

Vad behöver en läkare veta om muskelsjukdomar och deras behandlingsmöjligheter?

BJARNE UDD

De neuromuskulära sjukdomarna omfattar primära myopatier, sekundära myopatier till följd av annan, exempelvis toxisk påverkan, myastenier och neurogena muskelatrofier. Här beskrivs den aktuella situationen beträffande de primära myopatierna, varav den allra största delen har en genetisk bakgrund. Diagnostiken har väsentligen kompletterats med muskelmagnetundersökningar och stark utveckling av molekyलगenetiken, som även lett fram till de allra första stegen för att åstadkomma kurativa terapier även för de svåra muskeldystrofierna.

Introduktion

Muskelsjukdomar är för gemene allmänläkare ofta något svårbegripliga. En av orsakerna är att det finns hundratals olika etablerade sjukdomsentiteter och sannolikt lika många ännu odefinierade sjukdomstyper. Samtidigt är patientantalet per entitet i regel mycket lågt, det vill säga 0–50 identifierade fall i hela Finland, vilket gör att endast ett fåtal läkare har gjort större bekantskap med de enskilda sjukdomstyperna. Dessa grundfakta gör förståelsen, diagnostiken, behandlingen och handläggningen svårbemästrade och är i regel åtminstone för de fortskridande formerna förlagd till den specialiserade sjukvården och universitetssjukhusen.

Det finska begreppet ”lihastaudit” omfattar både neurogena muskelsvagheter, myastenier och de egentliga muskelsjukdomarna – myopatierna. I denna artikel avhandlas i första hand myopatierna, varav det stora flertalet har genetisk etiologi. Diagnostiken har som vid andra sjukdomar en avgörande roll för handläggningen. Den enorma utvecklingen av gentekniken har revolutionerat möjligheterna till exakt diagnos, minskat antalet feldiagnoser och öppnat för de första genetiska behand-

lingsmetoderna. Då de genetiska myopatierna har varit utom räckhåll för kurativ terapi har naturligtvis också intresset hos behandlingsinriktade kliniker för muskelsjukdomarna varit svalt. Men läget håller på att radikalt förändras med de första genterapierna redan igångsatta.

Epidemiologi

Det finns inga exakta uppgifter eller studier om totalantalet patienter med muskelsjukdomar i Finland. Delvis beror detta på svårigheten att exakt avgränsa lindrigare sjukdomsorsakade symtom från vanliga funktionella muskelsymtom såsom muskelsmärta-myalgi, fatigue, styvhet, muskelkramper osv. För tretio år sedan beräknades antalet neuromuskulära sjukdomsfall (inbegripet myastenier och neurogena muskelatrofier) till cirka 5 000. I en översiktsartikel 2007 (1) var min berättigade uppskattning mer än 10 000, och nu ligger uppskattningen av prevalensen på över 20 000, alltså cirka 400/100 000. Av dessa står myopatierna för merparten med över 7 000 patienter med specifik diagnos och lika många med klara muskelförändringar som ännu saknar klar definition. (tabell 1). Beträffande svårare progressiva muskeldystrofier, kongenitala myopatier och inflammatoriska myositer har vi en klarare bild av förekomsten, och även de första exakta siffrorna baserade på mutationsfrekvenser hos befolkningen föreligger på några av de genetiska myopatierna (2–4).

Dessa 7 000 fall med specifik diagnos består av hundratals olika sjukdomsentiteter. Cirka 300 olika myopatigener är klarlagda och många av dem förorsakar i sin tur flera olika

SKRIBENTEN

Bjarne Udd, professor emeritus, gruppledare, Folkhälsans genetiska institut, Biomedicum, Neuromuskulärt forskningscentrum, Tammerfors universitetssjukhus och Vasa centralsjukhus

Tabell 1. Prevalensen av myopatier i Finland.

Muskeldystrofier	2 500
Distala myopatier	1 200
Kongenitala myopatier	250
Myotonier och jonkanalssjukdomar	2 000
Immunologiska myopatier-myositer	500
Mitokondriella myopatier	300
Metabola myopatier	50
Övriga med specifik diagnos	300
	> 7 000
Odefinierbara muskelsjukdomar	~ 7 000
Totalt	ca 14 000

sjukdomstyper. Den största av dem alla, titingenen (*TTN*), ger upphov till ett flertal helt olika sjukdomstyper, för närvarande ett tiotal beskrivna och säkert flera ännu oidentifierade (5). Den vanligaste enskilda muskelsjukdomen i Finland är tibial muskeldystrofi (TMD, Udd myopathy) med cirka 1 000 patientfall. TMD beror på en finländsk founder-mutation, *FINmaj*, i den stora titingenens sista exon 364 som förekommer hos 1/2 000 i befolkningen (6). Till följd av den sena sjukdomsdebuten är mindre än hälften av mutationsbärarna symtomatiska med den typiska atrofin av tibialis anterior-muskeln och motsvarande svaghet av dorsalflexionen i foten och senare droppfot. Dystrophia myotonica typ 1 och 2 har vardera en prevalens på 500–600 (2). Också de icke-dystrofiska myotonierna förorsakade av mutationer i klorid- och natriumjonkanalsgenerna *CLCN1* och *SCN4A* är mycket vanliga med sammanlagt över 1 000 fall i Finland (4). Hos en del av dessa, liksom även beträffande dystrophia myotonica typ 2, kan sjukdomsymtomen vara mycket lindriga med bara fibromyalgilika besvär. Typförändringen myotoni kan saknas helt till och med på elektroneuromyografin (ENMG), varvid tanken på myotona muskelsjukdomar inte ligger nära till hands. Enda sättet att träffa rätt i diagnostiken är att tänka på möjligheten av myotona muskelsjukdomar även i avsaknad av myotonifynd och göra en genetisk screening.

Diagnostik

Primära undersökningar vid misstanke om muskelsjukdom är som tidigare klinik, S-CK och ENMG och i ett tidigt skede även magnetkameraundersökning av musklerna för en snabb orientering. Dessa räcker ofta

till för att få veta om symtomen beror på en muskelsjukdom eller inte, men som ovan konstaterats är en del sjukdomar som inbegriper störningar i jonkanalernas eller muskelmetabolismens funktioner svåra att komma åt utan specialutredningar. Tilläggsundersökningar såsom neurofysiologiska transmissions- och jonkanalsstudier, fysiologiska belastningstester, magnetspektroskopi, biokemiska metabola utredningar och masspektrometri av ämnesomsättningsprodukter kan då komplettera bilden på specialistnivå.

Muskelbiopsi för histopatologisk undersökning är fortfarande en grundpelare i diagnostiken. Endast ett fåtal sjukdomar är direkt möjliga att känna igen på basis av de kliniska fynden. Sådana är typfallen av till exempel Duchennes muskeldystrofi hos pojkar före skolåldern med hypertrofiska vadmuskler och svaga höftfunktioner, en fullskalig vuxen dystrophia myotonica typ 1 med distal svaghet i händerna, myotont handgrepp, ptos, ögonkatarkt, förlängd PQ-tid och frontal hårförlust eller en facio-scapulo-humeral muskeldystrofi (FSHD) med typisk svaghet i ansiktet, oförmåga att helt sluta ögonen och att lyfta armarna sidledes med scapula alata ofta asymmetriskt. Som nämnt är även TMD-sjukdomen relativt lätt att misstänka om akillesreflexen och de korta tåextensorerna på fotbladet är bibehållna. I dessa fall kan man gå direkt vidare med gendiagnostik för verifiering utan muskelbiopsi.

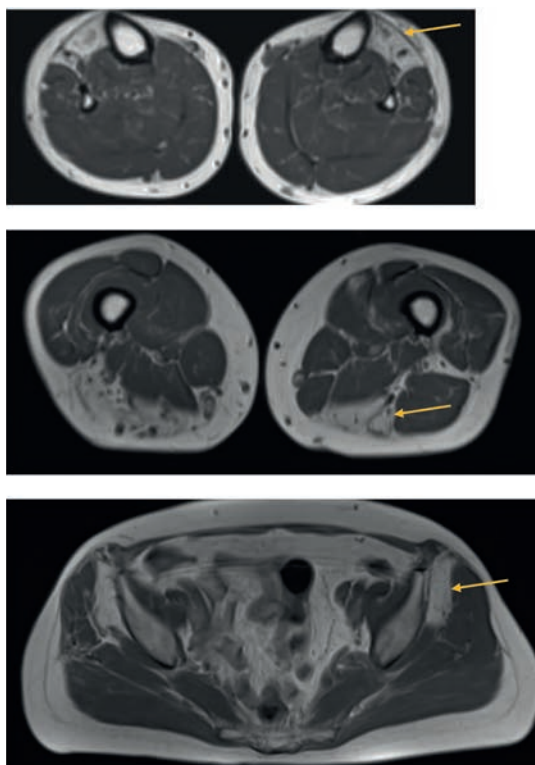
Muskelbiopsin ska göras med omsorg oberoende om man använder perkutan kon-kotomteknik eller öppen kirurgisk excision (7). Framför allt är valet av optimalt ställe för relevant patologi viktigt för att undvika alltför långtgående patologi med enbart fett och bindvävnad eller alltför "normal" muskel utan nämnvärda förändringar. Tidigare användes kliniska tecken på muskelsvaghet och EMG för orienteringen, men dessa bör ersättas med magnetkameraundersökning av musklerna som ger en mycket mera exakt bild av det optimala stället för biopsin. Detta betyder att MRI alltid bör utvärderas före en muskelbiopsi. Många trodde att den enorma expansionen av gendiagnostiska möjligheter skulle eliminera behovet av muskelbiopsi, men så är inte fallet. Den moderna gendiagnostiken ger ofta upphov till nya frågor gällande varianter av oklar signifikans och i flera fall behövs då specialstudier av proteinet eller RNA-transkriptet för att klarlägga betydelsen av genvarianterna.

Betydelsen av **magnetkameraundersökning av muskler** för diagnostiken kan inte överskattas. Fyndens art kan göra skillnad mellan myopatier och dystrofier, andra neuromuskulära åkommor såsom inflammatoriska myositer och neurogena svagheter och atrofier (8). En helt normal magnetkamerabild av musklerna har trots betydande svaghet även diagnostiskt värde och kan leda tankarna till myastenier, periodiska paralyser eller mera funktionell bakgrund. För myopatierna och dystrofierna är mönstret för vilka muskler som drabbats av degenerativa skador och vilka som besparats av stor betydelse, då olika gener föranleder olika mönster, varav en del är patognomoniska. Varför patogena mutationer i olika gener leder till stora olikheter i vilka muskler som drabbas eller inte drabbas är till största delen okänt, men antyder att genuttrycket hos olika muskler är väldigt olika. De olika musklerna är alltså individuellt mycket olika på molekylär nivå trots att de ser lika ut även på elektronmikroskopisk nivå.

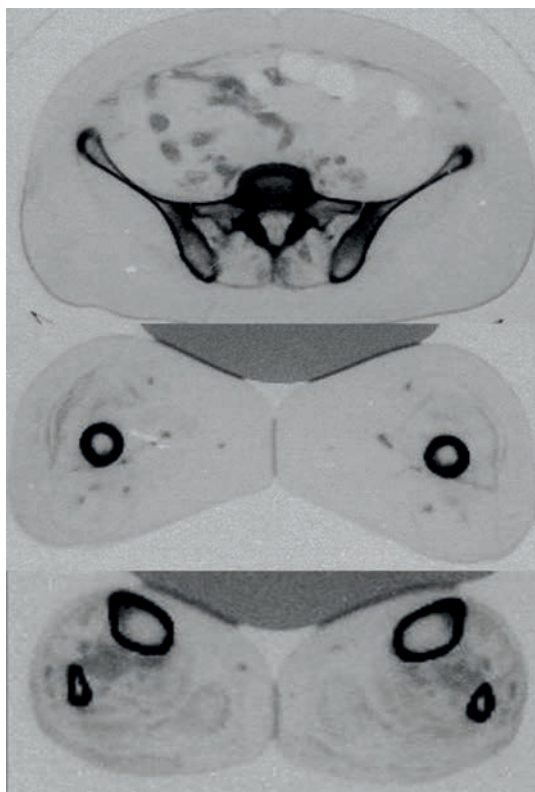
De stora muskelgenerna kan ge upphov till många olika sjukdomsfenotyper beroende på i vilket funktionellt område av genen de patogena mutationerna befinner sig. Värst av alla är naturligtvis den största av dem alla, titingenen, som till storleken motsvarar ett hundratal normalstora gener och kan uppfattas som en kombination av en massa olika gener. Detta återspeglar sig även totalt i olika sjukdomstyper som resultat av olika mutationstyper och deras lokalisering i den enorma genen. Nedan några exempel på denna smått ofattbara variation och komplexitet.

TMD-sjukdomen som i Finland förorsakas av den dominanta founder mutationen FINmaj i den sista exonen 364 ger en mycket selektiv fettdegenerativ skada initialt i tibialis anterior med senare involvering av de långa tåextensorerna, hamstringmuskler och gluteus minimus (figur 1, pilarna utvisar de 'vita' totalt fettomvandlade musklerna):

Om denna FINmaj-mutation nedärvs från bägge föräldrarna och därmed föreligger i homozygot form är resultatet en helt annan sjukdomsbild med proximal limb-girdle typ (LGMD R10); debut av svaghet från barnåren och förlust av gångförmågan 20–30 år senare (6). Här nedan gamla muskel-CT-bilder av en patient lika gammal som TMD-patienten ovan. De illustrerar den totala olikheten med omfattande dystrofiska fett-bindvävsomvandling hos praktiskt taget alla muskler (figur 2).



Figur 1.



Figur 2.

Om denna FINmaj-mutation kombineras med en recessiv missensmutation lokaliserad i en annan del av titingenen, A-bandet, nedärvd från den andra föräldern blir bilden åter en helt annan. Mannen nedan drabbades av progressiv proximal bensvagheter vid 30 års ålder och går med armbågsstöd vid 50 års ålder. Trots FINmaj på ena kromosomen är tibialis anterior inte nu drabbad utan i stället soleus på väderna och framför allt i omfattande grad hela quadriceps på lårområdet. Således nästan helt motsatt situation jämfört med TMD (figur 3).

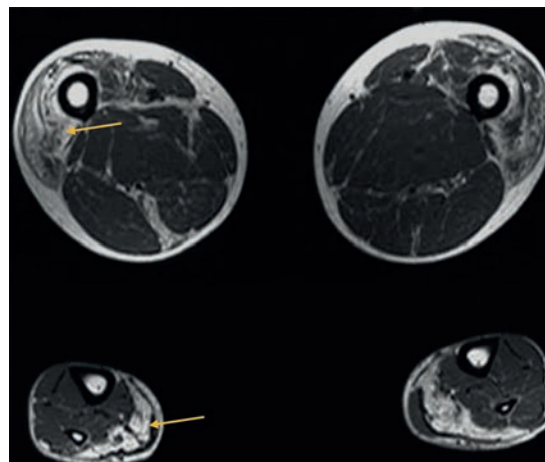
Ännu märkligare är fördelningen av drabbade muskler vid dominanta titinmutationer i en speciell exon 344 i A-bandet som förorsakar hereditär myopati med tidig respiratorisk insufficiens (HMERF). Nu drabbas obturatorius i bäckenet tillsammans med semitendinosus på baklåret och tibialis posterior på underbenen. Denna kombination är patognomonisk och ger direkt diagnosindikation (figur 4).

Recessiva kongenitala titinopatier med allvarliga trunkerande mutationer på bägge kromosomerna ger ett brett spektrum av olika kliniska fenotyper och magnetkamerafynd, men bland de märkligare är de så kallade amyoplasierna, det vill säga när vissa muskler och muskelgrupper inte alls bildats under den fetala utvecklingen och barnet föds med denna märkliga konstellation av en del muskler som ser normala ut och andra som inte finns fastän utrymmet för dem existerar. Dessa är ofta kombinerade med artrogrypos. Exemplet nedan visar avsaknad av alla andra än adduktor magnus och longus, sartorius och gracilis på lårområdet (figur 5). Mutationer i så kallade metaexoner av titin utgör vanligen den underliggande orsaken, när dessa exoner är uttryckta i den fetala fasen, men inte längre efter födseln och förlorar då sin betydelse.

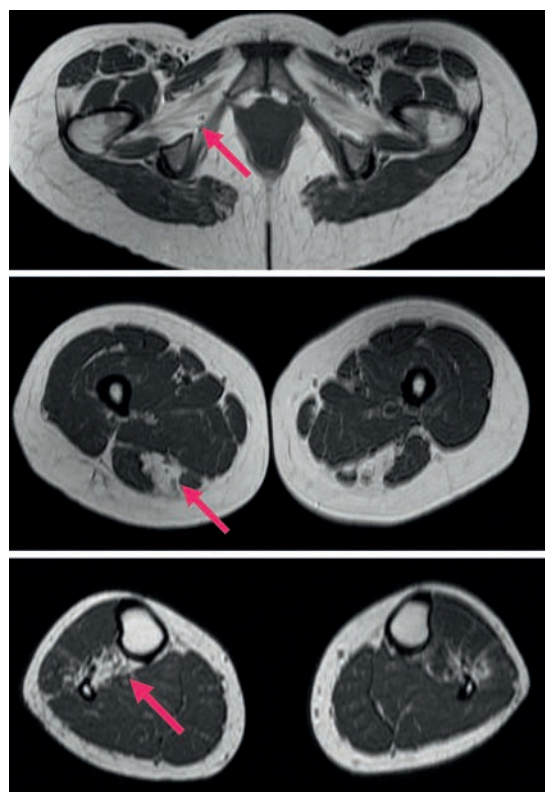
Inflammatoriska myositer ger en helt annan magnetkamerabild av muskeln med praktiskt taget ingen fettdegenerativ omvandling, men i stället diffust avgränsade områden med ödembildning som kan identifieras via så kallade STIR-sekvenser, som tar bort signalen från fettvävnad och förstärker signalen från vatten (figur 6).

Denna exposé ger en inblick i magnetkamerundersökningens betydelse och potential för diagnostiken och ska alltså användas i ett väldigt tidigt skede av den diagnostiska processen på alla ouppklarade muskelsjukdomsfall.

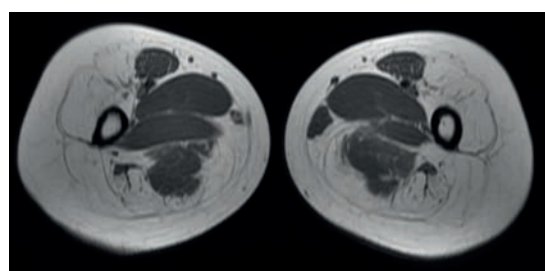
Exemplet ovan gäller en myosit med beteckningen antisynthetassyndrom (ASS) associerad med Jo-1-positiva antikroppar i den



Figur 3.



Figur 4.



Figur 5.

serologiska diagnostiken. ASS leder ofta även till interstitiell lungsjukdom (ILD) som kan vara svårbehandlad. Alla myositmisstänkta ska numera undersökas med myositantikroppspaket, som även innehåller HMG-CR Ab associerat med immunmedierad nekrotisk myopati (IMNM). Denna sjukdom är svår att känna igen på muskelpatologin, då egentlig inflammation saknas och eftersom även den vid andra myositer starka HLA-MHC-klass 1-immunreaktiviteten på muskelfibrerna i biopsipatologin saknas. En annan variant är SRP-positiv IMNM som kan vara mycket svårbehandlad om diagnostiken försenas. Den serologiska diagnostiken har blivit allt viktigare, när man kunnat särskilja olika kategorier av myositer på nytt sätt (9). Dessa har också betydelse för behandlingen, som kräver olika intensitet, och för monitoreringen av ILD och cancerrisk även inom gruppen för olika dermatomyositer, beroende på subtypen, det vill säga förekomsten av särskilda antikroppar (anti-Mi2, anti-MDA5, anti-TIF1γ och anti-NXP-2). Det tidigare begreppet polymyositis har egentligen ingen plats längre och borde ersättas med en mera distinkt diagnos. En väsentlig del av myositspektrumet utgörs av så kallat overlapsyndrom, där myositen bara är en del av en mera omfattande systemisk autoimmun sjukdom.

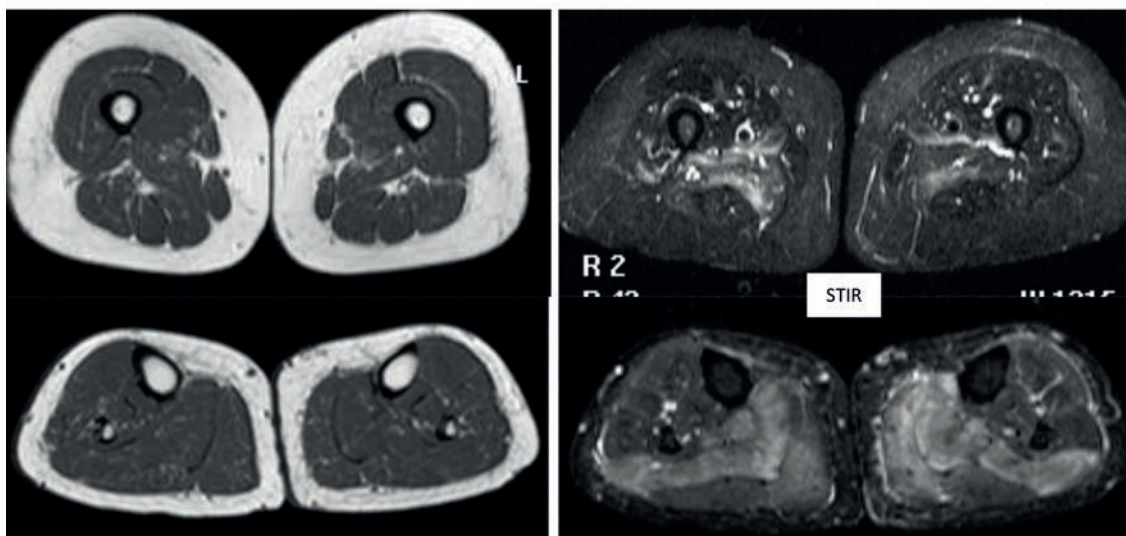
Inklusionskroppsmysositen hör till de vanligaste muskelsjukdomarna hos den äldre befolkningen men är trots intensiv forskning fortfarande oklar till sin etiologi. Inflammatoriska förändringar i muskelbiopsin är ett diagnostiskt kriterium vid sidan av rimmade vakuoler på grund av degenerativ obalans i

autofagiprocesserna, men sjukdomen reagerar inte på antiinflammatorisk behandling och de degenerativa processerna har en mycket framträdande roll. MUP44 (NT5c1A)-antikroppar är oftast positiva men de är inte helt specifika för diagnosen.

Gendiagnostik

Gendiagnostiken startade för trettio år sedan och utfördes länge som specifika utredningar av enskilda mutationer eller gener, men de stora muskelgenerna var svåra, dyra och ibland som med titingenen omöjliga att sekvensera i enskilda patientfall. Massiv parallell sekvenseringsteknik förändrade möjligheterna radikalt för 6–7 år sedan, då hundratals gener eller hela exomet kunde sekvenseras i ett svep. Samtidigt har nya gener och genetiska sjukdomar identifierats i stort antal. För myopatiernas del har detta betytt att vi för närvarande känner till cirka 300 olika gener och dessa står för närmare 500 olika fenotyper (10).

I praktiken används för muskelsjukdomarna genpaneler, såsom genpanelen MYOcap vid Neuromuskulärt Centrum Tammerfors/Fimlab innehållande alla kända muskelsjukdomsgener (11). Alternativt kan exomsekvensering beställas med prioritet för kända sjukdomsgener, men fortfarande är exomsekvenseringen inte heltäckande för de stora muskelgenerna och täckningsdjupet per genområde är lägre, vilket gör identifikationen av exempelvis mutationer av typen copy number variation (CNV), såsom deletioner och duplikationer svåra eller omöjliga att upptäcka (12).



Figur 6.

Ett undantag från denna ”enkla” utväg att beställa genpanel- eller exomundersökning är ett flertal vanligare förekommande muskelsjukdomar:

- Dystrofinopatierna Duchenne och Becker utreds primärt bäst med så kallad MPLA-teknik för att upptäcka deletioner och duplikationer som utgör majoriteten av alla patogena mutationer.
- Dystrophia myotonica typ 1 och 2 beror på expansioner av ett trinukleotidblock (CTG)_n i DMPK-genen vid DM1 eller tetranukleotidblock (CCTG)_n CNB-genen vid DM2, och dessa kan inte identifieras med sekvenseringsteknik utan kräver specifik mutationsdetektion.
- Okulofaryngeal muskeldystrofi beror på en liknande expansion av en GCG-trinukleotid i PABPN1-genen.
- FSH-dystrofin beror på en restriktion av ett repeterat DNA-segment på kromosom 4q. Molekyldiagnostiken är komplicerad och görs inte ens i Finland.
- Mitokondriella myopatier som förorsakas av mutationer i MtDNA undersöks i första hand på basis av sjukdomstyp, exempelvis progressiv extern oftalmoplegi med PCR-undersökning av MtDNA, eller sekvensering vid ospecifik klinik, men klara fynd på muskelbiopsin som vid sjukdomen MELAS. Vid specifik misstanke, såsom symtom hos en patient med en släkting som redan gendiagnostiserats, kan man beställa specifik mutationsdiagnostik.

Trots denna enorma utveckling med nya möjligheter kvarstår faktum att nästan hälften av alla patienter förblir utan specifik gendiagnos. Dels förmår inte nuvarande bioinformatik ta fram alla relevanta avvikelser ens med en helgenomsekvensering, dels innehåller samtidigt genpaneler, exom eller genomresultat en mängd unika eller väldigt sällsynta varianter av oklar signifikans. Då behövs ofta tilläggsutredningar såsom variantsegregation i familjen, RNA-transkript och proteinstudier. Fastän alla avvikelser som leder till proteindefekter föreligger i hela RNA-transkriptomet är bioinformatiken än så länge för outvecklad för att reda ut allt (13).

Behandling

Tidigare har behandlingsmöjligheterna för muskelsjukdomar varit starkt begränsade, då genetiska grundfel inte har varit möjliga att åtgärda och effektiv terapi i första hand har varit begränsad till de icke-genetiska myosi-

Tabell 2. Nya behandlingsmöjligheter vid muskeldystrofier.

DM1		
Modifikation genom splitsning		
Metformin		Fas 2
Antisense oligo		Fas 2
Annan mekanism		
Tideglusib		Fas 2
DMD Duchenne		
Genersättningsterapi		
AAVrh74		Fas 1
Modifikation genom splitsning		
Ataluren		Godkänd
Eteplirsén		Godkänd
Golodirsén		Godkänd
Arbekacin		Fas 2
Gentamycin		Fas 1
Minskning av inflammation		
Prednison		Godkänd
Vamorolon		Fas 3
Edasalonexent		Fas 3
Limb-girdle-muskeldystrofi		
Genersättningsterapi		
AAVrh7 beta-sarcoglycan		Fas 2
AAVrh74 alpha-sarcoglycan		Fas 2
AAV1 gamma-sarcoglycan		Fas 1
dubbel AAVrh74 dysferlin		Fas 1
Kongenitala myopatier		
Genersättningsterapi		
AAV8 Myotubulär myopati		Fas 2
Splitsning, modifikation		
DYN10 DNM2-myopati		Fas 2
Lamin A/C Laminopati		
Splitsning, modifikation		
Exon skipping		Preklinisk
Pompe		
Genersättningsterapi		
AAV		Fas 1
Enzymsättningsterapi		
Lumizyme/Myozyme		Godkänd
Neo-GAA		Fas 2
ATB200		Fas 4
Annan mekanism		
Albuterol		Fas 1/2

terna. Men vi lever i intressanta tider med spirande försök och möjligheter att åtgärda även genetiska defekter.

Men behandlingsmöjligheterna ska inte ses som begränsade till kurativa terapier. Stora framsteg har gjorts med habiliterande insatser för att stödja och bevara muskelfunktioner trots progressiv förlust av muskelvävnad. Dessa insatser har varit mest effektiva gällande respiratorisk stödintervention, kardiologiska insatser inklusive transplantationsmöjlighet i speciella situationer, men även rörelsesupport av olika typer för att bevara funktionskapaciteter. Med dessa insatser har exempelvis livslängden för en man med Duchenne förlängts från tidigare 18–20 år till numera 40–55 år. I avsaknad av korrekt diagnos har muskeldystrofier som förorsakar arytmogen kardiopati såsom dystrophia myotonica både 1 och 2, laminopatier och desminopatier tidigare lett till för tidig död, som nu kan undvikas med korrekt monitorering och terapi.

Andra myopatier som man terapeutiskt åtminstone delvis kunnat lindra med substitutionsbaserad terapi eller annan farmakologi är metabola myopatier, bland andra Pompes sjukdom, multipel acyl-CoA dehydrogenasdefekt (MADD), mitokondriella myopatier, periodiska paralyser och svår myotoni.

Men direkt genmanipulativ terapi är på gång med Duchennes dystrofi som föregångare och med de första terapeutiska behandlingarna redan igångsatta. Hos de flesta andra dystrofierna är genbaserad teknik fortfarande i prövningsfasen (tabell 2), men utvecklingslinjen är klar och ger hopp för framtida generationer.

Bjarne Udd
bjarne.udd@netikka.fi

Inga bindningar

Summary

What should the doctor know about muscle diseases and their therapeutic options?

The neuromuscular disorders consist of primary myopathies, secondary myopathies as caused by toxic or similar primary causes, myasthenic syndromes and neurogenic muscular atrophies. In this overview the current clinical aspects of the primary myopathies are detailed. Most myopathies are genetic diseases. The diagnostic possibilities have significantly expanded by the use of muscle MRI and the new developments in molecular genetics. These have also enabled the first therapeutic options for severe muscular dystrophies.

Referenser

1. Udd B. Lihastautipotilaita on Suomessa yli 10 000. Finl läkartidn 2007;62: 519-22.
2. Suominen T, Bachinski L, Auvinen S, Hackman P, et al. Population frequency of myotonic dystrophy: Higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. EJHG 2011;19:776-82.
3. Raheem O, Penttilä S, Suominen T, Kaakinen M, et al. New immunohistochemical method for improved myotonia and chloride channel mutation diagnostics. Neurology 2012;79:2194-200.
4. Palmio J, Sandell S, Hanna M, Männikkö R, et al. Predominantly myalgic phenotype caused by the c.3466G>A p.A1156T mutation in SCN4A gene. Neurology 2017;88:1520-7.
5. Udd B. The constantly evolving spectrum of phenotypes in titinopathies - will it ever stop? Curr Opin Neurol 2020;33(5):604-10.
6. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, et al. Tibial muscular dystrophy (TMD) is a titinopathy - caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal muscle protein titin. Am J Hum Genet 2002;71:492-500.
7. Udd B, Stenzel W, Oldfors A, Olive M, et al. 1st ENMC European meeting: The EURO-NMD Pathology Working Group Recommended Standards for Muscle Pathology 7 December 2018, Amsterdam, the Netherlands. Neuromusc Disord 2019;29(6):483-5.
8. Warman Chardon J, Díaz-Manera J, Tasca G, Bönnemann CG, et al. RY; MYO-MRI Working Group. MYO-MRI diagnostic protocols in genetic myopathies. Neuromuscul Disord 2019;29(11):827-41.
9. Benveniste O, Goebel H, Stenzel W. Biomarkers in Inflammatory Myopathies-An Expanded Definition. Front Neurol. 2019;10:554.
10. Benarrocha L, Bonne G, Rivier F, Hamrounc D. The 2021 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). Neuromusc Disord 2020;30:1008-48.
11. Evilä A, Arumilli M, Udd B, Hackman P. Targeted next-generation sequencing assay for detection of mutations in primary myopathies. Neuromusc Disord 2016;26(1):7-15.
12. Välipakka S, Savarese M, Sagath L, Arumilli M, et al. Improving Copy Number Variant Detection from Sequencing Data with a Combination of Programs and a Predictive Model. J Mol Diagn 2020;22(1):40-9.
13. Savarese M, Välipakka S, Johari M, Hackman P, Udd B. Is gene-size an issue for the diagnosis of skeletal muscle disorders? J Neuromuscul Dis 2020;7(3):203-16.