

Distrofia muscular de cinturas y extremidades autosómica recesiva 10. Reporte de caso

Casos clínicos
Vol. 63
Núm. 1

Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy-10. Case report

Alan Alberto Pérez-Arzola^{1a}, Daniela Juárez-Melchor^{1b}, Israel Enrique Crisanto-López^{1c}, Aurea Vera-Loaiza^{1d}, Yazmin Hernández-Castañeda^{1e}, Tania Alejandra Guzmán-Santiago^{1f}, Berenice Jiménez-Pérez^{1g}, Pablo Omar Rodríguez-Hurtado^{1h}, Wilbert Salazar-Bonilla²ⁱ

Resumen

Introducción: la distrofia muscular de cinturas y extremidades autosómica recesiva 10 (LGMDR10) es una distrofia muscular causada por variantes patogénicas en el gen *TTN* que codifica la proteína titina, la cual es responsable de la flexibilidad y la tensión muscular. Su prevalencia es desconocida. Las principales manifestaciones clínicas son debilidad muscular proximal de predominio en la cintura escapular y pélvica, leve debilidad de músculos distales y atrofia muscular. El objetivo es presentar un reporte de caso de distrofia muscular de cinturas y extremidades autosómica recesiva 10 en un paciente mexicano.

Caso clínico: hombre de 39 años con hipotrofia de pierna izquierda, debilidad muscular de las 4 extremidades de predominio proximal y asimétrica, mialgias y calambres nocturnos. La creatinofosfoquinasa total fue de 819.7 UI/L, la velocidad de conducción nerviosa y la electromiografía presentó neuropatía femoral izquierda del tipo axonotmesis y neuropatía mixta axonal con patrón miopático de miembros superiores. El estudio molecular para distrofias musculares reportó 2 variantes patogénicas en estado heterocigoto compuesto en el gen *TTN*: c.107578C>T (p. Gln37860*) y c.104269C>T (p. Gln34767*), respectivamente.

Conclusiones: conforme a la información disponible, no existen casos reportados de LGMDR10 en México. Esta es una enfermedad progresiva con pérdida total de la deambulación entre la cuarta y la sexta década de vida, por lo que es importante su sospecha clínica para un diagnóstico oportuno, un asesoramiento adecuado y la prevención de complicaciones para una mejor calidad de vida.

Abstract

Background: The autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy-10 (LGMDR10) is a muscular dystrophy caused by pathogenetic variants in the *TTN* gene encoding the titin protein, which is responsible for muscle flexibility and tension. Its prevalence is unknown. The main clinical manifestations are proximal muscle weakness predominantly in the shoulder girdle and pelvic girdle, mild weakness of distal muscles and muscle atrophy. The objective is to present a case report of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy-10 in a Mexican patient.

Clinical case: 39-year-old male with hypotrophy of the left leg, muscle weakness of the 4 limbs predominantly proximal and asymmetrical, myalgia and nocturnal cramps. Total creatine phosphokinase level was of 819.7 IU/L, nerve conduction velocity and electromyography with left femoral neuropathy of the axonotmesis type and mixed axonal neuropathy with myopathic pattern of upper limbs. The molecular study for muscular dystrophies reported 2 pathogenic variants in compound heterozygous state in the *TTN* gene: c.107578C>T (p. Gln37860*) and c.104269C>T (p. Gln34767*), respectively.

Conclusions: In line with the information available, there are no reported cases of LGMDR10 in Mexico. This is a progressive disease with total loss of ambulation between the fourth and the sixth decade of life, which is why its clinical suspicion is important for a timely diagnosis, an adequate counseling, and preventive measures of complications for a better quality of life.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20 "La Margarita". Servicio de Genética Médica. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 55, Servicio de Medicina Familiar. Puebla, Puebla, México

ORCID: [0000-0002-5984-3227^a](https://orcid.org/0000-0002-5984-3227), [0000-0001-9060-7241^b](https://orcid.org/0000-0001-9060-7241), [0000-0002-9448-9497^c](https://orcid.org/0000-0002-9448-9497), [0000-0002-7834-3404^d](https://orcid.org/0000-0002-7834-3404), [0000-0003-1535-4760^e](https://orcid.org/0000-0003-1535-4760), [0000-0001-7332-1735^f](https://orcid.org/0000-0001-7332-1735), [0000-0002-1872-0685^g](https://orcid.org/0000-0002-1872-0685), [0000-0002-5559-5393^h](https://orcid.org/0000-0002-5559-5393), [0000-0003-0081-9924ⁱ](https://orcid.org/0000-0003-0081-9924)

Palabras clave

Conectina
Distrofias Musculares
Distrofia Muscular de Cinturas
Enfermedades Musculares
Debilidad Muscular

Keywords

Connectin
Muscular Dystrophies
Muscular Dystrophies, Limb-Girdle
Muscular Diseases
Muscle Weakness

Fecha de recibido: 10/09/2024

Fecha de aceptado: 31/10/2024

Comunicación con:

Daniela Juárez Melchor

 aleinad_juarez@hotmail.com

 222 434 9759

Cómo citar este artículo: Pérez-Arzola AA, Juárez-Melchor D, Crisanto-López IE, *et al.* Distrofia muscular de cinturas y extremidades autosómica recesiva 10. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(1):e6447. doi: 10.5281/zenodo.14201220

Introducción

La *distrofia muscular de cinturas y extremidades autosómica recesiva 10* (LGMDR10 por sus siglas en inglés: *muscular dystrophy limb-girdle autosomal recessive 10*) [OMIM 608807], también llamada distrofia muscular de cinturas y extremidades tipo 2J, es una distrofia muscular causada por variantes patogénicas bialélicas en el gen de la titina.¹

Se han descrito 2 miopatías esqueléticas dominantes relacionadas con el gen *TTN*: la distrofia muscular tibial distal y la miopatía hereditaria con insuficiencia respiratoria temprana; y también 2 miopatías esqueléticas recesivas: la distrofia muscular de cinturas LGMD2J o LGMDR10, causada por la delección de la banda M y la miopatía centronuclear; además, se ha reportado su asociación con la miopatía de inicio temprano con miocardiopatía fetal recesiva.² El gen *TTN* está ubicado en el locus 2q31.2 y codifica para la proteína titina, que es responsable de la tensión muscular.³

Clínicamente los pacientes con LGMDR10 se caracterizan por debilidad muscular proximal de inicio en la infancia o edad adulta. Se deterioran durante los siguientes 20 años tras el diagnóstico y terminan en silla de ruedas con un alto nivel de creatinfosfoquinasa sérica.⁴ La afectación cardíaca no se ha descrito en la LGMDR10.⁵

Actualmente no existen estrategias terapéuticas para tratar las distrofias musculares de cinturas. Las técnicas de gestión existentes incluyen apoyo físico y emocional, como el uso de bastones, andadores, intervención quirúrgica en caso de deformidades ocasionadas por contracturas y apoyo de las funciones cardíaca y respiratoria.⁶

El objetivo es presentar un reporte de caso de LGMDR10 en un paciente mexicano.

Caso clínico

Hombre de 39 años, ayudante de carpintería, sin datos de retraso psicomotor. Como antecedentes familiares tiene padres sanos no consanguíneos, 2 hermanos sanos, y un sobrino de 17 años que tiene dificultad para subir escaleras y para incorporarse desde supino desde los 10 años, sin necesidad de apoyo actualmente.

Sus síntomas iniciaron a la edad de 30 años, con hipotrofia, disminución de la fuerza de las 4 extremidades de predominio proximal asimétrica, con mayor debilidad en la pierna izquierda y el brazo derecho (9 años de evolución). A los 35 años presentó caída desde su propia altura con fractura de cadera izquierda con colocación de férula durante 2 meses y posterior rehabilitación por 3 meses. Actualmente

el paciente presenta disestesias, calambres nocturnos y dificultad para levantarse y deambular sin ayuda; niega disfagia.

A la exploración física, el paciente presentó en escala de fuerza de Daniels debilidad proximal 3/5 en extremidad superior izquierda y 2/5 en extremidad superior derecha, debilidad 3/5 en extremidad inferior derecha y 2/5 en extremidad inferior izquierda; hipotrofia de pierna izquierda (figura 1), sin disminución de fuerza de prensión y datos de insuficiencia venosa. La región posterior presentó escápulas discretamente aladas; su marcha es miopática con ayuda de muletas.

Figura 1 Manos y piernas del paciente a sus 39 años



Se muestra la hipotrofia de la pierna izquierda en comparación con la pierna derecha, así como la posición en Trendelenburg de la cadera por miopatía (Fotografía tomada en la Consulta de Genética y obtenida con consentimiento informado que firmó el paciente)

La resonancia magnética de columna lumbar y pelvis reportó pérdida de volumen muscular, infiltración grasa de los músculos paravertebrales izquierdos y hernia discal a nivel L5-S1. Los resultados de laboratorio reportaron una creatinfosfoquinasa total de 819.7 UI/L (32-294 UI/L), deshidrogenasa láctica 295 UI/L (120-246 UI/L), radiografía anteroposterior de tórax con datos de escoliosis. Las velocidades de conducción nerviosa y la electromiografía de 4 extremidades indicaron la presencia de neuropatía femoral izquierda del tipo axonotmesis y neuropatía mixta axonal con patrón miopático de miembros superiores. La espirometría simple presentó valores normales; el ecocardiograma estuvo dentro de los parámetros normales, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 65%, y movilidad segmentaria normal.

Ante la presencia de debilidad muscular progresiva, la elevación de la creatinfosfoquinasa, la pérdida de volumen

muscular, la infiltración grasa de los músculos paravertebrales, el patrón miopático en la electromiografía y las velocidades de conducción nerviosa se sospechó de distrofia muscular. Se hizo un panel de genes para distrofias musculares, el cual reportó una variante patogénica en el gen *TTN* exón 362, c.107578C>T (p.Gln37860*) y una variante patogénica también en el gen *TTN* exón 358, c.104269C>T (p.Gln34767*) en estado heterocigoto compuesto. Actualmente el paciente se encuentra en manejo multidisciplinario por parte del Servicio de Neumología y Rehabilitación.

Discusión

El paciente presenta 2 variantes diferentes en el gen *TTN*, una en cada alelo, lo cual indica que es un heterocigoto compuesto para la enfermedad LGMDR10. La primera variante, reportada como patogénica en el gen *TTN*, exón 362, c.107578C>T (p.Gln35860*) en estado heterocigoto, ocasiona la transición de una citosina por una timina en la posición 107578 de los nucleótidos, lo que resulta en una sustitución de una glutamina por un codón de paro prematuro en la posición 35860 de los aminoácidos, lo que genera una proteína trunca. La otra variante, reportada como patogénica en el gen *TTN*, exón 358, c.104269C>T (p.Gln34757*) en estado heterocigoto, ocasiona la transición de una citosina por una timina en la posición 104269 de los nucleótidos, lo cual resulta de igual manera en la sustitución de una glutamina por un codón de paro prematuro en la posición 34757 de los aminoácidos, lo que genera una proteína trunca. Ambas variantes se ubican en la banda M de la titina, antes llamada conectina.

La distrofia muscular hace referencia a un grupo de enfermedades neuromusculares hereditarias que se caracterizan por debilidad progresiva, a menudo acompañada de contracturas musculares, deformidad espinal y un mayor riesgo de fragilidad ósea y fracturas. La mayoría de estas afecciones están asociadas con afectación cardíaca y respiratoria, y en algunas de ellas también pueden estar presentes diferentes formas de discapacidad intelectual.⁷

La distrofia muscular de cinturas y extremidades es un grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan clínicamente por una atrofia progresiva de los músculos proximales y diversos grados de atrofia en otras partes del músculo esquelético del cuerpo.⁸ La prevalencia se estima en 1 por cada 20,000.⁹ Se requieren pruebas genéticas para determinar con precisión los diferentes subtipos, debido a la gran heterogeneidad fenotípica y a la superposición clínica entre cada uno de ellos.¹⁰

En 2018, el Centro Neuromuscular Europeo redefinió el concepto de distrofia muscular de cinturas y extremidades

para incluir los siguientes criterios: la afección debe describirse en familias con personas afectadas que logran caminar de forma independiente, debe tener una actividad elevada de creatinfosfoquinasa sérica, debe demostrar cambios degenerativos en las imágenes musculares a lo largo del curso de la enfermedad, y debe tener cambios distróficos en el músculo por histología. La nueva nomenclatura respecto al orden de identificación de proteínas afectadas cambió el término LGMD2J a LGMDR10.¹¹

Las miopatías relacionadas con la titina son un grupo heterogéneo de trastornos musculares hereditarios que varían en término de modo de herencia (dominante o recesivo), edad de inicio, patrón de afectación muscular, gravedad y tasa de progresión.¹² La LGMDR10 representa una enfermedad con patrón de herencia autosómica recesiva con aparición temprana (< 12 años). La primera descripción de la enfermedad de una variante fundadora fue hecha en pacientes finlandeses que eran homocigotos para la mutación FINmaj, que se presenta con una forma muy diferente y un fenotipo mucho más grave que la distrofia muscular tibial.¹³ La titina es la proteína humana más grande y es la tercera proteína más abundante del músculo estriado como componente principal de la organización sarcomérica en los miocitos, incluidos los músculos esqueléticos y cardíacos. El enorme tamaño y la compleja estructura proporciona soporte arquitectónico y mantenimiento durante la contracción muscular.¹⁴

El gen de la titina abarca 294,442 pares de bases de secuencia genómica en el cromosoma 2q31 y el transcrito principal está compuesto por 363 exones. Codifica para la proteína más grande del genoma humano, compuesta por 38,138 aminoácidos con una longitud física de 2 micrometros. Una variante patogénica de tipo indel de 11 pb en el último exón de titina causa distrofia muscular tibial, una inserción de 2 pb en el exón 326 del gen *TTN* causa miocardiopatía dilatada autosómica dominante y una variante patogénica bialélica en el extremo C terminal de la titina (deleción de 11 pb/inserción) causa LGMDR10.¹⁵

Debido al corte y empalme extenso del ARNm se generan 7 isoformas con diferentes propiedades fisiológicas. Las isoformas más largas son más elásticas mientras que las isoformas más cortas son más rígidas. La principal isoforma del músculo esquelético es N2A, que es la isoforma más larga conocida, mientras que las isoformas N2B y N2BA son isoformas cortas específicas del músculo cardíaco.¹⁶

La proteína se compone de 4 dominios diversos: el amino o N-terminal (donde se encuentra la línea Z), la banda I, las regiones de la banda A y el carboxilo terminal de la línea M.¹⁷ La titina abarca la mitad del sarcómero desde el disco Z hasta la banda M como el tercer sistema de filamentos

sarcoméricos junto con los filamentos de miosina y actina.¹⁸ La N-terminal es un ancla para el disco Z que desempeña una función sensorial y participa en vías de señalización; asimismo, la banda I participa en la elasticidad y la banda M detecta y responde al estrés metabólico.¹⁹

La titina desempeña funciones clave en el ensamblaje y la estabilidad de los sarcómeros, las propiedades elásticas del músculo y las vías de transducción de señales de la mecanosensibilidad.²⁰

Las variantes de sentido equivocado en el gen *TTN* vinculadas a LGMDR10 se consideran causales, ya sea porque impiden el plegamiento correcto de la proteína o porque impiden la unión a su ligando obscurina.²¹

Se han reportado casos de inicio temprano²² que padecen debilidad muscular proximal característica, sin afectación cardiaca como en el paciente reportado. La LGMDR10 parece no cursar con cardiopatía; sin embargo, se han reportado 2 casos familiares con LGMDR10 con cardiopatía y dismorfias, pero al ser hijos de padres consanguíneos pudieran tener una segunda enfermedad genética de base (cuadro I).²

Para la mayoría de las distrofias musculares de cinturas y extremidades, el tratamiento es únicamente de sostén y multidisciplinario, y su objetivo es mantener la función pulmonar, cardiológica y rehabilitación. Hasta ahora, los enfoques farmacológicos para mejorar las distrofias musculares de cinturas, incluidos los corticosteroides, han sido escasos y sin fundamento, mientras que la transferencia de mioblastos y la inhibición de la miostatina no han sido efectivas.²⁴

Según nuestro conocimiento, este es el primer caso de LGMDR10 reportado en la literatura en México (con base en la búsqueda realizada en diferentes bases de datos como PubMed, ScIELO, Google Scholar, o la Web of Science). Actualmente, el paciente se encuentra en rehabilitación

física y en vigilancia anual por Neumología y Cardiología; incluso cuando no se ha reportado daño cardiaco en esta enfermedad, por los pocos casos reportados de LGMDR10 se decidió continuar la vigilancia cardiológica. Debido a que el paciente no presentó mejoría al tratamiento con corticoides, se retiró esta terapia ante los posibles efectos adversos y también debido a que no hay evidencia de que tengan beneficio en las distrofias musculares de cinturas asociadas a la titina. Queda en duda si el sobrino del paciente pudiera presentar la misma enfermedad ante la forma de herencia autosómico-recesiva, por lo que se sugiere sea valorado por un médico especialista en Genética Médica para poder dar seguimiento a su caso.

Conclusiones

Por las características clínicas del paciente, podemos concluir que son estas variantes en el gen *TTN* en estado heterocigoto compuesto las causales de la enfermedad, y es el diagnóstico de LGMDR10 una distrofia muscular de cinturas muy poco frecuente. No se tiene conocimiento de casos reportados en México en la literatura revisada. La LGMDR10 es una enfermedad progresiva con pérdida total de la deambulación entre la cuarta y la sexta década de vida, por lo cual es importante sospechar de su presencia para un diagnóstico oportuno, un asesoramiento adecuado y prevenir complicaciones para una mejor calidad de vida. El reporte de este caso aporta más información de la presentación de esta enfermedad, para considerarla en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas similares y facilitar su diagnóstico, además de dar paso a futuras investigaciones para su tratamiento.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Cuadro I Casos clínicos similares reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Ecuador	2020	Masculino	10 años	Afectación progresiva: desde los 6 años con problemas de motricidad fina, parestesias en las 4 extremidades, y atrofia muscular distal en miembros superiores, reflejos osteotendinosos abolidos, sin afectación cardiaca ⁵
Pakistán	2019	Masculino	20 y 25 años	Hijos de padres consanguíneos con retraso de hitos motores, dificultad para levantarse del suelo, microcefalia leve, discapacidad intelectual, facies triangular, clinodactilia de extremidades inferiores bilateral, que estaban confinados a silla de ruedas con afectación cardiaca ²³
Francia	2010	Femenino	12 años	Mala succión y alimentación al nacimiento, debilidad progresiva de extremidades inferiores de 2 años de evolución, escápula alada, sin afectación cardiaca ²²

Referencias

1. Udd B, Vihola A, Sarparanta J, et al. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. *Neurology*. 2005;64(4):636-42. doi: 10.1212/01.WNL.0000151853.50144.82
2. Rich KA, Moscarello T, Siskind C, et al. Novel heterozygous truncating titin variants affecting the A-band are associated with cardiomyopathy and myopathy/muscular dystrophy. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(10):e1460. doi: 10.1002/mgg3.1460
3. Bouchard C, Tremblay JP. Limb–Girdle Muscular Dystrophies Classification and Therapies. *J Clin Med*. 2023;12(14):1-15. doi: 10.3390/jcm12144769
4. Chen Q, Zheng W, Xu H, et al. Digenic Variants in the TTN and TRAPPC11 Genes Co-segregating With a Limb-Girdle Muscular Dystrophy in a Han Chinese Family. *Front Neurosci*. 2021;15:601757. doi: 10.3389/fnins.2021.601757
5. Reyes L, Villamar P, Espinosa N. Distrofia muscular de cinturas 2J, revisión bibliográfica y reporte de un caso pediátrico en Ecuador. *Metro Ciencia*. 2020; 28(3):8-13. doi: 10.47464/MetroCiencia/vol28/3/2020/8-13
6. Georganopoulou DG, Moisiadis VG, Malik FA, et al. A Journey with LGMD: From Protein Abnormalities to Patient Impact. *Protein J*. 2021;40(4):466-88. doi: 10.1007/s10930-021-10006-9
7. Lombardo ME, Carraro E, Sancricca C, et al. UILDM (Italian Muscular Dystrophy Association) and Italian Consensus Conference Group on motor rehabilitation in muscular dystrophy. Management of motor rehabilitation in individuals with muscular dystrophies. 1st Consensus Conference report from UILDM - Italian Muscular Dystrophy Association (Rome, January 25-26, 2019). *Acta Myol*. 2021;40(2):72-87. doi: 10.36185/2532-1900-046
8. Morishima R, Schoser B. A Straightforward Approach to Analyze Skeletal Muscle MRI in Limb-Girdle Muscular Dystrophy for Differential Diagnosis: A Systematic Review. *Muscles*. 2023;2:374-388. doi: 10.3390/muscles2040029
9. De Paepe B, Velghe E, Salminen L, et al. Diagnostic muscle biopsies in the era of genetics: the added value of myopathology in a selection of limb-girdle muscular dystrophy patients. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(4):1019-33. doi: 10.1007/s13760-020-01559-0
10. Li C, Haller G, Wehl CC. Current and Future Approaches to Classify VUSs in LGMD-Related Genes. *Genes (Basel)*. 2022; 13(2):382. doi: 10.3390/genes13020382
11. Straub V, Murphy A, Udd B. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 2018;28(8): 702-10. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.007
12. Savarese M, Vihola A, Oates EC, et al. Udd B. Genotype-phenotype correlations in recessive titinopathies. *Genet Med*. 2020;22(12):2029-40. doi: 10.1038/s41436-020-0914-2
13. Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, et al. Increasing Role of Titin Mutations in Neuromuscular Disorders. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(3):293-308. doi: 10.3233/JND-160158
14. Misaka T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: Urinary titin as a novel marker. *Clin Chim Acta*. 2019;495:123-8. doi: 10.1016/j.cca.2019.04.005
15. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: The 2014 update. *Acta Myol*. 2014;33(1):1-12.
16. Leońska-Duniec A, Borczyk M, Piechota M, et al. TTN Variants Are Associated with Physical Performance and Provide Potential Markers for Sport-Related Phenotypes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10173. doi: 10.3390/ijerph191610173
17. Chen Q, Zheng W, Xu H, et al. Digenic Variants in the TTN and TRAPPC11 Genes Co-segregating With a Limb-Girdle Muscular Dystrophy in a Han Chinese Family. *Front Neurosci*. 2021; 15:601757. doi: 10.3389/fnins.2021.601757
18. Loescher CM, Hobbach AJ, Linke WA. Titin (TTN): from molecule to modifications, mechanics, and medical significance. *Cardiovasc Res*. 2022;118(14):2903-18. doi: 10.1093/cvr/cvab328
19. Jolfayi AG, Kohansal E, Ghasemi S, et al. Exploring TTN variants as genetic insights into cardiomyopathy pathogenesis and potential emerging clues to molecular mechanisms in cardiomyopathies. *Sci Rep*. 2024;14(1):5313. doi: 10.1038/s41598-024-56154-7
20. Wang G, Lv X, Xu L, et al. Novel compound heterozygous mutations in the TTN gene: elongation and truncation variants causing limb-girdle muscular dystrophy type 2J in a Han Chinese family. *Neurol Sci*. 2022;43(5):3427-33. doi: 10.1007/s10072-022-05979-z
21. Rees M, Nikoopour R, Fukuzawa A, et al. Making sense of missense variants in TTN-related congenital myopathies. *Acta Neuropathol*. 2021;141(3):431-53. doi: 10.1007/s00401-020-02257-0
22. Pénişon-Besnier I, Hackman P, Suominen T, et al. Myopathies caused by homozygous titin mutations: Limb-girdle muscular dystrophy 2J and variations of phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):1200-2.
23. Khan A, Wang R, Han S, et al. Homozygous missense variant in the TTN gene causing autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 10. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):166. doi: 10.1186/s12881-019-0895-7
24. Pozsgai E, Griffin D, Potter R, et al. Unmet needs and evolving treatment for limb girdle muscular dystrophies. *Neurodegener Dis Manag*. 2021;11(5):411-29. doi: 10.2217/nmt-2020-0066