

Συγγενείς διαμαρτίες των άκρων: Ανασκοπική μελέτη της απεικόνισης

Ε.Π. Καρίκη¹, Χ. Μασκαλίδης¹, Ν. Κοτσιαμάνη¹, Ι. Κουτσαμπασοπούλου¹
Α. Μπιντούδη¹, Ν. Λαλιώτης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η ανασκόπηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των συγγενών διαμαρτιών των άκρων, του εύρους της κλινικής εικόνας που μπορούν να έχουν οι ασθενείς με συγγενείς διαμαρτίες των άκρων, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την κατανόηση της ταξινόμησής τους, καθώς και η παρουσίαση των απεικονιστικών τους ευρημάτων.

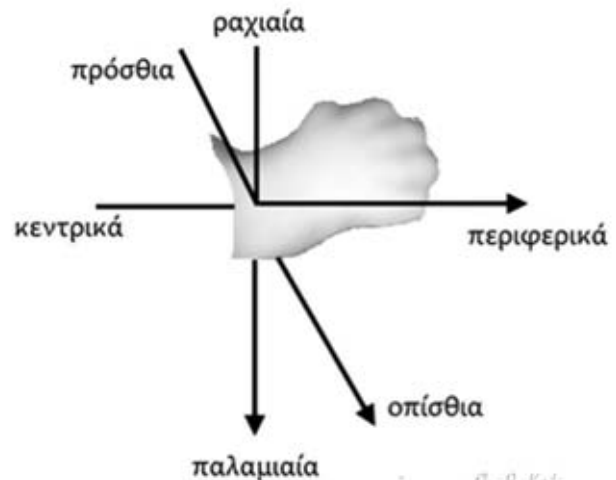
Λέξεις-κλειδιά: συγγενείς διαμαρτίες άκρων, μορφογενετικές διαμαρτίες, αναπτυξιακές διαμαρτίες

1. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

Η εμβρυογένεση των άνω και κάτω άκρων είναι μία δυναμική διαδικασία, αυστηρά ρυθμιζόμενη σε κάθε στάδιο^{1,2}, που πραγματοποιείται σε 3 άξονες: Από το κέντρο προς την περιφέρεια (proximal to distal), από μπροστά προς τα πίσω (anterior to posterior) και από

τη ραχιαία προς την παλαμιαία/πελματιαία επιφάνεια (dorsal to ventral) (Σχήμα 1).

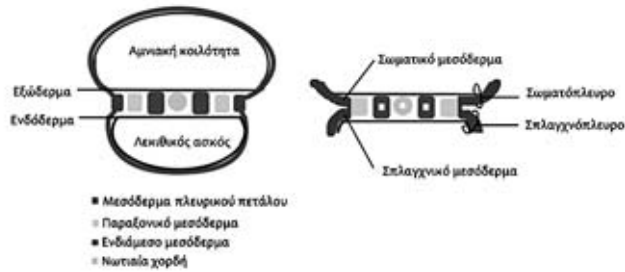
Η ανάπτυξη των άκρων ξεκινάει την 24^η-26^η ημέρα της εμβρυϊκής ζωής (4^η εβδομάδα) με την εμφάνιση των βλαστημάτων των άκρων¹⁻³. Το κάθε ένα από τα βλαστήματα δημιουργείται σαν μία προσεκβολή του σωματικού μεσοδέρματος και του μεσοδέρματος του πλευρικού πετάλου προς το εξώδερμα (Σχήμα 2), διαδικασία που καταλήγει στον σχηματι-



Σχήμα 1: Μορφογένεση των άκρων στους τρεις άξονες, I) από το κέντρο προς την περιφέρεια, II) από εμπρός προς τα πίσω, και III) από τη ραχιαία προς την παλαμιαία/πελματιαία επιφάνεια των άνω και κάτω άκρων αντίστοιχα.

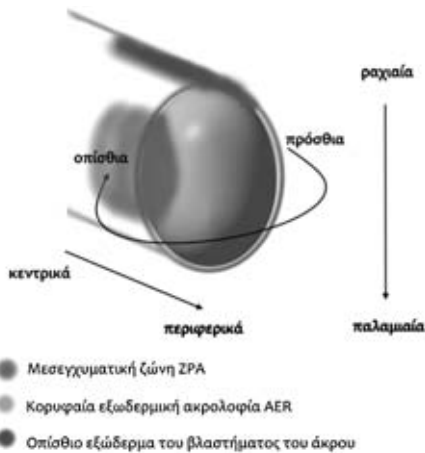
¹Ακτινολογικό Εργαστήριο Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

²Γ' Ορθοπαιδική Κλινική Α.Π.Θ, Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη



Σχήμα 2: Προέλευση των βλαστημάτων των άκρων από τις εμβρυϊκές στοιβάδες

Σχήμα 3: Τα τρία σηματοδοτικά κέντρα για την αύξηση και διαφοροποίηση του βλαστήματος του άκρου στους τρεις άξονες, I) το AER είναι το πλέον περιφερικό εξώδερμα του βλαστήματος και ρυθμίζει την αύξηση και διαφοροποίηση από το κέντρο προς την περιφέρεια, II) το κέντρο ZPA βρίσκεται στο μεσέγχυμα της οπίσθιας επιφάνειας του βλαστήματος και ρυθμίζει την αύξηση και διαφοροποίηση από την πρόσθια προς την οπίσθια επιφάνεια, και III) το εξώδερμα της ραχιαίας επιφάνειας του βλαστήματος του άκρου αποτελεί το κέντρο ρύθμισης της αύξησης και διαφοροποίησης από τη ραχιαία προς την παλαμιαία και πελματιαία επιφάνεια των άνω και κάτω άκρων αντίστοιχα.



Σχήμα 4: Σηματοδοτικά κέντρα και μόρια που συμμετέχουν στην εμβρυολογική ανάπτυξη των άκρων στο προβλαστηματικό στάδιο (pre-bud stage, αριστερά) και μετά την εμφάνιση των βλαστημάτων των άκρων (δεξιά). AER: Κορυφαία εξωδερμική ακρολοφία, ZPA: Μεσεγχυματική ζώνη πόλωσης, HOX: Homeobox, RA: Retinoic Acid, SHH: Sonic hedgehog, FGF: Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών.

σμό ενός εξωδερματικού επάρματος που ονομάζεται κορυφαία εξωδερματική ακρολοφία ή AER (apical ectodermal ridge)³⁻⁸. Η κορυφαία εξωδερματική ακρολοφία είναι ένα από τα σηματοδοτικά κέντρα των βλαστημάτων των άκρων που ρυθμίζει την αύξηση και διαφοροποίηση του άκρου από το κέντρο προς την περιφέρεια^{7,8}. Συνεπώς, για τον σχεδιασμό της ανάπτυξης του άκρου από το κέντρο προς την περιφέρεια είναι απαραίτητος πρώτα ο σχηματισμός των βλαστημάτων⁹. Στο οπίσθιο μεσέγχυμα του βλαστήματος του κάθε άκρου υπάρχει μία οπίσθια μεσεγχυματική ζώνη, η ζώνη πολωτικής δραστηριότητας ή ZPA (zone of polarizing activity) που ρυθμίζει την αύξηση και διαφοροποίηση των άκρων από την πρόσθια προς την οπίσθια επιφάνεια^{3,7-9}. Τέλος, η αύξηση και η διαφοροποίηση των άκρων από τη ραχιαία προς την παλαμιαία/πελματιαία επιφάνεια ρυθμίζεται από το ραχιαίο εξώδερμα των βλαστημάτων των άκρων^{3,7-9} (Σχήμα 3).

Σε μοριακό επίπεδο, η ανάπτυξη των άκρων ξεκινάει μαζί με τον τοπογραφικό σχεδιασμό του σώματος στον κεφαλο-ουραίο άξονα που καθορίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες (transcription factors) της οικογένειας homeobox-HOX^{1-5,7}. Έτσι, την τέταρτη εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής, στα πλάγια του εμβρύου διαφοροποιούνται οι περιοχές όπου θα εμφανιστούν τα βλαστήματα των άκρων (pre-bud regions)¹, γεγονός που ενεργοποιεί την έκφραση των πρωτεϊνών TBX-5, WNT και FGF που με τη σειρά τους διεγείρουν τον σχηματισμό των βλαστημάτων⁹ (Σχήμα 4).

Στο κορυφαίο ραχιαίο-παλαμιαίο/πελματιαίο σύνορο του βλαστήματος του κάθε άκρου εκφράζονται αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών (mesodermal FGF-10, ectodermal radical fringe R-FNG)^{7,9} που διεγείρουν την πάχυνση του κορυφαίου εξωδέρματος με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της κορυφαίας εξωδερματικής ακρολοφίας, AER. Κύτταρα της AER εκφράζουν με τη σειρά τους τις πρωτεΐνες WNT-3 και FGFs, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη συνεχιζόμενη παραγωγή της FGF-10⁹. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ένα κανάλι αλληλεπίδρασης μεταξύ των σηματοδοτικών πρωτεϊνών του μεσοδέρματος και του κορυφαίου εξωδέρματος που καθιστά εφικτή την αύξηση του άκρου από το κέντρο προς την περιφέρεια^{7,9} (Σχήμα 4).

Για την αύξηση του άκρου από την πρόσθια (εκεί όπου θα αναπτυχθεί ο αντίχειρας και το μεγάλο δάκτυλο του ποδιού) προς την οπίσθια επιφάνεια (εκεί όπου θα αναπτυχθεί το μικρό δάκτυλο του χεριού και το μικρό δάκτυλο του ποδιού) δρουν 3 διαφορετικές μορφογενετικές πρωτεΐνες, συγκεκριμένα η Shh (sonic

Πίνακας 1: Μοριακοί μορφογενετικοί μηχανισμοί της ανάπτυξης των άκρων		
Άξονας ανάπτυξης	Σηματοδοτικό κέντρο	Σηματοδοτικά μόρια
Κέντρο προς περιφέρεια	AER	<ul style="list-style-type: none"> • FGFs • WNT-3
Προσθιοπίσθιος	ZPA	<ul style="list-style-type: none"> • Shh • Ρετινοϊκό οξύ • Μορφογενετική πρωτεΐνη 2 των οστών (BMP-2)
Ραχιαίο-παλαμιαίο/πελματιαίο	Ραχιαίο εξώδερμα του βλαστήματος του άκρου	<ul style="list-style-type: none"> • WNT7a • FGF-10 • RFN4

hedgehog)^{3,7-9}, το ρετινοϊκό οξύ (RA)⁹ και η μορφογενετική πρωτεΐνη-2 των οστών (BMP-2, Bone Morphogenetic Protein-2)⁹. Από αυτές, η Shh και η BMP-2 αποτελούν «ενδογενή» τμήματα του ρυθμιστικού πυρήνα εμβρυογένεσης των άκρων (core-regulatory network), ενώ το RA αλληλεπιδρά με τον πυρήνα αυτό. Η Shh παράγεται και εκκρίνεται από τα μεσεγχυματικά κύτταρα της ZPA, μεταναστεύει στην κορυφαία εξωδερματική ακρολοφία AER και διεγείρει την παραγωγή της FGF-4 με την οποία θα σχηματίσει το δεύτερο μονοπάτι αλληλεπίδρασης, απαραίτητο για τη διατήρηση της παραγωγής της Shh και την ανάπτυξη του άκρου στον προσθιο-οπίσθιο άξονα⁹.

Αν και υπάρχει ακόμη εντατική έρευνα σχετικά με τον τρόπο δράσης του ρετινοϊκού οξέος, οι ερευνητές συμφωνούν ότι στο προ-βλαστηματικό στάδιο (pre-bud stage) το ρετινοϊκό οξύ δρα στο μεσέγχυμα των βλαστημάτων των άκρων μέσω υποδοχέων των υπο-ομάδων των στεροειδών πυρηνικών υποδοχέων Retinoic Acid Receptors (RAR) και Retinoid X Receptors (RXR)¹. Με τον τρόπο αυτό διεγείρεται ένα ενδοκυτταρικό μονοπάτι, το οποίο οδηγεί τελικά στην έκφραση του γονιδίου *Hoxb8*, στη διέγερση της *Shh* που είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των βλαστημάτων των άκρων, καθώς και στη διέγερση της FGF-4¹. Επιπλέον, υπάρχουν θεωρίες που υποστηρίζουν τη δράση του ρετινοϊκού οξέος σε γειτονικά κύτταρα¹.

Η ρύθμιση της ανάπτυξης των άκρων στον ραχιαίο-παλαμιαίο/πελματιαίο άξονα γίνεται με την πρωτεΐνη WNT-7a (Wingless-Type Mouse Mammary Tumor Virus integration site family member 7a) που παράγεται στο ραχιαίο εξώδερμα των βλαστημάτων^{7,9} και διεγείρει την παραγωγή του μεταγραφικού παράγοντα LMX1B (Lim homeobox transcription factor)⁷. Η WNT-7a φαίνεται να χρειάζεται για τη συνεχιζόμενη παραγωγή της Shh, ενώ πιστεύεται ότι παίζει και επιπρόσθετο ρόλο στη διαφοροποίηση της κορυφαίας εξωδερματικής ακρολοφίας και τη διαφοροποίηση των άκρων σε άνω και κάτω άκρα^{7,9,10}.

Πίνακας 2: Ρυθμιστικοί παράγοντες της χονδρογενούς οστεοποίησης των άκρων
Μεταγραφικοί παράγοντες (transcription factors)
Μέλη της οικογένειας του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β)
Μέλη της οικογένειας FGF
Ρετινοειδί
Γονιδιακά προϊόντα της hedgehog
PTHrP (parathyroid hormone-related peptide)
Μόρια κυτταρικής προσκόλλησης (cell adhesion molecules)
WNT (WNT-5a, WNT-7a)

Εκτός από τα πρώτα στάδια της μορφογένεσης των άκρων, τα 3 σηματοδοτικά κέντρα δρουν και σε μεταγενέστερα αναπτυξιακά στάδια κατά τον σχηματισμό των διαφορετικών δομών των άκρων (οστά, μύες, αγγεία και νεύρα)⁷. Έτσι, οι προαναφερόμενες πρωτεΐνες λειτουργούν μέσα από σύνθετα σηματοδοτικά μονοπάτια, άλλα συνεργικά και άλλα ανταγωνιστικά, για την ολοκλήρωση της ανάπτυξης των άκρων.

Μετά τον σχηματισμό των βλαστημάτων των άκρων, οι FGF και WNT αλληλεπιδρούν για τον σχηματισμό κεντρικών και περιφερικών κυτταρικών συγκεκριμένων. Στο κέντρο του βλαστήματος του άκρου οι συγκεκριμένες αυτές αποτελούνται από μεσεγχυματικά πρόδρομα κύτταρα χόνδρου. Περιφερικά της κεντρικής κυτταρικής συγκέντρωσης, οι κυτταρικές ομάδες αποτελούνται από πρόδρομα κύτταρα συνδετικού ιστού³. Έτσι, σχηματίζεται ένας κεντρικός χονδρογενετικός πυρήνας από όπου σχηματίζονται οι οστικές δομές και μία περιφερική περιοχή όπου αναπτύσσονται οι μύες και οι τένοντες³. Τα κύτταρα του χονδρογενετικού πυρήνα διαφοροποιούνται σε χονδροβλάστες ή οστεοβλάστες, από

Πίνακας 3: Εμβρυολογική ανάπτυξη των άκρων στους 3 άξονες		
ΑΞΟΝΑΣ	ΕΝΑΡΞΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ 4 ^η ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΕΝΑΡΞΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ 5 ^η ΕΒΔΟΜΑΔΑ
Κέντρο προς περιφέρεια	Αύξηση στο οβελιαίο επίπεδο	Διαφοροποίηση των οστικών δομών του στυλοπόδιου και του ζευγοπόδιου.
Προσθιοπίσθια	Αύξηση στο εγκάρσιο επίπεδο	Διαφοροποίηση των οστικών δομών του αυτοπόδιου (αριθμός, μέγεθος και μορφή δακτύλων).
Ραχιαίο-παλαμιαίο/πελματιαίο	Αύξηση στο σφρανιαίο επίπεδο	Διαφοροποίηση των αρθρώσεων για κάμψη και έκταση, των μυών, των τενόντων, διαφοροποίηση του δέρματος της ραχιαίας και παλαμιαίας/πελματιαίας επιφάνειας.



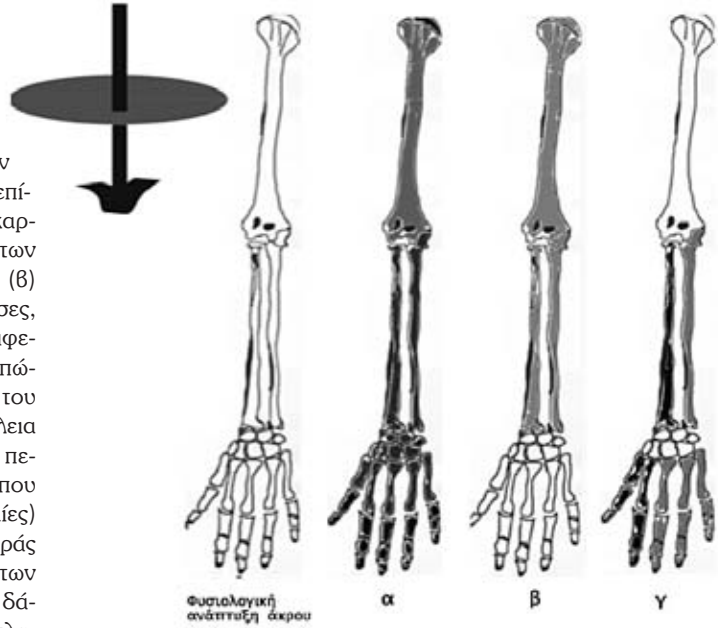
Σχήμα 5: Στροφή των άκρων προς αντίθετες κατευθύνσεις και σε διαφορετικό βαθμό: Τα άνω άκρα στρέφονται προς τα έξω, έτσι ώστε στην τελική τους θέση I) η εκτατική επιφάνεια είναι πλάγια και πίσω, II) η ωλένη είναι πλάγια και έσω, και III) ο αγκώνας είναι πίσω². Τα κάτω άκρα στρέφονται προς τα έσω και έτσι I) η εκτατική επιφάνειά τους είναι εμπρός, II) η περόνη βρίσκεται πλάγια και έξω, και III) το γόνατο προσανατολίζεται προς τα εμπρός².

τους οποίους με χονδρογενή ή υμενώδη οστεοποίηση αντίστοιχα, θα προκύψουν οι οστικές δομές. Τα οστά των άκρων στην πλειοψηφία τους δημιουργούνται με χονδρογενή οστεοποίηση, εκτός από το περιφερικό τμήμα των τελικών φαλάγγων που σχηματίζεται με τη διαδικασία της υμενώδους οστεοποίησης. Η χονδρογένεση πραγματοποιείται κάτω από τη δράση συγκεκριμένων μορίων (Πίνακας 2) κατά τον επιμήκη άξονα και από το κέντρο προς την πε-

ριφέρεια. Ξεκινάει με τα οστά του στυλοπόδιου, δηλαδή το βραχιόνιο οστό και 2-3 ημέρες αργότερα το μηριαίο οστό¹⁻³, συνεχίζει με τα οστά του ζευγοπόδιου, την κερκίδα και την ωλένη και 2-3 ημέρες αργότερα την κνήμη και την περόνη¹⁻³, και ολοκληρώνεται με τα οστά του αυτοπόδιου, δηλαδή τα οστά του καρπού και του ταρσού, τα μετακάρπια, τα μετατάρσια και τις φάλαγγες των δακτύλων. Η χονδρογένεση των οστών των άκρων ολοκληρώνεται την 6^η ε-

Πίνακας 4: Ταξινόμηση των συγγενών διαμαρτιών των άκρων κατά Swanson: Διαταραχές της διάπλασης των ιστών και διαφοροποίησης των δομών¹³⁻¹⁶.	
I. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΔΙΑΠΛΑΣΗΣ ΤΟΥ ΙΣΤΟΥ (ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ)	
A. Εγκάρσια	
<ul style="list-style-type: none"> • Εγκάρσια αναστολή στον σχηματισμό του αμαλγάματος του άκρου. • Συγγενείς ακρωτηριασμοί <ul style="list-style-type: none"> Αφαλαγγία, αδακτυλία: Έλλειψη των φαλάγγων, έλλειψη των δακτύλων Ημιαμελία: Έλλειψη του χεριού ή/και αντιβραχίου Αμελία: Έλλειψη του άκρου. 	
*Άνω άκρο: Συνήθως το κολόβωμα διαθέτει υπολειμματικά δάκτυλα ή πτυχώσεις.	
B. Ενδιάμεση	
<ul style="list-style-type: none"> • Αναστολή στον σχηματισμό των ενδιάμεσων δομών του άκρου μεταξύ του κορμού και του περιφερικού τμήματός του (χέρι ή πόδι): (Κλασική) φωκομελία • Αναστολή στον σχηματισμό άλλων ενδιάμεσων δομών του άκρου (του ώμου ή βραχίονα ή αντιβραχίου ή χεριού, του ισχίου ή μηρού ή της κνήμης και περόνης ή του ποδιού): Ατελής φωκομελία. 	
Γ. Επιμήκης	
<ul style="list-style-type: none"> • Προαξονικές διαμαρτίες (κερκιδικές/κνημιαίες): <ul style="list-style-type: none"> Άνω άκρο: Υποπλασία δομών της κερκιδικής πλευράς του άνω άκρου (αντίχειρας, δομές της κερκιδικής επιφάνειας του άνω άκρου) κατά τον επιμήκη άξονα Κάτω άκρο: Υποπλασία δομών της κνημιαίας πλευράς του κάτω άκρου (μεγάλο δάκτυλο, δομές της κνημιαίας επιφάνειας του κάτω άκρου) κατά τον επιμήκη άξονα • Κεντρικές διαμαρτίες: <ul style="list-style-type: none"> Άνω άκρο: Υποπλασία ή απλασία των κεντρικών ακτίνων του άκρου (II, III, IV μετακάρπια και δάκτυλα) Κάτω άκρο: Υποπλασία ή απλασία των κεντρικών ακτίνων του άκρου (II, III, IV μετατάρσια και δάκτυλα) • Μεταξονικές διαμαρτίες (ωλένιας/περνιαίας): <ul style="list-style-type: none"> Άνω άκρο: Υποπλασία δομών της ωλένιας πλευράς του άνω άκρου (μικρό δάκτυλο ή και IV δάκτυλο, δομές της ωλένιας επιφάνειας του άνω άκρου) με ή χωρίς διαμαρτία του καρπού Κάτω άκρο: Υποπλασία δομών της περνιαίας πλευράς του κάτω άκρου (μικρό δάκτυλο ή και IV δάκτυλο, δομές της περνιαίας επιφάνειας του κάτω άκρου) με ή χωρίς δυσπλασία του ταρσού. 	
II. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΔΟΜΩΝ	
Ωμική ζώνη: Διαταραχή στη διαφοροποίηση της ωμοπλάτης ή/και των μυών της ωμικής ζώνης.	Άρθρωση του ισχίου: Διαταραχή της διαφοροποίησης των δομών της άρθρωσης του ισχίου (π.χ. συγγενές εξάρθρωμα).
Βραχίονας: Συνοστέωση του αγκώνα.	Μηρός: Συμπεριλαμβάνει και την άρθρωση του γόνατος.
Αντιβράχιο: Συνοστέωση του κεντρικού τμήματος της κερκίδας και της ωλένης.	Κνήμη: Π.χ. Ψευδάρθρωση της κνήμης και της περόνης.
Χέρι: Συνδακτυλία - Συνολκή (συρρίκνωση) εξαιτίας μη διαφοροποίησης μυών, συνδέσμων και αρθρικών θυλάκων. Πλάγια παρέκκλιση ή μετατόπιση (κλινοδακτυλία).	Πόδι: Συγγενής ραιβοίπιποδία (congenital clubfoot).

Σχήμα 6: Διαταραχή της διάπλασης των άκρων (άνω ή/και κάτω): (α) Στο εγκάρσιο επίπεδο και από το κέντρο προς την περιφέρεια, με αποτέλεσμα την απώλεια όλων των δομών που βρίσκονται στο ίδιο εγκάρσιο επίπεδο καθώς και όλων των δομών περιφερικά της διαταραχής. Π.χ. στο επίπεδο του ώμου με απώλεια όλων των μερών του άκρου (αμελία) ή σε ένα από τα παρακάτω επίπεδα: I) αγκώνα/γόνατος, II) καρπού/ταρσού, III) μετακαρπίων/μεταταρσίων ή IV) φαλάγγων, με απώλεια όλων των περιφερικών δομών (μερομελία, όπως η αφαλαγγία). (β) Στο εγκάρσιο ή επιμήκες επίπεδο και σε δομές ενδιάμεσες, που βρίσκονται δηλαδή μεταξύ του κορμού και του περιφερικού τμήματος του άκρου, π.χ. ατελής φωκομελία με απώλεια τμήματος μόνο του άκρου μεταξύ του κορμού και του πλέον περιφερικού του τμήματος ή φωκομελία με απώλεια όλων των δομών του άκρου μεταξύ του κορμού και του περιφερικότερου τμήματός του. (γ) Στον επιμήκη άξονα, που μπορεί να είναι I) είτε προαξονικές (κερκιδικές/κνημιαίες) με υποπλασία των δομών της κερκιδικής/κνημιαίας πλευράς του άκρου, II) είτε κεντρικές, με υποπλασία των δομών των κεντρικών ακτίνων του άκρου (μετακάρπια/μετατάρσια, δάκτυλα), ή III) μεταξονικές (ωλένιας/περνιαίας), με υποπλασία των δομών της ωλένιας/περνιαίας πλευράς του άκρου.



βδομάδα της εμβρυϊκής ζωής με το εγγύς τμήμα της κάθε περιφερικής (ονυχοφόρου) φάλαγγας, πρώτα στο άνω άκρο και 2-3 ημέρες αργότερα στο κάτω άκρο (52^η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση)¹⁻³. Αμέσως μετά την 7^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής ξεκινάει η οστεοποίηση των μακρών οστών, με την εμφάνιση των πρωτογενών πυρήνων οστέωσης στο κέντρο των χόνδρινων προπλασμάτων των οστών. Οι πυρήνες οστέωσης των οστών του καρπού εμφανίζονται μετά τη γέννηση².

Σε αυτή τη φάση (7^η-8^η εβδομάδα)³, η ανάπτυξη κατά τον προσθιο-οπίσθιο άξονα χαρακτηρίζεται από τη διαφοροποίηση των οστών του χεριού και του ποδιού (αριθμός, μορφολογία και μέγεθος των οστικών δομών των δακτύλων)^{1,2}. Ο διαχωρισμός των δακτύλων επιτυγχάνεται με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο μεσεγχυματικών κυττάρων των μεσοδακτύλιων διαστημάτων¹⁻³ και προχωράει από την περιφέρεια προς το κέντρο¹. Στον τρίτο άξονα, από τη ραχιαία προς την παλαμιαία/πελματιαία επιφάνεια, η ανάπτυξη των δομών του άκρου περιλαμβάνει τις αρθρώσεις, τους μύες, τους τένοντες και τη διαφοροποίηση του δέρματος της ραχιαίας και της παλαμιαίας/πελματιαίας επιφάνειας¹. Στον πίνακα 3 φαίνονται τα στάδια ανάπτυξης των άκρων στους τρεις άξονες, ξεκινώντας πριν την 4^η εβδομάδα και φτάνοντας στην ολοκλήρωση της εμβρυολογικής ανάπτυξης των άκρων την 5-6^η εβδομάδα.

Ταυτόχρονα με τη χονδρογένεση και την αρχή της οστεοποίησης πραγματοποιείται και η μετανάστευση πρόδρομων κυττάρων των μυοβλαστών από τα δερ-

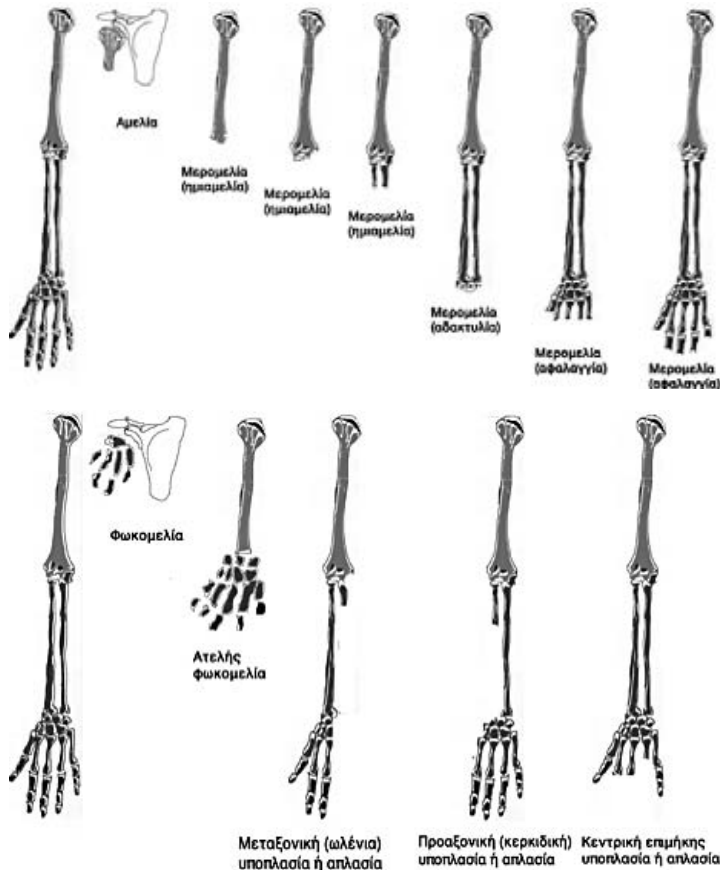
μομοτόμια στα βλαστήματα των άκρων². Τα κύτταρα αυτά, με τη μορφή πλέον των μυοβλαστών οργα-

Πίνακας 5: Ταξινόμηση των συγγενών διαμαρτιών των άκρων κατά Swanson: Διπλασιασμοί, υπέρμετρη αύξηση, υστερήση ανάπτυξης, σύνδρομο αμνιακής ταινίας, γενικευμένες σκελετικές διαμαρτίες¹³⁻¹⁷.

III. ΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟΙ
<ul style="list-style-type: none"> • Εξαιτίας εμβρυολογικής βλάβης νωρίς κατά τη μορφογένεση του άκρου με διαχωρισμό (splitting) των εμβρυονικών δομών • Μπορεί να αφορά οποιοδήποτε τμήμα του άκρου (π.χ. πολυδακτυλία, mirror hands).
IV. ΥΠΕΡΜΕΤΡΗ ΑΥΞΗΣΗ (ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ)
<ul style="list-style-type: none"> • Μπορεί να αφορά τμήμα ή το σύνολο του άκρου, με συνοδά φυσιολογικά ή υπετροφικά μαλακά μέρια.
V. ΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
<ul style="list-style-type: none"> • Μπορεί να αφορά τμήμα ή το σύνολο του άκρου, με συνοδά φυσιολογικά ή υποπλαστικά μαλακά μέρια.
VI. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΜΝΙΑΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ
<ul style="list-style-type: none"> • Εστιακή διαμαρτία στο άκρο με δημιουργία ουλής κεντρικά της βλάβης.
VII. ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΕΣ ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΜΑΡΤΙΕΣ
Γενικευμένες διαμαρτίες που συχνά εμφανίζονται ως σύνδρομα με τυπικά δυσπλαστικά χαρακτηριστικά.

Πίνακας 6: Απεικονιστική ευαισθησία των ακολουθιών μαγνητικού συντονισμού

ΑΚΟΛΟΥΘΙΑ MRI	ΙΣΤΟΣ	ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ
PD	Μαλακά μέρια	
PD + fat suppression	Μυελός των οστών	
T1	Μυελός των οστών	Μετατραυματικές οστικές αλλοιώσεις
T2 + fat suppression	Υδαρή στοιχεία Λίπος	
GRE	Χόνδρος	Μεθαιμοσφαιρίνη



Σχήμα 7: Διαταραχές της διάπλασης των άκρων που προκύπτουν από την εγκάρσια αναστολή του σχηματισμού τους. Στο σχήμα φαίνονται παραδείγματα του άνω άκρου, αντίστοιχες διαμετρήσεις εμφανίζονται και στα κάτω άκρα. Οι μερομελίες μπορούν να πλήττουν τις δομές με μη συμμετρικό τρόπο (πχ. απώλεια διαφορετικού ποσοστού της κερκίδας σε σχέση με της ωλένης ή απώλεια διαφορετικού αριθμού φαλαγγίων στα διαφορετικά δάκτυλα).

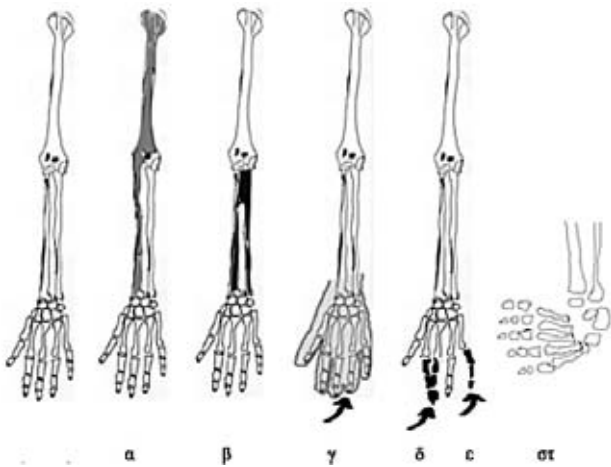
Σχήμα 8: Η κλασική και ατελής φωκομελία ανήκουν στις διαταραχές σχηματισμού δομών του άκρου που βρίσκονται μεταξύ του κορμού και του περιφερικότερου μέρους του. Οι μεταξονικές (ωλένιες για το άνω άκρο και περονιαίες για το κάτω άκρο), οι προαξονικές (κερκιδικές για το άνω άκρο και κνημιαίες για το κάτω άκρο) και οι κεντρικές διαταραχές (II, III, IV δακτυλικές ακτίνες) σχηματίζονται όταν διατάσσεται ο σχηματισμός του άκρου κατά τον επιμήκη άξονα.

νώνονται σε ραχιαίες και παλαμιαίες/πελματιαίες συγκεντρώσεις². Η διαφοροποίηση προχωράει από τις επιπολείς προς τις εν τω βάθει ομάδες και μέχρι την 7^η εβδομάδα έχουν εμφανιστεί όλοι οι μύες των άκρων^{1,2}. Αξίζει να επισημανθεί ότι κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη των άκρων, η εκτατική (ραχιαία) επιφάνεια βρίσκεται προς τα πίσω και η καμπική (παλαμιαία/πελματιαία) επιφάνεια τους προσανατολίζεται προς τα εμπρός². Η τελική θέση της ραχιαίας και παλαμιαίας/πελματιαίας επιφάνειας των άκρων προκύπτει με τη στροφή τους κατά τη μορφογένεση τους, η οποία όμως δεν είναι ομότιμη και γίνεται προς αντίθετες κατευθύνσεις (Σχήμα 5). Το αποτέλεσμα της έξω στροφής των άνω άκρων είναι η τελική θέση I) της εκτατικής επιφάνειας πλάγια και πίσω, II) της ωλένης πλάγια και προς τα έσω, και III) του αγκώνα προς τα πίσω². Από την άλλη, η έσω στροφή των κάτω άκρων οδηγεί I) την εκτατική επιφάνειά του προς τα εμπρός, II) την περόνη πλάγια και έξω, και III) το γόνατο προς τα εμπρός². Έτσι εξηγείται ο φαινομενικά αντίθετος προσανατολισμός που έχουν τα ομόλογα δάκτυλα, ο αντίχειρας και το μεγάλο δάκτυλο του ποδιού, και τα ομόλογα οστά της ωλένης και της περόνης στην ανατομική θέση.

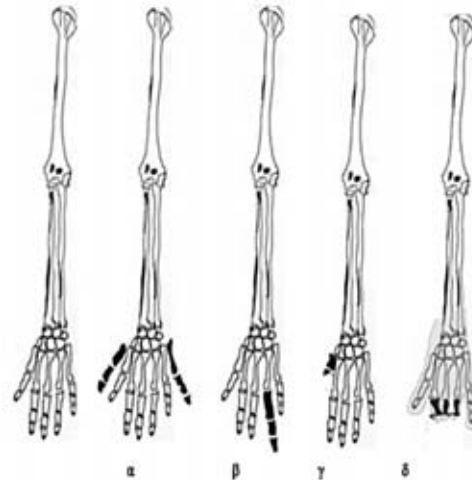
Συγχρόνως με την ανάπτυξη των οστικών και των

μυϊκών δομών των άκρων σχηματίζονται και οι αρθρώσεις² με μία σειρά από σηματοδοτικά μονοπάτια που εξελίσσονται στις ενδιάμεσες μεσεγχυματικές αρθρικές ζώνες¹¹. Η κάθε αρθρική ενδιάμεση ζώνη αποτελείται από τρεις περιοχές: I) Μία κεντρική μη-χονδρογενή περιοχή, η οποία εξελίσσεται στην κεντρική σιβάδα συνδετικού ιστού από όπου θα σχηματιστούν ενδαρθρικές δομές (πχ. σύνδεσμοι, μηνίσκοι) και η αρθρική κοιλότητα, και II) δύο περιφερικές χονδρογενείς περιοχές που εξελίσσονται στις περιφερικές χόνδρινες σιβάδες¹¹. Παρόλο που προς το παρόν δεν είναι γνωστές οι λεπτομέρειες για τα σηματοδοτικά μόρια και τις αλληλουχίες που συμμετέχουν στη δημιουργία των αρθρώσεων των άκρων, γνωρίζουμε ότι η διαδικασία περιλαμβάνει αναστολή της χονδρογένεσης στις αρθρικές ζώνες¹, απόπτωση αδιαφοροποίητων μεσεγχυματικών κυττάρων¹² και αλληλεπίδραση των κυττάρων με το εξωκυττάριο στρώμα¹¹.

Η ανάπτυξη των αγγείων και των νεύρων ξεκινάει ταυτόχρονα με τις υπόλοιπες δομές των άκρων, την 4^η και την 5^η εβδομάδα αντίστοιχα¹. Η αγγείωση των άκρων ξεκινάει από κλάδους των μεσοθηματικών αρτηριών και την πρωτογενή εγκάρσια αρτηρία που χύνεται στην περιφερική μεθοριακή φλέ-



Σχήμα 9: Διαταραχή της διαφοροποίησης, I) των δομών του βραχίονα ή του μηρού, πχ. συνοστέωση (α), II) των δομών του αντιβραχίου ή της κνήμης, πχ. συνοστέωση, ψευδάρθρωση (β), III) των δομών του χεριού ή του ποδιού πχ. συνδακτυλία (γ, δ), κλινοδακτυλία (ε), ραιβοίπποποδία (στ) κτλ.



Σχήμα 10: I) Διπλασιασμοί, πχ. διπλασιασμός αντίχειρα, διπλασιασμός μικρού δακτύλου (α), II) υπέρμετρη αύξηση, πχ. γιγαντισμός τέταρτου δακτύλου (β), III) υστέρηση ανάπτυξης, πχ. υποπλασία αντίχειρα, IV) σύνδρομο αμνιακής ταινίας, πχ. στο επίπεδο των φαλάγγων των II, III, IV δακτύλων. Στο σχήμα φαίνονται παραδείγματα του άνω άκρου, αντίστοιχες βλάβες εμφανίζονται και στα κάτω άκρα.

βα^{1,2}, ενώ ο συντονισμός της ανάπτυξης των νεύρων με τους μύες και τους τένοντες αποτελεί ακόμα αντικείμενο εντατικής μελέτης προκειμένου να κατανοηθούν οι λεπτομέρειες των εμπλεκόμενων σηματοδοτικών μηχανισμών.

Η γνώση της μοριακής και μορφολογικής ανάπτυξης των άκρων είναι απαραίτητη για την κατανόηση της αιτιολογίας των συγγενών διαμαρτιών και των διαφορετικών συνδρόμων που προκύπτουν, αλλά και για την καλύτερη αντίληψη και γνώση των απεικονιστικών τους χαρακτηριστικών.

2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΔΙΑΜΑΡΤΙΩΝ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ

Η ομαδοποίηση και κατηγοριοποίηση των συγγενών διαμαρτιών των άκρων χρησιμεύει τόσο στην αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ των επιστημόνων όσο και στην έγκυρη διάγνωση και εύστοχη αντιμετώπισή τους⁷. Παρόλο που έχουν προταθεί διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης ανάλογα με την εμβρυολογική βλάβη, τον φαινότυπο ή την ανατομία¹³, έχει επικρατήσει η ταξινόμηση των Franz και O'Rahilly^{14,15} που σχεδιάστηκε για τις συγγενείς διαμαρτίες των άνω άκρων, αλλά βρήκε εφαρμογή και σε αυτές των κάτω άκρων¹⁴.

Η ταξινόμηση των Franz και O'Rahilly παρουσιάστηκε συστηματικά από τον Swanson (Πίνακες 4, 5)^{7,13-17} του οποίου και διατήρησε το όνομα. Σύμφωνα με αυτήν την ταξινόμηση οι δυσπλασίες των άκρων ομαδοποιούνται σε 6 βασικές κατηγορίες ανάλογα με τις ομοιότητές τους¹⁴, και στη συνέχεια οι διαμαρτίες της ίδιας ομάδας κατατάσσονται σε υποκατηγορίες σύμφωνα με τις διαφορές τους^{7,13-17}. Οι 6 βασικές κατηγορίες είναι οι:

1) Διαταραχές της δημιουργίας - διάπλασης των ιστών (Εικόνες 1, 2, 4-11) που οφείλονται σε διακοπή της ανάπτυξης και ταξινομούνται ανάλογα με το αν είναι I) στον εγκάρσιο άξονα από το κέντρο προς την περιφέρεια (Σχήματα 6α, 7), πχ. αφαλαγγία, αμελία, II) κατά τον οπισθοπρόσθιο άξονα με διαταραχή της ανάπτυξης των δομών μεταξύ του κορμού και του περιφερικότερου τμήματος του άκρου (Σχήματα 6β, 8), πχ. φωκομελία, ή III) επιμήκειες και στον κερκιδω-ωλένιο ή κνημιο-περονιαίο άξονα (Σχήματα 6γ, 8), πχ. υποπλασία των II, III, και IV μετακάρπιων οστών και δακτύλων.

2) Διαταραχές της διαφοροποίησης των δομών των άκρων, πχ. συνοστέωση του αγκώνα, συγγενής ραιβοίπποποδία (Σχήμα 9, Εικόνες 2 και 11).

3) Διπλασιασμοί, οι οποίοι οφείλονται σε διαταραχές που συμβαίνουν νωρίς κατά την εμβρυϊκή ζωή

(Σχήμα 10α, Εικόνα 3), πχ. πολυδακτυλία.

4) Διαμαρτίες υπέρμετρης αύξησης, που μπορεί να αφορούν είτε τμήμα, είτε το σύνολο του άκρου (Σχήμα 10β), πχ. μακροδακτυλία.

5) Διαμαρτίες υστέρησης ανάπτυξης (Σχήμα 10γ), πχ. υποπλασία του αντίχειρα.

6) Σύνδρομο αμνιακής ταινίας (Σχήμα 10δ), που πιστεύεται ότι οφείλεται στην περιέλιξη του ομφάλιου λώρου και τη δημιουργία συσφιγκτικού δακτυλίου (ταινία)



Εικόνα 1: Δυσμορφίες των οστών του καρπού και του χεριού: Συνοστέωση του κεφαλαίου με το έλασσον πολύγωνο οστό, συνδακτυλία του δείκτη (II) και μέσου (III) δακτύλου, απλασία του μικρού (V) δακτύλου.

γύρω από το άκρο. Η παρουσία του συσφιγκτικού δακτυλίου οδηγεί σε περιορισμό της αιμάτωσης και της λεμφικής κυκλοφορίας του άκρου, συνοδό αναστολή της ανάπτυξης του άκρου περιφερικά του δακτυλίου, με ταυτόχρονη φυσιολογική ανάπτυξη και διαμόρφωση των δομών κεντρικά του δακτυλίου. Το σύνδρομο αμνιακής ταινίας υποκατηγοριοποιείται σε I) απλή αμνιακή ταινία, II) αμνιακή ταινία με περιφερική διαμαρτία (λεμφοίδημα), III) αμνιακή ταινία με συνένωση των μαλακών μορίων, και IV) συγγενή ακρωτηριασμό.

7) Γενικευμένες σκελετικές βλάβες, που κατά κανόνα εμφανίζονται ως σύνδρομο, όπως:

I) Αχονδροπλασία: Είναι η συχνότερη μορφή ναυισμού με βραχεία άκρα (έναντι των μορφών με βραχύ κορμό) και οφείλεται σε αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο, που στην ομοζυγωτική του μορφή είναι ασύμβατο με τη ζωή^{18,19}. Τα παιδιά με αχονδροπλασία έχουν χαρακτηριστικό προσώπειο με μετωπιαίο ύβο, μεγαλοκεφαλία, μεσοπροσωπική υποπλασία και προγναθισμό. Το σύνδρομο επηρεάζει τα μακρά οστά τα οποία είναι βραχύτερα από τα φυσιολογικά και χαρακτηρίζονται από τριγωνικές αποφύσεις (σχήμα ανεστραμμένου V)^{18,19}. Χαρακτηριστικά, τα εγγύς τμήματα των άκρων (βραχιόνια και μηριαία οστά) είναι αναλογικά βραχύτερα από τα περιφερικά μακρά οστά των άκρων (κερκίδα και ωλένη, κνήμη και περόνη), ενώ επιπλέον οι βραχείς φάλαγγες οδηγούν σε χαρακτηριστική τριαινοειδή όψη των χεριών. Επιπλέον, η κνήμη είναι βραχύτερη από την περόνη, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την τοξοειδή παραμόρφωσή της περόνης με το κοίλο μέρος της προς τα έσω^{18,19}. Τα λαγόνια οστά είναι τετράγωνα σε σχήμα, ενώ η οροφή της κοτύλης είναι οριζόντια^{18,19}. Οι ασθενείς με αχονδροπλασία έχουν αυξημένη λόρδωση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, οριζόντιο κόκκυγα και προοδευτική στένωση του σπονδυλικού σωλήνα στην οσφυϊκή μοίρα^{18,19}.

II) Δυστροφική δυσπλασία: Είναι σπάνια μορφή ναυισμού με βραχεία άκρα που οφείλεται σε αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο και περιλαμβάνει δυσπλασία χόνδρινων και οστέινων δομών¹⁸. Η δυστροφική δυσπλασία μπορεί να εκδηλωθεί με διαφορετικούς φαινότυπους που εξαρτώνται από τον αριθμό των δομών και τον βαθμό στον οποίο προσβάλλονται¹⁸. Η χαρακτηριστική εικόνα των ασθενών με δυστροφική δυσπλασία είναι αυτή με οιδηματώδη περύγιο ώτων, βραχύ ωοειδή αντίχειρα σε απαγωγή (hitchhiker thumb), ραιβοίπποποδία και



Εικόνα 2: Αμφοτερόπλευρη απλασία της ωλένης, υποπλασία της κερκίδας και ωλένια απόκλιση της πηχαιοκαρπικής άρθρωσης.



Εικόνα 3: Διπλασιασμός του αντίχειρα με υποπλασία του υπεράριθμου δακτύλου.

υπεξαρθρήματα ή εξαρθρήματα στις μεγάλες αρθρώσεις, συνηθέστερα στα γόνατα¹⁸.

III) Σύνδρομο VACTERL, με ή χωρίς υδροκέφαλο: Πρόκειται για ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από: i) δυσπλασίες της σπονδυλικής στήλης (Vertebral anomalies), οι οποίες συνήθως περιλαμβάνουν υποπλαστικούς σπονδύλους ή ημισπονδύλους, ii) ατρησία του πρωκτού (Anal atresia), iii) καρδιαγγειακές δυσπλασίες (Cardiovascular anomalies) με πιο συχνές την τετραλογία του Fallot και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού ή/και μεσοκοιλιακού διαφράγματος, iv) τραχειο-οισοφαγικά συρίγγια (Tracheoesophageal fistula), v) νεφρικές δυσπλασίες (Renal anomalies) που ποικίλλουν από απλασία του ενός ή και των δύο νεφρών ή και λιγότερο σοβαρές βλάβες, όπως π.χ. ουρητηρική παλινδρόμηση, και vi) δυσπλασίες των άκρων (Limb defects), οι οποίες είναι συχνότερα κερκιδικές και περιλαμβάνουν τον υποπλαστικό αντίχειρα, την πολυδακτυλία, τη συνδακτυλία και διαμαρτίες του πήχης, (συνηθέστερα κερκιδική απλασία)²⁰.

IV) Σύνδρομο Larsen (Εικόνες 11, 12): Αμφοτερόπλευρα συγγενή εξαρθρήματα των μεγάλων αρθρώσεων που

συνδυάζονται με δυσπλασία της σπονδυλικής στήλης και μεσοπροσωπική υποπλασία^{18,19}. Συνοδά ευρήματα του συνδρόμου είναι τα υποπλαστικά μετακάρπια, η κερκιδωλενική συνοστέωση, οι πλατείς ή δισχιδείς αντίχειρες και οι διμερείς πτέρνες, η πολυδακτυλία ή και η συνδακτυλία¹⁹, κ.α

Ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης των συγγενών διαμαρτιών των άκρων είναι αυτό των Manske και Oberg, το οποίο παρακάμπτει την περιγραφική ταξινόμηση⁷ του Swanson. Οι Manske και Oberg ομαδοποίησαν τις συγγενείς διαμαρτίες των άκρων λαμβάνοντας υπόψη τους αιτιολογικούς παράγοντες που προκαλούν τις δυσπλασίες, συσχετίζοντας έτσι πιο άμεσα τις διάφορες κατηγορίες δυσπλασιών με την κλινική πρακτική συγκριτικά με την καθιερωμένη ταξινόμηση του Swanson. Η ταξινόμηση των Manske και Oberg κατηγοριοποιεί τις συγγενείς διαμαρτίες των άκρων σε δυσμορφίες, παραμορφώσεις και δυσπλασίες^{7,21}.

A) Δυσμορφίες (malformations): Πρόκειται για πρωτοπαθείς διαμαρτίες της ανάπτυξης των άκρων. Οι δυσμορφίες κατατάσσονται ανάλογα με τον άξονα εμβρυολογικής ανάπτυξης των άκρων που διαταράσσεται^{7,21} σε:

Εικόνα 4:

Ασύμμετρα αμφοτερόπλευρη υποπλασία του μηριαίου οστού με συνοδό ανισοσκελία.



Εικόνα 5:

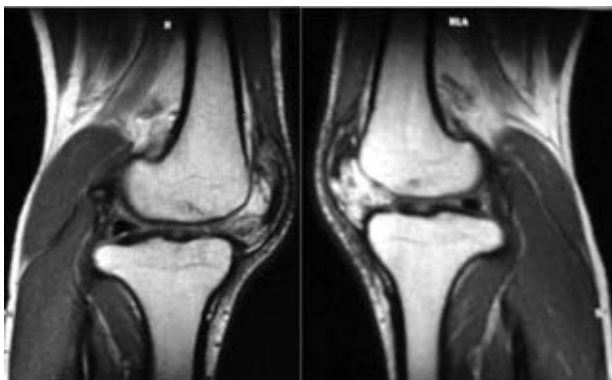
Υποπλασία του ιερού οστού και απλασία των δομών του αριστερού κάτω άκρου.



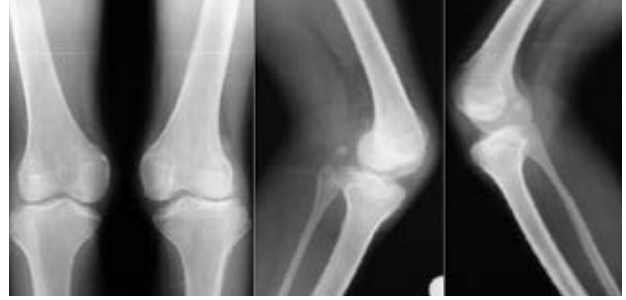
Εικόνα 6:
Υποπλαστικό
μυριαίο οστό, το
οποίο βρίσκεται
σε απαγωγή και
έσω στροφή.



- (1) Αστοχία σχηματισμού/διαφοροποίησης του άξονα ολόκληρου του άκρου, η οποία αφορά την ανάπτυξη I) από το κέντρο προς την περιφέρεια, πχ. βραχυμελία, συμβραχυδακτυλία, II) από εμπρός προς τα πίσω (κερκιδο-ωλένιος/ κνημο-περονιαίος άξονας), πχ. βραχιονοκερκιδική συνοστέωση, ωλένια διμελία, ή III) από την οπίσθια επιφάνεια προς την παλαμιαία ή πελματιαία επιφάνεια, πχ. ονυχοεπιγονατιδικό σύνδρομο (σύνδρομο HOOD), μία αυτοσωμική επικρατής νόσος που συνδυάζει δυσπλαστικούς όνυχες, υποπλασία ή απλασία των επιγονατίδων, αρθροδυσπλασία των αγκώνων και λαγόνια κέρατα.
- (2) Αστοχία σχηματισμού/διαφοροποίησης του άξονα του άκρου που μπορεί να είναι i) αστοχία ανάπτυξης από εμπρός προς τα πίσω (κερκιδο-ωλένιος ή κνημο-περονιαίος άξονας), πχ. ωλένια πολυδακτυλία, τριφαλαγγία αντίχειρα, ή ii) αστοχία ανάπτυξης από την οπίσθια προς την παλαμιαία/πελματιαία επιφάνεια, πχ. υποπλαστικός όνυχας.
- (3) Αστοχία σχηματισμού/διαφοροποίησης του χεριού (handplate) ή ποδιού (footplate) - απροσδιόριστου άξονα, που μπορεί i) να περιλαμβάνει τα μαλακά μόρια, πχ. συνδακτυλία, ii) να περιλαμβάνει τις οστικές δομές, πχ. κλινοδακτυλία, ή iii) να είναι σύνθετη, πχ. συνποδακτυλία (συνδακτυλία και πολυ-



Εικόνα 8: Συγγενής απλασία της επιγονατίδας, εξέταση του ίδιου ασθενή με μαγνητική τομογραφία.



Εικόνα 7: Αμφοτερόπλευρη συγγενής απλασία της επιγονατίδας, ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια και πλάγια προβολή.

δακτυλία), χέρι Apert (δυσπλασίες του χεριού στο σύνδρομο Apert, όπως αμφοτερόπλευρη σύνθετη συνδακτυλία του δείκτη, μέσου και παράμεσου, απλή συνδακτυλία του παράμεσου και μικρού δακτύλου, και συμβραχυφαλαγγία).

Β) Παραμορφώσεις (deformations), όπως χαρακτηρίζονται οι δευτεροπαθείς μεταβολές στη μορφολογία μιας δομής που έχει ήδη αναπτυχθεί. Οι παραμορφώσεις υποκατηγοριοποιούνται σε αυτές που είναι μεμονωμένες και σε αυτές που εμφανίζονται σαν μέρος ενός συνδρόμου, όπως το σύνδρομο της αμνιοτικής ταινίας. Η αρθρογρύπωση επίσης κατατάσσεται στις παραμορφώσεις και μπορεί να αφορά μία ή περισσότερες αρθρώσεις^{7,18}, ενώ το αντανακλαστικό του δακτύλου συμπεριλαμβάνεται στις παραμορφώσεις επειδή συνήθως δεν είναι συγγενές και συνεπώς πρόκειται για διαταραχή της μορφολογίας ενός αρχικά φυσιολογικού άκρου⁷. Γ) Δυσπλασίες (dysplasias), οι οποίες είναι οι γενικευμένες αναπτυξιακές βλάβες και κατηγορούνται ανάλογα i) με το αν σχετίζονται με κυτταρική ατυπία⁷, οπότε η δυσπλασία χαρακτηρίζεται σαν υπερτροφία, πχ. μακροδακτυλία, υπερτροφία άκρου, συνδυασμός των προηγούμενων) ή ii) με το αν σχετίζονται με όγκους, πχ. μακροδακτυλία με παρουσία όγκου²¹.



Εικόνα 9: Παραμόρφωση Madelung: Υπέρταση της ανάπτυξης του ωλένιου και παλαμιαίου τμήματος της περιφερικής επίφυσης της κερκίδας με φυσιολογική ανάπτυξη της ωλένης και συνεπακόλουθη ωλένια τοξοειδή παραμόρφωση της κερκίδας.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Manske και Oberg, οι διαμαρτίες των κατηγοριών 1 (διαταραχή της διάπλασης), 2 (διαταραχή της διαφοροποίησης), 3 (διπλασιασμοί) και 5 (υστέρση της ανάπτυξης) κατά Swanson ανήκουν στην πλειοψηφία τους στην ομάδα των δυσμορφιών, η οποία συμπεριλαμβάνει ταυτόχρονα τις διαταραχές της διάπλασης και της διαφοροποίησης, αλλά τις διακρίνει ανάλογα με το αν προσβάλλουν το άκρο στο σύνολό του ή μεμονωμένα το περιφερικότερό του τμήμα (handplate, footplate). Οι διαμαρτίες της κατηγορίας 4 κατά Swanson (υπέρμετρη αύξηση) κατατάσσονται κατά κανόνα στις δυσπλασίες των Manske και Oberg. Τέλος, το σύνδρομο της αμνιακής ταινίας (κατηγορία 6 κατά Swanson) ανήκει στις παραμορφώσεις. Οι παραπάνω αντιστοιχίες παρατίθενται στην προσπάθεια απλούστευσης της σχέσης των δύο συστημάτων ταξινόμησης προκειμένου αυτή να γίνει ευκολότερα κατανοητή. Έτσι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο συμβουλευτικά και όχι σαν μία ολοκληρωμένη λίστα των αντιστοιχίσεων.

Για τις οστικές διαμαρτίες ο Rubin¹⁹ πρότεινε ένα επιπλέον σύστημα ταξινόμησης βασισμένο στην ανατομική τους κατανομή. Αυτό κατατάσσει τις οστικές διαμαρτίες σε I) διαμαρτίες της επίφυσης (αρθρικός χόνδρος, πυρήνας οστέωσης), II) διαμαρτίες του συζευκτικού χόνδρου (του πολλαπλασιαζόμενου ή του υπερτροφικού χόνδρου), III) διαμαρτίες της μετάφυσης (πρωτογενές και δευτερογενές σπογγώδες οστό), και IV) διαμαρτίες της διάφυσης (περίοστεο, ενδόστεο)^{22,23}. Σε κάθε μία από τις παραπάνω κατηγορίες, οι διαμαρτίες υπο-ομαδοποιούνται σε υποπλασίες ή υπερπλασίες.

Τα διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης των συγγενών διαμαρτιών των άκρων προσφέρουν διαφορετικά πλεονεκτήματα και, δεδομένων των περιορι-

σμών τους, μπορεί να προκαλούν διαφωνίες ως προς τη χρησιμότητά τους. Παρ' όλα αυτά, όπως συμβαίνει με κάθε σύστημα ταξινόμησης, αυτό που εξυπηρετούν είναι η παροχή των απαραίτητων πληροφοριών στους θεράποντες ιατρούς με σκοπό την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών. Κατά συνέπεια, το σύστημα ταξινόμησης που επιλέγεται από κάθε εξειδικευμένο ακτινοδιαγνωστικό κέντρο χρειάζεται να είναι σε συμφωνία με αυτό που χρησιμοποιούν οι χειρουργοί παιδο-ορθοπεδικοί.

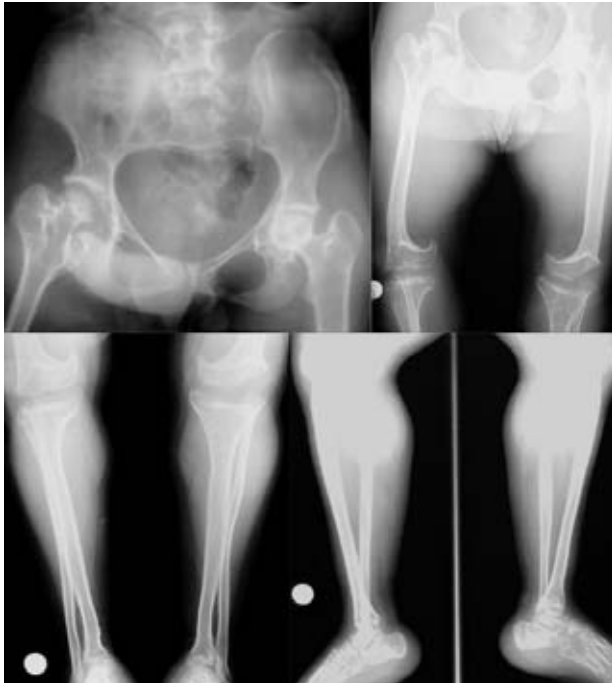
3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΔΙΑΜΑΡΤΙΩΝ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ

Οι συγγενείς διαμαρτίες των άκρων τις περισσότερες φορές ανιχνεύονται με τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της κύησης²⁴. Μετά τη γέννηση, ο κύριος τρόπος εξέτασης αυτών των παιδιών είναι με την απλή ακτινογραφία²⁴ και με την υπερηχοτομογραφία. Παρ' όλα αυτά, εξαιτίας της υψηλής διακριτικής ικανότητας και της μη χρήσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η μαγνητική τομογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διερεύνηση των συγγενών διαμαρτιών στην εμβρυϊκή ζωή και κυρίως στην παιδική ηλικία. Το πλεονέκτημα της υψηλής ευκρίνειας που προσφέρει η μαγνητική τομογραφία επιλύει το πρόβλημα που ο O'Rahilly είχε επισημάνει σχετικά με την αδυναμία άλλων μεθόδων να αποτυπώσουν με λεπτομέρεια τις συνοδές διαταραχές των μυών, τενόντων, νεύρων και αγγείων που μπορεί να συνυπάρχουν στις συγγενείς διαμαρτίες των άκρων¹³. Δεδομένης της σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης που σκοπεύει στη μεγιστοποίηση της λειτουργικής ικανότητας των παιδιών με συγγενείς διαμαρτίες των άκρων¹⁵, οι λεπτομέρειες που λαμβάνονται με τη

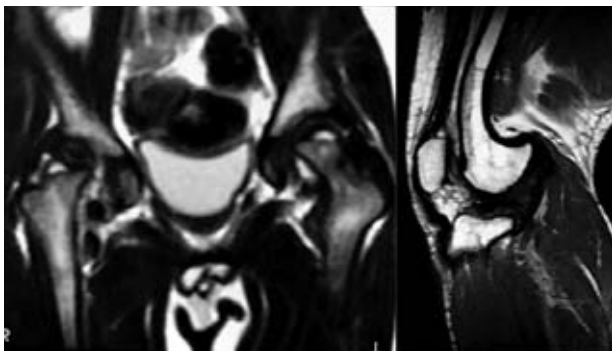
Εικόνα 10:
Παραμόρφωση Madelung:
Μαγνητική τομογραφία
του ίδιου ασθενή.



Εικόνα 11: Απλασία του IV και V δακτύλου, συνοστέωση του ελάσσονος πολύγωνου, του κεφαλωτού και του αγκιστρωτού οστού.



Εικόνα 12: Σύνδρομο Larsen: Συγγενή εξαρθήματα των μεγάλων αρθρώσεων (άρθρωση του ισχίου και άρθρωση του γόνατος) με ραιβοίπποποδιά.



Εικόνα 13: Σύνδρομο Larsen: Μαγνητική τομογραφία του ίδιου ασθενή όπου απεικονίστηκε το συγγενές εξάρθημα του ισχίου και οι δυσπλαστικές επιφύσεις των οστών.

μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητες για την ακριβή διάγνωση και την επιλογή της κατάλληλης παρέμβασης όπου χρειάζεται¹⁵. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση της αναπτυξιακής εξέλιξης των παιδιών που αντιμετωπίζονται χειρουργικά²⁴.

Από τις ακολουθίες του μαγνητικού συντονισμού, η Proton Density (PD) αποτελεί την απλούστερη και πλέον ενδεδειγμένη για την εξέταση του μυοσκελετικού συστήματος^{15,25} επειδή δίνει τη δυνατότητα απεικόνισης λεπτομερειών των δομών, ενώ στις PD ακολουθίες με καταστολή του λίπους απεικονίζεται με λεπτομέρεια και ο μυελός των οστών²⁶. Η ακο-

λουθία Turbo Spin Echo (TSE) προσφέρει επιπλέον το πλεονέκτημα της συντομίας του χρόνου που είναι ιδιαίτερα βοηθητική στην εξέταση των παιδιών²¹. Στον πίνακα 6 φαίνονται οι διαφορετικές ακολουθίες σε σχέση με τις δομές για την εξέταση των οποίων ενδείκνυται.

Η διερεύνηση των δυσπλασιών των άκρων με τη μαγνητική τομογραφία πρέπει να περιλαμβάνει καταρχήν την αξιολόγηση των οστικών δομών, της μορφολογίας τους (σχήμα και μέγεθος), του αριθμού και της δομής των επιμέρους τμημάτων τους (επίφυση, συζευκτικός χόνδρος, μετάφυση, διάφυση)¹⁵. Επιπλέον, εξετάζεται η μορφολογία και τοπογραφική των μυών, των τενόντων, των αγγείων και των νεύρων^{15,24-26}.

Με τον συνδυασμό των αποτελεσμάτων από τις απλές ακτινογραφίες και τη μαγνητική τομογραφία γίνονται διαθέσιμες λεπτομέρειες που συμβάλλουν στη συσχέτιση της κλινικής εικόνας με την υποκείμενη παθολογία και βοηθούν στον ακριβή σχεδιασμό της χειρουργικής αντιμετώπισης και αποκατάστασης του ασθενούς. Επιπλέον, παρέχονται οι κατάλληλες πληροφορίες που βοηθούν τη θεραπευτική ομάδα να καθοδηγήσει την οικογένεια σχετικά με την εξέλιξη της ανάπτυξης του παιδιού και να τη στηρίξει στη διαχείριση των δυσκολιών που θα προκύπτουν στη διάρκεια της ζωής του.

ABSTRACT

Kariki Ep¹, Maskalidis C¹, Kotziamani N¹, Kouysabasopoulou I¹, Mpintoudi A¹, Laliotis N².

Congenital limb defects

The purpose of this review is to discuss the pathophysiologic mechanisms of congenital limb defects, the wide range of their clinical presentation that necessitates understanding of the main classification systems, and the presentation of their imaging findings.

Keywords: congenital limb deformities, morphogenetic defects, developmental defects

¹Radiology Department Papageorgiou General Hospital of Thessaloniki, Greece, ²3rd Orthopedic Department of A.U.TH, Papageorgiou General Hospital of Thessaloniki, Greece

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schaller SA, Shaoguang L, Ngo-Muller V, Han M-J, Omi M, Anderson R, Muneoka K. Cell Biology of

- Limb Patterning. *International Review of Cytology* 2013;203:483-517
2. Limb development. In: Keith L. Moore, T.V.N Persaud, *The Developing Human*, 8th ed (2008), Philadelphia: Saunders
 3. Al-Qattan MM, Ynag Y, Kozin SH. Embryology of the Upper Limb. *JHS* 2009;34(7):1340-1350
 4. Riddle RD, Tabin CJ. *How Limbs Develop*. Scientific America Feb 1999
 5. Bouldin CM, Gritli-Linde A, Ahn S, Harfe BD. Shh pathway activation is present and required within the vertebrate limb bud apical ectodermal ridge for normal autopod patterning. *PNAS* 2010;107(12):5489-5494
 6. Brisson N, Tylzanowski P, Debeer P. Limb skeletal malformations - What the HOX is going on? *European Journal of Medical Genetics* 2012;55(1):1-7
 7. Oberg KC, Feenstra JM, Manske PR, Tonkin MA. *Developmental Biology and Classification of Congenital Anomalies of the Hand and Upper Extremity*. *JHS* 2010;35(12):2066-2076
 8. Zeller R. The temporal dynamics of vertebrate limb development, teratogenesis and evolution. *Current Opinion in Genetics & Development* 2010;20:384-390
 9. Tickle C. Patterning Systems - From One End of the Limb to the Other. *Developmental Cell* 2003;4:449-458
 10. Geetha-Loganathan P, Nimmagadda S, Scaal M. WNT signalling in limb organogenesis. *Organogenesis* 2008;4(2):109-115
 11. Capeheart AA. Proteolytic Cleavage of Versican During Limb Joint Development. *The anatomical record* 2010;293(2):208-214
 12. Zuzarte-Luvs V, Hurler JM. Programmed cell death in the developing limb. *Int J Dev Bio* 2002;46(7):871-876
 13. Kozin SH. Upper-Extremity Congenital Anomalies. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2003;85:1564-1576
 14. Swanson BA. Classification Of Limb Malformations On the Basis Of Embryological Failures. *JACPOC* 1966;6(3):1-29
 15. Laor T, Jaramillo D, Hoffer FA, Kasser JR. MR imaging in congenital lower limb deformities. *Pediatr Radiol* 1996;26:381-387
 16. Bisneto ENF. Congenital deformities of the upper limbs. Part I: Failure of formation. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(5):545-552
 17. Bisneto ENF. Congenital deformities of the upper limbs. Part II: failure of formation and duplications. *Rev Bras Ortop* 2013;48(1):3-10
 18. Morrissy RT, Weinstein SL. *Lovell and Winter's Pediatric Orthopedics*, 6th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
 19. Dormans JP. *Pediatric Orthopaedics and Sports Medicine: The Requisites*. Philadelphia: Mosby
 20. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pihu G. *Diagnostic Imaging of Fetal Abnormalities*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
 21. Bisneto ENF. Congenital deformities of the upper limbs. Part III: Overgrowth; Undergrowth; Streeter and others. *Rev Bras Ortop*. 2013;48(2):121-125
 22. Manske PR, Oberg KC. Classification and developmental biology of congenital anomalies of the hand and upper extremity. *J Bone Joint Surg* 2009;91A(suppl 4):3-18
 23. Flinders University, School of Medicine. Bone dysplasias [διαδίκτυακά]. Διαθέσιμο στη <http://www.flinders.edu.au/medicine/sites/orthopaedics/notebook/disease/dysplasias.cfm> (τελευταία πρόσβαση στις 25/10/2013)
 24. Vanhoenacker FM, Courtens W, Snoeckx A. Clinically Relevant Developmental Dysplasias. In Pope (ed), *Imaging of the Musculoskeletal System*, Vol II. Philadelphia: Saunders, pp.1883-1950
 25. Balassy C, Hormann M. Role of MRI in paediatric musculoskeletal conditions. *European Journal of Radiology* 2008;68:245-258
 26. UW Medicine Department of Radiology. Skeletal Dysplasias [διαδίκτυακά]. Διαθέσιμο στη <http://www.rad.washington.edu/academics/academic-sections/musk/teaching-materials/online-musculoskeletal-radiology-book/skeletal-dysplasias> (τελευταία πρόσβαση στις 25/10/2013)
 27. Vanhoenacker FM, Van Hul W, Gielen J, De Schepper AM. Congenital skeletal abnormalities: an introduction to the radiological semiology. *European Journal of Radiology* 2001;40:168-183.