

Pallister Killian Sendromu (Tetrazomi 12p): Prenatal Dönemde Tanı Alan Bir Olgu

Pallister Killian Syndrome (Tetrasomy 12p): A Case Diagnosed in the Prenatal Period

Salih SERİN,^a
Ayhan COŞKUN,^a
Şeref OLGAR,^b
Fazıl AVCI,^a
M. Naci AYDIN^c

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,

^bÇocuk Kardiyoloji BD,

^cKardiyoloji AD,

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş

Geliş Tarihi/Received: 22.01.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 26.08.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Salih SERİN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Tıp Fakültesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

Kahramanmaraş,

TÜRKİYE/TURKEY

salih-serin@hotmail.com

ÖZET Pallister Killian sendromu (PKS); 12. kromozomun p kolunun tetrazomisi ile karakterize ve nadir görülen bir kromozom anomalisidir. Hastalarda 12. kromozomun kısa kollarının izokromozomundan oluşan bir mozaizm vardır. Etkilenmiş bireylerde 12. kromozomun kısa kolunda dört kopya bulunur. Bu sendromun prenatal tanısı oldukça zordur. Son yıllarda, yüksek riskli gebeliklerde kromozomal değişikliklerin neden olduğu hastalıkları doğum öncesi saptamak için, ultrasonografik anatomik anomaliler ile birlikte fetal ekokardiyografi etkin olarak kullanılmaktadır. Hastalığın tanısı, prenatal dönemde koryon villus örnekleme veya amniyosentez ile elde edilen materyalde yapılan çalışmalarla 12. kromozomdaki tetrazominin gösterilmesi ile konulabilir. Bu makalede; ultrasonografik incelemede diyafragmatik herni, kardiyak anomaliler, serebral lateral ventriküllerde dilatasyon (12 mm), polihidroamniyos, ekstremitte deformitesi, kısa ense ve alında belirginlik (frontal bossing) gibi anatomik anomaliler saptanan ve yapılan amniyosentez sonucunda kromozom analizi ile tetrazomi gösterilerek PKS tanısı alan bir hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Pallister Killian sendromu; prenatal tanı; izokromozomlar

ABSTRACT Pallister Killian Syndrome (PKS); is a rare chromosomal abnormality and characterized by tetrazomy of chromosome 12p. Affected individuals have a mosaicism form of an isochromosome consisting of the short arms of chromosome 12. These patients have four copies of the short arm of chromosome 12. Prenatal diagnosis of this syndrome is quite difficult. In recent years genetic diseases caused by chromosomal abnormalities can be scanned more effectively by using fetal echocardiography and anatomic abnormalities of ultrasound in high risk pregnant woman. Genetic diagnosis is made in this patients during the prenatal period by the demonstration of the tetrazomy of chromosome 12 by chorionic villus sampling or amniocentesis. In this report; we presented a patient who had anatomical abnormalities on ultrasonographic examination, such as diaphragmatic hernia, cardiac anomalies, cerebral lateral ventricles dilatation (12 mm), polyhydramnios, limb deformity, short neck and frontal bossing, and diagnosis of PKS were confirmed by chromosomal analysis after amniocentesis.

Key Words: Pallister Killian syndrome; prenatal diagnosis; isochromosomes

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2013;23(4):269-72

Pallister Killian sendromu (PKS); 12. kromozomun p kolunun tetrazomisi sonucu oluşan sporadik bir kromozomal anomalidir.¹⁻³ Bu durum ilk kez 1977 yılında Philip Pallister tarafından tanımlandı.⁴ İlk prenatal olgu ise 1985 yılında Gilgenkrantz ve ark. tarafından sunuldu.⁵ Bu hastalarda 12. kromozomun kısa kolu dört kopya olarak bulunur. Bu kromozomal bozukluğa birçok morfolojik anomali eşlik edebilir. Nörogeli-

şimsel gerilik, nöbetler, kraniofasial dismorfik bulgular, anormal cilt pigmentasyonları ve diğer organ anomalileri PKS'de postnatal hayatta sık görülen bulgulardır.⁶ Prenatal dönemde koryonik vil-lus örnekleme veya amniyosentez materyalinde yapılan çalışmalarla kromozomal tetrazominin gösterilmesi ile genetik tanı konulur.^{3,7}

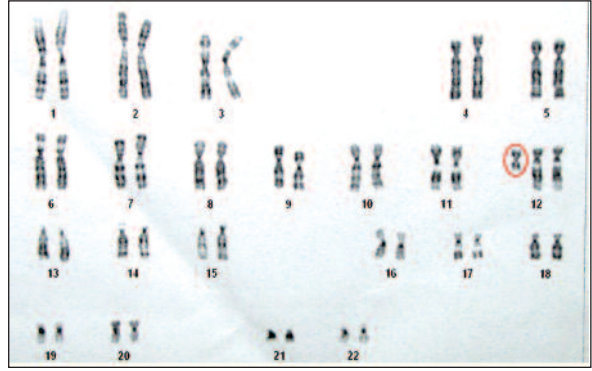
OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşında gebe hasta, üçlü tarama testi sonucu ile 22. gebelik haftasında kliniğimize refere edildi. Hastanın iki miadında doğumu ve bir abortus öyküsü vardı. Öz geçmişinde mükerrer sezaryen dışında bir özellik yoktu. Yapılan prenatal tarama testinde, Trizomi 21 için biyokimyasal risk 1:158, Trizomi 18 riski < 1:10000, nöral tüp defekti (NTD) riski 1:7262 ve AFP değeri 1.09 MoM olarak ölçüldü. 2-D ultrasonografi (USG) ile yapılan anatomik taramada fetüsün biyometrik ölçümleri gebelik haftası ile uyumlu bulundu. Diafragmatik herni (Resim 1), kardiyak anomaliler, serebral lateral ventriküllerde dilatasyon (12 mm), polihidramnios, ekstremitte deformitesi, kısa ense ve alında belirginlik (*frontal bossing*) izlendi. Umbilikal kord dopplerinde S/D 3.11 ölçüldü. Fetal eko-kardiyografide diafragmatik herniye bağlı olarak kalp ileri derecede bası altında, sol ventrikül hipoplazik ve sol ventrikül çıkışı hiperekojen görünümde, sağ atrium ve sağ ventrikül ileri derecede dilate, interventriküler septumda minimal peri-



RESİM 1: Diafragmatik herni, fetal kalp ve mide toraks içerisinde aynı kesitte izlenmektedir.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Amniyosentez sonucu kültürde elde edilen kromozom analizinde tetrazomi 12'nin gösterilmesi.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

membranöz defekt, interatrial septumda 4 mm'lik defekt ve triküspit yetmezliği izlendi. Vena cava inferior dilate izlendi, pulmoner dönüş anomalisi düşünüldü. Bu bulgular ve Trizomi 21 riskinin yüksek olması nedeniyle hastanın onayı alınarak amniyosentez yapıldı. Ayrılan hücrelerde floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile (*Vysis marka, AneuVysion prob seti*) yapılan analizde; 13, 18, 21 ve cinsiyet kromozomlarına ait sinyaller sayısal açıdan normal olarak değerlendirildi. Amniyosentezde; GTL bantlama tekniği kullanılarak uzun süreli hücre kültürü ile 25 metafaz incelenerek yapılan kromozom analizinde, elde edilen metafazlarda 12. kromozomun p koluna ilişkin izokromozom ve buna bağlı olarak 12p bölgesinin parsiyel tetrazomisi gözlenmiştir (Resim 2). FISH ve karyotip analizi sonuçlarıyla fetüsün PKS tanısıyla ile uyumlu olduğu düşünüldü.

Hasta gebeliği süresince 33. haftaya kadar kliniğimizde takip edildi. Takiplerde ağır polihidramnios tablosu gelişti. Hasta gebeliğinin 33. haftasında son iki günde bebek hareketlerinin olmadığı şikâyeti ile geldi. Yapılan USG'de fetal kalp atımı görülmedi. Fetal biyometride; AC: 31 hafta, BPD: 34 hafta, FL: 31 hafta ve amniyon mayi 330 mm olarak ölçüldü. Tahmini fetal ağırlık 2300 g idi. Gebenin fizik muayenesinde TA: 110/70 mmHg ölçüldü. Hemogram, biyokimya, koagülasyon ve idrar analizleri normaldi. Öz geçmişinde mükerrer sezaryen olmasından dolayı hastaya sezaryen ile doğum yaptırıldı. Doğum sonrası yapılan fetal incelemede fetal ağırlık 2100 g, baş çevresi 33 cm,



RESİM 3: Etkilenen fetüste düşük kulak, basık burun kökü, hipertelorizm, uzun filtrum, ince üst dudak ve küçük çene gibi yüze ait dismorfik bulgular görülmektedir.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

boyu 44 cm ölçüldü. Olgunun fizik muayenesinde düşük kulak, hipertelorizm, basık burun kökü, uzun filtrum, ince üst dudak ve küçük çene gibi yüze ait dismorfik bulgularla (Resim 3), her iki ayağının dışa dönük olduğu (pes calcaneo-valgus) görüldü.

Postpartum dönemde annenin genel durumu ve laboratuvar değerlerinin stabil olması üzerine hasta ikinci günde taburcu edildi.

TARTIŞMA

PKS; 12. kromozomun kısa kolunun tetrazomisi ile karakterize, tetrazomi 12 olarak bilinen bir sendromdur. Sendromik bireylerde 12. kromozomun kısa kollarının izokromozomundan oluşan bir mozaizm vardır. İzokromozomlar insanlarda nadir olarak bulunur. En sık 9p, 12p, 15p, 18p, 21p, 22p, Xp ve Xq izokromozomları görülür. İleri anne yaşının izokromozom oluşumu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.³ İlk olarak 1985 yılında Gilgenkrantz ve ark. tarafından rapor edilmiştir.⁵

PKS'de klinik spektrum oldukça geniştir. Kraniofasial, oftalmolojik, odyolojik, kardiyak, kas-iskelet sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik ve kutanöz anomalileri içerir.⁸

Son dönemlerde kromozomal anomalileri saptamak için ultrasonografik markerler ve anatomik anormallikler etkin olarak kullanılmaya başlandı. Yine son yıllarda fetal ekokardiyografi yüksek riskli gebelerde sık kullanılmaya başlandı.⁹

Bu sendromun prenatal tanısı oldukça zordur. Öncelikle, PKS ile birliktelik gösteren anomaliler oldukça geniş spektruma sahiptir. Diyafragmatik herni, polihidroamniyos ve ekstremitelerde rhizomelik kısalık tetrazomi 12 ile en tutarlı ilişkisi olan USG bulguları olmasına rağmen; kardiyak anomaliler, ürogenital anomaliler, akciğer anomalisi, eklem kontraktürleri, hidrops ve serebral ventrikülomegali de rapor edilmiştir.^{1,7,10-13}

Diyafragmatik herni izokromozom 12p'nin varlığı ile sık birliktelik gösteren anomalidir.¹⁴

PKS'de yüze ait dismorfik bulgular tanıda önemli yer tutar. PKS'de düz-geniş burun kökü, kısa burun ve ince üst dudak ayırt edicidir. Aynı şekilde hipertelorizm, epikantus, düşük kulak, kısa boyun, belirgin veya çıkık alın yapısı da eşlik edebilir.²

Sonuç olarak; PKS'nin klinik olarak tanısı zor konulmakla birlikte, taramalarda saptanan ve USG'de belirlenen anomaliler dikkatle değerlendirilmelidir. Bu hastalarda amniyosit, plasenta ve daha az sıklıkla da fetal lenfositlerin prenatal incelenmesi ile tanı konulur.^{15,16} PKS'de dokuya spesifik mozaizm vardır. Periferik lenfositlerde yapılan rutin kromozom analizleri mozaizm durumunu algılamak için genellikle başarısız olmaktadır. Tanı konulması ve klinik farkındalık için fibroblast, bukkal mukoza hücreleri ve kemik iliği hücrelerinde moleküler analiz yapılmalıdır.¹⁷ Lenfositlerde 12p kromozomunun bulunma oranı %0-2, deri fibroblastında ve bukkal mukozada %50-100 ve amniyosit ve kemik iliğinde ise %100 oranındadır.¹⁸ Dolayısı ile amniyosentez ve koryonik villus örnekleme prenatal tanıda çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Langford K, Hodgson S, Seller M, Maxwell D. Pallister-Killian syndrome presenting through nuchal translucency screening for trisomy 21. *Prenat Diagn* 2000;20(8):670-2.
2. Paladini D, Borghese A, Arienzo M, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C. Prospective ultrasound diagnosis of Pallister-Killian syndrome in the second trimester of pregnancy: the importance of the fetal facial profile. *Prenat Diagn* 2000;20(12):996-8.
3. Antonella V, Pantaleo G, Anna Irma C, Savino C, Selvaggi L. Pallister-Killian syndrome presenting through nuchal oedema: cytogenetic investigation and parental origin by molecular analysis in a new case. *Prenat Diagn* 2004;24(3):229-30.
4. 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):103-110.
5. Gilgenkrantz S, Droulle P, Schweitzer M, Foliguet B, Chadefaux B, Lombard M, et al. Mosaic tetrasomy 12p. *Clin Genet* 1985;28(6): 495-502.
6. Schinzel A. Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome). *J Med Genet* 1991;28(2):122-5.
7. Doray B, Girard-Lemaire F, Gasser B, Baldauf JJ, De Geeter B, Spizzo M, et al. Pallister-Killian syndrome: difficulties of prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2002;22(6):470-7.
8. Wilkens A, Liu H, Park K, Campbell LB, Jackson M, Kostanecka A, et al. Novel clinical manifestations in Pallister-Killian syndrome: comprehensive evaluation of 59 affected individuals and review of previously reported cases. *Am J Med Genet A* 2012;158A(12): 3002-17.
9. Comas Gabriel C, Galindo A, Martínez JM, Carrera JM, Gutiérrez-Larraya F, de la Fuente P, et al. Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2002;22(7):586-93.
10. Narahara K, Wakita Y, Kikkawa K, Hiramoto K, Namba H, Murakami M, et al. Pallister-Killian syndrome: cytogenetic and biochemical studies. *Jinrui Idengaku Zasshi* 1988;33(3): 339-47.
11. Reynolds JF, Daniel A, Kelly TE, Gollin SM, Stephan MJ, Carey J, et al. Isochromosome 12p mosaicism (Pallister mosaic aneuploidy or Pallister-Killian syndrome): report of 11 cases. *Am J Med Genet* 1987;27(2):257-74.
12. Hunter AG, Clifford B, Speevak M, MacMurray SB. Mosaic tetrasomy 21 in a liveborn male infant. *Clin Genet* 1982;21(4):228-32.
13. Pauli RM, Zeier RA, Sekhon GS. Mosaic isochromosome 12p. *Am J Med Genet* 1987;27 (2):291-4.
14. Killian W, Zonana J, Schroer RJ. Abnormal hair, craniofacial dysmorphism, and severe mental retardation - a new syndrome? *J Clin Dysmorphol* 1983;1(3):6-13.
15. 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(6): 820-4.
16. Donnenfeld AE, Campbell TJ, Byers J, Librizzi RJ, Weiner S. Tissue-specific mosaicism among fetuses with prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):1017-21.
17. Jamuar S, Lai A, Unger S, Nishimura G. Clinical and radiological findings in Pallister-Killian syndrome. *Eur J Med Genet* 2012;55(3):167-72.
18. Ohashi H, Ishikiriya S, Fukushima Y. New diagnostic method for Pallister-Killian syndrome: detection of i(12p) in interphase nuclei of buccal mucosa by fluorescence in situ hybridization. *Am J Med Genet* 1993;45(1):123-8.