

## Pränatale Diagnose einer Ektrodaktylie im 2D- und 3D-Ultraschall

## Prenatal Diagnosis of a Case of Ectrodactyly in 2D and 3D Ultrasound

### Einleitung

Die Entdeckungsrate von Extremitätenfehlbildungen pränatal ist abhängig von der Art und dem Ausmass der Anomalie und dem Vorhandensein von begleitenden Malformationen (Stoll and EUROSCAN study group. Prenat Diagn 2000; 20:811-8). Die apparative Ausstattung, die technischen Untersuchungsbedingungen, das Gestationsalter, die Lage des Fetus und die Erfahrung des Untersuchers spielen ebenso eine Rolle. Zur Verbesserung der Sensitivität des zweidimensionalen Ultraschalls (2D US) ist im Screening die systematische Untersuchung der fetalen Extremitäten notwendig, um die Darstellung von Defekten, die Eingrenzung des Spektrums der Differentialdiagnosen, die Verbesserung der elterlichen Beratung, wie auch das Management der perinatalen, fachübergreifenden Untersuchungen und der Therapie zu ermöglichen. Die dreidimensionale Ultraschalldiagnostik (3D US) erlaubt eine schnelle und umfassende Darstellung von komple-



Fig. 1 2D US at 20 weeks of gestation showing normal metacarpals, missing 3rd digital ray and complete osseous syndactyly of digits 2 and 3. The thumb was present, but is not visible on this scan (Voluson 730 Expert, GE Healthcare).

Abb. 1 2D-Ultraschall mit 19 + 6 SSW mit Darstellung der normalen Metacarpalia, fehlendem dritten Fingerstrahl und kompletter ossärer Syndaktylie dig. 2 und 3. Der Daumen ist auf dieser Aufnahme nicht zu sehen (Voluson 730 Expert, GE Healthcare).

xen Hand- und Fußmalformationen. Die Ektrodaktylie ist eine relativ seltene Fehlbildung, welche durch ein komplettes oder partielles Fehlen der zentralen Strahlen an Händen und/oder Füßen (Spalthand, Spaltfuß) charakterisiert ist. Sie tritt entweder sporadisch, isoliert monogen bedingt oder im Zusammenhang mit verschiedenen genetischen Syndromen auf. Der folgende Fall zeigt die Vorteile der 3D Ultraschalldiagnostik am Beispiel der Ektrodaktylie.

### Introduction

Prenatal detection rates of limb reduction defects depend on the type of anomaly and the presence of associated malformations (Stoll, EUROSCAN study group. Prenat Diagn 2000; 20: 811 - 818). Sonographic equipment, technique, gestational age, fetal position, and the sonographer's experience are also factors. A systematic examination of fetal extremities is necessary to improve the sensitivity of two-dimensional ultrasonography (2D US) screening, thus, enabling characterization of defects, narrowing of differential diagnoses, improving of parental counseling as well as management of perinatal interdisciplinary investigations and treatment (Rypens et al. Radiographics 2006; 26: 811 - 832).



Fig. 2 3D US at 20 weeks of gestation showing an interdigital V-shaped central cleft resulting from oligodactyly and cutaneous syndactyly of digits 4 and 5 (surface mode, Voluson 730 Expert, GE Healthcare).

Abb. 2 3D-Ultraschall mit 20 + 6 SSW mit Darstellung einer interdigitalen, zentralen, V-förmigen Spalte infolge von Oligodaktylie und kutaner Syndaktylie dig. (Oberflächenmodus, Voluson 730 Expert, GE Healthcare).

Three-dimensional (3D) US provides a rapid complete view of complex hand and foot malformations. Ectrodactyly is a relatively rare condition involving congenital complete or partial absence of digits. It occurs either sporadically or is associated with a number of genetic and non-genetic syndromes. The following case illustrates the advantage of 3D US in the case of ectrodactyly.

### Case report

At 20 weeks of gestation, a 23-year-old gravida 2 para 1 was referred for targeted US examination because of assumed fetal renal dysplasia. The first trimester screening which was performed elsewhere was normal. The personal and family history was unremarkable. In addition to bilateral polycystic kidneys, 2D US evaluation revealed oligodactyly of both hands ([Fig. 1]). The metacarpals were normal and there seemed to be complete osseous syndactyly of digits 2 and 3. Bimelic ectrodactyly was clearly vi-

## Fallbeschreibung

Eine 23-jährige Gravida II Para I in der 20. SSW wurde zur gezielten Ultraschalldiagnostik mit dem Verdacht auf eine fetale Nierendysplasie zugewiesen. Die im ersten Trimenon extern durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen ergaben einen Normalbefund. Die individuelle, sowie familiäre Anamnese war unauffällig. Neben beidseitigen polyzystischen Nieren ergab die 2D US Untersuchung auch eine Oligodaktylie beider Hände (Abb.1). Während die Metakarpalknochen regelrecht angelegt waren, zeigte sich zwischen dem 2. und 3. Finger eine vollständige knöcherne Syndaktylie. Die Ektrodaktylie der beiden Hände konnte anhand der 3D US Diagnostik deutlich dargestellt werden mit einem V-förmigen interdigitalen und metakarpalen Spalt aufgrund eines fehlenden zentralen Strahls und einer häutigen Syndaktylie zwischen dem 4. und 5. Finger. Es wurden keine weiteren strukturellen Anomalien nachgewiesen. Nach ausführlicher Beratung haben sich die Eltern für einen Abbruch der Schwangerschaft entschieden. Die pathologische Untersuchung ergab eine Ektrodaktylie beider Hände (Abb. 3), einen Spalt des weichen Gaumens und Doppelnieren mit Ureterozelen und Hydroureteren beidseits, die den Abfluss aus den oberen Nierenpolen der zystisch-dysplastisch veränderten Nieren gewährleisteten. Die Chromosomenuntersuchung zeigte einen normalen Karyotyp mit 46, XX.

## Diskussion

Die Diagnostik von Anomalien der Hände ist problematisch, weswegen diese beim pränatalen 2D US Screening oft übersehen werden. Wie in unserem Fallbeispiel beschränken sich die meisten Ultraschalluntersuchungen auf den Hauptbefund, obwohl durch die Erkennung von zusätzlichen assoziierten Handanomalien bei den Feten wichtige diagnostische und prognostische Befunde erhoben werden können.

Die Ektrodaktylie ist ein nicht spezifischer Sammelbegriff für verschiedene Malformationen, wie z.B. die terminale Aphyalangie, Adaktylie oder Acheirie. Das EEC-Syndrom wird durch folgende Merkmale charakterisiert: Ektrodaktylie der Gliedmaßen (Hand/Fuß), ektodermale Dysplasie und die Lippe-Kiefer-Gaumenspalte (cleft). Das EEC Syndrom wurde aufgrund von Chromosomenanomalien mit Veränderungen in der Region 7q11.2-21.3 (OMIM #129900) und mit einer Mutationen im p63 Gen (3q27, OMIM #604292) in Verbindung gebracht. Häufig tritt dieses Krankheitsbild in Zusammenhang mit Malformationen der Harnwege auf.

Das EEC-Syndrom muss jedoch von den Spalthänden/Spaltfüßen (split hand/foot malformations- SHFM) unterschieden werden, welche durch ein Fehlen des mittleren Fingerstrahls zustandekommen. Das SHFM wird durch eine Syndaktylie, Spalthände und Spaltfüße sowie durch eine Aplasie/ Hypoplasie der Phalangen und der Metacarpal- und Metatarsalknochen in der Mittellinie charakterisiert. Bisher konnten fünf Genloci (SHFM 1-5) nachgewiesen werden. Isolierte Formen sind von den mit einer SHFM vergesellschafteten Syndromen abzugrenzen. In Familien mit hohem Risiko ist die pränatale Diagnose des SHFM bereits in der 12. SSW möglich (Lapaire et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20:511-2).



Fig. 3 Macroscopic appearance after termination of pregnancy.

Abb. 3 Ansicht nach Abortio.

visualized by 3D US showing an interdigital V-shaped central cleft resulting from oligodactyly and cutaneous syndactyly of digits 4 and 5 ([Fig. 2]). There were no further structural anomalies. After thorough counseling, the parents opted for termination of the pregnancy. Autopsy showed bimelic ectrodactyly ([Fig. 3]), clefting of the soft palate, and bilaterally duplicated kidneys with bilateral ureteroceles and hydro-ureters draining the cranial portion of the cystic-dysplastic kidneys. The karyotype was 46, XX.

## Discussion

Hand anomalies are difficult to diagnose and are often missed during prenatal 2D US screening. As in our case, examiners tend to focus on associated malformations, but the detection of additional fetal hand anomalies has important diagnostic and prognostic implications.

Ectrodactyly is a non-specific term describing various malformations such as terminal aphyalangia, adactyly, or acheiria. The features of EEC syndrome are ectrodactyly of the autopod (hand/foot), ectodermal dysplasia, and cleft lip/palate. This disorder has been linked to chromosome 7q11.2 - 21.3 (EEC1, MIM #129900) and to a mutation in TP 73L gene on chromosome 3q27 (EEC3, MIM #604292). Anomalies of the urinary tract are also frequently associated.

EEC syndrome must be differentiated from split hand/foot malformation (SHFM) which results from central ray deficiency. SHFM is characterized by syndactyly, median clefts of the hands and feet, and aplasia/hypoplasia of phalanges, metacarpals, and metatarsals. Five loci have been mapped (SHFM 1 - 5) and isolated forms are distinguished from syndromic SHFM. In a high-risk family, prenatal diagnosis of SHFM was feasible as early as 12 weeks of gestation (Lapaire et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20: 511 - 512).

Ectrodactyly may occur sporadically, but dominant inheritance with genetic heterogeneity, variable expression, incomplete penetrance, and segregation distortion has been described, while autosomal-recessive and X-linked forms are rare. In isolated,

Die Ektrodaktylie kann sporadisch auftreten, doch wurden bereits auch die dominante Vererbung mit genetischer Heterogenität, variabler Expression, inkompletter Penetranz und sogenannte „segregation distortion“ beschrieben. Autosomal rezessive und X-gekoppelte Formen sind selten. Bei isolierter, nicht-syndromaler Ektrodaktylie wird die Prognose gegebenenfalls von der Funktionsfähigkeit bestimmt.

Bei syndromalen Formen ist die Prognose vom Grundleiden oder der Chromosomenaberrationen abhängig. In Anbetracht der genetischen Heterogenität und der Variabilität des Phänotyps (Elliott and Evans. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 1419-27) kann sich die pränatale Beratung im Falle der Ektrodaktylie als schwierig erweisen. Die genaue Darstellung der pathomorphologischen Eigenschaften ist für die Klassifizierung der Defekte und die Bestimmung der Prognose unerlässlich. Eine Darstellung der Befunde mittels 3D-Ultraschall ist für Eltern, Genetiker und Kinderchirurgen von großem Vorteil (Struben et al. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 72-76).

Die 3D-Ultraschalldiagnostik ermöglicht die Erhebung zusätzlicher Daten zur Beurteilung der Hände und Füße eines Feten (Merz and Welter. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 9-16). Im Falle der Ektrodaktylie können die knöchernen Strukturen mittels 2D-Ultraschall einfach untersucht werden. Die 3D-Ultraschalldiagnostik im Transparent-Modus gibt dagegen über die Zwischenräume der knöchernen Strukturen Aufschluss. Der Oberflächenmodus (surface-mode) ist bei der Darstellung der häutigen Syndaktylie dem 2D Ultraschall überlegen. In unserem Fallbeispiel konnte eine nahezu photographische Aufnahme der Malformation erstellt werden. Nach unseren Kenntnissen ist diese die erste Veröffentlichung eines Fallberichts einer im 3D Ultraschall dargestellten Ektrodaktylie.

### Kernaussagen

- ▶ Es bedarf einer systematischen und vollständigen Untersuchung der fetalen Extremitäten, um die Sensitivität des zweidimensionalen Ultraschallscreenings zu verbessern. Dies ist insbesondere für die Beurteilung von Hochrisikoschwangerschaften mit belasteter Familienanamnese unerlässlich.
- ▶ Bei Vorliegen assoziierter Anomalien kann die sorgfältige Untersuchung der fetalen Extremitäten das Spektrum der Differentialdiagnosen einengen.
- ▶ Die dreidimensionale Sonographie ergänzt die Darstellung der Pathomorphologie und liefert Zusatzinformationen für die multidisziplinäre Beurteilung fetaler Extremitätenfehlbildungen.

non-syndromic ectrodactyly, the outcome is determined by the functional capability. In complex cases, the prognosis is limited by the associated syndrome or chromosomal abnormality.

Considering the genetic heterogeneity and variability in phenotype (Elliott, Evans. *Am J Med Genet* 2006; 140A: 1419 - 1427), prenatal counseling in the case of ectrodactyly may be challenging. Accurate visualization of pathomorphologic features is necessary for classification of defects and evaluation of the prognosis. Illustration of findings using 3D US is advantageous for parents, geneticists, and pediatric surgeons (Struben et al. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 72 - 76).

Three-dimensional US provides additional information for the assessment of fetal hands and feet (Merz, Welter. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 9 - 16). In the case of ectrodactyly, bony structures are easily evaluated by 2D US, while 3D US in transparent view emphasizes the spatial relation of the skeletal composition. The surface mode is superior to 2D US for demonstrating cutaneous syndactyly. In our case, it provided an almost photographic image of the malformation. To our knowledge, this is the first published case of ectrodactyly depicted by 3D US.

### Main Statements

- ▶ A systemic and complete examination of fetal limbs is necessary to improve the sensitivity of 2D US screening. It is mandatory in high-risk pregnancies with a positive family history.
- ▶ If associated anomalies are present, a thorough evaluation of fetal limbs assists in narrowing the differential diagnosis.
- ▶ Three-dimensional US enhances the visualization of pathomorphologic features and provides additional information for a multidisciplinary work-up of fetal hand and foot malformations.

*A. Kang, E. Visca, E. Bruder, W. Holzgreve, H. Struben, S. Tercanli, Basel*