

## LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES DES CEINTURES DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE

SIFI Y. <sup>(1,2)</sup>, BOULEFKHAD A. <sup>(1,2)</sup>, HAMRI A. <sup>(1,2)</sup>

1) Service de Neurologie, CHU de Constantine, Faculté de Médecine, Université Constantine 3.

2) Laboratoire de Biologie et de Génétique Moléculaire, Faculté de Médecine, Université Constantine 3.

### RÉSUMÉ :

Les dystrophies musculaires des ceintures ou (LGMD) pour (Limb Girdle Muscular Dystrophies) constituent un groupe d'affections neuromusculaires d'une grande hétérogénéité clinique et génétique. Elles sont de transmission variable, autosomique dominante ou autosomique récessive. Les formes de transmission autosomique dominante sont rares, elles représentent 10 % de l'ensemble des LGMD. Une nomenclature destinée à faciliter les études génétiques fut récemment proposée, désignant toutes les LGMD autosomiques dominantes par le suffixe «1» et les LGMD autosomiques récessives par le suffixe «2» et a classé le locus correspondant par ordre alphabétique et chronologique. On distingue alors les LGMD1A, LGMD1B, LGMD1C, ... Il est également habituel de désigner les LGMD selon le déficit protéique causal lorsque celui-ci est connu et on parle alors de myotilinopathies ou LGMD1A, laminopathies ou LGMD1B, cavéolinopathies ou LGMD1C... Cette désignation permet d'englober ainsi les différents phénotypes liés à tel ou tel déficit protéique. De nouvelles formes cliniques de LGMD1 ont récemment été décrites. L'objectif de notre mise au point est de rapporter les dernières actualités sur les caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques des LGMD1.

*Mots clés : Dystrophies musculaires des ceintures, Autosomique dominante, Limb Girdle Muscular Dystrophies 1 (LGMD1), Phénotype, Génotype.*

### ABSTRACT : AUTOSOMAL DOMINANT LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHIES.

Limb Girdle Muscular Dystrophies (LGMD) are a phenotypic and genotypic heterogeneous group of neuromuscular disorders. Their classification falls into two major categories, autosomal dominant and autosomal recessive. The autosomal dominant form represents around 10 % of all cases. To facilitate their genetic studies a nomenclature was recently proposed and designed all autosomal dominant LGMD as LGMD 1A, 1B, 1C, and so on. The letters indicate separate LGMD by the order of the gene product identified or linked to a specific locus, they are then called myotilinopathies (LGMD1A), laminopathies (LGMD1B), cavéolinopathies (LGMD1C)... This designation can encompass different phenotypes associated with a particular protein deficiency. New clinical forms of LGMD1 have recently been described and the aim of our article is to report the latest news on clinical features, biological and genetic of LGMD1.

*Key words : Limb Girdle Muscular Dystrophies 1, LGMD 1, Autosomal dominant, Phenotype, Genotype.*

INTRODUCTION

Les dystrophies musculaires des ceintures ou LGMD (Limb Girdle Muscular Dystrophies), constituent un groupe d'affections neuromusculaires d'une grande hétérogénéité clinique et génétique. Leur première description revient à Erb et ceci en 1884 [1]. Ce groupe d'affection a en commun la topographie du déficit moteur proximal d'évolution progressive, épargnant les muscles faciaux et oculomoteurs [2] et la formule dystrophique retrouvée à la biopsie musculaire [3]. En revanche, le mode de transmission est variable, autosomique dominant ou autosomique récessif. Outre le mode de transmission, les LGMD1 se différencient des formes de transmission autosomique récessive par un taux de Créatine Kinase (CK) habituellement normal à modérément élevé, ne dépassant pas 3 à 5 fois la valeur normale. Elles sont rares, car elles ne représentent que 10% de l'ensemble des LGMD [4-6].

L'épidémiologie des LGMD reste difficile à préciser d'un pays à un autre et l'existence d'isolats génétiques vient souvent fausser les statistiques (Amish, Liban, Tunisie, Juifs et une communauté de l'Ile de la réunion) [7-10].

Une étude réalisée au Nord de l'Angleterre avait estimé la prévalence globale des LGMD à 2.27 pour 100,000 H [11]. De nouvelles formes cliniques de LGMD1 ont récemment été décrites et l'objectif de notre mise au point est de rapporter les dernières actualités sur les caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques des LGMD1.

NOMENCLATURE ET CLASSIFICATION GÉNÉTIQUE

Une nomenclature destinée à faciliter les études génétiques fut proposée lors d'un séminaire de l'European Neuromuscular Centre (ENMC) [2], cette nomenclature a désigné toutes les LGMD autosomiques dominantes par le suffixe «1» et les LGMD autosomiques récessives par le suffixe «2» et a classé le locus correspondant par ordre alphabétique et chronologique (tableaux I et II). A cette époque, les formes autosomiques dominantes comportaient 5 formes (LGMD1A, 1B, 1C, 1D et 1E) alors que les formes récessives comportaient 17 formes (LGMD2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P et 2T). Il est également habituel de désigner les LGMD selon le déficit protéique causal lorsque celui-ci est connu : calpainopathies (LGMD2A), sarcoglycanopathies (LGMD2C, 2D, 2E et 2F), dysferlinopathies (LGMD2B), myotilinopathies (LGMD1A), laminopathies (LGMD1B), cavéolinopathies (LGMD1C)... [4] (tableaux I et II). Cette désignation permet d'englober ainsi les différents phénotypes liés à tel ou tel déficit protéique.

DESCRIPTION DES DIFFÉRENTES LGMD1

LGMD1 avec déficit en myotiline ou LGMD1A

La LGMD1A, encore appelée myotilinopathie, est la première LGMD dominante décrite. Il s'agit d'une myopathie rare, rapportée pour la première fois dans une famille du nord de l'Amérique avec un début tardif vers la deuxième décennie environ, un déficit moteur prédominant aux membres inférieurs d'évolution lente associé à une dysarthrie [13] et à des rétractions des tendons d'Achille [14]. Les muscles distaux ne sont atteints que tardivement et très peu de patients perdent la marche. Les troubles cardio-respiratoires sont rares. Le diagnostic de la LGMD1A est porté par la biopsie musculaire et l'étude génétique. La biopsie musculaire met en évidence la formule dystrophique avec, à la microscopie électronique, la présence d'un aspect atypique rencontré aussi dans certaines myopathies congénitales à

Tableau I. Classification proposée lors du 105<sup>e</sup> European Neuromuscular Centre Workshop [2].

Dénomination classique	Locus	Symbole du gène	Protéine
<b>Autosomiques Dominantes</b>			
LGMD 1A (Myotilinopathie)	5q31.2	TTID, MYOT	Myotiline
LGMD 1B (Laminopathie)	1q22	LMNA	Lamine A/C
LGMD 1C (Caveolinopathie)	3p25.3	CAV3	Caveoline-3
LGMD 1D (Desminopathie)	6q23	DES	Desmine
LGMD 1E	7q36.3	DNAJB6	DNAJB6
<b>Autosomiques Récessives</b>			
LGMD 2A (Calpainopathie)	15q15.1	CAPN3	Calpaine-3
LGMD 2B (Dysferlinopathie)	2p13.2	DYSF	Dysferline
LGMD 2C (γ-Sarcoglycanopathie)	13q12	SGCG	γ-Sarcoglycane
LGMD 2D (α-Sarcoglycanopathie)	17q21	SGCA	α-Sarcoglycane
LGMD 2E (β-Sarcoglycanopathie)	4q12	SGCB	β-Sarcoglycane
LGMD 2F (δ-Sarcoglycanopathie)	5q33-34	SGCD	δ-Sarcoglycane
LGMD 2G (Telethonopathie)	17q12	TCAP	Telethonine
LGMD 2H	9q33.1	TRIM32	TRIM32
LGMD 2I	19q13.3	FKRP	FKRP
LGMD 2J (titinopathie)	2q31.2	TTN	Titine
LGMD 2K	9q34.13	POMT1	POMT1
LGMD 2L (Anoctaminopathie)	11p14.3	ANO5	Anoctamine-5
LGMD 2M	9q31	Fukutin	Fukutine
LGMD 2N	14q24	POMT2	POMT2
LGMD 2O	1p32	POMGnT1	POMGnT1
LGMD 2P	3p21	POMGnT1	DAG1
LGMD 2T	3p21.31	GMPPB	GMPPB

Abbreviations : LGMD=Limb-girdle muscular dystrophy ; TRIM32= tripartite-motif containing 32 ; FKRP=Fukutin related protein ; POMT1= protein-O-mannosyltransferase 1 ; POMT2= protein-O-mannosyltransferase 2 ; POMGnT1= protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase 1 ; DAG1= dystroglycan ; GMPPB=GDP-Mannose pyrophosphorylase B.

Tableau II. Classification des LGMD mise à jour par Nigro V et Savarese M. En 2014 [12].

Dénomination classique	Protéine	Symbole du gène	Locus
LGMD 1A	Myotiline	TTID, MYOT	5q31.2
LGMD 1B	Lamine A/C	LMNA	1q23
LGMD 1C	Caveoline	CAV3	3p25
LGMD 1D	DNAJB6	DNAJB6	7q36.3
LGMD 1E	Desmine	DES	7q36.3
7q36.3	Transportine 3	TNP03	7q32
LGMD 1G	HNRPDL	HNRPDL	4q21
LGMD 1H	??	??	3p23-p25
LGMD 2A	Calpaine 3	CAPN3	15q15.1
15q15.1	Dysferline	DYSF	2p13
LGMD 2C	γ-Sarcoglycane	SGCG	13q112
LGMD 2D	α-Sarcoglycane	SGCA	17q2
LGMD 2E	β-Sarcoglycane	SGCB	4q12
LGMD 2F	δ-Sarcoglycane	SGCD	5q33-34
LGMD 2G	Téléthonine	TCAP	17q12
LGMD 2H	Trim 32	TRIM32	9q31-11
LGMD 2I	FKRP		
(α-dystroglycanopathie)	FKRP		19q13-3
LGMD 2J	Titinopathie	TTN	2q31.2
LGMD 2K	POMT1		
(α-dystroglycanopathie)	POMT1		9q34.13
LGMD 2L	Anoctamin-5	ANO5	11p14.3
LGMD 2M	Fukutin		
(α-Dystroglycanopathie)	FKTN		9q31
LGMD 2N	POMT2		
(α-dystroglycanopathie)	POMT2		14q24
LGMD 2O	POMGnT1		
(α-dystroglycanopathie)	POMGnT1		1p32
LGMD 2P	DAG1		3p21
LGMD 2Q	Plectine	PLEC1	8q24
LGMD 2R	Desmine	DES	2q35
LGMD 2S	TRAPPC11	TRAPPC11	4q35.1
LGMD 2T	GMPPB	GMPPB	3p21.31
LGMD 2U	ISPD	ISPD	7p21
LGMD 2V	Maltase acide	GAA	17q25.3
LGMD 2W	LIMS2	LIMS2	2q14

Abbreviations : LGMD = Limb-girdle muscular dystrophy ; TRIM32 = tripartite-motif containing 32 ; FKRP = Fukutin related protein ; POMT1 = protein-O-mannosyltransferase 1 ; POMT2 = protein-O-mannosyltransferase 2 ; POMGnT1 = protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase 1 ; DAG1 = dystroglycan ; GMPPB = GDP-Mannose pyrophosphorylase B ; HNRPDL = Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like protein ; TRAPPC11 = Transport (Trafficking) protein particle complex ; Subunit 11, ISPD = Isoprenoid synthase domain containing ; LIMS2 = LIM and senescent cell antigen-like-containing domain protein.

némaline [15]. Son anomalie génétique a été localisée en 1992 sur le chromosome 5 en 5q31 [16].

La myotiline est une protéine de 57 kD, de localisation sarcomérique. C'est un constituant des stries Z, qui joue un rôle dans la constitution des filaments fins, en assemblant la filamine et l'alpha-actinine [17]. Les mutations dans le gène de la myotiline sont associées à la LGMD1A [15] mais aussi à une myopathie myofibrillaire (MFM/MYOT) [18]. Ces mutations peuvent siéger sur tous les exons du gène. La pénétrance au cours de la LGMD1A est incomplète car certains porteurs ne présentent pas de signes cliniques et le phénomène d'anticipation a été mis en évidence chez certaines familles [19]. Actuellement, il n'y a pas de traitement curatif disponible pour la LGMD1A.

### LGMD1 liées aux mutations des lamines A/C ou LGMD1B

La myopathie des ceintures avec déficit en lamine ou LGMD1B a été initialement rapportée sous le nom de forme hollandaise de dystrophie des ceintures, avec une atteinte musculaire, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire, des troubles du rythme et une cardiomyopathie dilatée [20]. Après avoir été localisée sur le chromosome 1 en 1q11-21 [20], des mutations dans le gène LMNA, codant la synthèse des lamines A/C (protéines de l'enveloppe nucléaire) ont été identifiées en l'an 2000 au sein de 3 familles princeps [21]. Outre la LGMD1B, plusieurs phénotypes sont liés aux mutations du gène LMNA : il s'agit des formes autosomiques dominantes et récessives de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) [22,23], d'une forme de cardiomyopathie dilatée familiale associée à des troubles de la conduction [24], de la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan [25,26], de la neuropathie axonale de Charcot-Marie-Tooth de type CMT2B [27], de la dysplasie acromandibulaire [28], de la progeria d'Hutchinson-Gilford [29] et de la dermatopathie restrictive. On regroupe l'ensemble de ces affections sous le vocable de laminopathies [30].

Contrairement à la myopathie d'Emery-Dreifuss qui débute habituellement dans l'enfance, la LGMD1B débute à l'adolescence, voire à l'âge adulte [31] avec une atteinte musculaire proximale débutant aux membres inférieurs et s'étendant aux membres supérieurs.

Certains patients rapportent la notion de marche dandinante, d'hyperlordose et de difficultés à courir dès l'enfance.

Il n'existe pas de rétractions tendineuses très marquées au niveau des coudes ni du rachis cervical [31]. Le taux des CK est modérément élevé (1,5 à 3 fois la valeur normale). L'atteinte cardiaque apparaît à la quatrième décennie sous forme de troubles de la conduction et du rythme, souvent responsables de mort subite [32] ou nécessitant un Pace maker. Une cardiopathie dilatée se développe fréquemment à un stade plus tardif. Huit nouvelles familles avec des mutations dans le gène LMNA ont été signalées [33]. Il n'existe pas de traitement spécifique à la LGMD1B. Le dépistage de l'atteinte cardiaque demeure indispensable afin de prévenir la mort subite, due aux troubles de la conduction et du rythme cardiaque, par la mise en place précoce d'un défibrillateur automatique implantable [34] et la mise en route d'un traitement adéquat précocement.

### LGMD1 par déficit en cavéoline ou LGMD1C

La LGMD1C est secondaire à des mutations dans le gène de la Cavéoline-3 [35]. Les cavéolines constituent une famille hautement conservée de protéines de faible masse moléculaire. La cavéoline 3 est une forme spécifique du tissu musculaire localisée dans les replis de la membrane sarcoplasmique dont le rôle et les rapports avec les protéines du complexe lié à la dystrophine res-

tent obscures. Le gène de la cavéoline 3 est localisé sur le chromosome 3 en 3p35 [36]. Plusieurs mutations sont connues, les plus fréquentes étant soit une micro-délétion de 9 paires de bases qui supprime la séquence dite «FT» du domaine scaffolding de la cavéoline, soit une mutation faux-sens qui change une proline en lysine dans le domaine transmembranaire [36-38]. Des mutations de novo, sans histoire familiale, ont été rapportées [39]. En plus de la LGMD1C, les mutations dans le gène de la cavéoline sont aussi responsables d'autres phénotypes musculaires, d'hérédité autosomique dominante, qui peuvent parfois coexister au sein d'une même famille, incluant une élévation isolée des CPK, le rippling musculaire, une forme de myopathie distale et une forme de cardiomyopathie hypertrophique [40,41]. Les LGMD1C sont caractérisées par une grande variabilité phénotypique intra-familiale ; certains patients développent la faiblesse musculaire précocement dans l'enfance alors que d'autres restent asymptomatiques. La faiblesse musculaire est proximo-distale. Les crampes, les myalgies et l'hypertrophie des mollets ont été rapportées [42,43]. L'évolution n'est pas sévère et l'atteinte cardio-respiratoire est souvent absente [37,44]. Les LGMD de transmission autosomique dominante ont habituellement un taux de CK modérément élevé, à l'exception de la LGMD1C, où le taux des CK est élevé pouvant même atteindre 10 fois la limite supérieure de la valeur normale. Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire, en particulier l'immunohistochimie qui montre la réduction ou l'absence de la cavéoline. L'étude du gène CAV3 confirme définitivement le diagnostic [41].

### Myopathie des ceintures par mutation dans le gène DNAJB6 ou LGMD1D

C'est une LGMD rare. Cette forme a été rapportée, pour la première fois, durant les années 1980 [45]. Le locus a été localisé sur le chromosome 7 en 1999 [46] puis affiné ultérieurement chez plusieurs familles Finlandaises [47]. Le gène muté, DNAJB6, a été identifié en 2012 [48,49]. Ce gène code pour la protéine «DnaJ homolog, subfamily B, member 6» localisée sur la ligne Z où elle interagit avec une autre protéine mutée dans une forme de myopathie myofibrillaire par déficit en BAG codée par le gène BAG 3. Elle débute habituellement entre l'âge de 30 et 40 ans (âge moyen = 38 ans) avec des extrêmes allant de la fin de la deuxième décennie à la sixième décennie. Le phénotype clinique se caractérise par un déficit moteur proximal des 04 membres d'installation progressive avec une nette prédominance sur la ceinture pelvienne atteignant, avec l'évolution, les muscles distaux sans troubles cardio-respiratoires majeurs. Une dysphagie a été rapportée [50]. Le taux des CK est normal ou modérément élevées. La biopsie musculaire montre, en plus de l'aspect dystrophique, une désorganisation des strilles Z avec des agrégats protéiques et la présence de vacuoles autophagiques [47].

### LGMD1 liés à la desmine ou LGMD1E

Cette forme a été décrite au début chez une grande famille comme une cardiomyopathie dilatée de type 1F (CMD1F) associée à une LGMD. La cardiomyopathie dilatée s'installe au cours de l'évolution [51], elle est précédée souvent de trouble du rythme cardiaque. Cette famille s'est avérée être porteuse d'une mutation d'épissage sur le gène de la desmine (IVS3+3A>G) en 2q35 [52].

Les patients atteints d'une LGMD1E présentent une cardiomyopathie dilatée avec troubles de la conduction associés à une myopathie proximale. Ils débutent la maladie lors de la deuxième ou troisième décennie. Le taux de CK est discrètement élevé (150-350U/l). La biopsie musculaire peut montrer des

anomalies dystrophiques avec, parfois, inclusions granulo-filamentaires péri-nucléaires ou sous-sarcolemmiques [53].

#### LGMD1F

La LGMD1F a été rapportée pour la première fois dans une large famille Italo-Espagnole [54]. Le gène TNPO3 responsable a été localisé sur le chromosome 7 en 7q32.1-7q32.2 [55]. Il a été identifié récemment et code la transportine 3 exprimée dans le muscle squelettique [56, 57]. La moyenne d'âge de début des patients est de 16 ans avec des extrêmes allant de 1 à 58 ans. Le tableau clinique est dominé par une faiblesse musculaire proximale surtout de la ceinture pelvienne s'étendant progressivement en distal. Les patients qui débentent la maladie précocement ont une forme plus sévère de la maladie [58]. Certains patients présentent une dysphagie, une arachnodactylie et une insuffisance respiratoire. Les CK vont de 1 à 3 fois la valeur normale. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque.

#### LGMD1G

Les patients atteints de LGMD1G débentent tardivement la maladie et associent, en plus, des rétractions des doigts et des orteils [59]. Le gène de la LGMD1G a été identifié, il est localisé sur le chromosome 4 en 4q21. Il s'agit du gène HNRPDL codant une protéine ubiquitaire, une ribonucléo-protéine participant à la genèse de l'ARN messenger et son métabolisme [60].

#### LGMD1H

La LGMD1H a été identifiée chez une seule grande famille originaire du sud de l'Italie liée au chromosome 3 en 3-p25.1 [61]. Les patients présentent une faiblesse musculaire proximale lentement évolutive aux 4 membres avec un début lors de la quatrième décennie de vie.

#### CONCLUSION

Les LGMD1 sont des myopathies dystrophiques rares, d'individualisation ancienne et de présentation clinique homogène dominée essentiellement par la faiblesse musculaire proximale d'évolution progressive. Plusieurs phénotypes ont été rapportés et sont souvent liés à des mutations du même gène. De nouvelles entités ont récemment été rapportées. Leur diagnostic repose essentiellement sur l'analyse de la protéine déficiente et l'identification des mutations portées par les gènes en cause. Il n'existe pas de traitement spécifique des LGMD en général et des LGMD1 en particulier, leur prise en charge se limite à un traitement symptomatique et palliatif dans le cadre d'interventions multidisciplinaires.

#### CONFLIT D'INTÉRÊT :

*Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en relation avec cet article.*

#### RÉFÉRENCES

1. Erb W. Ueber die "juvenile Form" der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehung zur sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln. Dusch Archiv Klin Med. 1884; 467-519.
2. Bushby KM, Beckmann JS. The 105<sup>th</sup> ENMC sponsored workshop: pathogenesis in the non-sarcoglycan limb-girdle muscular dystrophies. Neuromuscul Disord. 2003 Janvier;1: 80-90.
3. Dubowitz V. The muscular dystrophies and allied disorders II: Limb-girdle muscular dystrophies. In: Dubowitz. V, Sewry. C, Oldfors. A, Lane. R, editors. Muscle Biopsy: A Practical Approach. London: Saunders Elsevier. 2013: 276-301.
4. Norwood F, De Wisser M, Eymard B, Lochmueller H, Bushby K, Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. Eur J Neurol. 2007; 14:1305-12.
5. Bushby K, Norwood F, Straub V. The limb-girdle muscular dystrophies: Diagnostic strategies. Biochim Biophys Acta. 2007; 1772: 238-42.
6. Bushby K. Diagnosis and management of the limb-girdle muscular dystrophies. Pract Neurol. 2009; 9: 314-23.
7. Yates JR, Emery AE. A population study of adult onset limb-girdle muscular dystrophy. J Med Genet. 1985; 22: 250-7.
8. Fardeau M, Hillaire D, Mignard C, Feingold N, Feingold J, Mignard D, et al. Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. Brain. 1996; 119(Pt 1): 295-308.
9. Argov Z, Sadeh M, Mazor K, Soffer D, Kahana E, Eisenberg I, et al. Muscular dystrophy due to dysferline deficiency in Libyan Jews. Clinical and genetic features. Brain. 2000; 123(Pt 6): 1229-37.
10. Jackson CE, Strehler DA. Limb-girdle muscular dystrophy: clinical manifestations and detection of preclinical disease. Pediatrics. 1968; 41: 495-502.
11. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagl M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of amuse clinic population. Brain. 2009; 132: 3175-86.
12. Nigro V, Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. Acta Myol. 2014 May; 33, 1: 1-12.
13. Hauser MA, Conde CB, Kowaljow V, Zeppa G, Al Taratuto, Torian UM, et al. Myotilin mutation found in second pedigree with LGMD1A. Am J Hum Genet. 2002; 71: 1428-32.
14. Gilchrist JM, Pericak-Vance M, Silverman L, Roses AD. Clinical and genetic investigation in autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. Neurology. 1988; 38: 5-9.
15. Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P, Torian UA, Viles KD, Dancel R, et al. Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. Hum Mol Genet. 2000; 9: 2141-7.
16. Speer MC, Yamaka Ch, Gilchrist JIH, Caskell CP, Staj Ch Jm Jm, Vance JM, et al. Confirmation genetic heterogeneity in limb-girdle muscular dystrophy linkage of an autosomal dominant form to chromosome 5q. J Hum genet. 1992; 50: 1211-1217.
17. Salmikangas P, Van Der Ven PF, Lalowski M, Taivainen A, Zhao F, Suila H, et al. Myotilin, the limb girdle muscular dystrophy-1A (LGMD1A) protein, cross-links actin filaments and controls sarcomere assembly. Hum Mol Genet. 2003;12:189-203.

18. **Selcen D, Engel AG.** [Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. *Neurology*. 2004; 62: 1363–71]. (Selcen. D. Myofibrillar Myopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23, 5: 477–481.
19. **Gamez J, Navarro C, Andreu AL, Fernandez JM, Palenzuela L, Tejeira S, et al.** Autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy: a large kindred with evidence for anticipation. *Neurology*. 2001; 56: 450-4.
20. **Van Der Kooi AJ, Van Meegen M, Ledderhof TM, McNally EM, de Visser M, Bolhuis PA.** Genetic localization of a newly recognized autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac involvement (LGMD1B) to chromosome 1q11-21. *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 891-895.
21. **Muchir A, Bonne G, Vander Kooi AJ, Van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA.** Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrio-ventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1453-1459.
22. **Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L.** Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1999; 21: 285–8.
23. **Raffaële Di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Morandi L, et al.** Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 1407-12.
24. **Brodsky GL, Muntoni F, Micioc S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L.** Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation.* 2000; 101: 473-6.
25. **Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, et al.** LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet.* 2000; 24: 153-6.
26. **Vigouroux C, Magré J, Vantghem MC, Bourut C, Lascols O, Shackleton S, et al.** Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipodystrophy. *Diabetes.* 2000; 49: 1958–62.
27. **De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, et al.** Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 726-36.
28. **Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F et al.** Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Med Genet A.* 2003; 119: 391–2.
29. **De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I et al.** Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science.* 2003; 300: 2055.
30. **Mounkes L, Kozlov S, Burke B, Stewart CL.** The laminopathies: nuclear structure meets disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2003; 13: 223-230.
31. **Van Der Kooi AJ, Ledderhof TM, De Voogt WG, Res CJ, Bouwsma G, Troost D et al.** A newly recognized autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with cardiac involvement. *Ann Neurol.* 1996; 39: 636-42.
32. **Bécane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH et al.** High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 1661-6.
33. **Ben Yaou R, Bécane HM, Demay L, Laforet P, Hannequin D, Bohu PA et al.** La dystrophie musculaire des ceintures autosomique dominante associée à des troubles de la conduction cardiaque (LGMD1B). Description de 8 nouvelles familles avec mutations du gène LMNA. *Rev Neurol.* 2005 Jan; 161, 1: 42-54.
34. **Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D.** Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med.* 2006; 354: 209-10.
35. **Minetti C, Sotgia F, Bruno C, Scartezzini P, Broda P, Bado M et al.** Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet.* 1998; 18: 365-8.
36. **Galbiati F, Volonte D, Minetti C, Chu JB, Lisanti MP.** Phenotypic behavior of caveolin-3 mutations that cause autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy (LGMD-1C). Retention of LGMD-1C caveolin-3 mutants within the Golgi complex. *J Biol Chem.* 1999; 274: 25632-41.
37. **Cagliani R, Bresolin N, Prella A, Gallanti. A, Fortunato. F, Sironi. M et al.** A CAV3 microdeletion differentially affects skeletal muscle and myocardium. *Neurology.* 2003; 61: 1513-19.
38. **Engelman JA, Zhang X, Galbiati F, Volonte D, Sotgia F, Pestell R G et al.** Molecular genetics of the caveolin gene family. Implications for human cancer, diabetes, Alzheimer disease and muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 1998; 63: 1578-1587.
39. **Carbone I, Bruno C, Sotgia F, Bado M, Broda P, Masetti E et al.** Mutation in the CAV3 gene causes partial caveolin-3 deficiency and hyperCKemia. *Neurolog.* 2000; 54: 1373-6.
40. **Woodman SE, Sotgia F, Galbiati F, Minetti C, Lisanti MP.** Caveolinopathies: Mutations in caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle diseases. *Neurology.* 2004; 62: 538-43.
41. **Fulizio L, Nascimbeni AC, Fanin M, Piluso G, Politano L, Nigro V et al.** Molecular and muscle pathology in a series of caveolinopathy patients. *Hum Mutat.* 2005; 25: 82-9.
42. **Herrmann R, Straub V, Blank M, Kutzick C, Franke N, Jacob EN et al.** Dissociation of the dystroglycane complex in caveolin-3-

- deficient limb girdle muscular dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 2335-40.
43. **González-Pérez P, Gallano P, González-Quereda L, Rivas-Infante E, Teixeira S, Navarro C et al.** Phenotypic variability in a Spanish family with a Caveolin-3 mutation. *J Neurol Sci.* 2009; 276: 95-8.
44. **Hayashi T, Arimura T, Ueda K, Shibata H, Hohda S, Takahashi M et al.** Identification and functional analysis of a caveolin-3 mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 313: 178-84.
45. **Chutkow JG, Heffner RR Jr, Kramer AA, Edwards JA.** Adult-onset autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 1986; 20: 240-8.
46. **Speer MC, Vance JM, Grubber JM, Lennon Graham F, Stajich JM, Viles KD et al.** Identification of a new autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy locus on chromosome 7. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 556-62.
47. **Hackman P, Sandell S, Sarparanta J, Luque H, Huovinen S, Palmio J et al.** Four New Finnish Families with LGMD1D; Refinement of the Clinical. E Phenotype and the Linked 7q36 Locus. *Neuromuscul. Disord.* 2011; 21, 5: 338-344.
48. **Harms MB, Sommerville RB, Allred P, Bell S, Ma D, Cooper P et al.** Exome Sequencing Reveals DNAJB6 Mutations in Dominantly-Inherited Myopathy. *Ann. Neurol.* 2012; 71, 3: 407-416.
49. **Sarparanta J, Jonson P, Golzio H, Sandell C, Luque S, Screen H et al.** Mutations Affecting the Cytoplasmic Functions of the Co-Chaperone DNAJB6 Cause Limb-Girdle Muscular Dystrophy. *Nat. Genet.* 2012; S1-2, 44, 4: 450-455.
50. **Xiomara Q, Rosales MD, Chang-Yong Tsao MD.** Childhood Onset of Limb-Girdle Muscular Dystrophy. *Pediatric Neurology.* 2012; 46: 13-23.
51. **Messina DN, Speer MC, Pericak-Vance MA, McNally.** EM. Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 90-17.
52. **Sveen ML, Schwartz M, Vissing J.** High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol.* 2006; 59: 808-15.
53. **Greenberg SA, Salajegheh M, Judge DP, Feldman MW, Kuncel RW, Waldon Z et al.** Etiology of limb girdle muscular dystrophy 1D/1E determined by laser capture microdissection proteomics. *Ann Neurol.* 2012; 71: 141-5.
54. **Gamez J, Navarro C, Andreu AL, Fernandez JM, Palenzuela L, Teixeira S et al.** Autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy: a large kindred with evidence for anticipation. *Neurology.* 2001; 56: 450-4.
55. **Palenzuela L, Andreu AL, Gámez J, Vilà MR, Kunitatsu T, Meseguer A et al.** A Novel Autosomal Dominant Limb-Girdle Muscular Dystrophy (LGMD 1F) Maps to 7q32.1-32.2. *Neurology.* 2003; 61, 3: 404-406.
56. **Torella A, Fanin M, Mutarelli M, Peterle E, Del Vecchio Blanco F, Rispoli Ret al.** Next-generation sequencing identifies transportin 3 as the causative gene for LGMD1F. *PLoS One.* 2013; 8: e63536.
57. **Melià MJ, Kubota A, Ortolano S, Vilchez JJ, Gámez J, Tanji K et al.** Limb-girdle muscular dystrophy 1F is caused by a microdeletion in the transportin 3 gene. *Martí R. Brain.* 2013 May; 136, Pt5: 1508-17.
58. **Peterle E, Fanin M, Semplicini C, Padilla JJ, Nigro V, Angelini C.** Clinical phenotype, muscle MRI and muscle pathology of LGMD1F. *J Neurol.* 2013; 260: 2033-41.
59. **Starling A, Kok F, Passos-Bueno MR, Vainzof M, Zatz M.** A new form of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD1G) with progressive fingers and toes flexion limitation maps to chromosome 4p21. *Eur J Hum Genet.* 2004;12: 1033-40.
60. **Vieira NM, Naslavsky MS, Licinio L, Kok F, Schlesinger D, Vainzof M et al.** A defect in the RNA processing protein HNRPDL causes limb-girdle muscular dystrophy 1G (LGMD1G). *Hum Mol Genet.* 2014 Aug 1; 23, 15: 4103-10.
61. **Bisceglia L, Zoccolella S, Torracco A, Piemontese MR, Dell'Aglio R, Amati A et al.** A new locus on 3p23-p25 for an autosomal-dominant limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1H. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18: 636-41.