

# Arthrogryposis multiplex congenita

Karen Markussen Linnet<sup>1,4</sup>, Thomas Balslev<sup>2,4</sup> & Bjarne Møller-Madsen<sup>3,4</sup>



## STATUSARTIKEL

- 1) Børneafdelingen, Aarhus  
 Universitetshospital  
 2) Børneafdelingen, Regionshospitalet Viborg  
 3) Børneortopædi, Aarhus  
 Universitetshospital  
 4) AMC teamet, Aarhus  
 Universitetshospital

Ugeskr Læger  
 2015;177:V12140712

Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) er ikke en diagnose, men et klinisk fund. AMC er karakteriseret ved medfødte ledstramninger i to eller flere områder på kroppen, altså mere end blot klumpfod eller hofteluk-sation. »Arthron« er græsk og betyder »led«, »gryposis« betyder »kroget« [1-5]. Nedsatte fosterbevæ-gelser er associeret med alle former for arthrogrypose, og årsagerne er multifaktorielle.

Amyoplasi opstår formentligt sporadisk [1], og distal AMC, hvoraf der er beskrevet ti typer, er alle dominant arvelige [3, 6]. Både amyoplasi og distal AMC er undergrupper af AMC. De er hyppige årsager til AMC, hvis den neurologiske funktion i øvrigt er normal [3, 4]. AMC kan skyldes udviklingsanomalier i centralnervesystemet (CNS), perifere nerver (PN), motorisk endeplade, muskler og/eller bindevæv. Der kan også være underliggende metaboliske sygdomme. Endelig kan kromosomdefekter og miljøfaktorer som flerfoldsgraviditeter være genesen. Kend-skab til de forskellige årsager til AMC og de anvendte klassifikationer er essentiel for at kunne stille den rette diagnose [1, 2, 4, 5].

Fosterbevægelserne starter omkring syvende gra-viditetsuge og giver basis for normal vækst og udvik-ling af led og tilstødende væv [7]. Nedsatte fosterbe-vægelser kan medføre ledstivhed og dannelse af pterygium pga. abnorm bindevævsdannelse omkring leddet og dermed påvirket abnorm muskel- og sene-vækst. Muskelmassen kan være reduceret, og histolo-

gisk finder man fibrose og fedtinfiltration mellem fi-brene. AMC er ikke nødvendigvis en progredierende tilstand, men der er hyppigt recidiverende deformite-ter efter korrektion, pga. den periartikulære fibrose og fortykkede ledkapsel [4].

Selv om AMC er et relativt hyppigt klinisk fund, findes der ingen populationsundersøgelser i Danmark af de forskellige former af lidelsen. Formålet med denne artikel at give klinikerer indsigt i klassifika-tion, ætiologi, patogenese, diagnostik og behand-lingsprincipper og samtidig understrege vigtigheden af at etablere en – gerne tidlig – diagnose, da pro-gnose og timing af behandling er afhængig af ætiologi [1, 4, 8].

## EPIDEMIOLOGI

AMC kan knyttes til ca. 400 forskellige kliniske tilstande hos børn. Der er p.t. 155 syndromer regi-streret med en genetisk komponent relateret til arthro-grypose [9]. Prævalensen er 1:3.000-5.000 levende-fødte, med ens kønsratio [1-3, 10]. Ca. 1:200 nyfødte har ledkontrakturer; isoleret klumpfod eller hofteluk-sation ses hos 1:200-500 [2]. Amyoplasi er den hyp-pigste årsag, hvis den neurologiske funktion i øvrigt er normal (1:10.000) (25-30%) [1]. Neurogen AMC, der er relateret til udviklingsanomalier i CNS, er den største gruppe (70-80%) [7].

## KLASSIFIKATION, ÆTIOLOGI OG PATOGENESE

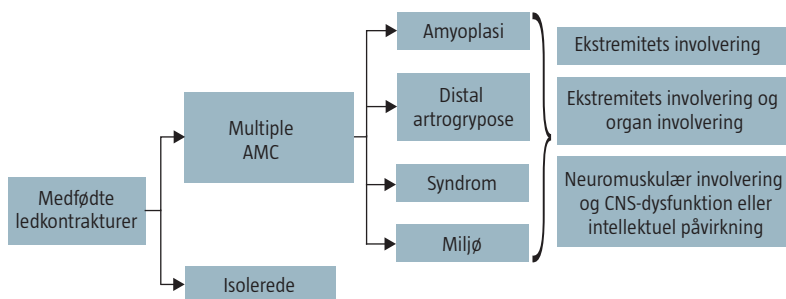
Klassifikation af medfødte ledkontrakturer ses i **Figur 1**. Subklassifikationen af AMC til højre i figuren beskriver organpåvirkningen med henblik på at defi-nere relevante differentialdiagnoser og bedømme, om tilstanden kan være genetisk betinget [1, 2, 4, 5].

### Amyoplasi

Amyoplasi kaldes også »klassisk« AMC [1]. Amyo-plasi, der betyder ingen muskeltvækst, har nogle sær-lige kliniske karakteristika, der er vigtige at kende for at kunne adskille tilstanden fra de øvrige typer AMC (**Figur 2**) [1]. Specielt skal man bemærke manglende bøjefure- og hudimpressioner over påvirkede led som tegn på binding af hud til underliggende knogle, og muskelkraften er nedsat i de lednære muskler. Amyo-plasi kan være associeret med tarmatresi, thorax- og abdominalvægsdefekter samt kardiovaskulære og re-nale anomalier. Herudover kan der ses partiel aqe-

**FIGUR 1**

Klassifikation af medfødte ledkontrakturer og subklassifikation af AMC ifølge [1]. Subklassifika-tionen af AMC ud fra graden af organpåvirkning ses til højre i figuren. Formålet er at definere rele-vante differentialdiagnoser og forsørgte at bedømme, om tilstanden kan være genetisk betinget.



AMC = arthrogryposis multiplex congenita.



FIGUR 2

Amyoplasi Overvej diagnosen, hvis følgende tegn er til stede	Distal arthrogyriose Primære diagnostiske kriterier
Symmetriske medfødte stive kontrakturer	<b>I armene</b>
Intern rotation af skuldre, fikseret ekstension af albuer, pronation af underarm, fleksion af håndled og kamptodaktyli <sup>a</sup>	Ulnar deviation af håndled
Svær equinovarus <sup>c</sup>	Kamptodaktyli <sup>a</sup> eller pseudokamptodaktyli <sup>b</sup> og hyperekstension af håndled
Korte afficerede ekstremiteter (5-10%)	Hypoplastiske eller manglende bøjefurer
Markant nedsat muskelmasse på afficerede ekstremiteter	Overlejlrede fingre
Manglende bøjefure på ekstremiteter, fingre og hænder	
Mild intrauterin vækstretardering	<b>I benene</b>
Hudimpressioner (»smilehuller«) over påvirkede led	Talipes equinovarus <sup>c</sup>
Kvikt barn, interesseret i omgivelserne	Calcaneovalgus
Uafficeret og mobil krop	Vertikal talus
Naevus flammeus over kraniofacial midtlinje	Metatarsal varus
Tynde osteoporotiske røknogler	
Ingen familær disposition til arthrogyriose	
	<i>Der kræves ≥ 2 primære kriterier for at stille diagnosen.</i>
	<i>Hvis en 1.-gradsslægtning opfylder kriterierne, kræves 1.</i>
Hvis få eller ingen af ovenstående er til stede, er amyoplasi usandsynlig	
Amyoplasia (OMIM 108110)	Distal arthrogyriosis (OMIM 108120)

Amyoplasi og distal arthrogyriose.

OMIM = Online Meddelian Inheritance in Man.

a) Medfødt krumning af 4. og 5. finger som følge af skæve ledflader (nedsat passiv ekstension i proksimale interfalangealled).

b) Som ved kamptodaktyli, men med normale ledflader.

c) Klumpfod.

nesi af fingre og tæer. Børn med amyoplasi har oftest normal intelligens og normal sensibilitet [1].

Der er ingen sikre prædisponerende genetiske faktorer eller miljøfaktorer til amyoplasi [1, 11]. Patogenesen kan have basis i påvirket blodcirkulation hos fosteret tidligt i graviditeten (uge 7), hvilket kan medføre hypotension og hypoksi af de motoriske forhornsceller med underudvikling af muskeltvæv, der erstattes af fedt- og bindevæv [1, 11]. Intrauterin infektion med fokal eller variabel læsion af de motoriske forhornsceller anføres også som en mulig årsag [11].

De få autopsidata, der findes, viser umodne forhornsceller, men i et normalt antal [1]. Amyoplasi betegnes derfor som en kompromitteret normal udvikling. Andre muligheder, der kunne være forklaring på amyoplasi, er somatisk mosaicisme i gener, der er relateret til de motoriske forhornsceller, muskulatur eller blodkar [12]. I nyere kasuistiske billeddiagnostiske studier har man påvist, at der er nogen muskeltvækst ved amyoplasi [13].

### Distal arthrogyriose

Ved distal arthrogyriose (DA) rammer ledkontrakturer primært hænder og fødder med begrænset involvering af de proksimale led. Den intellektuelle udvikling er normal, og der findes ingen visceral involvering. De kliniske kriterier ses i Figur 2.

I 1996 reviderede og udvidede *Bamshad et al*

klassifikationen af DA til de ti typer, der er beskrevet i **Tabel 1** [3]. DA1 er den hyppigste, fulgt af DA2 A/B (Freeman-Sheldon-syndrom og Sheldon-Hall-syndrom). De er rangordnet i forhold til, hvor mange kliniske tegn de deler med den ovenstående i tabellen [3, 5]. DA nedarves autosomt dominant med nedsat penetrans og variabel ekspressivitet. Der er normalt ingen underliggende neurologisk eller muskulær sygdom. I nyere fund har man dog påvist flere mutationer i gener, der koder for musklens *fast-twitch*-fibre i det kontraktile apparat ved DA1, DA2 A/B, DA6, DA7 og DA8 [3, 14, 15], og mutationer i ionkanaler, der er relateret til muskelfunktionen i DA5 [16]. En defekt funktion af de kontraktile muskelproteiner påvirker formentligt mobiliteten allerede i fosterlivet ved flere typer [3, 17]. DA9 med mutation i fibrillin-2-genet (*FBN2*) kendes som *congenit contractural arachnodactyly*. Der er mange overlappende symptomer med Marfans syndrom, hvor gendefekten findes i *FBN1*-genet [18]. DA9 er således en primær bindevævslidelse, og den adskiller sig fra de øvrige DA-typer, hvor patogenesen tilsyneladende kan være lokaliseret til musklens kontraktile apparat.

### Syndromer

#### *Neurogen arthrogyriosis multiplex congenita*

Udviklingsdefekter i CNS eller PN med ledsagende AMC kaldes neurogen AMC (**Tabel 2**) [2, 5].

TABEL 1

Klassifikation af distal arthrogypose-syndromer.

Særlige kendetegn	Bamshad-klassifikation	Andre navne	OMIM-nr.
Overlappende finger neonatalt, ulnar deviation	DA1	Digitalar dysmorfisme	108120
Ansigtsskontrakturer, lille snerpet mund	DA2A	Freeman-Sheldons syndrom	193700
<i>Intermediate</i> DA1/2A	DA2B	Sheldon-Halls syndrom	601680
Ganespalte, kort vækst	DA3	Gordons syndrom	114300
Skoliose	DA4	Arthrogypose med skoliose	609128
Ptose, nedsatte øjenbevægelser	DA5	Arthrogypose med okulomotoriske og elektroretinale abnormiteter	108145
Sensorineuralt høretab	DA6	Arthrogypose-lignende hånd anomali og sensorineuralt høretab	108200
Trismus, fingerkontrakturer	DA7	Trismus-pseudokamptodaktyli-syndrom (Hechts syndrom)	158300
Multipel pterygium ( <i>webbing</i> )	DA8	Autosomal dominant multipel pterygium-syndrom	178110
Øredeformiteter, lange fingre	DA9	Beals' syndrom, kongenitte kontrakturer og araknodaktyli	121050
Plantar-fleksionskontrakturer	DA10	Korte calcaneussener	187370

DA = distal arthrogypose; OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man.

Udviklingsanomalier og migrationsdefekter i CNS udgør 70-80% af tilfældene af neurogen AMC [7]. AMC opstår formentlig pga. nedsat kortikospinal aktivering af motorneuroner i rygmærven og deraf nedsatte fosterbevægelser. Samtidig reduceret tonisk inhibition fra kortikospinale nervebaner viser sig oftest som hyperaktive senerereflekser postnalt. Ofte ses der forsinket mental udvikling, hvilket er modsat de typiske fund ved amyoplasie og DA.

Nyfødt med den infantile type af spinal muskelatrofi kan have AMC; X-bundet spinal muskelatrofi bevirker svær AMC [19]. Ved spinal muskelatrofi ses der oftest hypotoni i stedet for kontrakturer [1].

#### *Myogen arthrogyposis multiplex congenita*

Kongenitte defekter i den motoriske endeplade og musklens funktion med ledsagende AMC kaldes myogen AMC.

Neuromuskulære sygdomme er vigtige differentialdiagnoser til amyoplasie og DA. Udtalt muskelsvaghed i fosterlivet kan give nedsat ledbevægelighed med ledsagende kontrakturer og abnorme led [20, 21]. Kongenitte muskeldystrofier, der er forårsaget af mutationer i *LMNA*-, *LAMA*- og *COL6*-gener, eller andre muskeldystrofier, der er relateret til gener, der indgår i glykosylering af alfa-dystroglycan er associeret med AMC [22]. Ledkontrakturerne vil her oftest forværres efter fødslen, pga. progredierende muskelsvaghed, modsat ved amyoplasie, hvor de ikke progredierer.

AMC kan ses ved kongenitte myopatier, hvor det oftest er relateret til mutationer i gener, der koder for nogle typer skelet-muskel-myosin [17], skeletmuskel-*thin filament*-protein [23, 24] og ryanodinreceptor-protein [24].

Ved kongenit dystrofia myotonica ses der ofte AMC, da de patologisk forlængede genetisk kodende regioner (*CTG-triplet repeats*) på kromosom 19 medfører celledoksiske mængder af ribonucleinsyre, der er sygdomsskabende [25].

Hvis en gravid kvinde har myastenia gravis, kan cirkulerende antistoffer mod acetylkolinreceptoren i den motoriske endeplade overføres til det ufødte barn med risiko for udvikling af AMC [26]. Medfødte

#### FAKTABOKS

Arthrogyposis multiplex congenita (AMC) er ikke en diagnose, men et klinisk fund.

AMC karakteriseres af medfødte ledstramninger i to eller flere ekstremiteter.

AMC kan klassificeres afhængig af sandsynlig patogenese: amyoplasie, distal arthrogypose, syndromer og miljømæssige årsager.

Er den neurologiske funktion og den kognitive udvikling normal, er årsagen ofte amyoplasie, distal arthrogypose, en generaliseret bindevævssygdom eller nedsat intrauterin plads.

Mange neuromuskulære sygdomme har ledsagende AMC.

Graden af deformiteter er maksimal ved fødslen hos børn med amyoplasie.

Behandlingsprincipperne ved AMC er udstrækning, skinnbehandling og ortopædkirurgi.

Prognosen afhænger af typen, men patienter med amyoplasie, distal arthrogypose og mange bindevævssygdomme har ikke reduceret livslængde.

autosomt recessivt arvelige mutationer i gener, der er relateret til acetylkolinreceptoren (f.eks. RAPSYN), eller kolinerge receptorer (CHRNA), vil ligeledes medføre nedsatte fosterbevægelser [27]. Føtal akinesi-deformations-sekvens er den dødelige form for kongenit acetylkolinreceptordefekt, og multiple pterygium (*webbing*)-syndromer er relateret til kolinerge receptordefekter. De sidstnævnte har et bredt fænotypisk spektrum fra den prænatalt dødelige type med svær AMC og pterygium til den meget mildere escobartype [3, 27]

#### *Bindevævslidelser, kromosomabnormiteter og metaboliske syndromer*

Visse bindevæv- og skeletlidelser nævnes ofte i gruppen med AMC-syndromer under betegnelsen diastrofisk dysplasi (Tabel 2).

Larsensyndrom er karakteriseret ved betydelige skeletdeformiteter, AMC, klumpfod, spatelformede fingre, ossøse spinale og kraniofaciale anomalier og normal mental udvikling. Årsagen er en autosomal dominant mutation i *FLNB*-genet, der spiller en rolle ved vertebral lagdeling, leddannelse og forbenning af knoglerne [28]. Ved Schwartz-Jampels syndrom ses der skeletanomalier pga. påvirket knogle- og bruskudvikling, generaliseret myotoni, der medfører ledkontrakturer, og et maskelignede ansigtsudtryk [29]. Ved Pena Shokeirs syndrom ses AMC, ansigtsdysmorfier og mental retardering [20].

Andre mere kendte kromosomabnormiteter, der kan give AMC, er trisomi 13, 18 og 21. AMC ses også hyppigt ved Moebius' og Pierre-Robins syndrom [2, 3, 5, 8]. Flere medfødte metaboliske sygdomme kan også manifestere sig intrauterint og medføre AMC (Tabel 2) [5].

#### **Miljørelaterede årsager til arthrogyposis multiplex congenita**

Hvis den vaskulære forsyning til fosteret påvirkes, kan det skade muskler og led samt resultere i nedsat til ingen ledbevægelighed. Direkte eller indirekte fysiske påvirkninger af fosteret og materne sygdomme kan ligeledes medføre AMC (Tabel 2). De kan dermed være selvstændige årsager, men også influere på de øvrige årsager [5, 8, 21]. Der er en markant øget risiko for udvikling af amyoplasi hos den ene af monozygote tvillinger [1]. Om årsagen er nedsat gennemstrømning til motoriske forhornsceller, der således ikke modnes, eller forhold, der er relateret til tvillingetransfusionssyndromet, er ikke klarlagt [1].

#### **PRAKTISK TILGANG TIL DIAGNOSTIK OG BEHANDLING**

Hvis et nyfødt barn med AMC har en normal neurologisk funktion, er årsagen til AMC sandsynligvis amy-



TABEL 2

Patogenese	Ætiologi	Årsager til arthrogypose.
Amyoplasi	Påvirkning af den normale udvikling af nerver og muskler	
	Påvirkede motoriske forhornsceller	
Distal arthrogypose	Type 1-10	
Syndrom		
Neurogent	Neuralrørsdefekt Myelodysplasi Spinal muskeltrofi	
Myogent	Muskeldystrofi Myopati Mitochondriesygdom Dystrophia myotonica Motorisk endeplade-defekt	
Bindevæv	Diastrofisk dysplasi Ehlers-Danlos-syndrom Kongenit kontraktuel araknodaktyli	
Kromosomalt	Trisomi 13, 18, 21	
Metabolisk	Zellwegers syndrom <i>Congenital disorder of glycosylation 1A</i> Glykogenose, type IV, VII Gauchers syndrom	
Miljørelateret	Oligohydramnion Infektion Flerfoldsgraviditet Strukturelle abnormiteter i uterus Alvorlige blødninger i graviditeten Traume Maternel multipel sklerose Maternel diabetes mellitus Hypertermi i 1. trimester	

plasi, DA, en generaliseret bindevævssygdom eller nedsat intrauterin plads. Mange undersøgelser kan overvejes i udredningen af AMC (Figur 3).

Graviditet- og fødselsanamnese, sygdomme hos mater og familiær disposition er særligt vigtige i disse overvejelser. Før et ortopædkirurgisk indgreb anbefales det at tage kliniske billeder og en muskelprøve som dokumentation for muskelstrukturen. Billeddiagnostiske undersøgelser, molekylærgenetik og screening af organfunktion anbefales ligeledes [1, 3-6].

Børn med amyoplasi er den undergruppe, der oftest kræver tidlige og gentagne ortopædkirurgiske interventioner [30]. De har betydelige deformatiteter ved fødslen og responderer positivt på behandling [1, 2, 4, 5] modsat børn med de neurogene og myogene typer, hvor kontrakturerne er progredierende og ofte kræver gentagne indgreb [10]. Behandlingsprincipperne er primært at øge/bevare funktioner og

FIGUR 3

Kliniske billeder. Udredning vejledes fra klinikken. Følgende undersøger skal overvejes ved arthrogryposis multiplex congenita. Alle billeder bringes med tilladelse.



- Røntgenundersøgelser af skelet med fokus på leddislokalisering af hofter og knæ, skoliose og manglende knogler.
- Ved ultralydskanning eller magnetisk resonans-billeddiagnostik (MR) kan man vurdere muskelmasse og ledabnormiteter.
- Ved elektromyografi og nerveledningsundersøgelser i normale og påvirkede områder kan påvises lokaliserede, neuromuskulære lidelser. Muskelfibrillation og nedsat antal motoriske units er tegn på denervering, som ses ved sygdom i spinale motoriske nervebaner, eller aksonal neuropati. Ved amyoplasie er resultatet svært at tolke; der kan ses lette tegn på muskelregeneration.
- MR af hjerne og spinalkanalen anbefales for at udelukke strukturelle abnormiteter.
- Syns- og høretest.
- Molekylærgenetiske undersøgelser som *array*-baseret komparativ genomisk hybridisering og karyotype anbefales ved udviklingsforsinkede børn, og oftest også genetisk test for spinal muskelatrofi. Mere specifikke molekulærgenetiske test må vejledes ud fra klinikken.

- Abnormt respons på repetitiv motor-nerve-stimulationsstest er nyttig til diagnostik af neuromuskulære transmissionsdefekter og skal ledsages af bl.a. acetylkolinreceptor-antistoffer.
- Resultatet af en muskelbiopsi vil afhænge af, hvor den er taget. Den kan være normal, vise fedtbindevæv med muskelfiberdisproportion (formentlig pga. atrofi) og evt. regeneration. Ved amyoplasie kan den være vanskelig at fortolke, men den er aldrig myopatisk (abnorm fordeling af muskelfibertyper med type 1- dominans). Serumkreatinkinasekoncentrationen er altid normal.
- Mitokondrie- og fibroblastundersøgelser.



forebygge yderligere muskelatrofi med en kombination af tidlig mobilisering og fysioterapi, udstrækning, ortosebehandling, når leddet er mobiliseret, bandagering samt kirurgi [4, 5].

### PROGNOSE

Prognosen for AMC afhænger af ætiologien. Ved amyoplasie er der nedsat muskelkraft og bevægelighed i de berørte anatomiske regioner samt forsinket eller ingen gangfunktion [30].

Målet for alle typer AMC er at opnå eller bevare gangfunktion og selvstændig armfunktion trods progredierende muskelsvaghed hos nogle og spasticitet hos andre.

Den kognitive udvikling, syn og hørelse skal følges [1, 4, 5]. Regelmæssig opfølgning ved en børneortopædkirurg, neuropædiater, fysioterapeut, ergoterapeut og bandagist med erfaring i AMC anbefales.

### KONKLUSION

Kendskab til de mange årsager til AMC er essentiel for at stille en korrekt diagnose. Denne artikel forventes at bidrage til dette.

### SUMMARY

Karen Markussen Linnét, Thomas Balslev & Bjarne Møller-Madsen: Arthrogryposis multiplex congenita Ugeskr Læger 2015;177:V12140712

Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) is a sign rather than a diagnosis. It implies contractures in multiple body areas and occurs in 1:3,000-5,000 live births. Primary aetiologies include neuropathic, myopathic, metabolic, end plate and vascular disorder affecting the developing foetus, including limitation of foetal space. Amyoplasia is the most common type of AMC after central nervous system disorders. Knowledge about the classification of AMC is essential to make a correct diagnosis and treatment plans. We recommend follow-up by experienced paediatric orthopaedic surgeons and neurologists.

**KORRESPONDANCE:** Karen Markussen Linnet, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N. E-mail: karelinn@rm.dk

**ANTAGET:** 16. april 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 10. august 2015

**TAKSIGELSE:** Britt Emma Østrup, Wendy Jane Mogensen og Henrik Tingleff takkes for gennemsyn af manuskriptet.

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Hall JG, Aldinger KA, Tanaka KI. Amyoplasia revisited. *Am J Med Genet* 2014; 164A:700-30.
- Hall JG. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop* 1997;6B:159-66.
- Bamshad M, van Heest AE, Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(suppl 4):40-6.
- Ferguson J, Wainwright A. Arthrogryposis. *Child Orthop* 2012;27:171-80.
- Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet* 2014 57:467-72.
- Kimber E, Tajsharghi H, Kroksmark AK et al. Distal arthrogryposis: clinical and genetic findings. *Acta Paediatr* 2012;101:877-87.
- Kalampokas E, Kalampokas T, Sofoudis C et al. Diagnosing arthrogryposis multiplex congenita: a review. *Obstet Gynecol* 2012;2012:264918.
- Gordon N. Arthrogryposis multiplex congenita. *Brain Dev* 1998;20:507-11.
- OMIM – entry search – arthrogryposis. [www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&search=arthrogryposis&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc](http://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&search=arthrogryposis&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc) (8. nov 2014).
- Darin N, Kimber E, Kroksmark AK et al. Multiple congenital contractures: birth prevalence, etiology, and outcome. *J Pediatr* 2002;140:61-7.
- Mennen U, van Heest A, Ezaki MB et al. Arthrogryposis multiplex congenita. *J Hand Surg Br* 2005;30:468-74.
- Lindhurst MJ, Parker VE, Payne F et al. Mosaic overgrowth with fibroadipose hyperplasia is caused by somatic activating mutations in PIK3CA. *Nat Genet* 2012;44:928-33.
- Mercuri E, Manzur A, Main M et al. Is there post-natal muscle growth in amyoplasia? *Neuromuscul Disord* 2009;19:444-5.
- Sung SS, Brassington AM, Grannatt K et al. Mutations in genes encoding fast-twitch contractile proteins cause distal arthrogryposis syndromes. *Am J Hum Genet* 2003;72:681-90.
- Toydemir RM, Rutherford A, Whitby FG et al. Mutations in embryonic myosin heavy chain (MYH3) cause Freeman-Sheldon syndrome and Sheldon-Hall syndrome. *Nat Genet* 2006;38:561-5.
- Coste B, Houge G, Murray MF et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of distal arthrogryposis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:4667-72.
- Tajsharghi H, Kimber E, Kroksmark AK et al. Embryonic myosin heavy-chain mutations cause distal arthrogryposis and developmental myosin myopathy that persists postnatally. *Arch Neurol* 2008;65:1083-90.
- Tuncbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:20.
- Ramsler J, Ahearn ME, Lenski C et al. Rare missense and synonymous variants in UBE1 are associated with X-linked infantile spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2008;82:188-93.
- Klein A, Clement E, Mercuri E et al. Differential diagnosis of congenital muscular dystrophies. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:371-7.
- Wong V. The spectrum of arthrogryposis in 33 chinese children. *Brain Dev* 1997;19:187-96.
- Bonnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:289-311.
- Ochala J. Thin filament proteins mutations associated with skeletal myopathies: defective regulation of muscle contraction. *J Mol Med* 2008;86:1197-204.
- North KN, Wang CH, Clarke N et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:97-116.
- Ranum LP, Cooper TA. RNA-mediated neuromuscular disorders. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:259-77.
- Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003;61:1362-6.
- Vogt J, Harrison BJ, Spearman H et al. Mutation analysis of CHRNA1, CHRNB1, CHRND, and RAPS genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet* 2008; 82:222-7.
- 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;44:89-98.
- Bauche S, Boerio D, Davoine CS et al. Peripheral nerve hyperexcitability with preterminal nerve and neuromuscular junction remodeling is a hallmark of Schwartz-Jampel syndrome. *Neuromuscul Disord* 2013;23:998-1009.
- Kroksmark AK, Kimber E, Jerre R et al. Muscle involvement and motor function in amyoplasia. *Am J Med Genet* 2006;140:1757-67.