

## Approccio diagnostico sequenziale alle patologie a carico degli arti fetali

L. CASERTA<sup>1</sup>, C. GIORLANDINO<sup>2</sup>

**RIASSUNTO:** Approccio diagnostico sequenziale alle patologie a carico degli arti fetali.

L. CASERTA, C. GIORLANDINO

*L'individuazione delle anomalie dell'arto fetale, utilizzando l'ultrasonografia, è di massima importanza per fornire un adeguato counseling genetico. Le anomalie dell'arto possono essere isolate o associate con altre anomalie e possono essere il risultato di malformazioni, deformazioni o distruzioni così come parte di una displasia, come la displasia scheletrica. Quando l'anomalia dell'arto è una malformazione ed è associata ad altre anomalie, essa è di solito il risultato di una cromosomopatia e di un disordine di un singolo gene.*

*La diagnosi prenatale e il management delle anomalie degli arti sono complesse e richiedono un approccio multidisciplinare che veda coinvolti radiologi, perinatologi, genetisti medici, neonatologi e chirurghi ortopedici per fornire ai genitori informazioni riguardanti la natura delle anomalie, la diagnosi differenziale, la prognosi e le opzioni correlate alla gravidanza.*

**SUMMARY:** Sequential diagnostic approach to fetal limb abnormalities.

L. CASERTA, C. GIORLANDINO

*The detection of limb abnormalities, using prenatal ultrasonography, is important to provide an appropriate genetic counseling. Limb abnormalities, isolated or associated with other abnormalities, can be the result of malformations, deformations or disruptions. When limb abnormalities are associated with other detectable abnormalities, they are more likely to result from chromosomal abnormalities, single gene disorders or teratogenic exposure.*

*Prenatal diagnosis and management of limb abnormalities are difficult and should involve a multidisciplinary approach including the obstetrician, radiologist, clinical geneticist, neonatologist/pediatrician, and a pediatric orthopedic surgeon. They will provide the parents accurate information regarding etiology, differential diagnosis, prognosis and management of limb defect.*

**KEY WORDS:** Anomalie degli arti - Diagnosi prenatale - Malformazioni - Ultrasonografia.  
Limb abnormalities - Prenatal diagnosis - Malformations - Ultrasound.

### Introduzione

In epoca fetale la prevalenza delle malformazioni a carico degli arti è di 6/10.000 nati vivi, con un incidenza maggiore per gli arti superiori rispetto a quelli inferiori (3,4/10.000 vs 1,1/10.000, rispettivamente) (1). Il coinvolgimento di un solo lato del corpo fetale risulta di più comune riscontro rispetto ad un interessamento bilaterale; inoltre, anomalie a carico dell'arto destro risultano esser più frequenti rispetto a quello sinistro (2).

Embriologicamente, la formazione dell'arto si de-

termina tra la 4° e l'8° settimana di gestazione, mentre solo a partire dalla 12° settimana si riconoscono i centri di ossificazione primaria a carico delle ossa lunghe. Lo sviluppo degli arti superiori ed inferiori presenta lo stesso iter, eccezion fatta per la più lenta morfogenesi dell'arto inferiore che ritarda di 1-2 giorni rispetto a quella dell'arto superiore.

La morfogenesi dell'arto risulta essere regolata da un complesso processo che vede coinvolte famiglie di geni differenti. Tra questi, i geni HOX rivestono un ruolo chiave nell'assegnazione della giusta collocazione degli arti lungo l'asse craniocaudale, nelle regioni laterali dell'embrione.

Altre famiglie geniche e fattori di trascrizione coinvolti nella formazione dell'arto sono:

- i geni del fattore di crescita dei fibroblasti (*FGF*) insieme alle proteine della morfogenesi ossea (*BMPs*);

<sup>1</sup> U.O. Ostetrica e Ginecologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Gorizia

<sup>2</sup> Artemisia Medical Center, Roma

- i geni *SHH* che regolano la configurazione dell'asse anteroposteriore dell'arto, contribuendo al corretto ordine di comparsa delle dita;
- i fattori di trascrizione *TBX5* e *TBX4* che regolano la differenziazione degli arti superiori da quelli inferiori (6).

In epoca prenatale l'accuratezza ecografica nell'individuazione e diagnosi delle anomalie a carico degli arti fetali dipende dall'ecogenicità del tessuto materno, dalla qualità dell'apparecchio ecografico e dall'esperienza dell'operatore (7).

Diversi studi hanno mostrato che l'individuazione di anomalie a carico degli arti fetali risulta più facilmente diagnosticabile allorché sia presente un quadro polimorfico o qualora ci si trovi al cospetto in un quadro sindromico.

Al contrario, laddove il difetto si manifesti come isolato, risulta decisamente più difficile effettuare una diagnosi in epoca prenatale (7, 8).

Le anomalie a carico degli arti fetali, sia superiori che inferiori, raggruppano difetti di diversa natura, sia da un punto di vista morfologico che eziologico.

Si parla infatti di malformazioni, deformazioni e distruzioni che possono esser presenti in forma isolata, associate ad altri difetti locali o talora a quadri polimorfici.

Esse possono interessare:

- l'intero arto o solo parte di esso;
- gli arti superiori o inferiori o tutti e quattro gli arti.

Eziologicamente, nonostante in molti casi non si riconosca una causa scatenante, tra le cause conosciute bisogna ricordare:

- disordini a carico di un singolo gene (9-11),
- cromosomopatie (5),
- fattori intrauterini (12),
- eventi vascolari (3, 13),
- patologie materne (14),
- esposizioni materne (8, 15) a fattori teratogeni.

L'identificazione della causa alla base del difetto a carico degli arti fetali risulta di fondamentale importanza sia da un punto di vista prognostico che nella valutazione del rischio di ricorrenza per le gravidanze successive. A tal fine è opportuno un approccio multidisciplinare che includa la consulenza dell'ostetrico, del radiologo/ecografista, del genetista clinico, del neonatologo/pediatra e del chirurgo ortopedico pediatrico. In presenza di altri difetti diagnosticati, potranno essere coinvolti anche altri specialisti.

## Approccio sistematico al feto con anomalie degli arti diagnosticate in epoca prenatale

### Step I – Descrizione dell'anomalia mediante

### terminologia appropriata

L'identificazione di un difetto a carico di uno o più arti fetali all'esame ultrasonografico deve esser seguita da una descrizione accurata che faccia uso di una corretta terminologia (Tab. 1). A tal riguardo, Stoll e coll. (16) pubblicarono nella guida EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) una classificazione e descrizione dei difetti a carico dell'arto. Questo schema di classificazione si basa su un approccio descrittivo piuttosto che eziologico, sebbene una condizione specifica possa rientrare in più di una categoria.

Al fine di effettuare una accurata classificazione su base patogenetica, l'operatore dovrebbe attenersi scrupolosamente alla definizione di malformazione, deformazione e distruzione (Tab. 2), poiché ciò ha importanza al fine di determinare l'eziologia, la prognosi e il rischio di ricorrenza.

### Step II – Presenza di altre anomalie e definizione della natura dell'anomalia stessa

La presenza di una condizione patologica a carico degli arti fetali, qualora si associ ad altre anomalie, in gran parte dei casi è da associare a:

- cromosomopatie;
- disordini a carico di un singolo gene;
- esposizione ad agenti teratogeni;
- condizioni multifattoriali o danno vascolare (meno frequentemente).

È importante ricordare che non tutte le anomalie fetali sono individuabili in epoca prenatale mediante l'esame ecografico e quindi, soprattutto se isolato, tale difetto potrebbe esser diagnosticato solo dopo la nascita nel quadro di un disordine polimorfico.

Un'accurata anamnesi familiare, che metta in evidenza una particolare anomalia, può essere d'aiuto all'ecografista per individuare rilievi poco comuni ma importanti. Ad esempio, calcificazioni dell'epifisi è molto difficile che possano esser individuate nel corso di un esame ultrasonografico standard ma, laddove ve ne sia l'indicazione, queste sono visibili se ricercate specificamente.

Successivamente, l'operatore dovrebbe tentare di definire la natura dell'anomalia dell'arto attenendosi ai seguenti quadri patologici:

- *Displasia*: un'anormale organizzazione cellulare di un organo o tessuto.
- *Sequenza*: un pattern di anomalie multiple che deriva da una anomalia, presunta in precedenza o conosciuta, singola, o da un fattore meccanico.
- *Sindrome*: un pattern riconosciuto di malformazioni indipendenti dallo sviluppo che hanno una sola eziologia.
- *Associazione*: sviluppo multiplo e concorrenziale di malformazioni indipendenti, la cui eziologia (singola o multipla) è sconosciuta. Questa include l'associazione VACTERL: difetti vertebrali, atresia ana-

TABELLA 1 - TERMINOLOGIA UTILIZZATA PER DEFINIRE IL DIFETTO A CARICO DELL'ARTO FETALE.

Nome	Significato
Acheiria Acromelia Adattilia	Assenza congenita di una o entrambe le mani Riduzione del segmento distale (mani/piedi) Assenza congenita delle dita (mani/piedi)
Amelia Apodia Brachidattilia Camptomelia Clinodattilia Emimelia Mesomelia Micromelia Oligodattilia Focomelia	Assenza congenita di uno o entrambi gli arti Assenza congenita di uno o entrambi i piedi Anomala brevità delle dita di mani e piedi Arto incurvato Flessione permanente mediale o laterale di una o più dita Assenza di un segmento longitudinale di un arto Riduzione di un segmento medio delle mani/piedi Anomala piccolezza o brevità degli arti Assenza congenita di una o più dita di mani e piedi Malformazione congenita nella quale le parti prossimali delle estremità sono parzialmente sviluppate o assenti
Polidattilia Rizomelia	Presenza di dita soprannumerarie di mani e piedi Riduzione di segmento prossimale degli arti superiori/inferiori (omero/femore)
Sindattilia Difetti terminali trasversali	Fusione delle dita Assenza delle strutture distali dell'arto con normale segmento prossimale
Difetti intercalari prossimali	Assenza o severa ipoplasia delle parti prossimali intercalari dell'arto dove le parti distali dell'arto (normale o malformato) sono presenti
Assenza longitudinale o ipoplasia severa di una parte laterale dell'arto	Assenza di una componente laterale di un arto
Ectrodattilia	Assenza congenita di un dito o di una parte di esso

TABELLA 2 - DEFINIZIONI DI QUADRI PATOLOGICI INERENTI GLI ARTI FETALI.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Malformazione</b> - difetto morfologico a carico di un organo, parte di esso o di una regione del corpo derivante da un processo di sviluppo intrinsecamente anomalo (ad esempio ectrodattilia, focomelia, polidattilia).</li> <li>• <b>Deformazione</b> - deriva da una forma o posizione anomala assunta da una parte del corpo, causata da forze meccaniche (ad esempio <i>genu recurvatum</i>).</li> <li>• <b>Distruzione</b> - difetto morfologico di un organo, parte di esso o di un segmento del corpo che risulta da un difetto estrinseco di, o un'interferenza con, un processo di sviluppo originariamente normale (ad esempio banda amniotica).</li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

le, anomalie cardiache, fistola T-E, atresia esofagea, displasia renale e anomalie arto/radiali.

*Step III – raccolta anamnestica di informazioni inerenti la gravidanza*

Essa dovrebbe includere informazioni riguardanti condizioni patologiche a carico della gestante quali: diabete mellito, ipercoagulabilità, Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e altre malattie autoimmuni, distrofia miotonica, ipertensione ed esposizione ad agenti teratogeni (farmaci, infezioni, alcool e fumo di sigarette).

*Step IV – anamnesi familiare*

È importante raccogliere informazioni sulle ultime

tre generazioni includendo dati riguardanti una familiarità per:

- anomalie congenite dell'arto o di altra natura,
- aborti ricorrenti,
- morti alla nascita,
- ritardo mentale,
- malattie ereditarie,
- consanguineità.

*Step V – diagnosi differenziale*

L'esistenza di un'anomalia a carico dell'arto può essere un rilievo assolutamente casuale, nel corso di un routinario esame ultrasonografico, oppure essere il risultato di un esame ecografico mirato in seguito al riscontro

di un quadro sospetto (ritardo di crescita, brevità delle ossa lunghe suggestive di displasia scheletrica o altre anomalie fetali maggiori).

In questi casi, il riscontro di un difetto dell'arto può aiutare nella diagnosi differenziale ed indirizzare verso indagini addizionali. In tal senso, talune anomalie a carico dell'arto possono indirizzare verso una diagnosi specifica: *clenched hands* (pugno serrato con sovrapposizione del 3° dito da parte del 2°, 4° e 5°) nella trisomia 18 ed in altre anomalie neurologiche; pollici caratteristicamente abdotti ("*pollice da autostoppista*") nella displasia distrofica; tibia e femore curvi nella displasia camptomelica; agenesia sacrale e femori assenti o ipoplasici nei feti con embriopatia diabetica.

L'individuazione di un difetto a carico di un arto fetale è opportuno che sia investigato successivamente da un centro di III livello dove si ha una maggiore esperienza nella diagnosi prenatale delle anomalie fetali. In tali strutture, inoltre, è possibile effettuare un approccio multidisciplinare che includa la consulenza di diverse specialità quali: un genetista medico, un perinatologo, un neonatologo e un patologo fetale (se la gravidanza verrà interrotta).

Eziologicamente, le anomalie dell'arto fetale, come altre anomalie, possono essere classificate in 4 gruppi:

- Cromosomopatie (Tab. 3);
- Singoli disordini genici;
- Multifattoriali;
- Malattie materne/esposizione ad agenti teratogeni.

## Quadri patologici associati agli arti fetali

### Malformazione-deformazione

#### ➤ Anomalie posizionali

Le anomalie posizionali possono essere classificate come una deformazione o una malformazione. In tal modo il riscontro ecografico di un piede torto può risultare da un oligoidramnios o un setto uterino oppure da un'anomalia nella formazione dei piedi.

Le anomalie posizionali individuate all'esame ecografico fetale includono la clinodattilia, la campto-

dattilia, le *clenched hands* e il piede torto. Quasi tutte queste condizioni presentano una eredità multifattoriale.

#### ◦ Clinodattilia

La clinodattilia (Fig. 1) è la curvatura permanente (laterale o mediale) di una o più dita delle mani o dei piedi. Qualora si manifesti a carico delle estremità inferiori, la clinodattilia è di difficile individuazione all'esame ecografico fetale; più comune è la sua individuazione quando va ad interessare le estremità superiori. In quest'ultimo caso può essere interessato qualsiasi dito delle mani, anche se è individuabile, più comunemente, al 5° dito. Alla base di tale deformazione vi è un'ipoplasia asimmetrica della falange media con la parte mediale più corta di quella laterale, con un'angolazione radiale della falange distale. In molti casi, la clinodattilia è un disordine isolato e presenta un'eredità autosomica dominante con penetranza incompleta (17). Epidemiologicamente, la clinodattilia si riscontra nel 18% della popolazione normale e nel 60% dei neonati con sindrome di Down (18).

#### ◦ Piede torto congenito

È una deformazione caratterizzata da un piede fisso, varo-addotto-supinato. Vi è una sublussazione dell'articolazione talo-calcaneo-navicolare, con un iposviluppo dei tessuti soffici sul lato mediale del piede e frequentemente del polpaccio e muscoli peroneali (19). Il risultato di tali anomalie è la rotazione verso l'interno del piede. È uno dei difetti congeniti più comuni e può essere diagnosticato già intorno alle 13 settimane di gestazione con sonda transvaginale (20, 21) e a 16 settimane con sonda transaddominale (22). In un terzo dei casi si tratta di un disordine isolato, ma nella maggioranza dei casi risulta associato ad altre anomalie quali, ad esempio, quelle a carico del SNC, la più comune delle quali è il difetto del tubo neurale.

Vista la possibile associazione piede torto congenito-cromosomopatia, sarebbe opportuno effettuare un esame del cariotipo fetale, tenendo conto che in gran parte dei casi il piede torto congenito non si presenta in forma isolata (23-26).

TABELLA 3 - CROMOSOMOPATIE ASSOCIATE CON DIFETTI A CARICO DEGLI ARTI FETALI.

Anomalia cromosomica	Difetto a carico degli arti
Trisomia 13	Polidattilia post-assiale, mani chiuse a pugno con dita sovrapposte, talloni prominenti.
Trisomia 21	Mani corte e tozze, clinodattilia, femore ed omero corto, spazio fra primo e secondo dito del piede ("sandal gap") Mani serrate a pugno, dita sovrapposte, ectrodattilia, talloni prominenti, piedi torti.
Trisomia 18	Camptodattilia 2°-5° dito
Trisomia 8	Sindattilia 3°-4° dito, "sandal gap", piedi torti



Fig. 1 - Clinodattilia. Immagine in 4D.



Fig. 2 - Piede torto congenito in 4D.

#### ◦ *Clenched Hand*

È una deformazione caratterizzata da mano serrata e dalla sovrapposizione del 2° e 5° dito della mano rispetto al 3° e 4° con pollice in adduzione. Quando riscontrato all'esame ecografico, è opportuno prestar attenzione se si tratta di un rilievo temporaneo o costante. Qualora sia costante è possibile che ci si trovi di fronte ad una cromosomopatia (in particolare la trisomia 18) o alla FADS (*Fetal Akinesia Deformation Sequence*).

Entrambe le condizioni si associano a prognosi infausta (27, 28).

#### ◦ *Camptodattilia*

Si tratta di una deformità in contrazione permanente delle articolazioni interfalangee, in particolar modo quelle prossimali.

La camptodattilia può esser associata a cromosomopatie, in particolare quando risultano colpite più dita (trisomia 18 e 13), oppure a condizioni ereditarie quali la sindrome Tel-Hashomer camptodattilia (29). In molti casi è parte di una condizione associata con artrogriposi multipla congenita, o di una varietà di condizioni ereditarie quali la sindrome di Larsen (autosomica re-

cessiva o dominante) (30) e la displasia gelefisica (autosomica recessiva) (31).

### *Malformazione-distruzione*

#### ➤ **Anomalie di lunghezza e grandezza**

Questa categoria include anomalie che coinvolgono la lunghezza e la grandezza.

Tra le anomalie di grandezza si deve ricordare la **macrodatilia**, caratterizzata da gigantismo localizzato dei raggi digitali. Essa, talora, risulta associata a condizioni quali la sindrome di Proteus, di difficile individuazione in epoca prenatale.

Le anomalie di lunghezza, invece, si riscontrano in diverse displasie scheletriche e possono essere:

- rizomeliche (femori o omeri corti),
- mesomeliche (avambracci o gambe corte),
- acromeliche (coinvolgono mani o piedi).

Queste anomalie possono essere causate da un evento distruttivo, come nella sequenza della banda amniotica, o da una malformazione (ad esempio da teratogenicità da talidomide).

#### ➤ **Focomelia**

Si tratta di un disordine caratterizzato da assenza di braccio/avambraccio e cosce/gambe. Le mani/piedi possono essere normali o anormali. Si tratta di una condizione isolata o talora associata a disordini che interessano un singolo gene come nella sindrome di Robert, sindrome TAR (trombocitopenia, assenza del radio), sindrome di Grebe o a fattori teratogeni come la talidomide.

#### ➤ **Mano torta**

Si tratta di una deformità in torsione della mano che può essere classificata in due categorie: con deviazione radiale e ulnare. Entrambe le condizioni, infatti, si associano ad anomalie del raggio radiale e ulnare, rispettivamente (32, 34).

La mano torta radiale può essere conseguente ad ipoplasia, aplasia del radio e/o del raggio radiale. È la varietà più comunemente individuata in epoca prenatale ed in molti casi associata ad altre anomalie, molte delle quali ereditarie.

La mano torta ulnare è, invece, secondaria ad aplasia del raggio ulnare. Si tratta di un disordine raro, solitamente non sindromico, sebbene talora possa essere riscontrato in associazione con condizioni quali la sindrome di Larsen o sindrome TAU (trombocitopenia e assenza dell'ulna con ritardo mentale e dismorfismo facciale) (35).

Differenziare in epoca prenatale le due forme è difficile anche perché, in molti casi, la mano torta ulnare si associa con un difetto del raggio radiale.

#### ➤ **Anomalie del pollice**

Si tratta di un gruppo di disordini che, in epoca pre-

natale, possono essere caratterizzati da: ipoplasia del pollice, pollice trifalangeo, pollice largo e pollice da "autostoppista".

Le anomalie del pollice possono essere isolate oppure, nella maggioranza dei casi, associate ad altre anomalie d'organo o di arto. La deformazione, estremamente rara, del pollice da "autostoppista" (Fig. 3) è caratterizzata da un impianto più prossimale del pollice, orientato perpendicolarmente all'asse maggiore della mano (32, 36, 37).

Questa costante malposizione è suggestiva di displasia distrofica, una rara displasia scheletrica con eredità autosomica recessiva (32, 36, 37).

#### ➤ **Polidattilia**

È un disordine individuabile frequentemente, mediante l'ausilio dell'ultrasonografia, in epoca prenatale. È caratterizzata dalla presenza di dita soprannumerarie a carico delle estremità superiori o inferiori. Le dita soprannumerarie, variabili nella loro maturità di sviluppo, possono apparire sul lato radiale (*polidattilia pre-assiale*) (Fig. 4) o su quello ulnare (*polidattilia post-assiale*) (Fig. 5).

L'incidenza della polidattilia è di 1/700 gravidanze (38) con una prevalenza della forma post-assiale rispetto a quella pre-assiale, soprattutto tra gli africani.

La polidattilia post-assiale può essere un rilievo isolato, di solito con una eredità autosomica dominante, con penetranza incompleta, o essere parte di un processo polimalformativo.

La polidattilia pre-assiale, condizione altamente variabile dal pollice largo alla duplicazione del pollice, può, anch'essa, essere isolata (autosomica dominante) o parte di una sindrome. Mutazioni dei geni regolatori che colpiscono il pathway SHH (40) sono state riportate in alcune famiglie con polidattilia pre-assiale isolata.

#### ➤ **Difetto trasversale terminale**

Generalmente, i difetti trasversali terminali sono più comuni negli arti superiori che in quelli inferiori; essi possono essere isolati o riscontrati nell'ambito di un processo polimalformativo. Si pensa che tale condizione risulti da un danno vascolare ed associato con difetti della coagulazione quali le condizioni che causano ipossiemia fetale, come la alfa-talassemia in stato di omozigosi (41) o dopo prelievo di villi coriali (42). In molti casi tale difetto è secondario ad una sequenza da banda amniotica, causata da una precoce rottura dell'amnios e da formazione di bande fibrose che possono intrappolare, costringere e distruggere le parti fetali.

Tale difetto può presentarsi con modalità differenti: da un semplice incavo ad una costrizione ad anello, amputazione di parte di un dito fino ad un intero dito, o malformazioni severe quali sindattilia, pterigium e fenomeni distruttivi craniofacciali o toraco-addominali. Le distruzioni causate da bande amniotiche sono caratte-



Fig. 3 - Iperabduzione del pollice in 4D



Fig. 4 - Polidattilia pre-assiale (freccia indica dito soprannumerario)

isticamente asimmetriche ed individuabili ecograficamente. La diagnosi differenziale di questa condizione include la sindrome di Adams-Oliver (aplasia cutis congenita, difetti riduttivi degli arti) (43) con una modalità di ereditarietà autosomica dominante.

#### ➤ Ectrodattilia

Si tratta di una malformazione in cui vi è riduzione numerica di uno o più raggi digitali che può limitarsi alle falangi o estendersi alle ossa del metacarpo e del carpo. Nel caso in cui vi sia la mancanza dei segmenti scheletrici centrali e il 2° e 5° dito residui sono arcuati e con-

vergenti tra loro come le “chele d’aragosta” si parla di *mano/piede bifido* (Fig. 6).

Il meccanismo patogenetico principale è più probabilmente un fallimento della cresta ectodermica mediana apicale nello sviluppo dell’abbozzo dell’arto (44).

L’ectrodattilia può esistere come deformità isolata o associata a quadri malformativi complessi quali la sindrome EEC (ectrodattilia, displasia ectodermica, labio-palatoschisi) e sindattilia, assenza o ipoplasia delle falangi residue. La severità della malformazione è variabile, e l’eredità può essere autosomica recessiva, autosomica dominante o X-linked (45).



Fig. 5 - Polidattilia post-assiale.

### ➤ Sindattilia

La sindattilia (Fig. 7) è una condizione caratterizzata dalla fusione parziale o totale di due o più dita. È la malformazione della mano più frequente, con un'incidenza di 1/2.000-3.000 nati vivi (46, 47). Essa deriva dalla mancata separazione delle dita in appendici individuali, che di solito si determina intorno alla 6°-7° settimana post-concezionale.

La sindattilia è bilaterale in un terzo dei casi, con netta prevalenza delle forme simmetriche rispetto a quelle asimmetriche; può essere limitata alle sole parti molli (*sindattilia cutanea*) o interessare anche lo scheletro (*sindattilia ossea*). Nelle forme cutanee lievi (*sindattilia membranosa*) le dita sono parzialmente fuse tra loro mantenendo comunque nella norma conformazione e mobilità, tranne nell'abduzione dei raggi interessati. Nelle forme gravi le dita sono unite dalla base alle loro estremità (*sindattilia serrata*).

La sindattilia può presentarsi come manifestazione isolata, associata con altre anomalie congenite della mano (polidattilia, oligodattilia, brachidattilia) o essere l'espressione locale di sindromi malformative generalizzate tra cui le sindromi di Poland, Apert, Fraser e Holt-



Fig. 6 - Piede bifido "a chela di aragosta".



Fig. 7 - Sindattilia a carico di due dita (vedi freccia).

Oram. La diagnosi è più semplice quando la sindattilia è completa e complessa poiché si associa con modificazioni ossee nella forma e risulta in movimenti sincroni delle dita colpite. In casi di deformità della mano "a manopola", vista nella sindrome di Apert, le dita di mani e piedi non possono essere viste individualmente, rendendo la diagnosi prenatale più agevole (48).

## Bibliografia

1. Johnson J-AM. Overview of obstetric sonography. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, editors. Diagnostic Ultrasound. 3rd edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2005. p. 1039-58.
2. Gramellini D, Fieni S, Vadora E. Prenatal diagnosis of isolated limb defects: an updated review. *Fetal Diagn Ther* 2005;20(2):96-101.
3. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Mobius anomalies. *Am J Med Genet* 1986;23(4):903-18.
4. Kleist-Retzow JC, Cormier-Daire V, Viot G, et al. Antenatal manifestations of mitochondrial respiratory chain deficiency. *J Pediatr* 2003;143(2):208-12.
5. Mittal TK, Vujanic GM, Morrissey BM, et al. Triploidy: antenatal sonographic features with post-mortem correlation. *Prenat Diagn* 1998;18(12):1253-62.
6. le Vaillant C, Quere MP, David A, et al. Prenatal diagnosis of a 'minor' form of Brachmann-de Lange syndrome by three-di-

- mensional sonography and three-dimensional computed tomography. *Fetal Diagn Ther* 2004;19(2):155–9.
7. Emanuel PG, Garcia GI, Angtuaco TL. Prenatal detection of anterior abdominal wall defects with US. *Radiographics* 1995;15(3):517–30.
  8. Espinasse M, Manouvrier S, Boute O, et al. [Embryofetopathy due to valproate: a pathology only little known. Apropos of 4 cases]. *Arch Pediatr* 1996; 3(9):896–9 [French].
  9. Holder-Espinasse M, Devisme L, Thomas D, et al. Pre- and postnatal diagnosis of limb anomalies: a series of 107 cases. *Am J Med Genet A* 2004;124A(4): 417–22.
  10. Pauli RM, Lebovitz RM, Meyer RD. Familial recurrence of terminal transverse defects of the arm. *Clin Genet* 1985;27(6):555–63.
  11. Pilarski RT, Pauli RM, Engber WD. Hand-reduction malformations: genetic and syndromic analysis. *J Pediatr Orthop* 1985;5(3):274–80.
  12. Froster UG, Baird PA. Amniotic band sequence and limb defects: data from a population-based study. *Am J Med Genet* 1993;46(5):497–500.
  13. Hunter AG. A pilot study of the possible role of familial defects in anticoagulation as a cause for terminal limb reduction malformations. *Clin Genet* 2000; 57(3):197–204.
  14. Sabry MA, Obenbergerova D, Al Sawan R, et al. Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome with bifid hallux, absent tibia, and macrophallus: a report of a Bedouin baby. *J Med Genet* 1996;33(2):165–7.
  15. Rodriguez-Pinilla E, Arroyo I, Fondevilla J, et al. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000;90(5):376–81.
  16. Stoll C, Calzolari E, Cornel M, et al. A study on limb reduction defects in six European regions. *Ann Genet* 1996;39(2):99–104.
  17. Kozin SH. Upper-extremity congenital anomalies. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(8):1564–76
  18. Budorick N. The fetal musculoskeletal system. In: Callen P, editor. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. Philadelphia: Saunders WB; 2000. p. 331–77.
  19. Drvaric DM, Kuivila TE, Roberts JM. Congenital clubfoot. Etiology, pathoanatomy, pathogenesis, and the changing spectrum of early management. *Orthop Clin North Am* 1989;20(4):641–7.
  20. Bar-Hava I, Bronshtein M, Orvieto R, et al. Caution: prenatal clubfoot can be both a transient and a late-onset phenomenon. *Prenat Diagn* 1997; 17(5):457–60.
  21. Bronshtein M, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound diagnosis of fetal clubfeet at 13 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1989;17(7):518–20.
  22. Benacerraf BR. Antenatal sonographic diagnosis of congenital clubfoot: a possible indication for amniocentesis. *J Clin Ultrasound* 1986;14(9):703–6.
  23. Canto MJ, Cano S, Palau J, et al. Prenatal diagnosis of clubfoot in low-risk population: associated anomalies and long-term outcome. *Prenat Diagn* 2008; 28(4):343–6.
  24. Malone FD, Marino T, Bianchi DW, et al. Isolated clubfoot diagnosed prenatally: is karyotyping indicated? *Obstet Gynecol* 2000;95(3):437–40.
  25. Mammen L, Benson CB. Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 2004;23(4):497–500.
  26. Woodrow N, Tran T, Umstad M, et al. Mid-trimester ultrasound diagnosis of isolated talipes equinovarus: accuracy and outcome for infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38(3):301–5.
  27. Ryu JK, Cho JY, Choi JS. Prenatal sonographic diagnosis of foetal musculoskeletal anomalies. *Korean J Radiol* 2003;4(4):243–51.
  28. Tongsong T, Sirichotiyakul S, Wanapirak C, et al. Sonographic features of trisomy 18 at midpregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28(5):245–50.
  29. Franceschini P, Vardeu MP, Signorile F, et al. Inguinal hernia and atrial septal defect in Tel Hashomer camptodactyly syndrome: report of a new case expanding the phenotypic spectrum of the disease. *Am J Med Genet* 1993;46(3):341–4.
  30. Bicknell LS, Farrington-Rock C, Shafeghati Y, et al. A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB. *J Med Genet* 2007; 44(2):89–98.
  31. Wraith JE, Bankier A, Chow CW, et al. Geleophysic dysplasia. *Am J Med Genet* 1990;35(2):153–6.
  32. Taybi H, Lachman R. *Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias*. 5th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996.
  33. James MA, McCarroll HR Jr, Manske PR. The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification. *J Hand Surg [Am]* 1999;24(6):1145–55.
  34. Romero R, Athanassiadis AP, Jeanty P. Fetal skeletal anomalies. *Radiol Clin North Am* 1990;28(1):75–99.
  35. Stoll C, Finck S, Janser B, et al. Tau syndrome (thrombocytopenia and absent ulnar) with mental retardation and facial dysmorphism. *Genet Couns* 1992; 3(1):41–7.
  36. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Prenatal sonographic diagnosis of diastrophic dwarfism. *J Clin Ultrasound* 2002;30(2):103–5.
  37. Wax JR, Carpenter M, Smith W, et al. Second-trimester sonographic diagnosis of diastrophic dysplasia: report of 2 index cases. *J Ultrasound Med* 2003; 22(8):805–8.
  38. Teot L, Deschamps F. [Histologic and echographic correlations of the hip in newborn infants]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1990;76(1):8–16 [French].
  39. Richards DS. Complications of prolonged PROM and oligohydramnios. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(4):817–26.
  40. Usta IM, AbuMusa AA, Khoury NG, et al. Early ultrasonographic changes in Fowler syndrome features and review of the literature. *Prenat Diagn* 2005; 25(11):1019–23.
  41. Chitayat D, Silver MM, O'Brien K, et al. Limb defects in homozygous alpha-thalassemia: report of three cases. *Am J Med Genet* 1997;68(2):162–7.
  42. Golden CM, Ryan LM, Holmes LB. Chorionic villus sampling: a distinctive teratogenic effect on fingers? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(8): 557–62.
  43. Verdyck P, Holder-Espinasse M, Hul WV, et al. Clinical and molecular analysis of nine families with Adams-Oliver syndrome. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(6):457–63.
  44. Duijff PH, van Bokhoven H, Brunner HG. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet* 2003;(12 Spec No 1):R51–60.
  45. Elliott AM, Evans JA, Chudley AE. Split hand foot malformation (SHFM). *Clin Genet* 2005;68(6): 501–5.
  46. Lamb DW, Wynne-Davies R, Soto L. An estimate of the population frequency of congenital malformations of the upper limb. *J Hand Surg [Am]* 1982; 7(6):557–62.
  47. Light TR. Congenital anomalies: syndactyly, polydactyly and cleft hand. In: Peimer CA, editor. *Surgery of the hand and upper extremity*. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 2111–44.
  48. Skidmore DL, Pai AP, Toi A, et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome: report of two cases. *Prenat Diagn* 2003;23(12):1009–13.