

# LAMA2-asociované svalové dystrofie – klinické a rádiologické znaky (kazuistika)

Patrícia Balážová, Karin Viestová, Miriam Kolníková

Klinika detskej neurológie LFUK a NÚDCH, Bratislava

LAMA2-asociované svalové dystrofie sú hereditárne podmienené ochorenia svalov s variabilným fenotypom, ktorý sa môže manifestovať závažnými formami so začiatkom v novorodeneckom veku až po miernejšie formy s neskorým nástupom. Kongenitálna svalová dystrofia s deficitom merozínu (MDC1A) predstavuje klinicky závažnú a progresívnu formu. Miernejším fenotypom s čiastočne zachovanou produkciou merozínu sú tzv. late-onset LAMA2-asociované svalové dystrofie, ktorých manifestáciu možno zaznamenať od detského veku až po dospelosť. Klinický obraz proximálnej svalovej slabosti, hypotónie s hypo- až areflexiou, kontraktúry v laktových a kolenných kĺboch sprevádzaný hyperCKémiou je pre rozpoznanie svalových dystrofií s mutáciou v géne LAMA2 kľúčový. Okrem molekulárno-genetického vyšetrenia v diagnostike zohrávajú špecifickú úlohu neurozobrazovacie vyšetrenia, ako MR mozgu a MR svalov. Prítomné abnormality CNS môžu predstavovať významný, ale zároveň zavádzajúci krok v diagnostike neuromuskulárneho ochorenia.

**Kľúčové slová:** LAMA2, kongenitálne svalové dystrofie, hereditárne myopatie

## LAMA2-associated muscular dystrophies – clinical and radiological features (case report)

LAMA2-associated muscular dystrophies are hereditary muscle disorders with a variable phenotype ranging from severe forms with neonatal onset to milder late-onset forms. Congenital merosin-deficient muscular dystrophy (MDC1A) represents a clinically severe and progressive form of disease. A milder phenotype with partially preserved merosin production is recognised as late-onset LAMA2-associated muscular dystrophy, that onset of manifestations could range from early childhood to adulthood. The clinical picture of proximal muscle weakness, hypotonia with hypotonia areflexia, contractures in the elbow and knee joints accompanied by hyperCKemia is crucial for the recognition of muscular dystrophies with a mutation in the LAMA2 gene. In addition to molecular-genetic examination, neuroimaging examinations such as brain MRI or muscle MRI play a specific role in diagnosis. The presence of CNS abnormalities can represent a crucial, but at the same time, misleading step in the diagnosis of a neuromuscular disease.

**Keywords:** LAMA2, congenital muscular dystrophies, hereditary myopathies

Neurológia 2023; 18 (1): 51-55

## Úvod

LAMA2-asociované svalové dystrofie predstavujú autozomálne recesívne hereditárne ochorenia svalov so širokým fenotypovým spektrom manifestujúcim sa od včasného detského veku až po dospelosť. Expresia génu LAMA2 vedie k tvorbe proteínu laminín- $\alpha$ 2, ktorý je podjednotkou heterotrimerického proteínu laminín-211 (tiež nazývaného ako laminín-2 alebo merozín). Ďalšími podjednotkami laminínu-211 sú beta-1 ( $\beta$ 1) a gamma-1 ( $\gamma$ 1). Hlavnou funkciou proteínu je spojenie medzi extracelulárnou matrix a sarkolémou svalových vlákien, ktorá je sprostredkovaná väzbou na  $\alpha$ -dystroglykány. Expresia laminínu-211 však nie je limitovaná len na svalové tkanivo, ale jeho prítomnosť bola popísaná aj v mozgovom tkanive a periférnych nervoch<sup>(1)</sup>. Patogénne varianty v géne LAMA2 (LAMA2-related muscular dystrophies, LAMA2-RDs) vedú k parciálnemu alebo kompletnému deficitu merozínu a sú asociované s variabilným fenotypom zahŕňajúc závažné progresívne formy so skorým začiatkom – MDC1A (merosin deficient congenital muscular dystrophy type 1 A) a „miernejšie formy“ s neskorým začiatkom (late-onset LAMA2-MD)<sup>(2)</sup>.

## Klinický obraz

### Kongenitálna svalová dystrofia s deficitom merozínu (MDC1A)

Kongenitálne svalové dystrofie (CMD) predstavujú hereditárne myopatie so včasným nástupom klinických ťažkostí, často už v novorodeneckom veku. V klinickom obraze dominuje hypotonický syndróm a oneskorenie motorického vývoja. Zároveň predstavujú geneticky heterogénnu skupinu, pričom je známe, že mutácia v jednom géne môže byť spojená s klinicky rozdielnymi fenotypmi<sup>(3)</sup>. Rovnako aj v prípade patogénnych variantov v géne LAMA2 sú podľa databázy OMIM aktuálne známe dva fenotypy. MDC1A je významným predstaviteľom danej skupiny, pretože svojou incidenciou sa považuje za jednu z najčastejších kongenitálnych svalových dystrofií – v Európe tvorí 24 – 37 % z celkového počtu CMD<sup>(4)</sup>. Typickým klinickým obrazom MDC1A je závažná hypotónia, makroglosia, redukovaná spontánna hybnosť a svalová slabosť. Najviac postihnutými svalovými skupinami je axiálne svalstvo (neschopnosť zdvihnúť hlavu), mimické svaly a okohybné svaly (manifestujúca sa ako obrna pohľadu

Tabuľka 1. Fenotypové znaky pacientov s kongenitálnou muskulárnou dystrofiou s deficitom merozínu (MDC1A)

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
<b>Patogénne varianty v géne LAMA2</b>	nedostupné	c.8244+1G>A c.9212-2_9265dup	c.2049_2050delAG a c.7074C>A
<b>Vek rozvoja ochorenia</b>	od narodenia	od narodenia	od narodenia
<b>Klinický obraz</b>	ťažký globálny hypotonický syndróm, redukovaná spontánna hybnosť, hyporeflexia, makrokránia, kontraktúry v lakťoch a kolenách, konvergentný strabizmus, skolióza	ťažký globálny hypotonický syndróm, hypo- až areflexia, redukovaná spontánna hybnosť, hypotrofia svalov DK, kontraktúry v lakťoch a kolenách, horizontálny nystagmus, makrokránia, obrna pohľadu nahor	ťažký globálny hypotonický syndróm, hyporeflexia
<b>NM ochorenie v rodine</b>	nie	áno	nie
<b>Schopnosť samostatnej chôdze</b>	nie	nie	nie
<b>HyperCKémia</b>	áno (20,41-56,92 ukat/l)	áno (15,52-65,45 ukat/l)	áno (17,71-50,01 ukat/l)
<b>Nález MR abnormalít</b>	nedostupné	dysplastické zmeny kortexu, lissencefália, leukoencefalopatia periventrikulárne, paraventrikulárne a subkortikálne, hypoplázia optických nervov, cavum septi pellucidum et Vergae	difúzne splývavé T1w hyposignálne zmeny periventrikulárne, v T2w a FLAIR so zvýšeným signálom
<b>Epilepsia vek rozvoja</b>	áno od 6. roku života	áno od 11. roku života	nie
<b>EMG nález</b>	myogénny nález, demyelinizačná motorická polyneuropatia	myogénny nález, axonálna motorická polyneuropatia	myogénny nález

nahor, avšak bez ptózy). Manifestácia ochorenia je zvyčajne do 6. mesiaca života. V klinickom obraze súčasne dominuje oneskorenie motorického vývoja, u väčšiny pacientov možno očakávať schopnosť sedu, avšak samostatná chôdza je dosiahnutá len zriedkavo<sup>(5)</sup>. Ochorenie je charakteristické svojou progresiou, keď dochádza k postupnému rozvoju kontraktúr, skoliózy, poruchám prehľadania s opakovanými aspiráciami a respiračnou insuficienciou. Kognitívne postihnutie sa pozoruje len zriedkavo. Odporúča sa dlhodobé kardiologické sledovanie vzhľadom na riziko rozvoja kardiomyopatie a možné poruchy rytmu<sup>(2)</sup>.

Kongenitálna svalová dystrofia s deficitom merozínu patrí medzi hereditárne myopatie, u ktorých sa vyskytuje pomerne široké postihnutie CNS a PNS. V klinickej praxi sa často zabúda na tieto zriedkavé chorobné jednotky s CNS manifestáciou, čo významne odsúva stanovenie správnej diagnózy ochorenia. Vo väčšine prípadov MDC1A sú na MR mozgu prítomné abnormality charakteru leukopatie s obrazom hypointenzít bielej hmoty v T1 sekvencii a hypersignálne zmeny v T2 sekvenciách, ktoré sú lokalizované prevažne periventrikulárne a subkortikálne<sup>(2)</sup>. Tieto zmeny sa objavujú zvyčajne medzi 6. mesiacom a 1 rokom života. Minoritná časť pacientov má nález závažných abnormalít, ako atrofia mozgu s dilatáciou komôr, hypoplázia cerebella a ponsu, fokálna kortikálna dysplázia, polymikrogýria, pachygýria a agýria lokalizovaná najmä v okcipitálnej oblasti<sup>(6)</sup>. Niektoré kazuistiky referujú zriedkavé prípady s nálezom cobblesstone malformácie<sup>(7)</sup>.

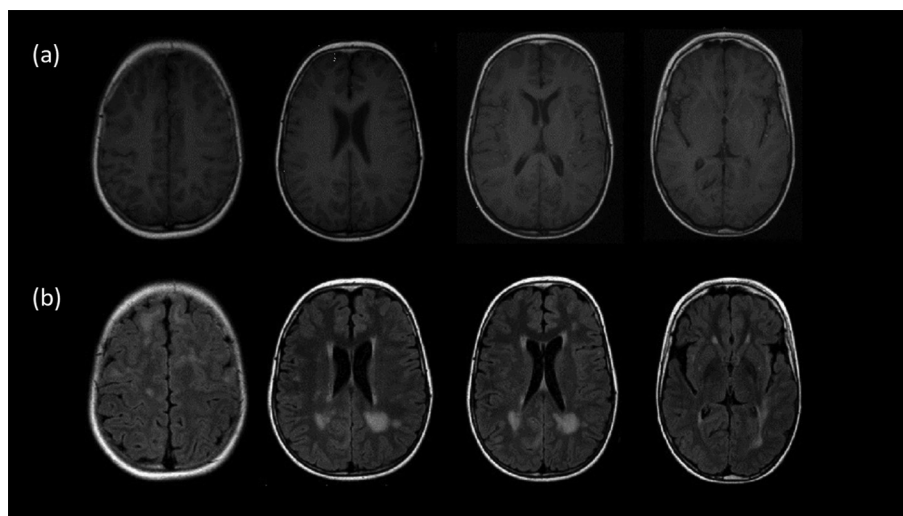
U časti pacientov s MDC1A je súčasne prítomná epilepsia, ktorá má zvyčajne dobrú odpoveď na protizáchvatové lieky (ASM). Salvati et kol. uvádzajú ako priemerný vek rozvoja epilepsie u LAMA2-asociovaných svalových dystrofií 8 rokov. U pacientov boli popísané viaceré typy záchvatov – generalizované (tonicko-klonické, typické a atypické absencie, zriedkavo myoklonické záchvaty) aj fokálne epileptické záchvaty, súčasne je popísaný aj prípad spazmov u 8-mesačného dieťaťa<sup>(8,9)</sup>.

Aberantná expresia laminínu- $\alpha 2$  v periférnych nervoch pravdepodobne vysvetľuje nález demyelinizačnej polyneuropatie postihujúcej motorické, ale aj senzitivné nervové vlákna u časti pacientov. Známkami demyelinizačnej senzomotorickej neuropatie možno zaznamenať už medzi 1. a 6. mesiacom života. V priebehu nasledujúcich rokov dochádza k poklesu rýchlosti vedenia s redukciami amplitúdy CMAP (z angl. compound muscle action potential – sumačný akčný svalový potenciál), pričom kondukčné bloky neboli u MDC1A pacientov popísané<sup>(10)</sup>.

#### LAMA2 asociované svalové dystrofie s neskorším začiatkom

Miernejšie formy asociované s fenotypom podobným pletencovým dystrofiám (LGMD-like fenotyp) môžu začínať od detského veku až po dospelosť. Uvedené formy so zachovanou parciálnou tvorbou merozínu a tzv. LGMD-like fenotypom sú v súčasnosti klasifikované ako LGMDR23. V klinickom obraze je prítomný oneskorený motorický vývoj, pričom v porovnaní s MDC1A pacientmi dosahujú schopnosť samostatnej chôdze<sup>(5)</sup>. Svalová slabosť je distribuovaná proximálne, obdobne ako pri pletencových svalových dystrofiách (LGMD), a často je sprevádzaná nálezom rigid spine syndrome a kontraktúrami kĺbov. V porovnaní s MDC1A je postihnutie intelektu alebo epilepsia zriedkavejšie, avšak aj v tomto prípade sú prítomné typické abnormality CNS<sup>(2)</sup>. V klinickom obraze môže byť prítomná demyelinizačná neuropatia, ktorá do určitej miery komplikuje stanovenie správnej diagnózy. Chan et kol. prezentujú kazuistiku 7-ročného pacienta, ktorý bol iniciálne prešetrovaný pre elektromyografický nález demyelinizačnej neuropatie, ako je hereditárna polyneuropatia. Rozsiahlym genetickým vyšetrením sa podozrenie nepotvrdilo, pričom doplnenie MR svalov odhalilo symetrické signálové zmeny v gluteálnych svaloch, m.biceps femoris a m.adductor magnus. Následne molekulárno-genetické vyšetrenie potvrdilo diagnózu LAMA2-asociovanej svalovej dystrofie<sup>(11)</sup>.

Obrázok 1. Na MR mozgu pacienta č.2 bol popísaný nález významných dysplastických zmien kortexu bilaterálne v temporo-okcipitálnej oblasti s vyhladenou gyrifikáciou charakteru lisencefálie a leukoencefalopatia v periventrikulárnej, paraventrikulárnej a subkortikálnej oblasti (T1w, FLAIR)



## Diagnostika

Definitívnu diagnózu *LAMA2*-asociovej svalovej dystrofie určí molekulárno-genetické vyšetrenie. U *MDC1A* pacientov zaznamenávame v laboratórnych odberoch eleváciu kreatínkinázy v sére (väčšinou 4-násobok normy), pričom u miernejších fenotypov s neskorším začiatkom sú dosahované koncentrácie sérovej kreatínkinázy (CK) medzi 10 – 116  $\mu\text{kat/l}$ <sup>(12)</sup>. Svalová biopsia sa pri nových možnostiach diagnostiky dostáva do úzadia diagnostiky svalových dystrofií. MR mozgu môže predstavovať dôležitý, ale zároveň zavádzajúci krok v diagnostike neuromuskulárneho ochorenia. Koshorek a kol. popisujú prípad pacientky, ktorej abnormálny MR nález mozgu bol iniciálne hodnotený ako roztrúsená skleróza. Až extenzívne vyšetrenie odhalilo nález patogénnych variantov v géne *LAMA2*<sup>(13)</sup>. Klinický obraz proximálnej svalovej slabosti, kontraktúr či nález polyneuropatie sú rozhodujúce znaky v prípadnej diferenciálnej diagnostike. Počas posledných rokov dosiahlo významnú úlohu v diagnostike hereditárnych neuromuskulárnych ochorení MR svalov, vrátane celotelového MR svalov. Aj v prípade *LAMA2*-svalových dystrofií nadobúda MR svalov svoje postavenie. V oblasti stehien bola identifikovaná tuková prestavba predominantne v oblasti m.quadriceps femoris, m.adductor magnus a m.biceps femoris s relatívnym ušetrením m.adductor longus. Stupeň závažnosti tukovej prestavby koreluje so stupňom klinického postihnutia a progresiou ochorenia. Prestavba svalového tkaniva je menej vyznačená v oblasti lýtok<sup>(4,14)</sup>.

## Kazuistika 1

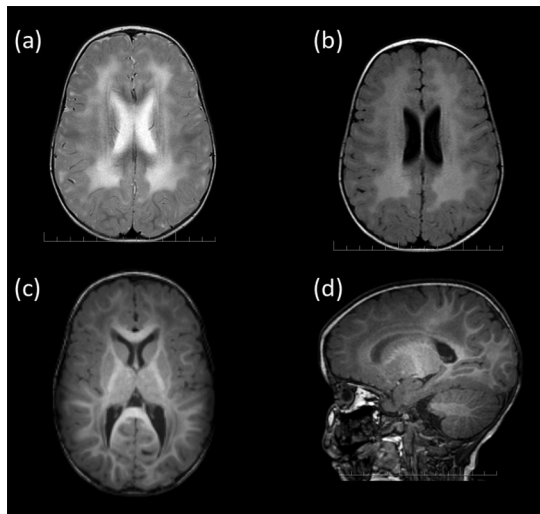
Aktuálne 6-ročný pacient bol prvýkrát odoslaný na hospitalizáciu vo veku 2 mesiacoch pre nález závažného hypotonického syndrómu s redukovanou aktívnou hybnosťou akcentovanou na HK, hyporeflexiou a suspektou léziou plexus brachialis ako následok pôrodného traumatizmu. V laboratórnych odberoch bol nález elevácie transamináz pri súčasne normálnej hodnote sérovej gamaglutamyltransferázy (GMT) a hyperCKémii (21,98  $\mu\text{kat/l}$ ). Dieťa bolo narodené v 42. gestačnom týždni, pričom pre nepokračujúci spontánny pôrod a hroziacu asfyxiu bol pôrod ukončený operačne pomocou forcepsu. V objektívnom náleze

bola chabá paréza oboch horných končatín s akcentáciou vľavo, globálny hypotonický syndróm s hyporeflexiou a makrokránia. Pre podozrenie na léziu brachiálneho plexu bolo doplnené MR vyšetrenie s nálezom nevýraznej bilaterálnej trakčnej lézie plexus brachialis, vpravo prevažne truncus medius /C7/, menej C6 a C8, vľavo C7 a C6, avšak bez porušenia kontinuity miechových nervov v zmysle avulzie. V laboratórnych odberoch bol opakovaný záchyt hyperCKémie (20-57  $\mu\text{kat/l}$ ). EMG vyšetrenie vo veku 2 mesiacov bolo s normálnym nálezom motorických kondukčných štúdií, v ihlovej elektromyografii (EMG) z m.deltoidus bola prítomná neurogénna lézia, vyšetrenie m.tibialis anterior bolo v norme. Pri opakovaných EMG vyšetreniach bol u pacienta prítomný nález demyelinizačnej motorickej neuropatie a myogénnej lézie. Vzhľadom na hyperCKémiu s hypotonickým syndrómom bola doplnená suchá kvapka na Pompeho chorobu a genetické vyšetrenie spinálnej muskulárnej atrofie s negatívnym výsledkom. Klinický stav pacienta bol prehodnotený na pracovisku v zahraničí a molekulárno-genetické vyšetrenie potvrdilo nález dvoch mutácií v géne *LAMA2*. Kompletný výsledok genetického vyšetrenia pacienta je nedostupný, preto aktuálne prebieha vyšetrenie aj na území SR. V súčasnom neurologickom náleze je prítomný globálny hypotonický syndróm s areflexiou, proximálna svalová slabosť, kontraktúry v lakťoch, skolióza, makrokránia, konvergentný strabizmus, aktívna hybnosť je výrazne limitovaná – pacient nie je schopný samostatného sedu a ani chôdze. Od 6. roku života sa u pacienta diagnostikovala epilepsia s fokálnymi motorickými epileptickými záchvatmi s dobrou odpoveďou na prvú líniu ASM.

## Kazuistika 2

Pacient bol prvýkrát odoslaný na našu kliniku vo veku 5 rokov pre epizódy vertiga. V neurologickom náleze bola prítomná makrokránia, globálny hypotonický syndróm s areflexiou, proximálna svalová slabosť akcentovaná na DK, výrazná hypotrofia svalov DK, známky faciálnej dysmorfie, horizontálny nystagmus, kontraktúry v lakťoch a kolenách a pes equinovarus, nebol schopný samostatného sedu a ani chôdze. V EMG bol nález axonálnej motorickej polyneuropatie, v natívnom EMG bol

**Obrázok 2.** Pacient č.3 s MR nálezom rozsiahlych difúzne splyvavých T1w (b) hyposignálnych zmien v periventrikulárnych oblastiach, v T2w (a) a FLAIR (c,d) so zvýšeným signálom



prítomný myogénny nález. Anamnesticky pacient pochádza zo IV. nesledovanej gravidity, počas gravidity boli pozorované redukované pohyby plodu, pričom po pôrode boli opakovane namerané zvýšené hodnoty transamináz. U pacienta bola pozitívna rodinná anamnéza pre úmrtie sestry vo veku 6 rokov z nejasných príčin, podľa dostupnej dokumentácie sa zvažovalo práve neuromuskulárne ochorenie. U staršej sestry rovnako ako u nášho pacienta bola od 4. dňa života prítomná elevácia transamináz, hypotonický syndróm s hypo- až areflexiou, kontraktúry na HK a DK, pectus carinatus a EMG nález ťažkej myogénnej lézie s demyelinizačnou polyneuropatiou. Vzhľadom na klinický nález a pozitívnu rodinnú anamnézu boli u pacienta indikované ďalšie vyšetrenia, ktoré sa pre non-komplianciu rodiny nerealizovali.

Vo veku 11 rokov pacient akútne prichádza na našu kliniku pre rozvoj epileptických záchvatov. V klinickom obraze bola prítomná progresia stavu v zmysle zhoršenia motorických schopností, svalovej slabosti a rozvoja obrny pohľadu nahor. Doplnené MR vyšetrenie mozgu bolo s nálezom dysplastických zmien kortexu bilaterálne v temporo-okcipitálnej oblasti s vyhladenou gyrifikáciou charakteru lisencefálie, prítomná rozsiahla leukoencefalopatia peri- a paraventrikulárne, subkortikálne, cavum septi pellucidi et Vergae a bilaterálna hypoplázia optických nervov. V EMG vyšetrení bol nález axonálnej motorickej polyneuropatie, ihlové EMG vyšetrenie nebolo možné realizovať pre významnú nespôsobnosť pacienta. Laboratórne bola opakovane stanovená hyperCKémia (16-65  $\mu\text{kat/l}$ ). V spolupráci s pracoviskom Klinickej genetiky CLG UNB v Bratislave sme realizovali molekulárno-genetické vyšetrenie, ktoré u pacienta identifikovalo dva patogénne varianty v géne *LAMA2* – c.8244+1G>A a c.9212-2\_9265dup. Na základe klinického obrazu a výsledkov vyšetrení sa u pacienta predpokladá kongenitálna svalová dystrofia s deficitom merozínu (MCD1A).

#### Literatúra

1. Oliveira J, Gruber A, Cardoso M, et al. *LAMA2* gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- $\alpha$ 2 variome and its related phenotypes. *Hum Mutat.* 2018; 39(10): 1314-1337.

### Kazuistika 3

Vo veku 6 mesiacov bol pacient odoslaný na našu kliniku z neurologickej ambulancie v rajóne pre nález hypotonického syndrómu s hyporeflexiou sprevádzaný zaostávaním motorického vývoja. Rodinná anamnéza a pre-/perinatálne obdobie boli bez významných pozoruhodností. V objektívnom neurologickom náleze bol prítomný globálny hypotonický syndróm s hyporeflexiou a retardácia vzpriamovania. Laboratórne bol opakovane zachytený nález hyperCKémie (18-38  $\mu\text{kat/l}$ ). V natívnom EMG vyšetrení bol myogénny nález, kondukčné štúdie nebolo možné spoľahlivo vyhodnotiť vzhľadom na vek dieťaťa. Vo veku 2 rokov bolo doplnené MR mozgu s nálezom rozsiahlych difúzne splyvavých T1w hyposignálnych zmien v periventrikulárnych oblastiach, v T2w a FLAIR so zvýšeným signálom. Vzhľadom na uvedený nález sa v diferenciálnej diagnostike u pacienta zvažovali predovšetkým ochorenia zo skupiny leukodystrofií. Doplnenie ďalších vyšetrení vrátane rozsiahleho skrýningu dedičných metabolických ochorení neobjasnilo etiológiu stavu. Stav pacienta bol následne prehodnotený a v spolupráci s Laboratóriom molekulyvej genetiky Detskej kliniky LFUK a NÚDCH v Bratislave boli u pacienta identifikované dva patogénne varianty v géne *LAMA2* (c.2049\_2050delAG a c.7074C>A). Nález tak potvrdil diagnózu kongenitálnej muskulárnej dystrofie s deficitom merozínu.

S progresiou ochorenia v klinickom obraze dominovala proximálna svalová slabosť, závažné kontraktúry a skolióza. Aktívna hybnosť pacienta bola limitovaná na akrálne časti končatín, pacient nikdy nedosiahol samostatný sed a chôdzu.

### Záver

Rozširujúce sa pole molekulárnej biológie a genetiky významne zlepšili a urýchlili diagnostiku neuromuskulárnych ochorení. Do povedomia o klinickom obraze neuromuskulárnych ochorení sa často neberie do úvahy aj možnosť ich extramuskulárnej manifestácie. Uvedené tri kazuistiky prezentujú úskalia diagnostiky *LAMA2*-asociovaných muskulárnych dystrofií, ktoré môžu spočívať predovšetkým v nejednoznačnej interpretácii abnormalít CNS (či už ako leukodystrofický proces, alebo sclerosis multiplex) alebo atypicky prítomného nálezu demyelinizačnej sensorimotorickej polyneuropatie. CNS manifestácia nie je limitovaná len na *LAMA2*-asociované muskulárne dystrofie, ale s rozširujúcimi sa možnosťami molekulárno-genetického vyšetrenia a dostupnosťou zobrazovacích metód sa MR abnormality popisujú čoraz častejšie aj u iných neuromuskulárnych ochorení. V prípade *LAMA2*-asociovaných muskulárnych dystrofií aktuálne nie je dostupná kauzálna liečba, čím však diagnostika tohto zriedkavého ochorenia ne stráca na svojom význame. Vývoj terapeutických možností pre vrodené neuromuskulárne ochorenia počas posledného desaťročia zmenil pohľad na diagnostiku a prognózu pacientov.

#### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Patrícia Balážová  
Klinika detskej neurológie LFUK a NÚDCH, Bratislava  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
e-mail: patricia.balazova@nudch.eu

3. Haberlová J. Svalové dystrofie v dětském věku. *Neurologia pre prax.* 2019; 20(3).
4. Tan D, Ge L, Fan Y, et al. Muscle magnetic resonance imaging in patients with LAMA2-related muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2021; 31(11): 1144-1153.
5. Oliveira J, Parente Freixo J, Santos M, Coelho T. LAMA2 Muscular Dystrophy. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed January 11, 2023.
6. Arreguin AJ, Colognato H. Brain Dysfunction in LAMA2-Related Congenital Muscular Dystrophy: Lessons From Human Case Reports and Mouse Models. *Front Mol Neurosci.* 2020; 13: 118.
7. Jayakody H, Zarei S, Nguyen H, et al. Cobblestone Malformation in LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy (MDC1A). *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020; 79(9): 998-1010.
8. Natera-de Benito D, Muchart J, Itzep D, et al. Epilepsy in LAMA2-related muscular dystrophy: An electro-clinico-radiological characterization. *Epilepsia.* 2020; 61(5): 971-983.
9. Camacho A, Núñez N, Dekomien G, Hernández-Laín A, de Aragón AM, Simón R. LAMA2-related congenital muscular dystrophy complicated by West syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19(2): 243-247.
10. Previtali SC, Zambon AA. LAMA2 Neuropathies: Human Findings and Pathomechanisms From Mouse Models. *Front Mol Neurosci.* 2020; 13: 60.
11. Chan SHS, Foley AR, Phadke R, et al. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations: Diagnostic difficulties due to associated peripheral neuropathy. *Neuromuscular Disorders.* 2014; 24(8): 677-683.
12. Hayashi YK, Tezak Z, Momoi T, et al. Massive muscle cell degeneration in the early stage of merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2001; 11(4): 350-359.
13. Koshorek J, de Macena Sobreira N, Saidha S. LAMA2-related muscular dystrophy mimicking multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(7): e249061.
14. Sakr HM, Fahmy N, Elsayed NS, et al. Whole-body muscle MRI characteristics of LAMA2-related congenital muscular dystrophy children: An emerging pattern. *Neuromuscular Disorders.* 2021; 31(9): 814-823.