



# Caracterización ecográfica y anatomo patológica de pacientes con artrogrípesis múltiple congénita. Serie de casos

## Ultrasound and anatomopathological characterization of patients with multiple congenital arthrogryposes. Series of cases.

Diana Katherine Sandoval-Martínez,<sup>1</sup> Luz Ángela Gutiérrez-Sánchez,<sup>2</sup> Mayra Zulay Jaimes-Sanabria<sup>3</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Describir una serie de casos de artrogrípesis múltiple congénita reportados en autopsias perinatales y correlacionarlos con los estudios de ultrasonografía prenatal.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de casos de autopsias practicadas en el Departamento de Patología de un hospital de tercer nivel de atención entre septiembre de 2016 y abril de 2019. Parámetros de estudio: hallazgos anatomo patológicos de artrogrípesis múltiple congénita, de fetos y recién nacidos.

**RESULTADOS:** Se analizaron 8 casos con diagnóstico anatomo patológico de artrogrípesis múltiple congénita, 6 de ellos con PCR positiva para Zika virus. Hallazgos ecográficos prenatales: alteración en la movilidad de las extremidades y en el sistema nervioso central (cuerpo calloso y cerebelo); el estudio anatomo patológico confirmó los hallazgos. Desenlaces perinatales: 7 de 8 casos fallecieron durante la primera hora de vida.

**CONCLUSIONES:** Ante la sospecha o confirmación ecográfica de artrogrípesis múltiple congénita debe descartarse la coexistencia de procesos infecciosos y valorar, por genética clínica, para descartar alteraciones asociadas.

**PALABRAS CLAVE:** Artrogrípesis múltiple congénita; artrogrípesis; cuerpo calloso; cerebelo; infección por virus ZIKA.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To describe a series of cases of multiple congenital arthrogryposes reported in fetal and newborn autopsies, performed in the pathology department of a high complexity hospital, between September 2016 and April 2019.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective descriptive study of a series of cases of autopsies, with anatomopathological findings of multiple congenital arthrogryposes, performed on fetuses and newborns, during the established time lapse.

**RESULTS:** The analysis included 8 cases with an anatomopathological diagnose of multiple congenital arthrogryposes, six of them with PCR positive for ZIKA. Among the ultrasound reports, altered limb movement and abnormal central nervous system development (corpus callosum and cerebellum), were the main findings; which were confirmed by the anatomopathological study. Regarding perinatal results, 7/8 cases died during the first hour of life.

**CONCLUSION:** In case of suspicion or confirmation of multiple congenital arthrogryposes by ultrasound, infectious processes should be ruled out; also, a clinical genetics consult should be sought to exclude associated alterations.

**KEYWORDS:** Multiple Congenital Arthrogryposes; Arthrogryposes; Corpus Callosum; Cerebellum; Zika Virus Infection.

<sup>1</sup> Patóloga, docente en el Departamento de Patología.

<sup>2</sup> Ginecoobstetra con especialidad en Medicina Materno Fetal.

<sup>3</sup> Estudiante del XII nivel de Medicina Hospital Universitario de Santander, Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Recibido: agosto 2019

Aceptado: enero 2020

### Correspondencia

Diana K. Sandoval M  
kt\_sandoval@hotmail.com

Este artículo debe citarse como  
Sandoval-Martínez DK, Gutiérrez-Sánchez LA, Jaimes-Sanabria MZ. Caracterización ecográfica y anatomo patológica de pacientes con artrogrípesis múltiple congénita. Serie de casos. Ginecol Obstet Mex. 2020 abril;88(4):203-211.  
<https://doi.org/10.24245/gom.v88i4.3449>

## ANTECEDENTES

La artrogrípesis múltiple congénita o síndrome de secuencia acinesia-hipocinesia fetal es raro, con incidencia de 1 caso por cada 3000 recién nacidos.<sup>1</sup> A partir del nacimiento se caracteriza por contracturas articulares no progresivas que afectan más de una parte del cuerpo, alteran los movimientos fetales (hipo o acinesia) y predispone a más de 400 trastornos diferentes,<sup>2</sup> con alteraciones congénitas relacionadas.<sup>3</sup>

La disminución o ausencia de movimientos fetales en el útero suele implicar la aparición de anomalías secundarias: polihidramnios, hipoplasia de la musculatura de las extremidades, contracturas articulares, pies en mecedora,<sup>4</sup> hipoplasia pulmonar, disminución de la motilidad intestinal,<sup>5</sup> y criotorquidia.<sup>6</sup> A menudo, los fetos afectados terminan en abortos espontáneos o mortinatos; y los que superviven, son prematuros y fallecen al poco tiempo.<sup>3</sup>

La etiopatogenia de la artrogrípesis múltiple congénita no está muy clara, pero entre las causas se encuentran: trastornos en cualquier punto a lo largo del sistema motor del feto, desde el sistema nervioso central, nervio periférico, unión neuromuscular, músculo esquelético<sup>5</sup> hasta el tejido conectivo.<sup>6</sup> Puede haber otras causas relacionadas con alteración del espacio uterino (útero bícorne, útero septado),<sup>7</sup> daño vascular útero-placentario, miastenia gravis en la madre, diabetes gestacional,<sup>1</sup> infección materna (citomegalovirus,<sup>8</sup> toxoplasmosis, rubéola, varicela, virus Coxsackie y enterovirus),<sup>7</sup> consumo de drogas o medicamentos (cocaína, alcohol, metocarbamol y fenitoína) durante la gestación.<sup>1</sup> El análisis molecular ha revelado mutaciones en diferentes genes que demuestran la heterogeneidad de esta enfermedad.<sup>1,6,7,9</sup>

El objetivo de este estudio fue: describir una serie de casos de artrogrípesis múltiple congénita

reportados en autopsias perinatales y correlacionarlos con los estudios de ultrasonografía prenatal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de casos de autopsias practicadas en el Departamento de Patología de un hospital de tercer nivel de atención en el Nororiente colombiano, entre septiembre de 2016 y abril de 2019.

Variables de las madres: edad al momento de la finalización del embarazo, procedencia (rural, urbana), parto o cesárea, antecedentes maternos, consanguinidad y alteraciones del líquido amniótico.

Variables perinatales: PCR para Zika, semanas de gestación, sexo, peso al nacer, talla, perímetrocefálico, microcefalia, alteraciones craneofaciales y de la columna vertebral, atenuación de los pliegues palmares y plantares; contracturas de hombros, codos, muñeca, dedos (camptodactilia), caderas, rodillas, tobillos; hipoplasia pulmonar, criotorquidia y alteraciones en el sistema nervioso central.

Para la recopilación de la información y la elaboración de la base de datos se utilizó el programa Microsoft Excel® y para la discusión se efectuó una búsqueda de artículos relacionados en las bases de datos PubMed, SciELO, Medline y Google académico.

Puesto que la investigación se efectuó en individuos fallecidos, no se requirió la firma de consentimiento informado.

## RESULTADOS

Se revisaron 1261 autopsias, de las que 613 fueron perinatales; se encontraron 8 casos con hallazgos anatomo-patológicos de artrogrípesis



múltiple congénita (contracturas articulares múltiples en más de una extremidad). Los límites de edad de las madres estuvieron entre 17 y 34 años, con mediana de 23 años. 4 de las 8 procedían del área urbana y 7 de 8 eran multíparas, en 2 de 8 se diagnosticó trastorno hipertensivo del embarazo, 4 de 8 madres tuvieron síntomas compatibles con Zika durante el primer trimestre del embarazo que se caracterizó por: erupción, prurito, fiebre, conjuntivitis, artralgias o mialgias; en 5 casos se documentó polihidramnios. No se registraron: consanguinidad, alteraciones de la anatomía uterina, miastenia, antecedentes de diabetes, tabaquismo, consumo de sustancias psicoactivas y en ningún caso se estableció diagnóstico clínico o histológico de corioamnionitis.

Entre los principales hallazgos ecográficos prenatales solo se encontró que 5 de los 8 casos fueron evaluados por especialistas en Medicina materno fetal (casos 1, 4, 5, 6, 8) todos con alteración en la movilidad de las extremidades, con contracturas articulares y posición anómala. En cuanto a los hallazgos en el sistema nervioso central se documentaron: microcefalia leve en 3 casos (casos 1,5,6), macrocránea en un caso (caso 8), disgenesia de cuerpo calloso en dos casos (casos 6 y 8), hipoplasia de vermis cerebeloso en 4 casos (casos 1,5,6,8), imágenes hiperecogénicas subcorticales y en el ganglio basal en 3 casos (casos 1,5,6), ventriculomegalia en cuatro casos (casos 1,5,6,8). Hallazgos ecográficos adicionales, no relacionados con el sistema nervioso central: restricción del crecimiento intrauterino en 2 casos (casos 4,6), hidrops fetal en 1 caso (caso 4) y polihidramnios en los 5 casos estudiados (casos 1,4,5,6,8).

En el **Cuadro 1** se consignan los principales hallazgos de las variables perinatales analizadas, en los que se encontraron 25.6 y 38.2 semanas de gestación al nacimiento, con relación hombre:mujer de 3:1.5. Se registraron 5 casos de pequeños para la edad gestacional (identificados

abajo del percentil 10) y 4 casos con microcefalia (perímetrocefálico más o menos menor de 2 desviaciones estándar). El caso 5 fue el único con microcefalia severa (perímetrocefálico más o menos menor de 3 desviaciones estándar), y el caso 8 tenía megacráneo (perímetrocefálico mayor al percentil 97). En 6 casos se demostró PCR positiva para Zika. La **Figura 1** muestra el examen externo de los casos descritos; en todos se encontró atenuación de los pliegues palmo-plantares y contracturas con afectación de las 4 extremidades. Las caderas, rodillas, tobillos y hombros fueron las articulaciones más afectadas (**Figura 2**). Las malformaciones congénitas se registraron en 7 de los pacientes: craneofaciales, con alteración en la rotación e implantación baja de los pabellones auriculares, 3 casos con retrognatia y 1 con frenillo labial superior, con diastema gingival. En los órganos internos 7 casos tuvieron hipoplasia pulmonar (**Figura 3A**), otro hidrops fetal (**Figuras 3B y 3C**) y en 4 criotorquidias. (**Figura 3D**) Se reportó escoliosis en 6 casos, datos coincidentes con los hallazgos ecográficos. (**Figuras 3E y 3F**)

La mayor parte de los hallazgos en el sistema nervioso central estaban descritos en la ecografía con posterior confirmación en la evaluación anatopatológica, los más relevantes se ilustran en la **Figura 4**. En 6 casos hubo alteraciones del cuerpo calloso (4 con agenesia y 2 con disgenesia) (**Figuras 4A y 4B**). En todos los casos se registró hipoplasia del vermis cerebeloso (**Figuras 4C y D**), 6 casos con ventriculomegalia (**Figuras 4E, 4F y 4G**). Como hallazgo adicional, sin sospecha ecográfica, en 7 de 8 casos se observó alteración del patrón de giros encefálicos, con lisencefalia (**Figuras 4H y I**).

Las hiperdensidades subcorticales y en el ganglio basal observadas ecográficamente (**Figuras 5A y 5B**) correspondieron, macroscópicamente, a lesiones puntiformes amarillentas (**Figura 5C**) que en la histología coincidieron con calcificaciones

**Cuadro 1.** Características perinatales de los ocho casos con artrrofisis múltiple congénita

Variables perinatales	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
PCR positivo para Zika	TF	CU	No realizado	CU	CU, TF, TP	negativo	LA, CU	CU
Semanas de embarazo	37	34 3/7	37	25 6/7	38 2/7	37 4/7	29	26 5/7
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Alteraciones de la columna vertebral	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
Contractura en rotación interna de los hombros	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Ausente	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
Contractura en los codos	Extensión bilateral	Extensión bilateral	Extensión bilateral	Flexión bilateral	Extensión bilateral	Extensión bilateral	Extensión D, flexión I	Extensión bilateral
Contractura en flexión de las muñecas y los dedos	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Ausente	Bilateral	Bilateral	Ausente	Bilateral
Contractura con aducción del pulgar	Ausente	Bilateral	Bilateral	Unilateral I	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
Campiodactilia	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Ausente	Bilateral	Ausente	Ausente	Ausente
Contractura de las caderas	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
Contractura de las rodillas	Flexión I, subluxación en extensión D	Flexión d, subluxación en extensión en I	Flexión d, extensión I, extensión I	Subluxación en extensión externa I, interna D	Flexión bilateral	Flexión bilateral	Flexión bilateral	Flexión bilateral
Contractura de los tobillos	Rotación externa derecha	Rotación externa bilateral	Pie equino varo D, rotación externa I	Pie equino varo bilateral	Pie equino varo D	Pie equino varo bilateral	Rotación externa D	Pie equino varo bilateral
Ventriculomegalia	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Alteración del cuerpo calloso	Disgenesia	Agenesia	Ninguna	Ninguna	Disgenesia	Agenesia	Agenesia	Agenesia
Calcificaciones encefálicas	Gangliobasales	Corticales, perianuedetales, gangliobasales	Gangliobasales	Ninguna	Gangliobasales	Gangliobasales y subependimarias	Corticales, gangliobasales	Presentes de modo difuso
Lisencéfalia	Temporal y frontal	Global	Temporal y occipital	Adecuado patrón giros	Temporal y occipital	Global	Global	Global

TF: tejido encefálico fetal; CU: cordón umbilical; TP: tejido placentario; LA: líquido amniótico; D: derecho; I: izquierdo.



**Figura 1.** Hallazgos en el examen externo de los casos evaluados.

**A.** Caso 1. Masculino, 37 semanas; **B.** Caso 2. Masculino, 34 3/7 semanas; **C.** Caso 3. Femenino, 37 semanas; **D.** Caso 4. Masculino, 25 6/7 Semanas; **E.** Caso 5. Masculino, 38 2/7 semanas; **F.** Caso 6. Masculino, 37 4/7 semanas; **G.** Caso 7. Masculino, 29 semanas; **H.** Caso 8. Femenino, 26 5/7 semanas. En todos los casos se reconocen múltiples anquilosis de codos, rodillas, caderas y tobillos; pies de rockerbottom (pie en mecedora) y talipes equinovarus.

encefálicas (**Figura 5D**), manguitos perivasculares (**Figura 5E**) y reactividad glial en la región subependimaria (**Figura 5F**). Se identificó un caso de toxoplasmosis congénita asociado con infección por Zika (caso 8).

Por lo que se refiere a los desenlaces perinatales, un caso fue mortinato y los 7 restantes fallecieron en el transcurso de la primera hora de vida.

## DISCUSIÓN

El mecanismo patológico de las contracturas articulares congénitas implica la ausencia de movimientos fetales alrededor de la octava semana de gestación. La aquinesia disminuye la distensibilidad articular, con anomalías en la posición de las extremidades y contracturas<sup>10</sup> que afectan, principalmente, al hombro, codo, mano,



**Figura 2.** Hallazgos ultrasonográficos en 2D-3D de los casos evaluados.

Las imágenes muestran los hallazgos ultrasonográficos en 2D observándose en la **letra A**. Posición anómala de la rodilla (\*) y pie equino varo (flecha), caso 1. La **letra B** muestra contractura en la flexión de la muñeca y de los dedos de la mano del caso 8.

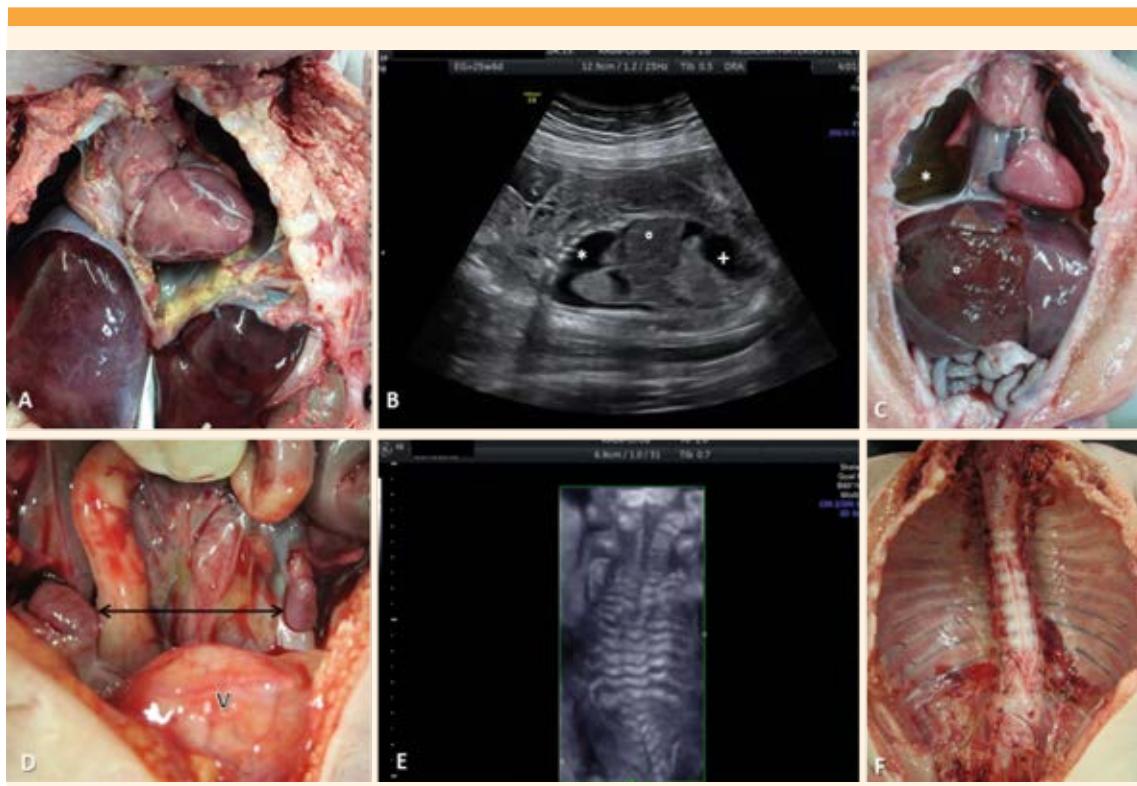
Las imágenes restantes corresponden a ecografías en 3D, **letra C** (caso 1), **letra D** (caso 5), **letra E** (caso 8), observándose malposición articular en los miembros superiores (codos, muñecas y dedos), caderas y miembros inferiores con contracturas evidentes a nivel en las rodillas y tobillos, con deformidades en los pies.

muñeca, cadera, rodilla y pie,<sup>2</sup> con disminución de los pliegues en las zonas de flexión y de las regiones palmo-plantares.<sup>11</sup> Se reportó la afectación de las 4 extremidades en 50 a 60% de los casos. Hubo reportes ocasionales de escoliosis y anomalías cardíacas.<sup>2</sup> En esta investigación todos los casos tenían afectación en las 4 extremidades y en 6 de los 8 se reportó escoliosis. **Cuadro 1**

El 80% de los casos de artrogrirosis múltiple congénita tuvieron malformaciones congénitas

asociadas con el sistema nervioso central:<sup>2</sup> microcefalia,<sup>12</sup> alteración en la migración neuronal, atrofia cerebral, holoprosencefalía, degeneración del conducto piramidal, atrofia cerebelosa<sup>2</sup> y disminución celular en el asta anterior de la médula espinal.<sup>11</sup>

Los procesos infecciosos también se han relacionado con la manifestación de esta enfermedad: citomegalovirus,<sup>8</sup> toxoplasmosis, rubéola, varicela, virus Coxsackie y enterovirus.<sup>7</sup> A partir de



**Figura 3.** Hallazgos anatómopatológicos y ecográficos de los órganos internos.

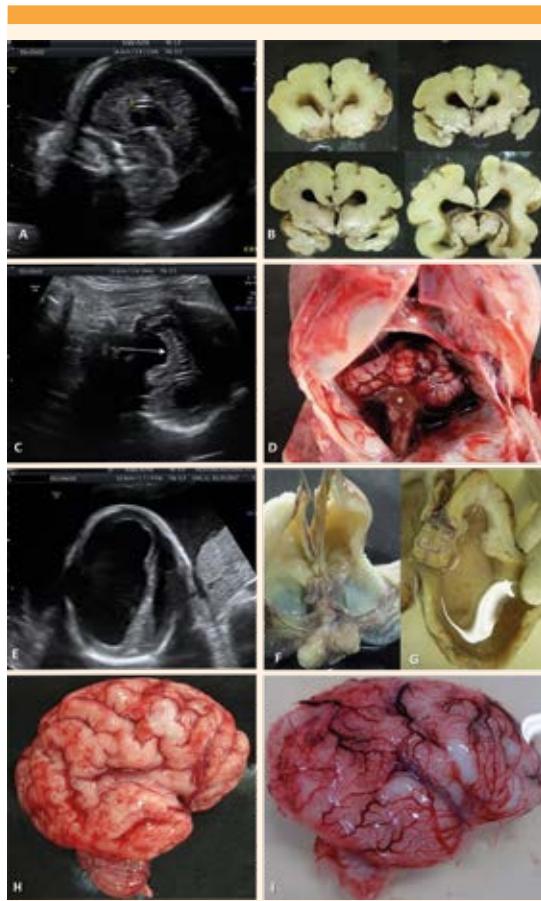
En la **letra A** se observa hipoplasia pulmonar, caso 3 (37 semanas). En la **letra B** la imagen de ecografía y la **letra C** el hallazgo anatómopatológico de hidropesía fetal, observada en el caso 4 con evidencia de derrame pleural bilateral (\*), ascitis (+) y hepatomegalia (°). En la **letra D** se observa criptorquidia del caso 6 (37 semanas), con los testículos en la cavidad abdominal (señalados con flecha) por encima de la vejiga (V). En las **letras E y F** se muestran la ecografía y el hallazgo anatómopatológico del caso 1, con evidencia de escoliosis dorsolumbar.

la epidemia de Zika se relaciona más el aumento de los hallazgos clínicos con el síndrome congénito producido por este virus, lesión explicada por la pérdida de células motoras espinales<sup>13,14</sup> y por trastornos vasculares implicados con este proceso infeccioso.<sup>15</sup> Estos datos concuerdan con los hallazgos de esta investigación en la que se confirmó la infección por este virus en 6 de los 8 casos.

Lo común es que la artrogrípisis se diagnostique después del nacimiento.<sup>16</sup> Un estudio canadiense reportó que en 73.8% de los casos el diagnóstico se omitió antes del nacimiento.<sup>17</sup> Los estudios del

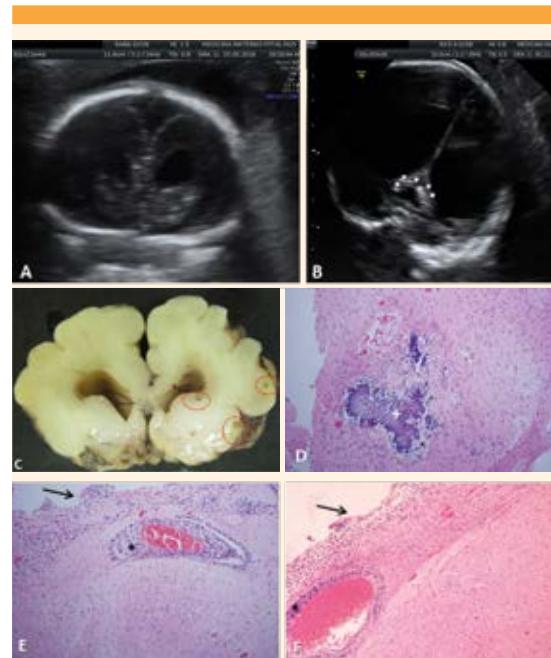
Reino Unido reportan que 66.7% de los casos se diagnostican alrededor de las 21 semanas de gestación.<sup>18</sup> En este estudio, los 5 casos evaluados por los especialistas en Medicina Materno Fetal se diagnosticaron antes del nacimiento, entre el segundo y tercer trimestre mediante ecografía en tiempo real: contracturas, mal posición de las articulaciones, disminución de los movimientos fetales y alteraciones encefálicas, sobre todo del cuerpo calloso y el cerebelo.

Este estudio describe las características de los pacientes que resultaron con artrogrípisis múltiple congénita durante un lapso que coincidió



**Figura 4.** Hallazgos ecográficos y anatómopatológicos en el sistema nervioso central.

1. Disgenesia del cuerpo calloso: **letra A** Caso 1. Ecografía de la semana 23.5 en la que se reconoce longitud del cuerpo calloso de 18.6 cm IC95%; **letra B** Caso 1. Cortes seriados coronales del encéfalo en la semana 37 en la que se observa adelgazamiento caudal y progresivo del cuerpo calloso.
2. Hipoplasia del vermis cerebeloso: **letra C** Ecografía del caso 5, semana 30, la flecha señala hipoplasia del vermis cerebeloso; **letra D** Aspecto in situ del cerebelo, con hipoplasia del vermis, el (\*) señala el IV ventrículo.
3. Ventriculomegalia: **letra E** Hallazgos de la ecografía del caso 8 en la semana 26, con marcada dilatación del ventrículo lateral del lado izquierdo (ventriculomegalia asimétrica); **letra F** Caso 2 con 34 semanas con ventriculomegalia bilateral y atrofia cortical asociada; **letra G** Caso 6, a las 6-37 semanas y ventriculomegalia bilateral.
4. Alteración del patrón de giros-paquiwigria **letra H** Aspecto macroscópico del encéfalo caso 1 con 37 semanas con giros gruesos y disminución del tamaño del lóbulo temporal (+); **letra I** encéfalo en la semana 30. Caso 5 con atenuación marcada del patrón de giros engrosados y casi inexistentes.



**Figura 5.** Hallazgos en el sistema nervioso central.

**Letra A.** Hiperdensidades a nivel talámico, caso 1 semana 26; **letra B.** Hiperdensidades en cerebro, caso 6, semana 32; **letra C.** Aspecto macroscópico de corte coronal en el que se reconocen (en los círculos rojos) lesiones amarillentas concordantes con hiperecogenicidades ecográficas, caso 1; **letra D.** Histología de las calcificaciones (+) corticales en cortes del encéfalo, caso 7 teñidos con hematoxilina eosina (foto 20x); **letra E.** Corte de la región periventricular en la que se observan manguitos perivasculares (\*), la flecha señala reactividad glial subependimaria, caso 5, tinción con hematoxilina eosina (foto 20x); **letra F.** Se observan manguitos perivasculares (\*), la flecha señala reactividad glial subependimaria, caso 1, tinción con hematoxilina eosina (foto 20x).

con la alerta por las embarazadas, con sospecha de infección por virus Zika. En algunas de esas pacientes se documentaron alteraciones ecográficas y neurosonográficas in útero y en el recién nacido, además de hallazgos de anomalías en el sistema nervioso central.<sup>19</sup>

## CONCLUSIÓN

Antes de la epidemia de virus Zika en Santander, Colombia, solo se habían reportado dos casos de



artoartrisis (2013-2016): uno cada dos años. A comienzos de 2016 se identificó el incremento de casos de arthrogrisis múltiple congénita, asociados con anomalías en el sistema nervioso central. En esta investigación se encontró hipoplásia cerebelosa, calcificaciones encefálicas, alteraciones del cuerpo calloso y ventriculomegalia, características descritas como frecuentes en los casos de síndrome de Zika congénito, que se diagnosticó en 6 de los 8 casos, uno de ellos con asociación adicional de infección por toxoplasmosis. Por lo anterior se considera que cuando se trate de arthrogrisis múltiple congénita deben descartarse los procesos infecciosos y efectuar una valoración por genética clínica para eliminar que se trate de alteraciones asociadas.

### Agradecimientos

Al personal médico de los departamentos de Patología y Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander.

### REFERENCIAS

1. Hall JG, et al. Genetics and Classifications. *J Pediatr Orthop* 2017; 37 (Suppl1): S4-S8. doi: 10.1097/BPO.0000000000000997.
2. Lakhani S, et al. Identification of a novel CNTNAP1 mutation causing arthrogrisis multiplex congenita with cerebral and cerebellar atrophy. *Eur J Med Genet* 2017; 60 (5): 245-49. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.02.006.
3. Bonnin E, et al. Biallelic mutations in nucleoporin NUP88 cause lethal fetal akinesia deformation sequence. *PLoS Genet* 2018; 14 (12): e1007845. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007845.
4. Wilbe M, et al. MuSK: a new target for lethal fetal akinesia deformation sequence (FADS). *J Med Genet* 2015; 52 (3): 195-202. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102730.
5. Winters L, et al. Massive parallel sequencing identifies RAPSN and PDHA1 mutations causing fetal akinesia deformation sequence. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21 (5): 745-53. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.04.641.
6. Binkiewicz-Glińska A, et al. Arthrogrisis multiplex congenital multidisciplinary care including own experience. *Dev Period Med* 2016; 20 (3): 191-96. PMID: 27941188.
7. Kowalczyk B, et al. Arthrogrisis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci* 2016; 12 (1): 10-24. doi: 10.5114/aoms.2016.57578.
8. Feingold-Zadok M, et al. Mutations in the NEB gene cause fetal akinesia-arthrogrisis multiplex congenita. *Prenat Diagn* 2017; 37 (2): 144-50. doi: 10.1002/pd.4977.
9. Xue S, et al. Loss-of-function mutations in LGI4, a secreted ligand involved in Schwann cell myelination, are responsible for arthrogrisis multiplex congenita. *Am J Hum Genet* 2017; 100 (4): 659-65. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.02.006.
10. Witters I, et al. Fetal akinesia deformation sequence: a study of 30 consecutive in utero diagnoses. *Am J Med Genet* 2002; 113 (1): 23-28. doi: 10.1002/ajmg.10698.
11. Ayadi K, et al. L' arthrogrypose : manifestations Clinique's et prise en charge. *Arch Pediatr* 2015; 22 (8): 830-39. doi: 10.1016/j.arcped.2015.05.014.
12. Laugel V, et al. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome: three additional cases with CSB mutations, new diagnostic criteria and an approach to investigation. *J Med Genet* 2008; 45 (9): 564-571. doi: 10.1136/jmg.2007.057141.
13. Chimelli L, et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol* 2017; 133 (6): 983-99. doi: 10.1007/s00401-017-1699-5.
14. Aragao MFVV, et al. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika Syndrome with and without Arthrogrisis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38 (5): 1045-53. doi: 10.3174/ajnr.A5125.
15. Van der Linden V, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogrisis: retrospective case series study. *BMJ* 2016; 354: i3899. doi: 10.1136/bmj.i3899.
16. Trindade JA, et al. Speech-language pathology aspects in a pediatric case of head and neck arthrogrisis. *CoDAS* 2018; 30 (2): e20170181. doi:10.1590/2317-782/20182017181.
17. Filges I, et al. Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia – proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenat Diagn* 2013; 33 (1): 61-74. doi: 10.1002/pd.4011.
18. Navti OB, et al. Review of perinatal management of arthrogrisis at a large UK teaching hospital serving a multiethnic population. *Prenat Diagn* 2010; 30 (1): 49-56. doi: 10.1002/pd.2411.
19. Zare Mehrjardi M, et al. Neuroimaging findings of Zika virus infection: a review article. *Jpn J Radiol* 2016; 34 (12): 765-70. doi:10.1007/s11604-016-0588-5.