

11216
1
2 ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD

ARTROGRIPOSIS: ESTUDIO CLINICO
Y GENETICO.

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener la Especialidad en
GENETICA MEDICA
presenta

DRA. MAYRA CELINA GALLEGOS RIVAS



INP

México, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
I.- INTRODUCCION:	1
- Definición	
- Antecedentes Históricos	
- Clasificación y Cuadro Clínico	
- Diagnóstico	
- Diagnóstico Diferencial	
- Objetivo	
II.- MATERIAL Y METODO	3
III.- RESULTADOS	4
IV.- DISCUSION	8
V.- CUADROS	12
VI.- FIGURAS	20
VII.- BIBLIOGRAFIA	26

I.- INTRODUCCION.

La Artrogriposis Múltiple Congénita (AMC), es una enfermedad caracterizada por contracturas no progresivas de dos o más articulaciones y -- que se acompaña de disminución de las masas musculares con una posición -- típica de las extremidades y dismorfias menores.

La enfermedad fué descrita por primera vez desde el siglo pasado por Otto (1), quien la llamó Miodistrofia Congénita. En 1932 Sheldon (2) al -- tratar de explicar la etiopatogenia, denominó a esta entidad Amioplasi -- Congénita que indica que las manifestaciones de la enfermedad son el re -- sultado de la falta de funcionalidad prenatal con la subsecuente disminu -- ción de los movimientos fetales.

A partir de entonces se han descrito muchos casos de AMC, pero no se había sugerido una clasificación hasta 1982 cuando Hall y colaboradores -- (3, 4, 5), estudiaron a 350 pacientes y propusieron 3 grandes grupos con base en los hallazgos clínicos, etiopatogenia y forma de transmisión he -- reditaria. La clasificación que Hall propone es la siguiente:

I.- Amioplasi o AMC Clásica, es la más frecuente, involucra grandes y pequeñas articulaciones y se divide en 3 formas:

- a).- Generalizada que afecta las cuatro extremidades.
- b).- De predominio de extremidades superiores.
- c).- De predominio de extremidades inferiores.

La mayor parte de los casos son esporádicos, no se ha descrito un pa -- trón de herencia.

II.- Artrogriposis Distal que comprende 2 tipos:

a).- A. Distal Tipo 1: se encuentran involucradas las pequeñas arti -- culaciones de manos y pies. Se transmite en forma autosómico dominante.

b).- A. Distal Tipo 2: las alteraciones articulares son las mismas del tipo 1, pero se acompaña de otras anomalías como son talla baja, par--dar hendido, alteraciones oculares, trismus y escoliosis; se clasifica en 5 subtipos.

III.- Artrogriposis Ligada al X recesiva que comprende 3 subtipos:

a).- Tipo 1 o Severa letal: las contracturas articulares ocasionan deformidad importante, los pacientes fallecen en los 3 primeros meses de vida por insuficiencia respiratoria.

b).- Tipo 2 o Moderadamente grave: en este grupo existe gran varia--bilidad en cuanto a la gravedad, posición y las articulaciones involucra--das. Es probable que las portadoras presenten manifestaciones mínimas al nacimiento que pueden pasar desapercibidas.

c).- Tipo 3 o Leve: al nacimiento se encuentran contracturas articu--lares moderadas que mejoran dramáticamente con el tiempo.

d).- Probable Tipo 4: letal con cardiopatía congénita compleja. Sólo se han descrito 5 casos en la literatura (5, 6), y aún no se ha estable--cido si se trata de herencia ligada al X.

El diagnóstico de la AMC es básicamente clínico. Los estudios de rayos X dan alguna información cuando existe alteración en cadera como lu--xación congénita. Otros estudios como la creatinfosfoquinasa (CPK), elec--tromiografía (EMG) y la velocidad de conducción nerviosa ayudan a deter--minar si se trata de algún proceso miopático o neuropático (7, 8, 9), pe--ro pueden mostrar resultados inespecíficos; incluso los estudios histopa--tológicos no son informativos en todos los casos porque no se han encon--trado alteraciones características (7, 10, 11, 12, 13).

Existen múltiples enfermedades que cursan con limitación de las articulaciones entre las cuales se encuentran algunas cromosomopatías como la trisomía 18, trisomía 8 y trisomía 4p, y otros padecimientos con un patrón de herencia mendeliano como la Displasia diatrófica, Condrodisplasia Punctata, Síndrome Oto-palato-digital, Síndrome Pena-Shokeir, Síndrome de Schwartz entre otros. Estos padecimientos deben tomarse en cuenta para el diagnóstico diferencial.

Además el grupo de Artrogriposis Distal puede prestarse a confusión diagnóstica con los siguientes padecimientos: Freeman-Sheldon, Trismus -- pseudocamptodactilia y Braquidactilia-sinfalangismo.

Los objetivos de este estudio fueron describir los diferentes tipos de Artrogriposis de acuerdo a la clasificación de Hall (3, 4, 5), sus manifestaciones clínicas y su frecuencia relativa entre los pacientes que asistieron a la Consulta Externa de Genética en un periodo de 5 años.

II.- MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de AMC de la Consulta Externa de Genética del Instituto Nacional de Pediatría estudiados entre 1984 y 1989.

Para cada paciente se llenó una hoja de datos que incluyó la Historia Clínica con antecedentes familiares y perinatales, un árbol genealógico y la exploración física, y en algunos pacientes los resultados de radiografías y de EMG.

III.- RESULTADOS.

Entre 1984 y 1989 se registraron 46 casos de Artrogriposis en el Servicio de Genética, que se agruparon de acuerdo a la clasificación de Hall y colaboradores (3, 4, 5), como se muestra en el cuadro 1.

Los árboles genealógicos de los pacientes revelaron tres casos con la forma generalizada de AMC y antecedentes familiares positivos. En el primer caso (figura 1), un hermano del caso índice presentó AMC con predominio de extremidades inferiores, los padres eran sanos y probablemente consanguíneos. En la segunda familia (figura 2), dos hermanas con la forma generalizada, hijas de padres sanos, no consanguíneos tenían un primo lejano con el mismo cuadro clínico. En la tercera familia (figura 3), en la rama paterna había el antecedente de pie equino varo bilateral que aparentemente se estaba transmitiendo de una generación a otra, el padre del propósito era sano y no fué posible explorar a la familia.

La edad promedio de los padres se encontró en los límites de la edad reproductiva, y aunque la A. distal tipo 2-E se ha relacionado con edad paterna avanzada, en nuestro único caso los padres eran jóvenes.

Al analizar el orden al nacimiento, como puede verse en la figura 4, el 41.30% de los pacientes eran productos de la primera gestación, y el 30.43% productos de la 2a. gestación.

En relación a los antecedentes perinatales, en ninguno de los casos hubo ingestión de medicamentos, enfermedades infecciosas ni malformaciones del aparato reproductivo de la madre que pudieran estar en relación con la enfermedad. Los datos de inicio e intensidad de los movimientos fetales y de oligohidramnios no fueron confiables por lo que no se analizaron.

La edad gestacional fué normal en todos los casos, sin embargo, como se observa en el cuadro 2, en el 65% el parto fué anormal: el 41% por presentación pélvica, de los cuales más de la mitad se resolvieron por cesárea. En el 20% se realizó cesárea por otra causa como sufrimiento fetal - agudo o falta de progresión del trabajo de parto y 2 pacientes que nacieron por parto sufrieron fracturas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas en extremidades que son lo más relevante en esta enfermedad, fué característica la posición de estas al nacimiento con afección bilateral y simétrica (figura 5); los hombros presentaron alguna alteración principalmente en la forma generalizada --- (cuadro 3), y sólo un caso fué normal; no hubo afección en esta área en la A. distal.

A nivel de los codos, como muestra el cuadro 4, la proporción de la posición en extensión y en flexión fué muy semejante. La alteración fué - constante en la forma generalizada y en la de miembros superiores aunque se observó también en algunos pacientes con las variedades de extremida-- des inferiores y en la distal pero en forma leve.

En el cuadro 5 puede observarse que en el 72% de los casos, las ma-- nos presentaron contracturas típicas que consistieron en flexión de las - muñecas con desviación cubital más frecuente que desviación radial, fle-- xión de las articulaciones metacarpofalángicas, camptodactilia y sindac-- tilla cutánea entre algunos dedos los cuales tenían la forma de huso por hipotrofia muscular de los mismos y de las eminencias tenar e hipotenar - (figura 6). En el 24% se observaron pliegues palmares anormales y 2 casos con la forma generalizada no presentaron alteraciones en las manos ni en los pies, contrariamente a lo esperado.

Las articulaciones de la cadera se encontraron afectadas en todos los tipos de Artrogriposis excepto en la forma de extremidades superiores (cuadro 6); la alteración varió entre luxación congénita de cadera, displasia acetabular o únicamente limitación de los movimientos.

El cuadro 7 muestra las alteraciones en las rodillas principalmente en la forma generalizada y en la A. de extremidades inferiores con igual proporción de la posición en flexión y en extensión (figura 7). Sólo un caso de A. distal presentó afección a este nivel pero en forma leve.

Los pies al igual que las articulaciones de la cadera, presentaron diferentes tipos de anomalías (figura 8). En el cuadro 8 se indica que la alteración más frecuente fué el pie equino varo bilateral. Los pacientes con A. de extremidades superiores no presentaron afección de las articulaciones de los miembros inferiores como era de esperarse.

Un dato constante a nivel de todas las articulaciones afectadas fué hipotrofia muscular con aumento del tejido celular subcutáneo.

En forma variable se encontraron manifestaciones clínicas a nivel de cráneo y cara, como muestra el cuadro 9. Las más frecuentes fueron las alteraciones del paladar, el hemangioma en la línea media de la cara, la retromicrognatia y la asimetría de cráneo y cara. Con menor frecuencia se observó craneosinostosis, parálisis facial y ptosis palpebral. (Figura 9)

En el cuadro 10 se puede observar que más de la mitad de los pacientes (59%) presentó alguna alteración en cuello; la mayoría correspondió a la forma generalizada y sólo un caso de A. distal presentó limitación de los movimientos en esta área.

El 41% de los casos presentó alguna alteración en genitales externos (cuadro 11).

Además de las manifestaciones clínicas características de la AMC, -- algunos pacientes con la forma generalizada tuvieron otro tipo de malformaciones asociadas: 1.- Eventración diafragmática y síndrome de Duane. -- 2.- Comunicación interauricular, secuencia Klippel-Feil y xifoescoliosis torácica. 3.- Microtia-atresia y lipomeningocele. 4.- Escoliosis. 5.- Hipoplasia de sacro y agenesia de coxis y 5.- Hemimelia transversa de antebrazo izquierdo.

Todos los niños tuvieron un crecimiento y desarrollo normal a excepción de la limitación motora que les ocasionaban las contracturas articulares. Sólo el grupo de A. distal tipo 1 presentó retraso psicomotor.

IV.- DISCUSION.

En forma similar a lo descrito en otras series (3, 4, 7, 14), los resultados de este estudio mostraron que el tipo más frecuente de A. es la Múltiple Congénita Clásica. El 89% correspondió a este tipo de A. y -- los restantes (11%) fueron pacientes con A. Distal. Esta proporción es semejante a la descrita en la literatura (3), (cuadro 12).

De la AMC clásica, la forma generalizada se observó en más casos, -- le siguió la de predominio de extremidades inferiores y luego la de superiores. Al comparar estos resultados con la serie de Hall (cuadro 12), se observa similitud en la frecuencia de la A. generalizada, sin embargo hay diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$), cuando se comparan -- las frecuencias de las variedades de extremidades superiores e inferiores. Es posible que esto se deba a que puesto que las limitaciones funcionales en los pacientes con afección de extremidades inferiores son más graves, sean preferencialmente canalizados a una Institución de tercer nivel como es el Instituto Nacional de Pediatría.

En el grupo de A. distal, encontramos un menor número de casos que la serie descrita por Hall, aunque esta distribución puede deberse a la -- gran variabilidad en la expresión clínica, gravedad del cuadro clínico y a la mejoría de las alteraciones que pueden condicionar nuevamente la selección de pacientes que acuden a este centro hospitalario.

La mayoría de los pacientes no tuvo antecedentes familiares de la enfermedad como era de esperarse para la presentación esporádica de la -- AMC clásica, sin embargo se encontraron 2 familias (figura 1 y 2), cada -- una con dos hermanos afectados y padres sanos que puede sugerir un patrón de herencia autosómico recesivo. En la segunda familia (figura 2), la pre

sencia de un primo igualmente afectado, es posible se deba a una coincidencia.

En un tercer caso (figura 3), se observó transmisión de pie equino varo bilateral por rama paterna, aunque el padre era aparentemente normal. Esta familia podría explicarse de dos maneras: la expresión variable y no penetrancia de un gen autosómico dominante, o bien, dos eventos independientes: un caso esporádico de AMC y transmisión autosómico dominante de pie equino varo..

En todos los pacientes se encontró que la edad promedio de los padres estaba dentro de la edad reproductiva y esto sugiere que no hay efecto de la edad de los padres en la enfermedad como lo han sugerido otros autores (3, 15).

Por el contrario, el 41.3%, o sea casi la mitad era producto de la primera gestación, cifra similar a lo observado por Hall, y que da la impresión de ser una frecuencia alta, aunque no podemos compararla con la población que acude al Instituto porque se carece de este dato. Este hallazgo se ha tratado de correlacionar con factores patogénicos que causan constricción in útero (16, 17, 18).

Aunque en esta serie no se encontraron antecedentes prenatales que se han relacionado a la patogenia de la enfermedad como la ingestión de medicamentos, enfermedades virales y malformaciones del aparato reproductivo de la madre, estos datos son poco confiables porque se obtuvieron en forma retrospectiva por interrogatorio a la madre.

Los resultados mostraron que más de la mitad de los pacientes nació por parto distócico sobre todo por presentación pélvica. Esto se debe principalmente a la posición y fijación anormal de las articulaciones de los productos que no permiten un parto normal, y es un antecedente que puede encontrarse en los pacientes con retardo psicomotor ya que este no

forma parte del cuadro clínico de la AMC.

En la mayoría de los casos las contracturas se presentaron en forma bilateral y simétrica. Fué característica la posición de las articulaciones involucradas aunque con variabilidad entre un paciente y otro aún --- cuando se trataba del mismo tipo de AMC. Por ello es importante realizar una exploración física intencionada de cada articulación.

Habitualmente las contracturas a nivel de los codos, manos, rodillas y pies son las que orientan para clasificar el tipo de AMC, aunque pueden presentarse casos atípicos como lo fueron 2 pacientes que no tuvieron --afección ni en las manos ni en los pies. Las formas de A. con algún predom_{in}io pueden mostrar afección leve de otras articulaciones. Esto es más importante cuando se hace diagnóstico diferencial entre una AMC clásica y una A. distal ya que ambas tienen diferente forma de transmisión hereditaria. En estos casos puede ser de utilidad la observación y seguimiento del paciente ya que en la A. distal la afección poco común de otras articulaciones tiene un mejor pronóstico que la AMC clásica.

Además de la afección en extremidades, la AMC suele acompañarse de - otras alteraciones en diferentes áreas como son el hemangioma plano en la línea media de la cara, facies redonda con narinas antevertidas, microg_natía y dificultad para abrir la boca. En esta serie se encontró una fre---cuencia más baja de estas alteraciones de lo que observaron otros autores en cambio hubo dismorfias menores inespecíficas. Encontramos otras mani--festaciones clínicas como la craneosinostosis, parálisis facial, ptosis - palpepalpebral, agenesia de sacro y coxis, escoliosis y la microtia-atresia que pudieran tener la misma explicación patogénica que las contractu--ras articulares. Se ha propuesto que se deben a factores que limitan la -

movilidad en útero del producto y que por un efecto mecánico impiden el desarrollo normal de un órgano o tejido. La variabilidad del embrión o feto.

En dos casos hubo el antecedente de bandas amnióticas que se pueden considerar como un factor patogénico.

En algunos pacientes se realizó EMG, pero en la mayoría los resultados fueron inespecíficos con cambios secundarios a atrofia muscular; sólo 2 casos de AMC generalizada presentaron un patrón neuropático.

En conclusión, la AMC es un padecimiento que afecta fundamentalmente las articulaciones y causa limitaciones importantes. La gravedad es variable de un paciente a otro y puede acompañarse de otros defectos que deben buscarse en forma intencionada. Aunque en su mayoría, los casos son esporádicos, el árbol genealógico puede indicar antecedentes familiares que sugieran una forma de herencia mendeliana. En estos casos es importantete el asesoramiento genético.

V.- CUADROS.

Cuadro 1.- Frecuencia de los tipos de AMC en el Instituto Nacional de Pediatría.

	Femenino	Masculino	TOTAL	%
I.- AMC CLASICA:				
a).- Generalizada	15	10	25	54
b).- Ext. Inferiores	7	7	14	30
c).- Ext. Superiores	1	1	2	5
Subtotal	23	18	41	89
II.- A. DISTAL:				
a).- Tipo 1	0	4	4	9
b).- Tipo 2 E	1	0	1	2
Subtotal	1	4	5	11
TOTAL	24	22	46	100

Cuadro 2.- Alteraciones durante el parto.

	Gravizada.	Ext.Sup.e Inf.	Distal	TOTAL	%
Presentación pélvica	14	3	2	19	41
Fracturas	2	0	0	2	4
Cesárea por otra causa	3	4	2	9	20
NORMALES	6	9	1	16	35

Cuadro 3.- Manifestaciones clínicas en hombros.

	Gravizada.	Ext.Inf.	Ext.Sup.	Distal	TOTAL	%
Rotación anterior	9	0	0	0	9	20
Lím. Movimientos	5	0	1	0	6	13
No especificado	10	1	1	0	12	26
NORMALES	1	13	0	5	19	41

Cuadro 4.- Manifestaciones clínicas en codos.

	Gralizada.	Ext.Inf.	Ext.Sup.	Distal	TOTAL	%
Flexión	11	2	1	3	17	37
Extensión	14	0	1	0	15	33
Normales	0	12	0	2	14	30

Cuadro 5.- Manifestaciones clínicas en manos.

	Gralizada.	Ext.Inf.	Ext.Sup.	Distal	TOTAL	%
Contracturas típicas	23	2	2	5	33	72
Pliegues palmares anormales	8	1	1	1	11	24
Pterigium	0	0	1	1	2	4
Bandas amnióticas	1	0	0	0	1	2

Cuadro 6.- Manifestaciones clínicas en cadera.

	Gralizada.	Ext.Inf.	Ext.Sup.	Distal	TOTAL	%
Luxación congénita	15	13	0	1	29	63
Displasia acetabular	5	1	0	1	7	15
Lim. Movimientos	5	0	0	0	5	11
NORMALES	0	0	2	3	5	11

Cuadro 7.- Manifestaciones clínicas en rodillas.

	Gralizada.	Ext.Inf.	Ext.Sup.	Distal	TOTAL	%
Extensión	14	6	0	1	21	46
Flexión	11	6	0	0	17	37
NORMALES	0	2	2	4	8	17

Cuadro 8.- Manifestaciones clínicas en pies.

	Gralizada.	Ext.Inf.	Ext.Sup.	Distal	TOTAL	%
Equino varo bilateral	11	7	0	4	22	48
Equino varo unilateral	1	2	0	0	3	6
Equino varo reductible	1	0	0	1	2	4
Piano valgo convexo	7	2	0	0	9	20
Talo valgo	3	3	0	0	6	13
NORMALES	2	0	2	0	4	9

Cuadro 9.- Manifestaciones clínicas en cráneo y cara.

	Gralizada	Ext.Sup. e Inf.	Distal	TOTAL	%
Alt. en paladar	9	3	4	16	35
Hemangioma plano	9	2	1	12	26
Retromicrognatia	7	2	2	11	24
Alt. puente nasal	5	2	2	9	20
Epicanto	3	3	3	9	20
Alt. pabellones	4	2	2	8	17
Asimetría de cráneo y cara	4	2	0	6	13
Telecanto	1	1	1	3	7
Filtrum largo	1	0	2	3	7
Craneosinostosis	1	1	0	2	4
Narinas antevertidas	1	1	0	2	4
Parálisis facial	1	1	0	2	4
Boca en carpa	1	1	0	2	4
Ptois palpebral	0	2	0	2	4
Dolicocefalia	1	0	0	1	2
Anoftalmus	1	0	0	1	2

Cuadro 10.- Manifestaciones clínicas en cuello.

	Gravizada.	Ext.Sup. e Inf.	Distal	TOTAL	%
Corto	13	4	0	17	37
Lim. Movimientos	3	1	1	5	11
Pterigium	3	0	0	3	7
Torticolis	1	1	0	2	4
Normales	5	10	4	19	41

Cuadro 11.- Manifestaciones clínicas en genitales.

	Gravizada.	Ext.Sup. e Inf.	Distal	TOTAL	%
Hipoplasia labios mayores o escroto	8	3	0	11	24
Criptorquidia	1	3	1	5	11
Hernia inguinal	2	0	1	3	7
Normales	14	10	3	27	59

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 19 -

Cuadro 12.- Frecuencia de la AMC comparada con la literatura

TIPO DE ARTROGRIPOSIS	HALL ET. AL. 1982	PRESENTE ESTUDIO 1990	
AMC CLASICA:	135	41	
Generalizada	85	25	
Ext. Superiores	33	14	$P < 0.05$
Ext. Inferiores	17	2	

A. DISTAL:	36	5	
Tipo 1	14	4	
Tipo 2-E	14	1	

VI. FIGURAS

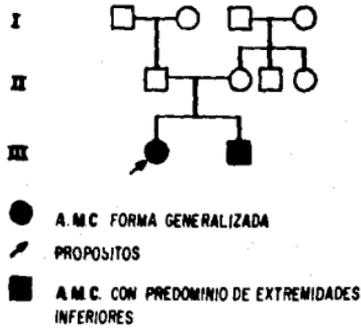


Figura 1.- Arbol genealógico con dos hermanos afectados.

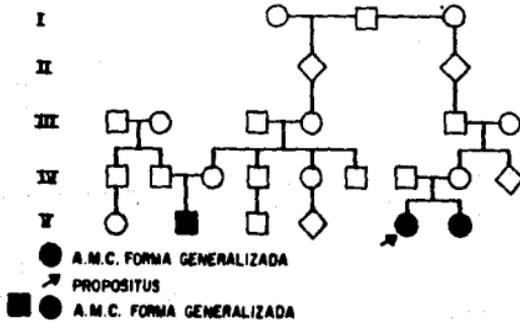


Figura 2.- Arbol genealógico con antecedentes familiares de AMC.

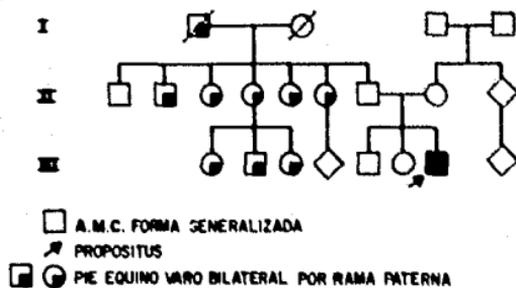


Figura 3.- Arbol genealógico con antecedentes de pie equino varo bilateral por rama paterna.

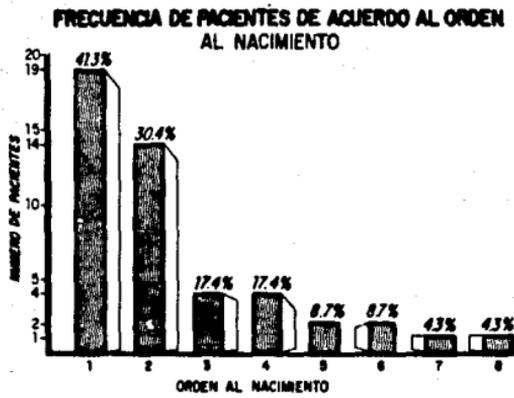


Figura 4.- Frecuencia de pacientes de acuerdo al orden al nacimiento.



FIGURA 5.- Paciente con AMC Generalizada que muestra un hemangioma en la línea media de la cara y posición de -- las extremidades



FIGURA 6.- Camptodactilia en un paciente con AMC



FIGURA 7.- Paciente con AMC de predominio de extremidades inferiores



FIGURA 8.- Pies planos valgus convexos en un paciente con AMC generalizada.



FIGURA 9.- Hermanos de la familia 1
donde puede observarse puente nasal
prominente, asimetría facial y retro
micrognatia.

VII.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Otto A.W.: Monstrorum sexcentorum descriptio anatomica (monstrum Humanum trunco nimis brevi et extremita tibus incuratis). Pathologiccum Vratislaviense (Vratislaviae Museum Anatomica). 572:323. 1841.
- 2.- Sheldon W.: Amyoplasia Congenita. Arch Dis Chil 7: 117-136. 1932.
- 3.- Hall J. G., Reed S.D., Dricoll E.P.: Part I. Amyoplasia: A common, -- sporadic condition with congenital contractures. American Journal of Medical Genetics 15: 571-590. 1983.
- 4.- Hall J.G., Reed S.D., Scott C.I., Rogers J.G. Jones K.L., Camarano A.: Three distinct types of x linked arthrogryposis seen in 6 families. Clinical Genetics 21: 81-97. 1982.
- 5.- Hall J.G. Reed S.D., Greene G.: The Distal Arthrogryposis: Delineation of the New Entities-Review and Nosologis Discussion. American Journal of Medical Genetics 11: 185-239. 1982.
- 6.- Cantú J.A., Hernández J., Ramírez J., Bernal M., Rubio G., Urrusti J. Franco V.S.: Lethal faciocardiomelic dysplasia, a new autosomal recessive disorder. Birth Defects: Original Article Series Vol XI, No. 5, 91-98.
- 7.- Leberthal E., Barnard S.S., Avionoam F., Najenson T., Sandbank U., -- Matoth Y.: Arthrogryposis Multiplex Congenita Twenty three cases in an Arab Kindred. Pediatrics 46: 891-899. 1970.
- 8.- Strehl E., Vanasse M.: EMG and needle muscle biopsy studies in Arthrogryposis Multiplex Congenita. Neuropediatrics 16: 225-227. 1985.
- 9.- Krishna Kalyanaraman. M.D.: Myopathic arthrogryposis with seizures -- and abnormal electroencephalogram. The Journal of Pediatrics 100: 247-250. 1982.
- 10.- Middleton D.S., Stewart D.: Lesions of striated muscle, myodystrophia fetalis deformans. Edinburgh Med J. 41: 421-422. 1934.
- 11.- Herva R., Conradi N.G., Kalimo H., Leisti J., Sourander P.: A syn----

- drome of Multiple Congenital Contractures: neuropathological Analysis on five fetal cases.
American Journal of Medical Genetics 29: 67-76. 1988.
- 12.- Adams R.D., Denny B., Pearson C.: Disease of muscle.
New York: Paul B. Hoeber, Inc. pp 229-235.
- 13.- Howard R.: A case of congenital defect of the muscular system (dys-- trophia muscularia congenita) and its association with congenital -- talipes equinovarus.
Proc SocMed 1: 157-166. 1907.
- 14.- Donna L., Daentl M.D., Bruce O., Berg M.D., Robert B., Layzer M.D.,: A new familial Arthrogryposis without weakness.
Neurology 55-60. 1974.
- 15.- Gericke G.S., Hall J.G., Nelson M.M., Beighton P.H.: Diagnostic con-- siderations in Arthrogryposis syndroms in South Africa.
Clinical Genetics 25: 155-162. 1984.
- 16.- Drachman D., Banker B.: Arthrogryposis Multiple Congenita.
Arch Neurol 5: 89:105. 1961.
- 17.- De Myer W., Baird I.: ,ortality and skeletal malformations from am-- niocentesis and oligohydramnios in rats: cleft palate, clubfoot, mi-- crostomia and adactilia.
Teratology 2: 33-38. 1969.
- 18.- Smith D.W., Grahams: An approach to clinical dysmorphology.
Journal of Pediatrics 91 (4) 690-692. 1977.