por la perinatóloga mostró un feto masculino con macrocefalia, megacisterna magna con agenesia del vermis cerebeloso (malformación de Dandy Walter; figura 1), ventriculomegalia grave, perfil facial anormal (nariz

* Perinatóloga adscrita al servicio de ginecología y obstetricia, Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

** Departamento de genética y jefe del comité de enseñanza del Instituto Nacional de Perinatología.

*** Médico adscrito al servicio de histopatología del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

Correspondencia: Dra. Ma. Antonieta Ramírez Fernández. Servicio de ginecología, obstetricia y perinatología del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez.

E-mail: mariaantonieta73@hotmail.com

Recibido: febrero, 2007. Aprobado: mayo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Ramírez FMA, García CR, Sánchez MHF. Síndrome de Pallister-Killian. Comunicación de un caso. Ginecol Obstet Mex 2007;75(7):412-18.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx



Figura 1. El examen ultrasonográfico en un plano transverso muestra prominente cisterna magna con agenesia del vermis cerebeloso (malformación de Dandy Walker), visible en el panel izquierdo. Producto masculino de 34 semanas de gestación. [47,XY +(12p)] con macrocefalia, cara tosca, hipertelorismo, aplanamiento del puente nasal, labio superior delgado con forma de arco de cupido, labio inferior protruido, cuello corto, micromelia de piernas y brazos, pie equinovaro bilateral, así como genitalia masculina con pene pequeño y testículos no descendidos (panel derecho).

pequeña, hipertelorismo, cara plana, labio superior delgado y labio inferior grueso y evertido), cuello alado (figura 2). También se observó hipoplasia de las cavidades izquierdas del corazón, con frecuencia cardíaca fetal de 118 latidos por minuto, circunferencia abdominal apropiada para embarazo de 32 semanas, micromelia (húmero de 34.1 mm y fémur de 39 mm, mediciones por debajo de la percentila 5; clinodactilia y metacarpiños acortados de ambas manos, que le dan aspecto de manos cuadradas, y ambos pies equinovaros (foto inferior de la figura 1).

Basados en los hallazgos sonográficos, entre ellos hipoplasia de cavidades izquierdas (la cual es incom-



Figura 2. La valoración ultrasonográfica revela perfil facial plano con nariz pequeña, labio superior delgado, labio inferior protruido y mano derecha con metacarpiños cortos y clinodactilia o "mano cuadrada" (panel izquierdo). También es aparente la hipoplasia de cavidades izquierdas, con salida de la aorta de un ventrículo izquierdo hipoplásico (panel derecho).

patible con la vida), se informó a los padres del mal pronóstico para la vida de su hijo y de la importancia del estudio genético. Fue aceptado este último así como la realización de la salpingoclasia al término del embarazo por paridad satisfecha. Ambos padres no aceptaron el estudio genético de sí mismos.

La dificultad respiratoria de la paciente era ocasionada por la distensión uterina secundaria al polihidramnios severo (Phelan de 27), por lo que se decidió la realización de amniocentesis terapéutica, drenando 800 mL en un lapso de 12 horas, lo cual se realizó sin complicaciones y con disminución de los síntomas. Para el estudio genético se enviaron 20 mL de líquido amniótico al centro de diagnóstico genético del Dr. García Cavazos. El índice de Phelan al final

del estudio fue de 18; se observó placenta fúndica normoinsera y frecuencia cardíaca fetal de 120 latidos por minuto.

Se realizó registro cardiotocográfico con línea basal de 120 latidos por minuto, con dos aceleraciones en 10 minutos y sin actividad uterina. El primero de julio (un día después de la amniocentesis), el registro cardiotocográfico mostró una línea basal de 107 latidos por minuto en 10 minutos, con variabilidad mínima y sin aceleraciones; hubo dos contracciones en 10 minutos.

Debido a la bradicardia fetal persistente, a pesar de las medidas de reanimación fetal intrauterina, se realizó cesárea. El producto fue masculino de 34 semanas (por valoración de Capurro) con longitud de 40 cm, peso de 1,918 gramos y circunferencia cefálica de 32.9 cm. La puntuación de Apgar al minuto fue de 1 a las 12:29 h con frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto. A pesar de la aplicación de técnicas avanzadas de resucitación pulmonar, el producto murió a las 12:50 h. El estudio posmórtem reveló dismorfismo craneofacial con macrocefalia, cara tosca con frente amplia, hipertelorismo, epicanto, nariz pequeña con narinas antevertidas y puente nasal amplio, *filtrum* largo, labio superior delgado con forma de arco de cupido, labio inferior evertido y grueso, paladar arqueado y hendido en los 2/3 posteriores, micrognatia, orejas pequeñas de implantación baja con atresia bilateral de los conductos auditivos, cuello corto y alado, micromelia de brazos y piernas. Ambas manos tenían forma cuadrada, con braquidactilia y clinodactilia en los cinco dedos; pie equinovaro bilateral. También se observaron genitales externos del sexo masculino, con pene pequeño y testículos no descendidos, así como atresia anal y apéndice sacro. La autopsia también reveló ventriculomegalia cerebral, con agenesia del vermis cerebeloso, así como hipoplasia de las cavidades izquierdas del corazón con defecto del *septum* interauricular alto. La placenta pesó 300 g (figuras 1 y 3).

El análisis citogenético de células amnióticas, efectuado con la técnica estándar de bandas G, mostró un cromosoma extra i(12p), el cual estuvo presente en 100% de las metafases, en los tres cultivos realizados con un cariotipo masculino [47,XY,+i (12p)]; junto con los hallazgos sonográficos y clínicos se pudo realizar el diagnóstico de síndrome de Pallister-Killian (figura 4).



Figura 3. Perfil facial plano, frente amplia, nariz pequeña con puente nasal plano, micrognatismo, cuello corto y alado, así como orejas pequeñas con baja implantación son visibles en el panel izquierdo. Atresia anal y apéndice sacro son también aparentes (panel derecho).

DISCUSIÓN

El síndrome de Pallister-Killian es una tetrasomía rara y esporádica del 12p debida a un cromosoma extra i(12p)(p10) usualmente en mosaico. Este mosaicismo es detectable solamente en determinados tejidos, de ahí el término “mosaicismo tisular específico”. Entre los factores que influyen en la presencia del i(12p) se incluye el tipo de tejido y la edad *in vivo* o *in vitro* de los tejidos.^{3,4} El i(12p) se encuentra en un alto porcentaje en los fibroblastos, pero de manera infrecuente en los linfocitos. Kwee y colaboradores (1984)⁵ sugieren que esta variabilidad puede ser reflejo de una ventaja selectiva de la proliferación de las células normales diploides sobre las células tetrasómicas.

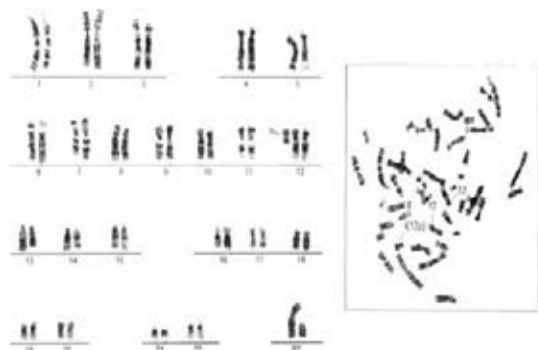


Figura 4. La técnica estándar de bandas G mostró cariotipo masculino con un extracromosoma i(12p) en 100% de las metafases.

Según reportes, la incidencia del i(12p) en las metafases está entre 0 y 2% en los linfocitos, 50 y 100% en los fibroblastos, más del 50% en la mucosa bucal y 100% en los amniocitos, como en el presente caso.⁶ El cultivo de fibroblastos de áreas de piel con alteración de la pigmentación muestra alta incidencia de metafases con i(12p).⁷ El mosaicismo también se observa en las células de pulmón, hígado, testículos y bazo. La detección del i(12p) con preparaciones de mucosa bucal con interfase de FISH también se considera un método rápido, efectivo y no invasor para el diagnóstico de este síndrome. Ya se utiliza la hibridación genómica comparativa (CGH) para evaluar mosaicismos leves. Ballif BC y colaboradores reportaron un caso de síndrome de Pallister-Killian (no detectado previamente con técnicas convencionales) con CGH usando DNA genómico extraído de sangre periférica.⁸

Las tetrasomías autosómicas en el humano se han reportado pocas veces, entre ellas 5p,⁹ 8p,¹⁰ 9p y 18p.¹¹ La tetrasomía del 12p es, sin duda, la menos común,¹ aunque se manifiesta en mujeres de edad avanzada (31 años en el presente caso). En los pocos casos hay un simple reporte preliminar de recurrencia.¹² El porcentaje de células tetrasómicas no se correlaciona con la gravedad del síndrome, longevidad de las pacientes, o grado de retardo mental.^{13,14}

El mecanismo por el cual se forman los isocromosomas y el estadio en que esto ocurre son ampliamente debatidos y todavía no bien comprendidos, aunque se han propuesto muchos mecanismos. Rivera y colaboradores¹⁵ sugieren una hipótesis premeiótica caracterizada por mala división centromérica en una

célula diploide germinal, lo que resulta en un gameto primario con 46 cromosomas, incluyendo un i(12p), del cual resulta un pareamiento anormal en la meiosis I con la subsecuente no-disyunción. El origen meiótico del i(12p) sugerido por Van Dyke y colaboradores¹⁶ requiere, simultáneamente, una mala división centromérica (en el eje horizontal) y la no disyunción. La formación de *novo* del i(12p) en un cigoto trisómico fue sugerida por Hunter y colaboradores.¹⁷

El análisis molecular de los isocromosomas mostró que se originan predominantemente por no disyunción en la meiosis II materna, seguida por un rearreglo o mala división centromérica.¹⁸⁻²⁰ La mayoría de los investigadores sugiere un origen precigótico en la formación del isocromosoma.^{19,21,22} Struthers y colaboradores sugieren una formación premeiótica del isocromosoma 12p basada en una no-disyunción inicial, lo que da origen a una célula trisómica seguida de una mala división centromérica en las meiosis I o II.

El origen del isocromosoma fue paterno en dos casos y la formación del isocromosoma 12p ocurrió en un estadio mitótico postcigótico en un caso.²³

Los tres indicadores sonográficos más frecuentes del síndrome de Pallister-Killian son la hernia diafragmática (no presente en este caso), polihidramnios y micromelia (presentes en el caso que nos ocupa).²⁴ Otras anomalías reportadas son: hipertelorismo, ventriculomegalia, hipoplasia del vermis cerebelar (figura 1), dilatación de *cavum septi pellucidi*, hidrops fetal, *higroma colli*, cara aplanada, incremento de la translucencia nuchal, cuello amplio y alado, sobrecrecimiento fetal, pies y manos anormales con acortamiento de metacarpiños, manos cuadradas (figura 2), pies cuadrados, sindactilia, polidactilia, apéndice sacro y anomalías cardíacas (cardiomegalia, anomalía de Ebstein, defecto septal atrioventricular, doble salida del ventrículo derecho o hipoplasia de cavidades izquierdas; figura 2).

El perfil facial reportado por Paladini y colaboradores²⁵ es un importante marcador ultrasonográfico de este síndrome y estuvo presente en este caso (figura 2). Se caracteriza por nariz pequeña, labio superior delgado con labio inferior grueso y protruido. Estas características pueden detectarse mediante ultrasonido desde la semana 20 del embarazo²⁵ y no suelen vincularse con el síndrome de Fryns, principal diagnóstico

diferencial del síndrome de Pallister-Killian, con el cual muestra similitudes fenotípicas que incluyen cara tosca, paladar hendido y hernia diafragmática. Es importante realizar el diagnóstico diferencial por su función en el pronóstico y ante riesgo de recurrencia.^{12,24,26} El síndrome de Fryns es generalmente mortal y su mecanismo hereditario es autosómico recesivo, por lo que el riesgo de recurrencia es alto; con de Pallister-Killian el riesgo de recurrencia es muy bajo. En el síndrome de Fryns, las características dismórficas faciales más comunes incluyen micrognatia en 92% de los casos y labio o paladar hendido en 70%.^{27,28}

El hipertelorismo es frecuente en el síndrome de Pallister-Killian y raro en el de Fryns.¹² La evaluación del crecimiento fetal también puede ser útil en la diferenciación de los dos síndromes, ya que la hipotrofia y la microcefalia (frecuentes en el de Fryns) son características no comunes en el primer síndrome.²⁴

La historia natural del síndrome de Pallister-Killian se caracteriza por su alto índice de mortalidad en los periodos prenatal y neonatal. En el caso aquí reportado, la muerte en el periodo perinatal fue secundaria a la hipoplasia de las cavidades izquierdas del corazón, la cual es incompatible con la vida.

El síndrome de Pallister-Killian tiene pobre pronóstico neurológico caracterizado por profundo retardo mental y motor desde la infancia temprana. Los sobrevivientes frecuentemente quedan postrados en cama y la mayoría nunca llegan a hablar ni a ser continentes.²⁶ Genevieve y colaboradores²⁹ describieron un caso inusual de i(12p) en un muchacho de 15 años de edad que tenía retardo mental leve, características faciales menores, peso, longitud y medición craneal normales, así como manchas hiperpigmentadas. El muchacho acudió a la escuela para niños normales hasta los 14 años. El análisis cromosómico se realizó en fibroblastos obtenidos de las zonas de hiperpigmentación de la piel, y se observó que 37% de las células tenían un isocromosoma adicional de brazos cortos del cromosoma 12.

El diagnóstico del síndrome de Pallister-Killian en nuestro caso se realizó con el resultado del cariotipo 47,XY,+i(12p) que se observó con el cultivo de amniocitos, que es el método de elección para el diagnóstico de este síndrome y de otras anomalías fetales cromosómicas, génicas y bioquímicas.^{30,31} El cariotipo concuerda

con las características sonográficas y clínicas de nuestro caso clínico (figuras 1 a 4).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico prenatal del síndrome de Pallister-Killian es importante para el consejo genético, debido al alto porcentaje de mortalidad prenatal o neonatal y el pobre pronóstico neurológico con profundo retardo mental desde la temprana infancia en los sobrevivientes. Su incidencia esporádica se asocia con bajo riesgo de recurrencia. Para facilitar el diagnóstico prenatal (el cual es muy difícil), es básico conocer las características sonográficas de este síndrome. El examen ultrasonográfico cuidadoso del perfil facial, como lo sugieren Paladini y colaboradores, ayuda a los médicos a diagnosticar el síndrome. El diagnóstico debe ser confirmado por óptimo cultivo de amniocitos, con el cual el cromosoma extra 12p en mosaico es confiablemente detectable.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el Dr. Ricardo García Cavazos, quien realizó el estudio genético en su laboratorio de citogenética. Al Dr. Osvaldo González La Riviere, director del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México, Dr. Belisario Domínguez. A la Dra. Evangelina Sandoval Ruiz, subdirectora. Al Dr. Jorge Nava Flores, jefe del servicio de ginecología y obstetricia, por su apoyo en la realización de nuestro trabajo diario.

REFERENCIAS

1. Gilgenkrantz S, Droulle P, Schweitzer M, Foliguet B, et al. Mosaic tetrasomy 12p. *Clin Genet* 1985;28:495-502.
2. Liehr T. sSMC derived from chromosome 12. <<http://www.med.uni-jena.de/fish/sSMC/12.htm>>
3. Polityko AD, Goncharova E, Shamgina L, Drozdovskaja N, et al. Pallister-Killian syndrome: rapid decrease of isochromosome 12p frequency during amniocyte subculturing. Conclusion for strategy of prenatal cytogenetic diagnostics. *J Histochem Cytochem* 2005;53:361-4.
4. Priest JH, Rust JM, Fernhoff PM. Tissue specificity and stability of mosaicism in Pallister-Killian +i(12p) syndrome: relevance for prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1992;42:820-4.
5. Kwee ML, Barth PG, Arwet F, Madan K. Mosaic tetrasomy 21 in a male child. *Clin Genet* 1984;26:150-5.
6. Ward BE, Hayden MW, Robinson A. Isochromosome 12p mosaicism (Pallister-Killian syndrome): newborn diagnosis by direct bone marrow analysis. *Am J Med Genet* 1988;31:835-9.
7. Harrod MJE, Howard-Peebles PN, Friedman JM. Tetrasomy 12p: differential degree of mosaicism in fibroblasts from normal and abnormally pigmented skin. *Proc Greenwood Genet Center* 1987;6:07.

8. Ballif BC, Rorem EA, Sundin K, Lincicum M, et al. Detection of low-level mosaicism by array CGH in routine diagnostic specimens. *Am J Med Genet* 2006;140(24):2757-67.
9. Sijmons RH, Leegte B, van Lingen RA, de Pater JM, et al. Tetrasomy 5p mosaicism in a boy with delayed growth hypotonia, minor anomalies, and an additional isochromosome 5p [46,XY/47,XY,+i(5p)]. *Am J Med Genet* 1993;47:559-62.
10. Rijnvos WP, Smeets DF, Fryns JP. Mosaic tetrasomy 8p in two patients: clinical data and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994;50:377-80.
11. Grass FS, Parke JC, Kirkman HN, Christensen V, et al. Tetrasomy 9p: tissue-limited idic(9p) in a child with mild manifestations and a normal CVS result. Report and review. *Am J Med Genet* 1993;47:812-16.
12. Cuillier F, Deshayes M, Cartaut JF. Pallister-Killian syndrome, case report. 2003-05-20-14. <<http://www.theFetus.net>>
13. Schinzel A. Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome). *J Med Genet* 1991;28:122-5.
14. Horn D, Majewski F, Hildebrandt B, Körner H. Pallister-Killian syndrome: normal karyotype in prenatal chorionic villi, in postnatal lymphocytes, and in slowly growing epidermal cells, but mosaic tetrasomy 12 p in skin fibroblasts. *J Med Genet* 1995;32:68-71.
15. Rivera H, Rivas F, Cantu JM. On the origin of extra isochromosomes (letter to the editors). *Clin Genet* 1986;29:540-1.
16. Van Dyke DL, Babu VR, Weiss L. Prenatal age, and how extra isochromosomes (secondary trisomy) arise (letter to the editors). *Clin Genet* 1987;32:75-80.
17. Hunter AG, Clifford B, Cox DM. The characteristic physiognomy and tissue specific karyotype distribution in the Pallister-Killian syndrome. *Clin Genet* 1985;28:47-53.
18. Bugge M, Blennow E, Friedrich U, Petersen MB, et al. Tetrasomy 18p de novo: parental origin and different mechanisms of formation. *Eur J Hum Genet* 1996;4:160-7.
19. Dutly F, Balmer D, Baumer A, Binkert F, Schinzel A. Isochromosomes 12p and 9p: parental origin and possible mechanism of formation. *Eur J Human Genet* 1998;6:140-4.
20. Kotzot D, Bundscherer G, Bernasconi F, Brecevic L, et al. Isochromosome 18p results from maternal meiosis nondisjunction. *Eur J Hum Genet* 1996;4:168-74.
21. Cormier-Daire V, Le Merrer M, Gigarel N, Morichon N, et al. Prezygotic origin of the isochromosome 12p in Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:166-8.
22. 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;84:111-5.
23. De Ravel TJL, Keymolen K, Van Assche E, Wittevronghel I, et al. Post-zygotic origin of isochromosome 12p. *Prenat Diagn* 2004;24:984-8.
24. Doray B, Girard-Lemaire F, Gasser B, Baldauf JJ, et al. Pallister-Killian syndrome: difficulties of prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2002;22:470-7.
25. Paladini D, Borghese A, Arienzo M, Teodoro A, et al. Prospective ultrasound diagnosis of Pallister-Killian syndrome in the second trimester of pregnancy: the importance of the fetal facies profile. *Prenat Diagn* 2000;20:996-8.
26. Choo S, Teo SH, Tan M, Yong MH, Ho LY. Tissue-limited mosaicism in Pallister-Killian Syndrome: a case in point. *J Perinatol* 2002;22:420-3.
27. Fryns JP. Prenatal diagnosis and long survival of Fryns syndrome. *Prenat Diagn* 1995;15:97-98.
28. Gadow EC, Lippold S, Serafin E, Salgado LJ, et al. Prenatal diagnosis and long survival of Fryns syndrome. *Prenat Diagn* 1994;14:673-6.
29. Genevieve D, Cormier-Daire V, Sanlaville D, Faivre L, et al. Mild phenotype in a 15 year old boy with Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet* 2003;116A:90-93.
30. García-Cavazos R, Zavaleta MJ, Meléndez R, Mayén DG, y col. Diagnóstico prenatal por amniocentesis, evaluación clínica y citogenética de 1,110 casos. *Perinatol Reprod Hum* 1997;11(2):110.
31. Garza Fernández L, Cabra Zurita R, Grether P, García León F, Kably Ambe A. Estudio analítico de la amniocentesis en el diagnóstico genético prenatal. Estudio transversal de casos. *Ginec Obstet Mex* 1998;66(6):237-41.

CIRCULACIÓN PLACENTARIA

Se puede estudiar por el método de las inyecciones.

El *sistema fetal* se inyecta fácilmente, por la vena o por las arterias; la sangre refluye entonces por el vaso no inyectado. *Estas inyecciones demuestran que dicho sistema está completamente cerrado, no habiendo comunicación alguna con el sistema materno.* Los vasos de las vellosidades quedan llenos por la inyección, pero, en cambio, en los lagos sanguíneos que las rodean no penetra nada.

Por medio de una punción efectuada debajo de la serotonina puede inyectarse el *sistema materno*; pero la inyección retorna por los orificios venosos, en número de veinte a veinticinco aproximadamente, que atraviesan la caduca placentaria. La placenta materna así inyectada aparece ostensiblemente formada por dos partes distintas: una superficial, el gran lago subcorial, muy fácil de inyectar, y otra profunda, los espacios intervelllosos, muy apretados.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:34.