

PRENATAL DÖNEMDE TANI KOYULAN İZOLE YARIK EL/ AYAK MALFORMASYONU

PRENATAL DIAGNOSIS OF ISOLATED SPLIT HAND/ FOOT MALFORMATION

Gürcan TÜRKYILMAZ* , Şahin AVCI** , Emircan ERTÜRK* ,
Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ* , Umut ALTUNOĞLU** , İbrahim KALELİOĞLU* ,
Recep HAS*, Atıl YÜKSEL*

ÖZET

Yarik el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) veya ektrodaktili; median apikal ektodermal kabartı aktivitesindeki bozulma nedeniyle el ve ayaklarda oluşan santral ışın defekti ile karakterizedir. Etkilenen ekstremitede medial yarıklar, sindaktili ve falanks, metakarp ve metatarslarda hipoplazi ve/veya aplazi ile kendini gösterir. İzole bir anomali olabileceği gibi çeşitli anomalilerle birliktelik göstererek bir sendromun parçası olabilir. Bu makalede 27 haftada kliniğimizde tanısını koyduğumuz dört ekstremitede de ektrodaktili saptanan, ek anomali tespit edilmeyen ve kromozomal array analizinde patoloji saptanmayan ancak dört ekstremitede de ciddi derecede malformasyon saptanmış olması nedeniyle tıbbi genetik bilim dalı ile konsülte edilerek ailenin onayı ile gebelik terminasyonu uyguladığımız olgumuzu sunduk. Bu olgu nedeniyle fetüsün ultrasonografik muayenesinde ekstremitelerin değerlendirilmesinin önemini ve bir patoloji saptandığında ek anomaliler açısından fetüsün tüm sistemlerinin ayrıntılı muayenesinin yapılmasını ve ailelere danışmanlık verilirken multidisipliner yaklaşımın öneminin vurgulanmasını amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Ektrodaktili; yarik el/ayak malformasyonu; prenatal tanı

ABSTRACT

Split hand/foot malformation (SHFM) also known ectrodactyly is a rare orthopaedic malformation which is characterised by the deficiency or absence of one or more central digits of the hand or foot. The associated anomalies are median cleft, syndactyly or aplasia/hypoplasia of the phalanges, metacarpals and metatarsals of hands or feet. It can be isolated or accompany a syndrome. In our case, we introduced prenatal diagnosis of isolated form of ectrodactyly in both extremities. After genetic counselling we terminated the. In this report, we aimed to explain the importance of multidisciplinary approach to extremity anomalies.

Keywords: Ectrodactyly; split hand/foot malformation; prenatal diagnosis

Cite this article as: Türkyılmaz G, Avcı Ş, Ertürk E, Sivrikoz Saraç T, Altunoğlu U, Kalelioğlu İ, Has R, Yüksel A. Prenatal diagnosis of isolated split handfoot malformation: A case report. J Ist Faculty Med 2018; 81(1): 37-41.

Dergiye geldiği tarih/Date received: 04.01.2018 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 01.02.2018

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: emircanerturk@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 81 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2018

GİRİŞ

Yarık el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) veya ektraktili; el ve/veya ayakta santral ışın defekti nedeniyle parmak oluşum merkezinde duraksama ile karakterize doğumsal bir ekstremit malformasyonudur (1). Etkilenen ekstremitede medial yarıklar, sindaktili ve falanks, metakarp ve metatarslarda hipoplazi ve/veya aplazi ile kendini gösterir. Ektraktili kelimesi eski Yunanca'da ektroma (kopmak) ve daktylos(parmak) kelimelerinin birleşmesinden köken almaktadır. İnsidansı 1/10,000 ile 1/90,000 arasında değişmektedir. Unilateral veya bilateral olabilir ve sadece alt veya üst ekstremiteler tutulabilir. İzole bir anomali olabileceği gibi çeşitli anomalilerle birliktelik gösteren bir sendromun parçası olabilir. Bilgisayar temelli bir veri tabanında ektraktili kromozomal anomalilerin dışında 58 sendromun parçası olarak görülmektedir (2). İzole ektraktilin insidansı 1/18,000'dir, kız ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir(3). Bu olguların %80'de daha çok üst ekstremitde olmak üzere tek bir ekstremitde etkilenir. Genellikle otozomal dominant kalıtım paterni mevcuttur. SHFM genindeki en az beş farklı mutasyon gösterilmiştir ve penetransı değişkenlik gösterir(1). Pozitif aile öyküsü olmayan sendromik olmayan olgularda bile rekürrens riski %50 kadar yüksek olabilir.

Biz burada 26. Gebelik haftasında kliniğimize ekstremitde anomali nedeniyle refere edilen ve dört ekstremitde de ektraktili tespit ettiğimiz, ek majör anomali görülme olgumuzu sunduk.

OLGU

30 yaşında gravida 4 para 3 hasta polihidramniyos ve ellerde anomali şüphesi nedeniyle kliniğimize refere edildi. Hastanın daha önceki üç çocuğu sağ-sağlıklıydı. Son adet tarihini bilmeyen hastanın 7 hafta 4 günlük erken dönem ultrasonografi verisine göre 27 haftalık gebelik olduğu hesaplandı. Hasta anöploidi tarama testlerini yaptırmamıştı. Özgeçmişinde özellik saptanmayan hastanın soygeçmişinde birinci derece kuzen evliliği yapmış olduğu görüldü. Kliniğimizde yapılan obstetrik ultrasonografi ile değerlendirmesine (General Electric Voluson 730 Expert, Avusturya) göre 26 haftalık tekil gebelik saptandı. Amniyotik sıvı hacmi indeksi 36 cm ölçüldü ve ağır polihidramniyos olarak değerlendirildi. Polihidramniyosu açıklayacak damak-dudak yarığı saptanmadı, fetal mide cebi görüldü ancak yumuşak damak değerlendirilemedi. Her iki elde sadece ikişer parmak yapı ve ortalarında derin yarıklanma görüldü (Şekil 1).

Ayrıca her iki ayakta da sadece iki parmak çıkıntı ve bu çıkıntılar arasında derin yarıklanma görüldü (Şekil 2). Metakarpal ve metatarsal kemikler izlenmedi. Her iki elde ve ayaktaki anomaliler ektraktili olarak değerlendirildi. Hasta Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ile konsülte edildi ve ön planda yarık el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) düşünüldü ayrıca tanıda ektraktili-ektodermal displazi-yarık damak/dudak sendromu düşünüldü ve ön planda kordosentez yapılarak fetal kan örnekleme yapılması ve aileye olumsuz prognoz anlatılarak gebeliğin terminasyon seçeneğinin sunulmasına karar verildi. Hastaya kordosentez işlemi yapıldı ve ailenin gebeliğin terminasyonunu istemesi üzerine hastanın onamları alındı ve fetosit işlemi uygulandı ve 1710 gr ağırlığında boyu 44 cm fetal kalp aktivitesi olmayan kız fetüs doğurtuldu. Fetüsün Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapılan muayenesinde kranial sütürler açık ve hafif hipertelorizm, basık burun kökü, küçük ağız, mikrognati görüldü. Yarık damak saptanmadı. Bilateral düşük yerleşimli, displastik kulaklar izlendi. Bilateral ellerde ve ayaklarda ektraktili, bilateral ellerde 2 adet parmak (sağda



Şekil 1: Elde yarıklanma (ektraktili) USG görünümü



Şekil 2: Ayakta yarıklanma (ektraktili) USG görünümü

Prenatal diagnosis of isolated split hand/foot malformation

radial taraftaki kalın, solda radialdeki duplike), bilateral ayaklarda kalın ve laterale deviye başparmaklar, yarıklanmanın lateralinde 2 adet parmak yapısı ve tırnaklar hipoplazi görüldü (Şekil 3,4). Fetüsün çekilen grafisinde sağ elde başparmağa ait metakarp ve iki adet falanks, diğer parmağa ait metakarp ve 3 adet falanks görüldü. Sol elde başparmağa ait kısa-delta şeklinde metakarp, kalın bir proksimal falanks, hipoplastik orta falanks ve biri daha küçük iki adet distal falanks, diğer parmağa ait metakarp ve 3 adet falanks mevcuttu. Her iki ayakta 3'er adet metatars ve bunlara ait falankslar izlendi. Ek özellik saptanmadı. Fetüsün karyotipi 46,XX saptandı kromozomal array incelemesinde patoloji saptanmadı. Bu bulgularla tanıda yarı el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) spektrumu düşünüldü. Olgudan ileri moleküler analizler için (tüm genom analizi, whole genom sequencing, WES) fetal deri örneği alınarak DNA bankalandı. Eşlik edebilecek ek viseral anomaliler açısından fetal otopsi önerildi ancak aile fetal otopsiyi kabul etmedi. Aileye sonraki gebelikle hakkında genetik danışma verildi.

TARTIŞMA

Yarı el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) veya ektrodaktili; median apikal ektodermal kabartı aktivitesindeki bozulma nedeniyle el ve ayaklarda oluşan santral ışın defekti ile karakterizedir. Anterio-posterior (Shh), proksimo-distal (Tp63, Dlx5/6) veya dorsoventral sinyal yollarındaki defektler de SHFM'ye neden olabilir(1). Etkilenen ekstremitede medial yarıklar, sindaktili ve falanks, metakarp ve metatarslarda hipoplazi ve/veya aplazi ile kendini gösterir. Malformasyonun ciddiyeti olgular arasında ciddi değişiklik gösterebileceği gibi aynı olgunun farklı ekstremitelerinde farklı ağırlıkta olabilir. SHFM genetik olarak heterojen olup, - otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtılan tipleri tanımlanmıştır (4,5). Yarı el/ayak malformasyonu (split hand/foot malformation, SHFM) ek bulguların varlığına göre sendromik veya sendromik olmayan iki tip olarak karşımıza çıkmaktadır. Sendromik olmayan formlarla ilgili olarak bugün için en az 7 farklı gen/lokus tanımlanmıştır. SHFM'in en sık tipi azalmış penetrans ve ekspresivite değişikliği gösteren otozomal dominant formudur



Şekil 3: Elde yarıklanma (ektrodaktili) postmortem görünüm



Şekil 4: Ayakta yarıklanma (ektrodaktili) postmortem görünüm

Prenatal izole yarık el/ayak sendromu prenatal tanısı

(SHFM1) ve bu formun genetik etyopatogenezinden 7. kromozomun 7q21-q22 lokusundaki delesyon, duplikasyon ve kromozomal yeniden düzenlenmeler sorumludur(6). Daha nadir görülen tipleri: X'e bağlı kalıtım paternine sahip, Xq26 lokusuna haritalanmış SHFM2, 10. kromozomun q24 lokusundaki duplikasyonlarla ilişkili otozomal dominant kalıtmımlı SHFM3, *TP63* genindeki heterozigot mutasyonlarla ilişkili otozomal dominant kalıtmımlı SHFM4, 2. kromozomun q31 lokusuna haritalanmış SHFM5 ve *WNT10B* genindeki homozigot mutasyonlarla ilişkili otozomal resesif kalıtmımlı SHFM6'dır (1). Moleküler tanının ve antenatal ultrasonda ek majör bulgunun olmadığı durumlarda sendromik ve sendromik olmayan ekto-daktili ayırımı prenatal dönemde çoğu zaman mümkün olmayabilir. Çünkü ekto-daktilin sendromik formlarında da ekspresivite değişkenliği söz konusu olabilir ve ekto-daktili-ektodermal displazi-yarık damak/dudak sendromu (ECC) (OMIM #604292), ADULT (Acro-dermo-ungual-lacrima-tooth) sendromu (OMIM #103285) gibi ekto-daktili ile giden sendromlarda gözlenen ekto-dermal bulgular (hipo/oligodonti, tırnak anomalileri, seyrek saçları kserostomi vs.) ultrasonda saptanamaz. Bu olgularda genetik tanı sadece tüm ekzom analizi (whole exome sequencing, WES) ile mümkün olabilir, ancak maliyetinin yüksekliği nedeniyle prenatal tanıda sık kullanılamamaktadır. Ancak aile öyküsü ve ekto-daktili ile ilişkili bilinen mutasyon varlığında direkt mutasyon analizi ile prenatal tanı yapılabilir.

SHFM1 olguları izole ekto-daktili olgularının en sık tipidir ve 7. Kromozomun q21-22 bölgesindeki mutasyonlar (delesyon/duplikasyon ve kromozomal yeniden düzenlenmeler) sorumludur. Bu bölgedeki üç gen sorumlu tutulmaktadır: *DLX5*, *DLX6* ve *DSS1* (7,8). Ekto-daktili ve sensorinöral sağırılığı olan ailesel olgularda da bu bölgedeki mutasyonlar gösterilmiştir (7). Ayrıca *DLX5* genindeki intragenik heterozigot mutasyonların da SHFM1 fenotipine neden olabileceği gösterilmiştir(8). Bizim olgumuzda yapılan karyotip ve kromozomal array analizinde 7q21.3 bölgesinde herhangi bir kromozomal yeniden düzenlenme, delesyon/duplikasyon saptanmaması nedeniyle SHFM1 ve 10q24 duplikasyonları ile ilişkili SHFM3 tanısından uzaklaşıldı ancak tüm ekzom dizileme (whole exome sequencing, WES) yapılamadığı için SHFM'larının diğer tipleri ve *DLX5* intragenik mutasyonları ile ilişkili SHFM1 ayırıcı tanıda yer almaktadır. Ekto-daktili izole bir anomali olabileceği gibi eşlik eden malformasyonlarla birliktelik gösterebilir. Ekto-daktili ile ilişkili 50'den fazla genetik sendrom tanımlanmıştır. Bunların büyük bir kısmı vaka sunumları şeklindedir ve çoğunun moleküler temelleri ortaya konmamıştır. Ekt-

rodaktili ile seyreden en sık ve en iyi bilinen sendrom ekto-daktili-ektodermal displazi-yarık damak/dudak (EEC) sendromudur. Olguların %90'dan fazlasında *TP63* heterozigot mutasyonları sorumludur ve otozomal dominant kalıtılır (9,10). Klinik bulguları vakalar arasında oldukça değişken olabilir ve ekto-daktili ile birlikte ekto-dermal displazi ve yarık damak-dudağı içerir. Ektodermal displazi; ciltte incelleme, hiperkeratoz veya tırnak hipoplazisi, diş problemleri veya ekzokrin bez sorunları şeklinde görülebilir. Blefarit, mavi sklera, dakrosistit ve kornea perforasyonu gibi göz bulguları sıklıkla eşlik eder (11). Zeka genellikle normaldir ve düzeltici operasyonlardan sonra yaşam kalitesi yüksektir. Anne veya babadan birinde sendrom mevcutsa fetüste görülme ihtimali %50'dir, ancak anne ve baba sağlıklı olup da etkilenmiş çocuk öyküsü varsa tekrarlama riski gonadal mozaizm dışlanamadığı için %4'tür (12). Olgumuzda ekto-daktiliye eşlik eden yarık damak-dudak ve cilt bulguları olmaması nedeniyle tanı EEC sendromundan uzaklaşmakla birlikte bazı ekto-dermal bulgular (diş bulguları ve kuruluk/ terleme azlığı gibi bazı cilt bulguları) fetusta kesin olarak dışlanamayacağından klinik olarak EEC sendromu kesin dışlanamaz.

Ekstremitte anomalilerinin bir bölümü prenatal tanıdaki ilerlemelere bağlı olarak günümüzde doğum öncesinde tanınmaktadır. Ekto-daktilin prenatal dönemdeki tanısı literatüre bakıldığında genellikle vaka sunumları şeklindedir. Ultrasonografik değerlendirmede ekto-daktiliden şüphelenilirse özellikle yarık damak-dudak açısından fetal yüz mutlaka değerlendirilmeli ve ek anomalilerin varlığı açısından fetüsün ayrıntılı değerlendirmesi yapılmalıdır. 2D ultrasonografi tanıda genellikle yeterlidir ancak ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak 3D ultrasonografi ile tanısı koyulan olgularda bildirilmiştir(13). 3D ultrasonografi ile anomalinin ciddiyeti daha iyi belirlenebilir ve prognoz hakkında aileye daha kaliteli danışmanlık verilebilir ancak şu an için 3D ultrasonografi ile tanı koyulan birkaç olgu bildirilmiştir ve 2D ultrasonografi ile 3D ultrasonografinin tanıdaki yerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır (14). İlk trimesterde ekstremitelerin varlığı ultrasonografik muayenede değerlendirilmektedir ancak yine de ekstremitte anomalilerinin büyük bir çoğunluğu ikinci ve üçüncü trimesterde tanı almaktadır. Özellikle risk faktörü olan olgularda transabdominal ve transvajinal yaklaşımın birlikte kullanılması ile birinci trimesterde de tanı koymak mümkündür. Literatürde ilk trimesterde saptanan birkaç ekto-daktili olgusu bildirilmiştir ve gelecekte bu sayının artması beklenmektedir (15,16)

İzole olgularda zeka problemleri beklenmemektedir ancak hastalar birden fazla düzeltici ve kozmetik ope-

rasyona ihtiyaç duymaktadır. Bizim olgumuzda dört ekstremitede de ciddi derecede malformasyon tespit edildiği için aileye prognoz hakkında bilgi verildi ve ailenin tercihi üzerine onamları alınarak gebelik termine edildi.

SONUÇ

Ektraktilli nadir görülen bir anomalidir. Eşlik eden anomalilerin olup olmamasına göre bir sendromun parçası olabilir veya izole bir malformasyon olarak görülebilir. İzole olgular en sık azalmış penetranslı otozomal dominant kalıtılan SHFM1 tipidir. Olgular arasında klinik bulgular oldukça değişkenlik gösterebilir. Prenatal dönemde ekstremitelerin ultrasonografik muayenesi ile tanı koymak mümkündür. Prenatal tanı koyulan olgular tıbbi genetik ve plastik/rekonstruktif cerrahiye içeren multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmeli ve ailelere prognoz ve sonraki gebeliklerde tekrar riski hakkında danışmanlık verilmelidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – G.T.; Tasarım – G.T., E.E.; Denetleme – İ.K., R.H.; Kaynaklar – Ş.A., U.A.; Malzemeler – T.S.S, A.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – G.T.; Analiz ve/veya Yorum – G.T., T.S.S.; Literatür Taraması – G.T., Ş.A.; Yazıyı Yazan – G.T., E.E.; Eleştirel İnceleme – R.H., A.Y.; Diğer – G.T., U.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – G.T.; Design – G.T., E.E.; Supervision – İ.K., R.H.; Resources – Ş.A., U.A.; Materials – T.S.S, A.Y.; Data Collection and/or Processing – G.T.; Analysis and/or Interpretation – G.T., T.S.S.; Literature Search – G.T., Ş.A.; Writing Manuscript – G.T., E.E.; Critical Review – R.H., A.Y.; Other – G.T., U.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Duijf PH, Van Bokhoven H, Brunner HG. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet* 2003;12(Spec No 1):R51-60. [\[CrossRef\]](#)
2. Winter RM, Baraitser M. *Oxford Medical Databases: Dysmorphology* 1996.
3. Czeizel AE, Vitez M, Kodaj I, Lenz W. An epidemiological study of isolated split hand/foot in Hungary, 1975-1984. *J Med Genet* 1993;30(7):593-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Gul D, Oktenli C. Evidence for autosomal recessive inheritance of split hand/foot malformation: a report of nine cases. *Clin Dysmorphol* 2002;11(3):183-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Ahmad M, Abbas H, Haque S, Flatz G. X chromosomally inherited split hand/foot anomaly in a Pakistani kindred. *Hum Genet* 1987;75(2):169-73. [\[CrossRef\]](#)
6. Zlotogora J. On the inheritance of the split hand /foot malformation. *Am J Med Genet* 1994;53(1): 29-32. [\[CrossRef\]](#)
7. Crackower MA, Scherer SW, Rommens JM, Hui CC, Poorkaj P, Soder S, et al. Characterization of split hand/split foot malformation locus SHFM1 at 7q21.3-q22.1 and analysis of a candidate gene for its expression during limb development. *Hum Mol Genet* 1996;5(5):571-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Wang X1, Xin Q1, Li L2, Li J1, Zhang C3, Qiu R1, et al. 2014 Exome sequencing reveals a heterozygous DLX5 mutation in a Chinese family with autosomal-dominant split-hand/foot malformation. *Eur J Hum Genet*;22(9):1105-10. [\[CrossRef\]](#)
9. Tackels-Horne D1, Toburen A, Sangiorgi E, Gurrieri F, de Mollerat X, Fischetto R, et al. Split hand/split foot malformation with hearing loss: first report of families linked to SHFM1 locus in 7q21. *Clin Genet* 2001;59(1):28-36. [\[CrossRef\]](#)
10. Celli J1, Duijf P, Hamel BC, Bamshad M, Kramer B, Smits AP, et al. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 1999;99(2):143-53.
11. Kasmann B, Ruprecht KW. Ocular manifestations in a father and son with EEC syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(8):512-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Ianakiev P, Kilpatrick M, W Toudjarska I, Basel D, Beighton P, Tsipouras P. Split-hand/split-foot malformation is caused by mutations in the p63 gene on 3q27. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):59-66. [\[CrossRef\]](#)
13. Rios L, Junior E, Caetano A, Nardo L, Moron A, Martins M. Prenatal diagnosis of EEC syndrome with "lobster claw" anomaly by 3D Ultrasound. *J Clin Imaging Sci* 2012;2:40. [\[CrossRef\]](#)
14. Allen LM, Maestri MJ. Three-dimensional sonographic findings associated with ectrodactyly ectodermal dysplasia clefting syndrome. *J Ultrasound Med* 2008;27(1):149-54. [\[CrossRef\]](#)
15. Haak M, Cobben J, Vugt J. First trimester diagnosis of split hand/split-foot by transvaginal ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 2001;16(3):146-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Blitz M, Rochelson B. Prenatal diagnosis of ectrodactyly in the first trimester by three-dimensional ultrasonography. *Am J Perinatol Rep* 2016;6(1):142-4. [\[CrossRef\]](#)