

УДК: 575.191:577.21:616-056.7-053.1:616.899.3

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.04.023>

## ПОСТНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМУ ПАЛІСТЕРА-КІЛЛІАНА ЗА ДОПОМОГОЮ ІНТЕРФАЗНОГО FISH-МЕТОДУ НА КЛІТИНАХ БУКАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІЮ

*Кульбалаєва Ш.А., Циганкова М.А., Галаган В.О.,  
Куракова В.В., Радзіховська О.В.*

*Національна дитяча спеціалізована лікарня (НДСЛ) "ОХМАТДИТ"  
Спеціалізований Медико-генетичний центр*

### Реферат

**Мета.** Для верифікацію діагнозу синдрому Палістера-Кілліана були обстежені діти з множинними лицевими дизморфіями, м'язовою гіпотонією, із затримкою росту та розвитку.

**Матеріал і методи.** Матеріалом для проведення цитогенетичного методу обстеження були лімфоцити периферійної крові пацієнта, аналізували не менше ніж 20 клітин, пофарбованих G-методом. Матеріалом для проведення молекулярно-цитогенетичного методу на інтерфазних ядрах (nuc-FISH) були клітини букального епітелію. Метод nuc-FISH проводився згідно з інструкцією до зонду виробника. Для підтвердження діагнозу застосували двокольорову локус специфічну ДНК-мітку - 12p13/21q22 LSI ETV6(TEL)/RUNX1(AML1)ES. Аналізували 100 клітин, підраховуючи кількість сигналів в кожній клітині. Результат вважався позитивним якщо в ядрах світяться по три та чотири зелених сигнали локусу 12p13.

**Результати й обговорення.** Протягом трьох років в Спеціалізованому Медико-генетичному центрі спостерігали три випадки синдрому Палістера-Кілліана у дітей із специфічними лицевими дизморфіями, м'язовою гіпотонією та грубою затримкою психо-моторного розвитку. Усі випадки об'єднані фенотипом: пласка потилиця, виступаючі лобні бугри, короткий ніс з повернутими к наружу ноздрями, макроголоссія, мікрогнатія, дизпластичні та низько розташовані вуха, рідке волосся із залисиною лобно-скроневої частини голови, очний гіпертелоризм з короткими очними щілинами, рідкі вії та брови, високе піднебіння та довгий фільтр, тонка верхня губа з різким центральним вигином ("лук амура"), гіпоплазія дистальних фаланг пальців з клінодактелією, 4-х пальцева долонна складка, укорочена стегнова кістка. Судом немає. Діти потребували діагностики сурдолога. Діагностичні особливості: у першого пробанду був центральний амавроз та вроджена глухота; у другого про банду були додаткові грудні соски (загалом їх шість); у третього пробанду була виявлена вроджена вада серця. В усіх випадках каріотип лімфоцитів периферійної крові був нормальним. Результат nuc-FISH клітин букального епітелію виявив мозаїцизм з трьома та чотирма сигналами 12p13. Надаючи медико-генетичну консультацію дітям, що мають симптоми хромосомної патології, за класичною тактикою пацієнти об-

стежуються цитогенетично. Отримання нормального каріотипу зазвичай ускладнює подальшу діагностику. Враховуючи етіологію синдрому Палістера-Кілліана, з метою його діагностики, ми впровадили методуку nuc-FISH на клітинах букального епітелію, застосовуючи локус-специфічний зонд 12p13. Таким чином були підтверджені три випадки синдрому Палістера-Кілліана у нашому центрі.

**Висновки.** Клініка підтверджених нами випадків синдрому Палістера-Кілліана- співпадає з клінікою описаних в літературних джерелах. Метод nuc-FISH на букальному епітелії рекомендовано використовувати як швидкий та неінвазійний метод діагностики СПК.

**Ключові слова:** Синдром Палістера-Кілліана, ізохромосома 12p, цитогенетичний метод, молекулярно-цитогенетичний метод на інтерфазних ядрах, букальний епітелій

### Abstract

POSTNATAL DIAGNOSTICS OF THE PALLISTER-KILLIAN SYNDROME USING INTERPHASE NUCLEI OF BUCCAL MUCOSA BY FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION METHOD

*KULBALAIEVA Sh.A., TSYGANKOVA M.A., GALAGAN V.O., KURAKOVA V.V., RADZYKHOVSKAYA O.V.*

National Children's Specialized Hospital (NCSH) "OKHMATDYT" of the Ministry of Health of Ukraine, The Center of Medical Genetics, Kyiv

**Aim.** Diagnosis of Pallister-Killian syndrome. For the verification of the diagnosis of Pallister-Killian syndrome, children with multiple facial dysmorphia, muscular hypotonia, and retarded growth and development were examined.

**Material and Methods.** The material for conducting cytogenetic examination were lymphocytes of the patients' peripheral blood, analyzed by metaphase plates according to standard methods, not less than 20 cells stained with the G-method. The material for the molecular cytogenetic method on the interphase nuclei (nuc-FISH) was buccal mucosa. The nuc-FISH method was conducted

in accordance with the manufacturer's instructions to the probe 12p13/21q22 LSI ETV6 (TEL)/RUNX1 (AML1) ES of Vysis, USA. To confirm the diagnosis, the dual color DNA-label of 12p13/21q22 LSI ETV6 (TEL) / RUNX1 (AML1) ES was used. 100 cells were analyzed, counting the number of signals in each cell. The result was considered positive if three and four green signals of the locus 12p13 shone in each nucleus.

**Results and Discussion.** For three years, in the Specialized Medical Genetic Center, three cases of Pallister-Killian syndrome were observed in children with specific facial dysmorphia, muscular hypotonia, and severe retardation of physical and mental development. All cases were combined with the following phenotype: a flat neck; a prominent forehead; a flat and broad nasal root and a short nose with anteverted nostrils; macroglossia; micrognathia; large ears with thick protruding lobules; sparse anterior scalp hair in infancy; ocular hypertelorism; upslanting palpebral fissures with sparse eyebrows and eyelashes; a long philtrum with thin upper lip and distinct Cupid-bow shape; the fifth finger clinodactyly; the simian crease; a shortened hip bone. No seizures were observed. All children needed an examination of the sound specialist. Occasional abnormalities included the following: in the first case, there was central amaurosis and congenital deafness; the second patient presented with additional breast nipples (six in total); in the third case a congenital heart defect was observed. In all cases, the karyotype of peripheral blood lymphocytes was normal. The result of nuc-FISH of buccal mucosa cells revealed mosaicism signals of 12p13. In medical-genetic counseling of children with symptoms of chromosomal pathology, patients undergo cytogenetic examination according to classical tactics. Obtaining a normal karyotype usually complicates further diagnostics. Taking into account the etiology of Pallister-Killian syndrome, in order to diagnose it, we introduced the nuc-FISH technique on the buccal mucosa cells using a locus-specific probe 12p13. Thus, the diagnosis of Pallister-Killian syndrome in our center has been confirmed in three cases.

**Conclusions.** The clinical presentation of the confirmed cases of Pallister-Killian syndrome corresponds with that described in literary sources. The nuc-FISH method on the buccal mucosa is recommended to be used as a rapid and non-invasive method for diagnosis of Pallister-Killian syndrome.

**Keywords:** Pallister-Killian syndrome, isochromosome 12p, cytogenetic method, nuc-FISH method, buccal mucosa

## Вступ

Останні роки ми спостерігаємо збільшення числа звернень пацієнтів, які вперше проходять медико-генетичне консультування (МГК) у спеціалізованому медико-генетично-

му центрі (СМГЦ) НДСЛ "ОХМАТДИТ", зі скаргами на затримку психо-моторного (ЗПМР), фізичного та розумового розвитку, генез якого потребує визначення. До такої патології відноситься і синдром Палістера-Кілліана-Тешлера-Ніколя, (ОМІМ#601803), відомі синоніми: синдром Палістера, синдром Кілліана-Тешлера-Ніколя, синдром мозаїчної додаткової ізохромосоми 12 по короткому плечу, найпоширеніша назва - синдром Палістера-Кілліана (СПК) [1], описаний Вольфгангом Кілліаном та Марією Тешлер-Ніколя у 1981 році [2].

Для клінічної картини СПК характерні грубі риси обличчя, які з віком стають більш грубішими, випуклий лоб, залисини лобно-скроневої частини голови, гіпертелоризм очей, птоз, косоокість, епікант, макрогlossія, розщеплення піднебіння та нижня мікрогнатія, короткий ніс з вивернутими ніздрями, вуха з товстими мочками, непропорційно короткі руки та ноги, постаксіальна полідактилія, 4-х пальцева долонна складка, можлива клінодактилія мізинців, вроджений вивих стегна, шкіра з місцями депігментації, порушення потовиділення [3,4]. Відмічено, що діти із СПК народжуються вчасно, при народженні виявляється м'язова гіпотонія з поступовим розвитком контрактур. В подальшому з'являється затримка фізичного, стато-кінетичного, психо-мовного розвитку, ожиріння [5]. При обстеженні виявляють вроджену ваду серця (ВВС), у 50% випадках діафрагмальну килу [6], атрезію ануса, аномалії нирок, епілепсію, глухоту; не рідким є симптом додаткових сосків. У дітей розвивається глибока розумова відсталість. Діти пізно починають ходити, не розмовляють [7,8]. Синдром однаково вражає дітей обох статей та не відмічено повторення подібних випадків в одній родині.

Синдром є рідкісною вродженою генетичною патологією, етіологічною причиною виникнення є специфічний тканинний мозаїцизм надчисельної маркерної хромосоми, що була ідентифікована молекулярно-цитогенетичним (FISH) методом як i(12)(p10) [9, 10]. Дана маркерна хромосома відсутня у лім-

фоцитах периферійної крові, проте його виявляють в клітинах, культивованих з фібробластів шкіри, букального епітелію, амніоцитах та ворсинах хоріона [11, 12].

Метою праці була діагностика СПК під час проведення МГК в СМГЦ у дітей із затримкою фізичного та психо-моторного розвитку із специфічним фенотипом. Завданням було впровадження діагностики СПК, застосовуючи метод інтерфазної флуоресцентної *in situ* гібридизації (метод *nuc*-FISH) на клітинах слизової оболонки ротової порожнини з використанням локус-специфічного зонду на коротке плече хромосоми 12.

### Матеріал і методи

Робота була виконана в СМГЦ НДСЛ "ОХМАТДИТ" під час проведення МГК дітям з множинними лицевими дизморфіями, м'язовою гіпотонією, із ЗПМР, які мали нормальний каріотип і потребували верифікацію діагнозу.

Матеріалом для проведення цитогенетичного методу обстеження були лімфоцити периферійної крові пацієнта. Цитогенетичний аналіз проводився на метафазних пластинках за стандартними методиками [13], аналізували не менш 20 клітин, пофарбованих G-методом. Матеріалом для проведення ме-

тоду *nuc*-FISH були клітини букального епітелію [14]. Слиз розчиняли у фізіологічному розчині, концентрували осад центрифугуванням та розкапували на предметні скельця. Для методу *nuc*-FISH скельця потребували попередньої обробки протягом 10-13 хвилин при 37°C розчином пепсину з концентрацією 5мг/л. Метод *nuc*-FISH проводився згідно з інструкцією до зонду виробника фірми Vysis, США. Для підтвердження діагнозу застосували двокольорову локус специфічну ДНК-мітку - 12p13/21q22 LSI ETV6(TEL)/RUNX1(AML1)ES, з точками локалізації у критичному регіоні 12p13(Spectrum Green) та контрольною міткою 21q22 (Spectrum Orange). Аналіз проводився за допомогою люмінесцентного мікроскопом Olympus BX61 з використанням програми комп'ютерної обробки хромосом Applied Spectral Imaging, Ізраїль. Аналізували 100 клітин, підраховуючи кількість сигналів в кожній клітині.

Результат вважався негативним, відносно синдрому, якщо в 100 ядрах виявляли два червоних сигнали локусу 21q22 та два зелених сигналу локусу 12p13 (рис.1.А) При підтвердженні діагнозу в ядрах світиться три та чотири зелених сигнали локусу 12p13 (рис.1.Б) та два червоних сигналу локусу 21q22.

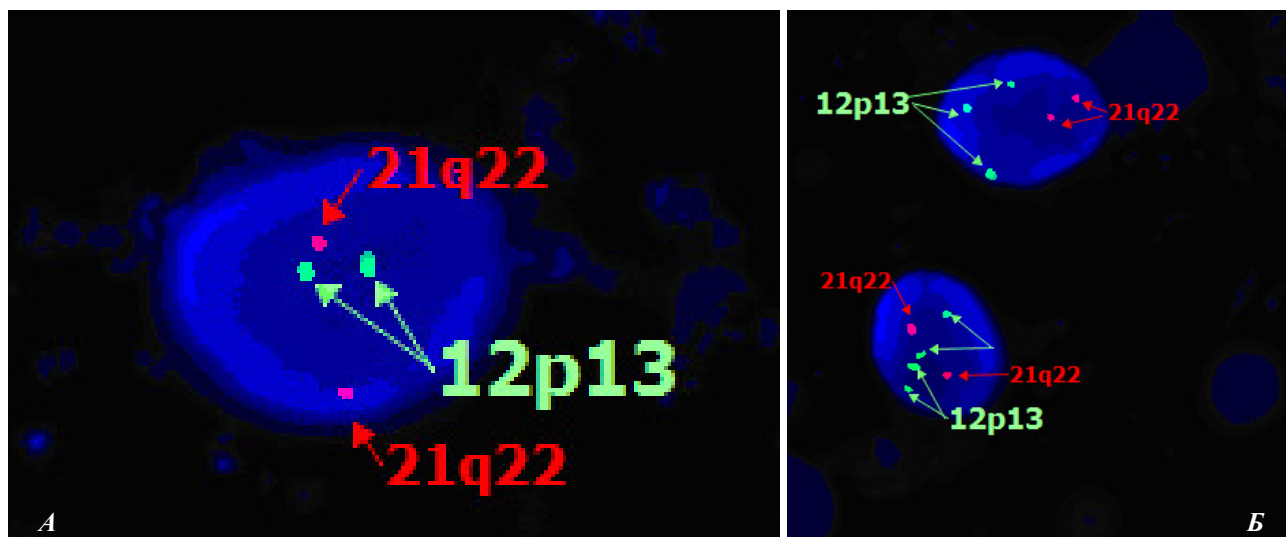


Рис. 1

Ілюстрація *nuc*-FISH в ядрах клітин букального епітелію; відповідними до кольору зонду стрілками вказана на кількість сигналів;

А. Ядро з нормальним розподілом сигналів локусу 21q22 та локусу 12p13;

Б. в ядрі три та чотири зелених сигнали локусу 12p13;  $\times 1000$

## Результати й обговорення

Протягом трьох років ми спостерігали три випадки СПК у дітей. Це були пацієнти нашої лікарні, різних відділень, які потребували консультації лікаря-генетика у зв'язку з грубою ЗПМР, м'язовою гіпотонією та лицевими дизморфіями.

*Випадок 1.* Пробанд Р, вперше звернувся до СМГЦ у віці один рік, з попереднім діагнозом: множинні лицеві дизморфії, глибока ЗПМР, вроджений гіпотиреоз з мінімальною тиреоїдною недостатністю, виражена м'язова гіпотонія, ВВС. Дитина від I вагітності та I вчасних пологів, вага при народженні - 3750 г, довжина тіла - 54 см, окружність голови - 36 см, окружність грудної клітини - 34 см, оцінка за шкалою Апгар 8-8 балів. Пробанд був обстежений за допомогою УЗД органів черевної порожнини; магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку - вад не виявлено; УЗД щитоподібної залози виявив зменшені розміри залози; лабораторним обстеженням виявлено зниження рівню гормонів: ТТГ - 03, мМОд/л.

У фенотипі пробанда відмічалися грубі риси обличчя, короткий ніс, довгий фільтр, очний гіпертелоризм, дизпластичні та низько розташовані вуха, пастозність обличчя, макроглотія, рідке світле волосся, яке росте лише на тім'яній ділянці голови, гіпоплазія дистальних фаланг, 4-х пальцева долонна складка, клінодактилія мізинців. Судом немає, відмічалася м'язева гіпотонія та скарги на закрепи. На момент обстеження дитина важила - 10,5 кг, мала довжину тіла - 76 см, що відповідає віковій нормі. Анамнез батьків не обтяжений, батьку - 28 років, матері - 27 років.

Під час повторного МГК у віці 14 місяців фенотип пробанда - без змін, глибока ЗПМР. Дитина не сидить, не говорить, бідний на емоції, не вступає у зоровий та слуховий контакт. Додатково пробанд був обстежений окулістом і встановлений діагноз - центральний амавроз; сурдолог - вроджена глухота.

Результат каріотипа лімфоцитів периферійної крові - 46,XY.

Результат *nuc*-FISH: *nuc ish12p13*

(TELx4)[43]/(TELx3)[17]/(TELx2)[40].

Таким чином, в клітинах букального епітелію в результаті проведеного методу *nuc*-FISH у пробанда виявлені три лінії клітин: з двома, з трьома та чотирма сигналами 12p13, що вказує на мозаїцизм по короткому плечу хромосоми 12, і є підтвердженням СПК.

*Випадок 2.* Пробанд Б, з масою тіла - 7700 г (- 1,58), довжиною тіла - 68 см (-1,08), із затримкою усіх видів розвитку, вперше був оглянутий лікарем-генетиком СМГЦ у віці 10 місяців. Фенотип - пласка потилиця, виступаючі лобні бугри, рідке волосся із залисиною лобно-скроневої частини голови, очний гіпертелоризм з короткими очними щілинами, рідкі вії та брови, високе піднебіння, довгий фільтр, тонка верхня губа з різким центральним вигином, ("лук амура"). У пробанда є додаткові грудні соски (загалом їх шість), 4-х пальцева долонна складка, сакральний синус, скорочені кінцівки, товста стопа, груба ЗПМР (дитина голову не держить, не повертається, на звуки не реагує). Судом немає, відмічається виражена м'язева гіпотонія.

Дитина від III вагітності, II передчасних пологів (35 тижні) народилася з вагою - 3200 г, з довжиною тіла - 50 см. На першому місяці життя дитина перенесла гостру ниркову недостатність. Пробанд був обстежений: МРТ головного мозку виявив - ділянку з енцефаломалією тканин мозку, ретроцеребральну арахноїдальну кісту, гідроцефалію, гіпоплазію мозолистого тіла; УЗД органів черевної порожнини - вад не виявив; УЗД щитоподібної залози та рівні її гормонів в межах норми. При обстеженні хірургом виявлена - доліхосигма.

Результат каріотипа лімфоцитів периферійної крові - 46,XX.

Результат *nuc*-FISH: *nuc ish12p13*(TELx4)[57]/(TELx3)[8]/(TELx2)[35].

У зв'язку з виявленням трьох клітинних ліній (з двома, трьома та чотирма сигналами 12p13) в ядрах букального епітелію методом *nuc*-FISH підтверджений СПК у даного пробанда.

*Випадок 3.* Пробанд К, був оглянутий

лікарем-генетиком СМГЦ на четверту добу життя. Фенотип: пласка потилиця, виступаючі лобні бугри, рідке волосся із зализиною лобно-скроневої частини голови, широке перенісся, короткий ніс з вивернутими ніздрями, довгий фільтр, тонка верхня губа з різким центральним вигином, який має назву "лук амура", вивернута нижня губа, вуха з товстими мочками, коротка шия, контрактури проксимальних міжфалангових суглобів кистей, 4-х пальцева долонна складка. Пробанд був обстежений: УЗД органів черевної порожнини - вад не виявлено; ЭХО-КГ- ВВС. Пробанд від III вагітності, II вчасних пологів, з вагою 4050 г, з довжиною тіла 55см, оцінка за шкалою Апгар - 8-8 балів. Анамнез батьків не обтяжений. Перша дитина в сім'ї - здорова. Результат каріотипа лімфоцитів периферійної крові - 46,XY.

Результат *nuc*-FISH: *nuc ish 12p13 (TELx4)[76]/(TELx2)[24]*.

Таким чином підтверджений мозаїцизм з двома клітинними лініями, з чотирма та двома сигналами 12p13 методом *nuc*-FISH на букальному епітелію.

СПК - синдром з визначеною етіологією, клінікою, який потребує специфічної лабораторної діагностики. Наш багаторічний досвід показує, що діагностика синдромологічної патології є складною, багатоетапною, і успіх залежить від правильного вибору лабораторного методу дослідження. Ці три випадки об'єднані загальними рисами у фенотипі. У всіх випадках спостерігали м'язову гіпотонію, ЗПМР. Окремо в кожному випадку були свої особливості вроджених вад. Були виявлені: ВВС, вроджену ваду мозку, вроджену сліпоту і глухоту. Всі перелічені клінічні ознаки спонукали нас до виключення з хромосомної патології за допомогою каріотипування лімфоцитів периферійної крові. Після отримання нормальних результатів, ми запідозрили СПК і почали пошук способу його діагностики. Тільки після цього, враховуючи етіологічну причину СПК, ми запропонували батькам пробандів діагностику СПК методом *nuc*-FISH на клітинах букального епітелію.

Із літературних джерел відомо, що перші випадки синдрому описані у вагітних з підозрою на хромосомну патологію (УЗД маркери на хромосомну патологію та даних біохімічного скринингу вагітних) [4,8,15]. При каріотипуванні амніоцитів була знайдена додаткова метацентрична маркерна хромосома, яка при дообстеженні шляхом кордоцентезу у плода була виключена. Постнатальний каріотип виявився нормальним. Таким чином, доведено, що етіологією СПК є специфічний тканинний мозаїцизм надчисельної маркерної хромосоми [16]. В подальших спостереженнях маркерну хромосому виявляли в амніоцитах, в клітинах фібробластів шкіри, клітинах букального епітелію. Також доведено, що ступінь клінічного прояву синдрому не залежить від відсотку мозаїцизму  $i(12)(p10)$ . Одночасно в одному каріотипі можна виявити як ізохромосому 12p, так і її подвоєння [17]. Був випадок одночасної присутності додатковою  $i(12)(p10)$  та кільцевою хромосомою 12p [18].

Із метою пошуку оптимального діагностичного методу пацієнти з підозрою на СПК були одночасно обстежені декількома методами, на різних біологічних матеріалах. Виявилось, що стандартним цитогенетичним методом в клітинах периферійної крові ізохромосому  $i(12)(p10)$  знаходять в 0-2% випадках, за допомогою методу порівняльної геномної гібридизації виявляють в 10% тетрасомію короткого плеча хромосоми 12 в клітинах фібробластів шкіри метацентричну маркерну хромосому виявляють в межах 50-80%, в тих самих межах виявляють ізохромосому 12 в клітинах букального епітелію методом *nuc*-FISH [19,20]. Таким чином, результати методу *nuc*-FISH на букальному епітелію співпадають з результатами каріотипування або FISH клітин фібробластів шкіри. У зв'язку з цим, метод *nuc*-FISH на букальному епітелію є альтернативним методом каріотипування клітин фібробластів шкіри і вважається не менш інформативним. Його рекомендовано використовувати як швидкий та неінвазійний метод діагностики СПК. Цим висновком ми ке-

рувались в діагностиці наших випадків СПК.

Надаючи МГК дітям, що мають всі ознаки, характерні для цієї хромосомної патології, за класичною тактикою пацієнт направляється на стандартне каріотипування. Після отримання нормального результату, подальше цитогенетичне обстеження припиняється і пацієнт залишається без діагнозу. Тому, ми вважаємо доцільним інформувати про можливість діагностики синдрому СПК в умовах СМГЦ застосовуючи метод *in situ*-FISH на клітинах букального епітелію, як діагностичний метод визнаний у всьому світі.

### Висновки

1. Клініка підтверджених нами випадків синдрому Палістера-Кіліана - співпадає з клінікою описаних в літературних джерелах.
2. Метод *in situ*-FISH на букальному епітелію рекомендовано використовувати як швидкий та неінвазійний метод діагностики синдрому Палістера-Кіліана.
3. Для діагностики синдрому Палістера-Кіліана рекомендовано одночасно проводити стандартне каріотипування периферійної крові та *in situ*-FISH на клітинах букального епітелію з використанням локус-специфічних ДНК-зондів.

### Література

1. Pallister P. D., Meisner L. F., Elejalde B. R., Francke U., Herrmann J., Spranger J., Tiddy W., Inhorn S. L., Opitz, J. M. The Pallister mosaic syndrome. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* XIII(3B): 103-110, 1977.
2. Teschler-Nicola, M., Killian, W.: Case report 72: mental retardation, unusual facial appearance, abnormal hair. *Synd. Ident.* 7: 6-7, 1981.
3. Kennet L. Jons. David Smith's hereditary syndromes. *Atlas-Reference Guide.* - Moscow, Practice, 2011. - P.242-244. Russian (Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смитю. Атлас -справочник. - М.: Практика, 2011. - С.242-244.)
4. Pallister P. :Pallister-Killian syndrome: historical perspective and foreword. *Am J Med Genet A.* 2012 Dec;158A(12):2999-3001.
5. Schinzel A. Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome) *Am J Med Genet* 1991; 28:122-125. [PubMed: 2002482, related citations] [Full Text]
6. Izumi K, Conlin LK, Berrodin D, Fincher C, Wilkens A, Haldeman-Englert C, Saitta SC, Zackai EH, Spinner

NB, Krantz ID. : Duplication 12p and Pallister-Killian syndrome: a case report and review of the literature toward defining a Pallister-Killian syndrome minimal critical region. *Am J Med Genet A.* 2012 Dec; 158 A (12):3033-45.

7. Vogel I, Lyngbye T, Nielsen A, Pedersen S, Hertz JM.: Pallister-Killian syndrome in a girl with mild developmental delay and mosaicism for hexasomy 12p. *Am J Med Genet.* 2009; 149 A(3):510-4.
8. Moira Blyth, Viv Maloney, Sarah Beal, Morag Collinson, Shuwen Huang, John Crolla, I Karen Temple, Diana Baralle.: Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients. *Journal of Medical Genetics* 2015;52:454-464.
9. Merlin G. Butler and V.G. Dev.: Pallister-Killian Syndrome Detected by Fluorescence In Situ Hybridization. *Am J Med Genet.* 1995 Jul 3; 57(3): 498-500.
10. Ohashi H1, Ishikiriyama 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 Jan 1;45(1):123-8.
11. Mowery-Rushton PA1, Stadler MP, Kochmar SJ, McPherson E, Surti U, Hogge WA.: The use of interphase FISH for prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome. *Prenat Diagn.* 1997 Mar; 17(3):255-65.
12. R.A.Pagon, J.G.Hall, S.L. Davenport, J.Aase, T.H. Norwood, H.W.Hoehn: Abnormal skin fibroblast cytogenetics in four dysmorphic patients with normal lymphocyte chromosomes. *Am J Hum Genet* 1979; 31(1): 61-54.
13. The cytogenetic methods for the study of human chromosomes // Ministry of Health of Ukraine, Kyivska Medical Academy Postgraduate education named P.L. Shupika. - Kyiv, 2003. - 23p. - guidelines. Ukrainian (Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини // МОЗ України, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика. - Київ, 2003. - 23с. - (методичні рекомендації).
14. Shilova N.V., Kozlova Y.O., Demina N.A., Petukhova M.S., Min'zhen'kova M.E., Miroshnikova I.V., Ydina E.V., Zolotykhina T.V.: Pallister-Killian syndrome: features of pre- and post-natal diagnosis. *Medicine genetic* 2012; 3:20-25. Russian: (Шилова Н.В., Козлова Ю.О., Демина Н.А., Петухова М.С., Миньженькова М.Е., Мирошникова И.В., Юдина Е.В., Золотухина Т.В. Синдром Палистера-Киллиана: особенности пре- и постнатальной диагностики. *Медицинская генетика,* 2012, №3. - С. 20-25.)
15. Amniocentesis can be useful during the third trimester of pregnancy for antenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome: a case report. Murakami M, Iwasa T, Takahashi Y, Morine M. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(3):269-71.
16. Interphase fluorescence in situ hybridization

- characterization of mosaicism using uncultured amniocytes and cultured stimulated cord blood lymphocytes in prenatally detected Pallister-Killian syndrome. Chen CP, Peng CR, Chern SR, Kuo YL, Wu PS, Town DD, Pan CW, Yang CW, Wang W. Taiwan J Obstet Gynecol. 2014 Dec;53(4):566-71.
17. Moira Blyth, Viv Maloney, Sarah Beal, Morag Collinson, Shuwen Huang, John Crolla, I Karen Temple, Diana Baralle.: Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients. Journal of Medical Genetics 2015; 52:454-464.
  18. Yeung, A., Francis, D., Giouzeppos, O., Amor, D. J. Pallister-Killian syndrome caused by mosaicism for a supernumerary ring chromosome 12p. Am. J. Med. Genet. 149A: 505-509, 2009. [PubMed:19215037, related citations] [Full Text]
  19. Hodge JC, Hulshizer RL, Seger P, St Antoine A, Bair J, Kirmani S. :Array CGH on unstimulated blood does not detect all cases of Pallister-Killian syndrome: a skin biopsy should remain the diagnostic gold standard Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):669-73.
  20. Birsen Karaman, Hulya Kayserle, Asadollah Gharbari, Zebra Oya Uyguner, Guven Toksay, Umit Altunoglu, Serher Basaran. Pallister-Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases. Molecular Cytogenetics 2018; 11:45-25.