

Jolanta Wierzbą¹,
Krzysztof Piotrowski³,
Monika Limanówka²,
Stanisław Zajączek³,
Maria Giżewska⁴

¹Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Klinika Chorób Dzieci PUM w Szczecinie

⁴Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego PUM w Szczecinie

Artrogrypoza: pre- i postnatalne różnicowanie. Przypadek kliniczny zespołu Pena-Shokeir

Athrogryposis: pre- and postnatal differentiation. Clinical course of the Pena-Shokeir syndrome

STRESZCZENIE

Artrogrypoza to grupa objawów, której istotą są wielostawowe przykurcze. Stanowi składową liczną grupę zespołów klasyfikowanych jako między innymi: choroby jednogenowe (autosomalne recesywne, autosomalne dominujące, sprzężone z chromosomem X), aberracje chromosomowe, wady rozwojowe, często związane z czynnikami środowiskowymi. Główną przyczyną jest zmniejszenie ruchów płodu (akinezja płodu) spowodowane czynnikami płodowymi lub matczynymi. Zespół Pena-Shokeir typu I (PSS I) jest rzadką chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się współistnieniem następujących cech: artrogrypozy, dysplazji płuc, makrocefalii, dysmorfii oraz często niskiej masy urodzeniowej. Zespół jest zwykle letalny, do zgonu płodu dochodzi najczęściej wewnątrzłono. Opisany przypadek dotyczy noworodka, u którego prenatalnie w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obniżoną aktywność ruchową oraz deformacje kończyn pod postacią przykurczy śródstawowych, obserwowano również mikro- i retrognatię. Na podstawie powyższych objawów wysunięto podejrzenie PSS I. Pomimo pewnych cech zespołu ujawnionych w okresie płodowym pełne różnicowanie oraz postawienie ostatecznej diagnozy było możliwe dopiero po porodzie. Dziecko urodziło się o czasie z prawidłową masą urodzeniową. U noworodka stwierdzono liczne cechy dymorficzne: mikroftalmię, duże, nisko osadzone małżowiny uszne, gotyckie podniebienie oraz mikro- i retrognatię, nadgarstki ustawione zgięciowo w stawach, nachodzące na siebie palce rąk, stopy piętowe. Nie stwierdzono patologii w zakresie układu nerwowego oraz serca. Od urodzenia obserwowano zaburzenia oddychania, w badaniu scyntygraficznym rozpoznano dysplazję płuc. Pomimo leczenia u dziecka rozwinęło się nadciśnienie płucne, które doprowadziło do zgonu w czwartym miesiącu życia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 4, 352–358

słowa kluczowe: artrogrypoza, przykurcze stawowe, zespół Pena-Shokeir, dysplazja płuc

Adres do korespondencji:
dr n. med. Jolanta Wierzbą
Klinika Pediatrii, Hematologii,
Onkologii i Endokrynologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk,
tel.: (58) 349–28–75
faks: (58) 349–28–48
e-mail: kwierz@gumed.edu.pl

ABSTRACT

Arthrogryposis is a group of symptoms characterized by multiple joint contractures. It is a component of numerous syndromes classified as monogenic disorders (autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked recessive), chromosomal abnormalities, malformations, often caused by environmental agents. The major cause of arthrogryposis is decreased fetal movements (fetal akinesia) due to fetal abnormalities or maternal disorders. Pena-Shokeir syndrome type I (PSS I) is rare autosomal recessive disease, which is characterized by arthrogryposis, pulmonary hypoplasia, macrocephaly, dysmorphic features, and often low birth weight. The syndrome is usually lethal and the fetus usually dies in the womb. We present the case of Pena-Shokeir Syndrome in a neonate. Decreased fetal movements and multiple joint contractures, micro- and retrognathia was observed during prenatal ultrasound examinations — PSS I was suggested in diagnosis. Many features of the syndrome were observed prenatally but differentiation and definitive diagnosis was possible only after birth. The child was born on time with normal birth weight. There were observed multiple dysmorphic features in neonate: microphthalmia, large, low-mounted ears, high palate, micro- and retrognathia, flexed wrists, fingers closed, heel-feet. No pathology in the central nervous system and heart was found. From birth breathing disorders were observed, pulmonary dysplasia was confirmed by scintygraphic examination. Despite the treatment pulmonary hypertension developed and caused the death of the child at age of 4 months.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol. 5, no 4, 352–358

Key words: arthrogryposis, joint contractures, Pena-Shokeir syndrome type I, pulmonary dysplasia

WSTĘP

Artrogrypoza to termin określający niepostępujące liczne przykurcze wewnątrzstawowe stwierdzane u dziecka w momencie urodzenia [1]. Istotą schorzenia jest ograniczenie ruchów płodu obserwowane w ostatnich miesiącach ciąży (podczas wczesnej embriogenezy rozwój stawów jest prawie zawsze prawidłowy), spowodowane nieprawidłowościami w budowie płodu lub czynnikami matczynymi (np. infekcja, leki, uraz, choroby matki). Aktywne ruchy płodu są ograniczone, co przynosi istotne konsekwencje dla rozwoju stawów i tkanki łącznej. Ruch jest konieczny dla normalnego rozwoju stawów i tkanki okołostawowej, brak ruchów płodu powoduje nadmierny rozwój okołostawowej tkanki łącznej. Skutkuje to zgięciem stawu, ograniczeniem jego ruchomości, a w następstwie nasileniem przykurczu stawu [2]. Aki-

nezja płodu może prowadzić do wielowodzia, hipoplazji płuc, mikrognathii oraz skrócenia przewodu pępkowego. Przykurcze wtórne do akinezji płodu są zwykle bardziej nasilone u noworodków, u których diagnozę postawiono we wczesnej ciąży. W większości przypadków artrogrypoza nie jest wywołana czynnikami genetycznymi, jednak w około 30% przypadków taki czynnik udaje się zidentyfikować [3]. Jej częstość szacuje się na 1 na 3000 urodzonych noworodków [4], zwykle dotyczy w równym stopniu obu płci.

W trakcie diagnostyki ważną rolę odgrywa dokładne zebranie wywiadu rodzinnego z uwzględnieniem krewnych drugiego i trzeciego stopnia. Na tło genetyczne artrogrypozy mogą wskazywać nie tylko przykurcze stawowe, ale również nadmierna ruchomość w stawach, wrodzone zwichnięcia stawów (np. stawu biodrowego), stopa końsko-szpo-



Artrogrypoza to termin określający niepostępujące liczne przykurcze wewnątrzstawowe stwierdzane u dziecka w momencie urodzenia

Ciąża bliźniacza również zwiększa ryzyko wystąpienia przykurczów ze względu na ograniczenie ruchomości, a w niektórych przypadkach również perfuzji (zespółu podkradania) u płodów

tawa u innych członków rodziny. Poronienie stwierdzone w wywiadzie również pozostaje nie bez znaczenia. Ważne jest dokładne zebranie informacji o stanie zdrowia matki (takie choroby jak dystrofia miotoniczna, miastenia gravis czy stwardnienie rozsiane są czynnikami ryzyka wystąpienia artrogrypozy u dziecka), przebiegu ciąży — infekcje wrodzone, na przykład różyczka, prowadzą do uszkodzeń centralnego układu nerwowego oraz uszkodzeń nerwów obwodowych. Przedłużające się stany gorączkowe lub hipertermia matczyna (wywołana gorącymi kąpielami lub sauną) mogą prowadzić do nieprawidłowej migracji nerwów. Artrogrypoza może być również wynikiem działania czynników teratogennych, takich jak: prostaglandyny, ergotamina, penicylamina, narkotyki, alkohol, kurara, fenytoina oraz czynników obniżających napięcie mięśniowe (hipernatremii, kwasicy). Opisywano zwiększone ryzyko wystąpienia artrogrypozy po wczesnej amniocentezie oraz biopsji kosmówki. Małowodzie lub przedwczesne wyciekanie płynu owodniowego wtórnie ogranicza ruchomość płodu, istotne jest również występowanie u matki wad rozwojowych macicy (np. macicy dwurożnej, przegrody w macicy). Należy zapytać, czy u matki występują włókniaki oraz czy nie dochodziło w trakcie ciąży do istotnych spadków ciśnienia tętniczego krwi lub hipoksji (zatrucia tlenkiem węgla). Ciąża bliźniacza również zwiększa ryzyko wystąpienia przykurczów ze względu na ograniczenie ruchomości, a w niektórych przypadkach również perfuzji (zespółu podkradania) u płodów [5]. W przypadku stwierdzenia akinezji płodu podczas prenatalnego badania ultrasonograficznego, rutynowo wykonuje się badanie kariotypu płodu w celu wykluczenia trisomii 13, 18, 21 oraz badanie DNA w kierunku zespołu Pradera-Willego (delecji 15q11.2q13).

W badaniu przedmiotowym noworodka oprócz przykurczy często można zauważyć inne odchylenia, takie jak: wzmożone napięcie mięśniowe, niedorozwój niektórych grup

mięśniowych, zwichnięcia dużych stawów (głównie biodrowego), mikrognatię, rozszczep podniebienia i inne wady wrodzone, do diagnostyki których niejednokrotnie konieczne jest wykonanie licznych badań specjalistycznych.

Podstawy molekularne większości czynników genetycznych nie zostały jeszcze określone, opisano jednak kilka przyczynowo związanych z *Arthrogryposis multiplex congenita* [6, 7]:

- letalne zespoły związane z przykurczami (OMIM 253310), (9q34) charakteryzujące się wczesnym obrzękiem płodu i akinezją, zespół Pena-Shokeir (PSS, *Pena-Shokeir syndrome*), *multiple pterygium syndrome* (zespół mnogich płetwistości) i specyficzne zaburzenia neuronów w rdzeniu kręgowym;
- neurogenny typ *arthrogryposis multiplex congenita* (OMIM 208100) (5q35), czyli niepostępująca, nieletalna postać przykurczy stawowych opisana w społecznościach żydowskich i arabskich;
- *arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome* (OMIM 208085) (15q26.1), czyli neurogenna artrogrypoza z dysfunkcją kłębków nerkowych i cholestazą noworodkową spowodowaną hipoplazją przewodów żółciowych oraz niską aktywnością gamma gluyamilo transpeptydazy (GGTP);
- *lethal congenital contracture syndrome* (LCCS) typ 2 (OMIM 607598) (12q13), czyli letalna postać artrogrypozy charakteryzująca się licznymi przykurczami i mikrognatią, wyraźnie rozdętym pęcherzem moczowym, bez obrzęku, płetwistości oraz złamań;
- LCCS typ 3; podobny do LCCS typu 2, różniący się brakiem występowania defektu pęcherza moczowego. Defekt genetyczny prowadzący do tego zespołu został zlokalizowany w chromosomie 19p13. Wykazano, że LCCS 3 wynika z mutacji w genie *PIP5K1C*.

Najczęstszą przyczyną artrogrypozy są nieprawidłowości neurologiczne. Mogą one być wynikiem malformacji lub nieprawidłowej funkcji ośrodkowego (OUN) lub obwodowego układu nerwowego. Do tych zaburzeń zalicza się przepuklinę oponowo-rdzeniową, bezmózgowie, wodogłowie, holoprosencefalię, rdzeniowy zanik mięśni, zespół mózgowo-oczno-twarzowo-szkieletowy, zespół Mardena-Walkera.

Zaburzenia w budowie lub funkcji mięśni są względnie rzadką przyczyną artrogrypozy. Zalicza się do nich wrodzone dystrofie mięśniowe, wrodzone miopatie, wewnątrzmaciczne zapalenia mięśni, choroby mitochondrialne.

Zaburzenia tkanki łącznej skutkujące uszkodzeniem ścięgien, kości, stawów lub tkanki okołostawowej mogą spowodować ograniczenie ruchomości stawu, tym samym ograniczyć ruchy płodu, co wywoła przykurcze stawowe. Jako przykład można wymienić: kościozrost, brak rozwoju stawu, zaburzenia w zgięciach stawów jak w przypadku dysplazji diastroficznej, karłowatości metatropicznej (*metatropic dwarfism*), nadmierne rozluźnienie w stawach wraz z przemieszczeniami (np. zespół Larsena), zaburzone umocowanie tkanek miękkich (jak w zespole płetwistości podkolanowych). W niektórych postaciach dystalnej artrogrypozy ścięgno rozwija się prawidłowo, lecz jego przyczep jest nieprawidłowo umiejscowiony, co powoduje nieprawidłowy ruch w stawie z wtórnie rozwijającym się przykurczem [8].

Ograniczenie przestrzeni wewnątrzmacicznej dla ruchów płodu również może prowadzić do przykurczy w stawach. Dzieje się tak w przypadkach ciąż mnogich, nieprawidłowości w budowie macicy, małowodzia w przebiegu agenezji nerek oraz przedwczesnego odpływania płynu owodniowego.

Wewnątrzmaciczne uszkodzenie naczyń może skutkować utratą funkcji nerwu lub mięśnia, czego skutkiem będzie akinezja płodu i wtórnie rozwijające się przykurcze.

Do takiej sytuacji może dojść w przypadku ostrego krwawienia u matki w trakcie ciąży lub nieudanej próby aborcji.

OPIS PRZYPADKU

Przypadek dotyczy dziewczynki — dziecka młodych, zdrowych, niespokrewnionych rodziców, z ciąży pierwszej. W 14. tygodniu ciąży w rutynowo wykonanym USG stwierdzono poszerzenie fałdu karkowego (NT) do 4 mm oraz obniżoną ruchomość płodu, co zdecydowało o dalszej diagnostyce prenatalnej. Wykonany test potrójny nie wykazał zwiększonego ryzyka trisomii 21, 13, 18. Wykonano badanie kariotypu płodu — który był prawidłowy: 46;XX, wykluczono zespół Pradera-Williego (delecję 15q11.2q13). Ciężarna zdecydowała się kontynuować ciążę, co umożliwiło dalszą obserwację rozwoju płodu. W kolejnym USG w 19. tygodniu ciąży stwierdzono obniżoną aktywność ruchową oraz zgięcia w dużych stawach bez ich deformacji, zgięciowe ułożenie dłoni z prawidłową liczbą zachodzących na siebie palców. Stwierdzono obie stopy w ustawieniu piętowym, w jednej ze stóp dało się zaobserwować cofnięcie palca 2 i 3. Stopień echogeniczności jelit był zmniejszony. Struktura mózgu, jak również rozmiar klatki piersiowej i echogeniczność płuc były prawidłowe, podobnie jak obraz serca i nerek, przepływy wewnątrzsercowe i pępowinowe. Ilość płynu owodniowego była w normie. Kolejne pięć badań ultrasonograficznych wykazało postępującą retrognatię.

Anomalie budowy płodu sugerowały wiele możliwych zespołów przebiegających z artrogrypozą. Zaburzenia w obrębie dłoni i stóp oraz cofnięcie żuchwy sugerowały PSS, jednak ostateczna diagnoza nie mogła być postawiona na podstawie niejednoznacznych badań prenatalnych.

W trakcie trwania ciąży nie obserwowano wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, ani infekcji, nie stwierdzono nieprawidłowych przepływów naczyniowych ani pa-



Najczęstszą przyczyną artrogrypozy są nieprawidłowości neurologiczne



Rycina 1. Dysmorfia twarzy pod postacią małaocza, wysuniętego grzbietu nosa, dużych, nisko osadzonych uszu, mikro- i retrognatii



Rycina 2. Zgięciowe ustawienie nadgarstka, palce w przykurczu

tologii łożyska. Przebieg ciąży był prawidłowy, zakończyła się ona porodem siłami natury w 41 hbd. Masa urodzeniowa wynosiła 3200 g, długość 54 cm, obwód głowy 34 cm. Dziecko urodziło się w zamartwicy. W skali Apgar w 1. minucie: 1 pkt, w 3. minucie: 3 pkt, w 10. minucie: 7 pkt. Noworodka resuscytowano, zastosowano tlenoterapię bierną; podłączono do Infant flow, jednak nadal utrzymywał się wysiłek oddechowy. Noworodka przekazano na Oddział Intensywnej Opieki Neonatologicznej, skąd dziecko zostało przekazane na oddział niemowlęcy celem dalszej diagnostyki. Przy przyjęciu stan noworodka oceniono jako ciężki, dziecko było tlenozależne; umieszczono je w budce tlenowej, AS 140–150/min, miarowa. Tony serca czyste. Nad płucami szmer pęcherzykowy zaostrozony. Brzuch miękki, bez oporów patologicznych. Narządy mięsiste niepowiększone. Dysmorfia twarzy pod postacią wypukłego czoła, małaocza, wysuniętego grzbietu nosa, nisko osadzonych uszu z ubogim rysunkiem symetrycznych małżowin, długiego philtrum, z cienką czerwienią wargową, wysoko ustawionym podniebieniem, mikro- i retrognatją (uniemożliwiająca karmienie doustne). Szyja była krótka, a klatka piersiowa szeroka. Kończyny górne ustawione zgięciowo, poddawały się ruchom biernym w stawach łokciowych, palce utrzymane w przykurczu. Kończyny dolne



Rycina 3. Stopa piętowa z cofnięciem palca 2 i 3

były odwiedzone w stawach biodrowych, kolana w przykurczach, obustronnie stwierdzono stopy piętowe, dodatkowo prawa stopa była wydrążona z cofnięciem palców 2 i 3 (ryc. 1–3).

Badanie ultrasonograficzne noworodka nie wykazało patologii w obrębie mózgowia oraz jamy brzusznej. Pomimo prawidłowego obwodu głowy przy urodzeniu w kolejnych 4 miesiącach życia obserwowano minimalne przyrosty obwodu głowy (0,5 cm na miesiąc).

W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono wady serca ani kardiomiopatii, opisano natomiast cechy nadciśnienia płucnego. Pomimo włączenia leczenia sildenafilem zaburzenia oddechowe utrzymywały się. Wykonano scyntyografię perfuzyjną płuc, która wykazała obszary o niskiej perfuzji — przyczyną takiego obrazu mogła być hipoplazja płuc. Nadciśnienie płucne i związane z nim zaburzenia oddechowe były bezpo-

średnią przyczyną zgonu w 4. miesiącu życia dziecka.

Na podstawie obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie zespołu Pena-Shokeir typu I.

DYSKUSJA

Wielu autorów łączy wszystkie typy artrogrypozy w jedną grupę, co często prowadzi do błędnych wniosków [9, 10]. Zespół Pena-Shokeir nie jest prostą sekwencją akinezji płodu, ale wynikiem złożonych zaburzeń, w których akinezja współistnieje z innymi objawami. Jest dziedzicznym schorzeniem, po raz pierwszy opisanym w 1974 roku przez Pena i Shokeir. Typ I zespołu Pena-Shokeir (PSS I) jest rzadką chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie recesywnie, często mylnie określaną jako sekwencja malformacyjna akinezji płodu (*FADS, fetal akinesia deformation sequence*) przebiegająca bez małowodzia, rzadko z wielowodziem. Zwykle cechuje się licznymi wrodzonymi przykurczami, hipoplazją płuc, często niską masą urodzeniową (poniżej 3 SD). Istotą tego schorzenia jest ograniczenie ruchów płodu obserwowane w ostatnich miesiącach ciąży, któremu często towarzyszy małowodzie oraz niedorozwój tkanki płucnej z zaburzeniami perfuzji. Poza obserwowanym po urodzeniu ograniczeniem ruchów stawów stwierdza się: nieprawidłowy wzrost, mikro- i retrognatia, wysokie podniebienie, nisko osadzone uszy, wysunięty grzbiet kostny nosa z zakrzywionym końcem, telekantus — zwiększona odległość między wewnętrznymi kątami oczu, krótka szyja, deformacje klatki piersiowej, kempodaktylia [11, 12]. Jak dotąd zidentyfikowano 2 geny, które mogą być odpowiedzialne za różnorodne cechy zespołu: *DOC7* zlokalizowany w 4p16.2 i *RAPSN* zlokalizowany w 11p11; być może trzeci z nich znajduje się w 9q34. Wywiad rodzinny dotyczący choroby zwykle odpowiada dziedziczeniu w sposób autosomalny recesywny, często obserwuje się sporadycznie występu-

jące przypadki [13]. Niższa niż ogólna częstość występowania chorób autosomalnych recesywnych sugeruje, że około 15–20% przypadków to heterogenna grupa obu typów zespołu. Pewne cechy zespołu, jak akinezja płodu, anomalie kończyn, mikrognacja mogą być obserwowane już w okresie prenatalnym, jednak ostateczna diagnoza jest możliwa dopiero po porodzie. Zespół Pena-Shokeir jest zespołem letalnym, zwykle do zgonu dochodzi wewnątrzmacicznie, rzadziej po urodzeniu się dziecka. Nieprawidłowości obserwowane u płodu sugerowały jako możliwą diagnozę około tuzina różnych zespołów przebiegających z artrogrypozą. Nieprawidłowości w obrębie dłoni oraz retrognatia zawężyły tę listę możliwych rozpoznań, sugerując PSS I, mimo tego nie było możliwe prenatalne postawienie rozpoznania. Większość innych zespołów przebiegających z artrogrypozą nie przebiega z dysplazją płuc, jednak uwidocznienie hipoplazji tkanki płucnej w badaniu ultrasonograficznym jest niezwykle trudne. Hipoplazję płucną zdiagnozowano po urodzeniu się dziecka. Nieprawidłowa perfuzja naczyń płucnych jest typowa dla I typu PSS, która odróżnia go od typu II. Zwykle bezpośrednią przyczyną zgonu, identycznie jak w opisanym przez autorów przypadku, jest niewydolność oddechowa wtórna do zaburzeń przepływu płucnego.

Akinezja płodu jest rezultatem porażenia mięśni; porażeniu ulega także mięsień przepony. Nieprawidłowa ilość płynu owodniowego często uniemożliwia rozwój płuc, powodując ich hipoplazję [14, 15]. Fenotyp PSS I zawiera przykurcze okołostawowe, atrofię mięśni, przykurcze zgięciowe w stawach międzypaliczkowych jednego lub wielu palców (zwykle jest to 5. palec ręki), rozszczep podniebienia, wady serca — tych cech nie zaobserwowano u opisywanego przez autorów dziecka. W typie II PSS występują małogłowie z towarzyszącą wadą OUN, małooce, zaćma — żadnej z tych



Pewne cechy zespołu, jak akinezja płodu, anomalie kończyn, mikrognacja mogą być obserwowane już w okresie prenatalnym, jednak ostateczna diagnoza jest możliwa dopiero po porodzie

cech nie stwierdzono u pacjentki. Ujemny wywiad rodzinny pod kątem występowania przypadków PSS sugerował dziedziczenie autosomalne recesywne, jak to zwykle ma miejsce w przypadku PSS. Rodzicom dzie-

ka zaproponowano poradnictwo genetyczne. Jak dotąd badanie genetyczne nie było możliwe do wykonania, gdyż istnieje tylko jeden ośrodek na świecie badający odpowiedzialni gen tylko do celów naukowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Taricco L.D., Aoki S.S. Rehabilitation of an adult patient with arthrogryposis multiplex congenita treated with an external fixator. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 88 (5): 431–434.
2. Bamshad M, Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91 (4): 40–46.
3. Alves P.V., Zhao L., Patel P.K., Bolognese A.M. Arthrogryposis: diagnosis and therapeutic planning for patients seeking orthodontic treatment or orthognathic surgery. *J. Craniofac. Surg.* 2007; 18 (4): 838–843.
4. Darin N., Kimber E., Kroksmark A.K., Tulinius M. Multiple congenital contractures: birth prevalence, etiology, and outcome. *J. Pediatr.* 2002; 140 (1): 61–67.
5. Chen H., Blumberg B., Immken L. The Pena-Shokeir syndrome: report of five cases and further delineation of the syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1983; 16 (2): 213–224.
6. Narkis G., Landau D., Manor E., Ofir R., Birk O.S. Genetics of Arthrogryposis: Linkage Analysis Approach. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007; 456: 30–35.
7. Hall J.G. Analysis of Pena-Shokeir phenotype. *Am. J. Genet.* 1986; 25 (1): 99–117.
8. Narkis G., Ofir R., Landau D., Manor E., Volokita M., Hershkowitz R. Lethal contractural syndrome type 3 (LCCS3) is caused by a mutation in PIP5K1C, which encodes PIPKI gamma of the phosphatidylinositol pathway. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81 (3): 530–539.
9. Herva R., Leisti J., Kirkinen P. i wsp. A Lethal Autosomal Recessive Syndrome of Multiple Congenital Contractures. *Am. J. Med. Genet.* 1985; 20: 431–439.
10. Hall J.G. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J. Pediatr. Orthop. B.* 1997; 6 (3): 159–166.
11. Opitz J.M., Wilson G.N., Gillbert-Bornes E. (red.), Analysis of developmental pathology. Potters pathology of the fetus, infant and child. Mosby Elsevier, Philadelphia 2007.
12. Pena S.D.J., Shokeir M.H.K., Syndrome of Cam-podactyly, Multiple ankyloses, Facial anomalies and Pulmonary hypoplasia. A Lethal Condition. *J. Pediatr.* 1974; 85: 373–375.
13. Stevenson R.E., Hall J.G., Human malformation and Related Anomalies. Sec ed. Oxford Univ. Press 2005: 925–933.
14. Piotrowski K., Giżewska M., Wierzba J., Zajączek S. Prenatal suggestion of Pena-Shokeir I Syndrome postnatalny confirmed. *Archives of Perinatal Medicine* 2010; 16 (2): 113–117.
15. Gyr T., Katz M., Altermatt H.J. i wsp. Lethal Pena-Shokeir 1 syndrome in three male siblings. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1992; 251: 149–154.