

# Probleme met Betrekking tot Genetiese Voorligting vir Arthrogryposis Multiplex Congenita

G. S. GERICKE, A. E. RETIEF, W. A. VAN NIEKERK

## SUMMARY

Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) is a rare condition, which presents various problems to the genetic counsellor. Two cases are described and the possible modes of inheritance are discussed. A review of the literature in this respect favours an autosomal recessive inheritance which is, however, not applicable to all cases.

*S. Afr. Med. J.*, 49, 573 (1975).

Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) is 'n seldsame kongenitale sindroom gekenmerk deur veelvuldige blywende fleksiedeformiteite wat nie te wyte is aan spier- of tendon-kontrakture nie. Die aantasting is simmetries en betrek gewoonlik twee of meer groot gewigte aan elke kant. Die letsels kan 'n primêre spier- of neurale etiologie vertoon.<sup>1</sup>

Ter illustrasie van die probleme wat die genetikus ondervind om voorligting te verskaf wil ons 2 gevalle noem wat by Tygerberg-hospitaal gesien is.

## PASIËNTE

### Geval 1

Die pasiënt is 'n Blanke vroulike baba wat deur middel van 'n keisersnit as 'n stuitligging verlos is na verlengde kraam met sekondêre uteriene wanfunksie. Die moeder het eers teen die einde van swangerskap vir voorgeboortersorg by haar huisarts aangemeld. Sy beweer dat sy gesond was en geen probleme ondervind het tydens haar swangerskap nie. Dit was haar sesde swangerskap en sy het geen miskrame gehad nie. Die ouers het 4 ander gesonde kinders, asook 'n 15-jarige outistiese seun in 'n inrigting. Daar was geen familiegeskiedenis van belang nie. Die vader was 42 en die moeder 39 jaar oud ten tye van die geboorte.

Die baba het 2 600 g geweeg en is 4 dae na geboorte tot die Pediatrie-departement toegelaat. Die baba was

**Genetika-afdeling, Departement van Verloskunde en Ginekologie, Universiteit van Stellenbosch en Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP**

G. S. GERICKE, M.B. CH.B.

A. E. RETIEF, PH.D.

W. A. VAN NIEKERK, M.B. CH.B., M.D., F.R.C.O.G., F.C.O.G. (S.A.)

voltyds en die kopomtrek, lengte en gewig was binne die 25ste persentiel. Met ondersoek was die baba hipotonies en het geen van die volgende refleksse getoon nie: Moro-, toniese, nek-, abdominale en grypreleks. Die suigrefleks was swak en die baba moes buisvoeding ontvang. 'n Eienaardige sagte huil was teenwoordig. Die gesiggie het asimmetries voorgekom en die mandibel was buite verhouding klein (Afb. 1). Die baba het 'n hoë verhemelte gehad. 'n Nevus flammeus is op die neuspunt en oor die regter pariëtale area gesien. Die hartklanke was normaal en beide longe het goed belug. Die buikspiere was baie dun en die buik was opgeset (Afb. 2). Geen inguinale breuke is gevind nie. Die genitalieë het normaal vroulik voorgekom.



Afb. 1. Mikrognatie en abnormale ore.





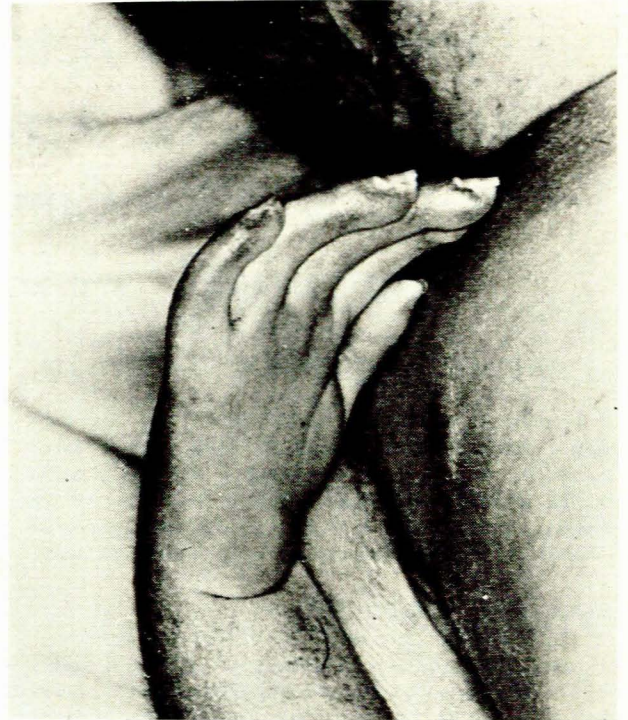
Afb. 2. Veelvuldige fleksiekontrakture, defektiewe buikspiere en abnormale hande.

Die volgende fleksiedeformiteit was aanwesig: regter-elmoog  $90^\circ$ , en linker-elmoog  $35^\circ$ , regterpolsgewrig  $90^\circ$ . Die linkerpolsgewrig was net effe styf. Die hande het smal en displasies voorgekom en geen dermatoglyfpatrone was teenwoordig nie (Afb. 3). Ondersoek van die onderste ledemate het beperkte ekstensie, rotasie en abduksie van beide heupe met  $60^\circ$  fleksiedeformiteit getoon. Die knieë het aan beide kante  $60^\circ$  fleksiedeformiteit getoon en die regtervoet het 'n talipes equinovarus afwyking gehad. Die linkervoet was normaal. Geen verdere kliniese afwykings is bemerk nie.

Met elektromiografie is volledige denervering van die groot spiere van al vier ledemate gevind. Daar kon nie tussen 'n proksimale of perifere letsel onderskei word nie. 'n Buikspier-biopsie het totale verplasing van skeletspiere deur fibreuse vetweefsel aangetoon. Die monster was nie geskik vir elektronmikroskopie nie. 'n Chromosomale analise met fluoressensie en Giemsa-bandtegnieke het 'n normaal vroulike komplement aangetoon (46,XX). Alle verdere spesiale ondersoeke was normaal. Die beeld kan inpas met die neurale tipe AMC.

## Geval 2

Dié pasiënt is as pasgebore Blanke manlike baba tot die Pediatrie-departement toegelaat na 'n ongekompliseerde skedelverlossing elders. Die swangerskapsgeskiedenis was



Afb. 3. Naby-opname van die abnormale hande.



Afb. 4. Asimetriese gesigsvoorkoms en mikrognatie.



normaal. Die moeder het penisillien vir 'n faringitis ontvang toe sy 3 weke swanger was. Die ouerpaar het ook 'n 8-jarige seun wat normaal is. Daar was geen familiegeskiedenis van afwykings nie en beide ouers is in hul vroeë dertigerjare.

Met ondersoek is 'n voltydse baba gesien wat gering edemateus en sianoties vertoon het. Die geboortegewig was 2 800 g. Die fontanelle was wyd oop en frakture van die regterfemur en linkerhumerus was teenwoordig. Die baba was hipotonies, en normale neonatale reflekse was afwesig. Die suigrefleks was teenwoordig, hoewel swak. 'n Oormaat hare het oor die lyf voorgekom. Die gesiggie het asimmetries voorgekom met 'n uitgesproke mikrognatie. 'n Nevus flammeus was teenwoordig op die regter boonste ooglid (Afb. 4). Die hart en longe was klinies normaal, maar die buik was opgeset en die buikspiere was baie swak ontwikkel. Die penis was klein, die skrotum was hipoplasties en beide testes was onvolledig afgedaal.

Die hande het smal en klein gelyk met geen dermatoglyefpatrone nie. Die mediale 2 vingers van die linkerhand was geabduseer en in 'n onbeweeglike posisie geflekseer. Die groot gewrigte aan beide kante het almal mindere of meerdere fleksiedeformiteite getoon. Die baba het bilaterale klompvoete gehad. Geen verdere kliniese afwykings is gevind nie. Die baba is kort na opname oorlede.

Alle ondersoek was normaal buiten 'n lae totale serumproteïenvlak (4,6 g/100 ml) ten opsigte van beide die albumien- en globulienfraksies. Die frakture is bevestig met X-straalfoto's. 'n Chromosomale analise met behulp van fluoressensie- en Giemsa-bandtegnieke het 'n normale 46,XY komplement aangetoon.

Die nadoodse ondersoek het longedeem en fokale atelektase aangetoon. Uriensuur infarkte was in die niere teenwoordig en beide testes was onvolledig afgedaal. Die lewerselle het vetinfiltrasie en troebelswelling getoon. Ondersoek van abdominale spierweefsel toon verplasing van groot areas deur fibrose. Die beeld kan inpas met die neurale tipe AMC.

## BESPREKING

Volgens literatuurverslae kan drie voorstelle ten opsigte van 'n oorerwingspatroon gemaak word, naamlik dat AMC outosomaal dominant, outosomaal resessief, of 'n heterogene toestand is wat volgens beide genoemde maniere oorgeërf kan word. In sommige gevalle mag dit sekondêr tot ander spier- of neurale toestande voorkom en word dit dan volgens hierdie toestand se oorerwingspatroon oorgeërf. In enkele gevalle kan dit miskien slegs aan omgewingsfaktore te wyte wees. Die besluit op 'n spesifieke oorerwingspatroon is veral moeilik by ons 2 gevalle, wat sporadies voorgekom het.

### Outosomaal Dominant

Volgens McKusick<sup>2</sup> is strukturele defekte meesal geassosieer met dominante toestande, terwyl die aangebore metaboliese defekte eerder gekenmerk word deur resessiewe oorerwing. Geen biochemiese defek is tot dusver beskrywe nie.

Warkany<sup>3</sup> noem dat die meeste skrywers nie aan 'n genetiese etiologie vir hierdie toestand glo nie, aangesien die meerderheid van gevalle sporadies voorkom. Dit behoort egter in gedagte gehou te word dat die meeste gevalle in hulle kinderjare sterf en nie voortplant nie. 'n Dominante geen as gevolg van 'n eerste mutasie kan dus nie uitgeskakel word nie. In so 'n geval is daar geen herhalingsrisiko dat latere sibbe op soortgelyke wyse aangetas sal wees nie.

AMC is waargeneem by dominante toestande soos mandibulofasiale disostose<sup>3</sup> en tubereuse sklerose.<sup>4</sup> Aase en Smith<sup>5</sup> beskrywe 'n vader met gewrigsabnormaliteite, wat 2 kinders het met artrogripose, gesplete verhemelte en hidrocefalie, en stel dominante oorerwing met wisselende penetrasie voor.

### Outosomaal Resessief

In die geval van resessiewe oorerwing vertoon 'n stamboom horisontale aantasting, waar normale ouers meer as een aangetaste kind mag hê. Aangesien ouers dikwels nie weer kinders verwek na 'n aangetaste baba nie, moet die moontlikheid van hierdie oorerwingspatroon in gedagte gehou word, al is net 1 kind in baie gevalle aangetas. McKusick groepeer dit saam met die resessiewe toestande.

Fisher en medewerkers<sup>6</sup> noem dat 'n besonder hoë voorkoms van herhaalde miskrame gesien is by 26 families waarvan 1 lid van elke familie AMC gehad het. Daar mag 'n hoë verlies van fetusse met AMC wees, sodat die patroon van outosomale resessiewe oorerwing nie by lewende familieleden waargeneem kan word nie.

Lebenthal en medewerkers<sup>7</sup> se bydrae dui besonder sterk op hierdie wyse van oorerwing. 'n Familie word beskrywe waar 23 gevalle van AMC gediagnoseer is. Die hoë voorkoms van ondertrouery en die feit dat 3 van die aangetaste mans tesame 20 normale kinders gehad het, dui op 'n outosomale resessiewe oorerwing. Rosenmann en Arad<sup>8</sup> het onlangs 7 sibbe met AMC by een familie vermeld. Etlke ander skrywers het soortgelyke families beskrywe.<sup>9-11</sup>

Die huidige gevoel by die meeste genetici is dat die oorerwing van AMC op 'n outosomale resessiewe basis geskied. Dit verskaf terselfdertyd aan die ouers die hoogste herhalingsrisiko, naamlik 1 uit 4 vir elke swangerskap.

### Heterogene Oorerwing

Daar bestaan geen rede nie waarom outosomale resessiewe en dominante en selfs X-gekoppelde resessiewe oorerwingsvorme nie vir AMC kan bestaan nie. Die Ehlers-Danlos sindroom, wat aanvanklik as een toestand beskou is, bestaan volgens huidige gegewens uit 6 verskillende tipes, en al 3 bogenoemde oorerwingspatrone kom hierby voor.<sup>2</sup> Dit mag wees dat AMC so multidimensioneel in etiologie en patogeneese is dat dit nie as 'n enkel entiteit behoort beskou te word nie. Dit sou dan as sekondêre verskynsel by ander toestande ook voorkom, en AMC is al tesame met kongenitale spierdistrofie beskrywe.<sup>12</sup> In hierdie geval mag dit dus as 'n sekondêre eienskap X-gekoppeld en resessief oorgeërf word.



Samevattend, kan AMC dus beskou word as 'n uitgebreide kongenitale simmetriese gewrigsaandoening wat die eindresultaat van meer as een patologiese proses verteenwoordig. Baie gevalle wat egter as AMC gerapporteer is, het feitlik net een of twee gewrigte met fleksie-deformiteite gehad, en stem nie ooreen met die kenmerkende kliniese beeld wat oorspronklik deur Stern in 1925 beskrywe is en hierbo genoem is nie.<sup>3</sup> By kenmerkende gevalle, in die afwesigheid van 'n ander bekende spier- of neurale toestand, moet 'n noukeurige stamboom-analise gedoen word. Voorligting vir geval 2 het op outosomale resessiewe basis geskied, maar by geval 1, waar die ouerpaar reeds 5 kinders sonder AMC het, is die oorerwing as dominant beskou. Hierdie geval kon moontlik 'n nuwe mutasie verteenwoordig het. Die moeder is egter gesteriliseer en dus was die informasie dat daar geen herhalingsrisiko was nie, slegs 'n interessante feit.

Ons wil graag professor M. P. Keet bedank vir toestemming en fasiliteite om die pasiënte na te gaan.

#### VERWYSINGS

1. Bharucha, E. P., Pandya, S. S. en Dastur, D. K. (1972): *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **35**, 425.
2. McKusick, V. A. (1972): *Heritable Disorders of Connective Tissue*, 4de uitgawe. St. Louis: C. V. Mosby.
3. Warkany, J. (1972): *Congenital Malformations — Notes and Comments*. Chicago: Year Book Medical Publishers.
4. Sandbank, U. en Cohen, L. (1964): *J. Pediatr.*, **64**, 571.
5. Aase, J. M. en Smith, D. W. (1968): *Ibid.*, **73**, 606.
6. Fisher, R. L., Johnstone, W. T., Fisher, W. H. en Goldkamp, O. G. (1970): *Ibid.*, **76**, 255.
7. Leenthal, E., Schochet, S. B., Adams, A., Seelenfreund, M., Fried, A., Najenson, T., Sandbank, U. en Matoth, Y. (1970): *Pediatrics*, **46**, 891.
8. Rosenmann, A. en Arad, I. (1974): *J. Med. Genet.*, **11**, 91.
9. Ek, J. I. (1958): *Acta Paediat.* (Uppsala), **47**, 302.
10. Jacobson, H. J., Herbert, E. A. en Poppel, M. H. (1955): *Radiology*, **65**, 8.
11. Kite, J. H. (1955): *Sth. Med. J.*, **48**, 1141.
12. Banker, B. Q., Victor, M. en Adams, R. D. (1957): *Brain*, **80**, 319.

# Neurochemical Aspects of Porphyria

## STUDIES ON THE POSSIBLE NEUROTOXICITY OF DELTA-AMINOLAEVULINIC ACID

B. C. SHANLEY, A. C. NEETHLING, V. A. PERCY, M. CARSTENS

### SUMMARY

It has been proposed that delta-aminolaevulinic acid (ALA), which is overproduced in the inherited hepatic porphyrias, may be responsible for the neurological manifestations of the acute attacks seen in these disorders. Studies were conducted in rats to test the neurotoxicity of ALA. It was found that, after intraperitoneal or subcutaneous injections, ALA is rapidly eliminated via the kidneys. In nephrectomised animals sustained elevation of blood ALA concentration was demonstrated, but despite this, brain uptake was extremely low. Experiments on incorporation of [4-<sup>14</sup>C]-ALA into brain haem yielded similar information. After intraventricular injection of [4-<sup>14</sup>C]-ALA, significant uptake by brain tissue occurred. The subsequent disappearance of ALA was moderately rapid

and was virtually complete within 24 hours. Uptake of [4-<sup>14</sup>C]-ALA was apparently significantly greater in the hypothalamus than in other brain areas. The subcellular distribution of radioactivity did not reveal any preferential uptake by nerve endings. Intraventricular injection of unlabelled ALA revealed definite but transitory neurotoxic effects in doses of 3 micromoles and greater. These include involuntary movements and ataxia. No effect of ALA administration on brain protein synthesis could be demonstrated. It is concluded that ALA does have effects on the nervous system *in vivo*, but the significance of these effects in relation to the pathogenesis of the neurological manifestations of acute porphyria is questionable.

*S. Afr. Med. J.*, **49**, 576 (1975).

Department of Chemical Pathology, University of Stellenbosch and Tygerberg Hospital, Parowvallei, CP

B. C. SHANLEY, M.Sc., M.B., CH.B., M.D. M.R.C. PATH.  
A. C. NEETHLING, M.Sc.  
V. A. PERCY, M.Sc.  
M. CARSTENS, B.Sc. HONS.

Date received: 18 September 1974.

The clinical manifestations of the acute attack in the inherited hepatic porphyrias are generally recognised as being largely neurological or neuropsychiatric in nature. Virtually nothing is known, however, of the nature of the underlying disturbance.

Various hypotheses have been proposed from time to time. Among these is the idea that porphyrin precursors