

*DMD*基因内含子突变致Becker型肌营养不良1例报告并文献复习

陈宇^{1,2}, 尹训章¹, 高鑫¹, 柏翠¹, 邵乐平³, 林毅^{1*}

¹青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

²青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

³青岛市立医院肾脏科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年7月16日; 录用日期: 2023年8月9日; 发布日期: 2023年8月16日

摘要

目的: 探讨*DMD*基因内含子突变所致Becker型肌营养不良(BMD)的临床表现及基因变异特征。方法: 回顾分析1例确诊BMD患儿的临床资料、肌肉病理及基因检测结果并复习相关文献。结果: 患儿, 男, 12岁, 2年前活动后出现乏力伴双下肢不适感, 小便如茶色, 急性期肌酸激酶、肌红蛋白水平可升高至正常值100倍以上; 尿液分析示隐血3+, 红细胞计数正常; 代谢缺陷筛查(血、尿有机酸分析)无异常。后患儿乏力及尿液异常反复发生, 全外显子检测无*DMD*基因相关突变; 肌肉病理示骨骼肌呈肌病样改变, *Dystrophin*表达下降; *DMD*基因mRNA测序示存在异常剪接。患儿最终确诊为BMD。结论: 反复横纹肌溶解的患者亦应考虑BMD的可能; 对*DMD*基因外显子检测无异常, 但*Dystrophin*表达异常的患者, 需警惕内含子突变所致基因异常剪接。

关键词

Becker型肌营养不良, 横纹肌溶解, *DMD*基因, 内含子突变, mRNA

Becker Muscular Dystrophy Caused by an Intron Mutation in the *DMD* Gene: A Case Report and Literature Review

Yu Chen^{1,2}, Xunzhang Yin¹, Xin Gao¹, Cui Bai¹, Leping Shao³, Yi Lin^{1*}

¹Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Nephrology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 陈宇, 尹训章, 高鑫, 柏翠, 邵乐平, 林毅. *DMD*基因内含子突变致Becker型肌营养不良1例报告并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12838-12844. DOI: 10.12677/acm.2023.1381799

Abstract

Objective: To investigate the clinical manifestation and gene variation of Becker muscular dystrophy (BMD) caused by intron mutation of *DMD* gene. **Methods:** The clinical data, muscle pathology and gene detection results of one child with confirmed BMD were analyzed retrospectively and the related literature was reviewed. **Results:** A 12-year-old male patient developed fatigue with discomfort in both lower limbs after activity 2 years ago, with a brown urine color. In the acute phase, the levels of creatine kinase and myoglobin can increase to over 100 times the normal value; Urine analysis showed occult blood 3+ and normal red blood cell count; Metabolic defect screening (blood and urine organic acid analysis) showed no abnormalities. The patient experienced recurrent fatigue and urinary abnormalities, and no *DMD* gene related mutations were detected in the whole exon; Muscle pathology showed myopathic changes in skeletal muscles, with a decreased expression of dystrophin. The mRNA sequencing of the *DMD* gene showed abnormal splicing. The patient was ultimately diagnosed with BMD. **Conclusion:** Patients with recurrent rhabdomyolysis should also consider the possibility of BMD; patients with *DMD* gene exon detection without abnormalities, but dystrophin expression abnormalities, should be vigilant for gene splicing caused by intron mutations.

Keywords

Becker Muscular Dystrophy, Rhabdomyolysis, *DMD* Gene, Intron Mutation, mRNA

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Becker 型肌营养不良(Becker muscular dystrophy, BMD)属于假肥大型肌营养不良的一种,是由于抗肌萎缩蛋白(dystrophin, *DMD*)基因变异引起的以进行性肌无力、腓肠肌假性肥大、血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平升高为主要特征的遗传性肌病[1]。横纹肌溶解为 BMD 的罕见临床表现[2], 国内尚未见报道。目前确诊的 BMD 多数为 *DMD* 基因外显子突变所致, 因内含子突变致病者鲜有报道。2020 年, 我院儿童医学中心接诊了 1 例反复横纹肌溶解的患儿, 后证实为 *DMD* 基因内含子突变所致 BMD。现对其临床特征及基因突变情况进行分析, 并结合国内外相关文献进行分析总结, 以期提高对 BMD 的认识。

2. 病例报告

患儿, 男, 12 岁, 于 2020 年 4 月 8 日因“乏力 8 小时, 胸闷、憋气伴尿色深 4 小时”就诊于医院。8 小时前患儿爬山时出现乏力, 主要为双下肢不适感、双侧腓肠肌明显, 休息后可缓解; 无肢体活动障碍, 无发热、抽搐。4 小时前患儿跳绳(约 2 分钟)后出现胸闷、憋气, 无胸痛, 无面色青紫或苍白, 无头晕、头痛, 即入我院急诊, 留取尿液时发现小便如茶色, 尿液分析: 隐血 3+, 红细胞计数 0.5/ μ l; 肌酸激酶: 98862.00 U/L, 肌红蛋白 > 12000.00 ng/ml。入院后予完善相关辅助检查, 诊断为横纹肌溶解, 予水化碱化、利尿等治疗 3 天, 患儿乏力消失、尿检正常出院。此后, 患儿活动后乏力及尿液异常反复

发生。

患儿平素体质一般, 3~4岁起走路易跌倒, 活动后易疲劳, 以上情况2~6月出现1次; 7岁开始无步行跌倒情况, 但步行300~400米后需短暂休息5分钟左右, 每年出现2~3次; 间断诉有双下肢不适, 休息后可消失, 曾就诊我院门诊, 考虑为生长痛, 予口服补钙治疗效果欠佳。家属否认患儿起病前有感染、外伤、服用药物等病史。患儿系第2胎第1产, 足月剖宫产, 无产伤, 无窒息史。3个月抬头, 4个月翻身, 6个月会坐, 8个月会爬, 14个月会走, 2岁喊爸妈。智力发育与同龄儿相符。父母健康, 否认近亲结婚。母亲孕期健康。有1弟弟, 体健。否认家族中有同类疾病史, 否认家族性遗传代谢病史。体格检查: 体温: 36.2℃, 脉搏: 94次/分, 呼吸: 25次/分, 体重: 60 kg, 血压: 121/77 mmHg。神志清, 精神可, 正常面容, 语言流利, 对答切题, 营养良好; 心肺腹查体无异常; 双侧腓肠肌无明显肥大, 局部无肌肉压痛, 颈屈5-级, 肩内收、外展5-级, 伸屈肘5-级, 伸腕5-级, 屈腕5-级, 屈髋5-级, 髋内收、外展5-级, 伸膝、屈膝5-级, 足背伸、跖屈5-级, Gower征阴性, 病理征阴性。实验室检查: 发作期: 多次于发作期查尿液分析示隐血1+~3+、红细胞计数正常; 血肌酸激酶12210.00~98862.00 U/L, 肌红蛋白1200.00~12000.00 ng/ml, 谷丙转氨酶: 136.00~353.48, 谷草转氨酶: 374.71~946.00; 发作间期: 肌酸激酶1409.00~6661.00 U/L, 肌红蛋白水平正常, 谷丙转氨酶: 80.9~103 U/L, 谷草转氨酶: 40.50~58.80 U/L。血常规、电解质、肾功能、红细胞沉降率、甲状腺功能、细胞因子、Coombs实验未见明显异常; 心电图示窦性心律; 心脏超声示结构、血流及功能未见异常; 代谢缺陷筛查(血、尿有机酸分析)无异常; 双下肢MR示各肌群内见多发斑片状高信号影, 符合横纹肌溶解症改变(图1)。肌电图检查未见明显异常改变。

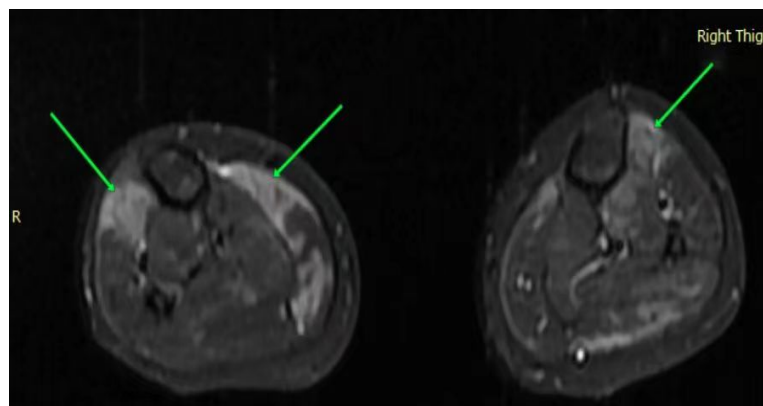
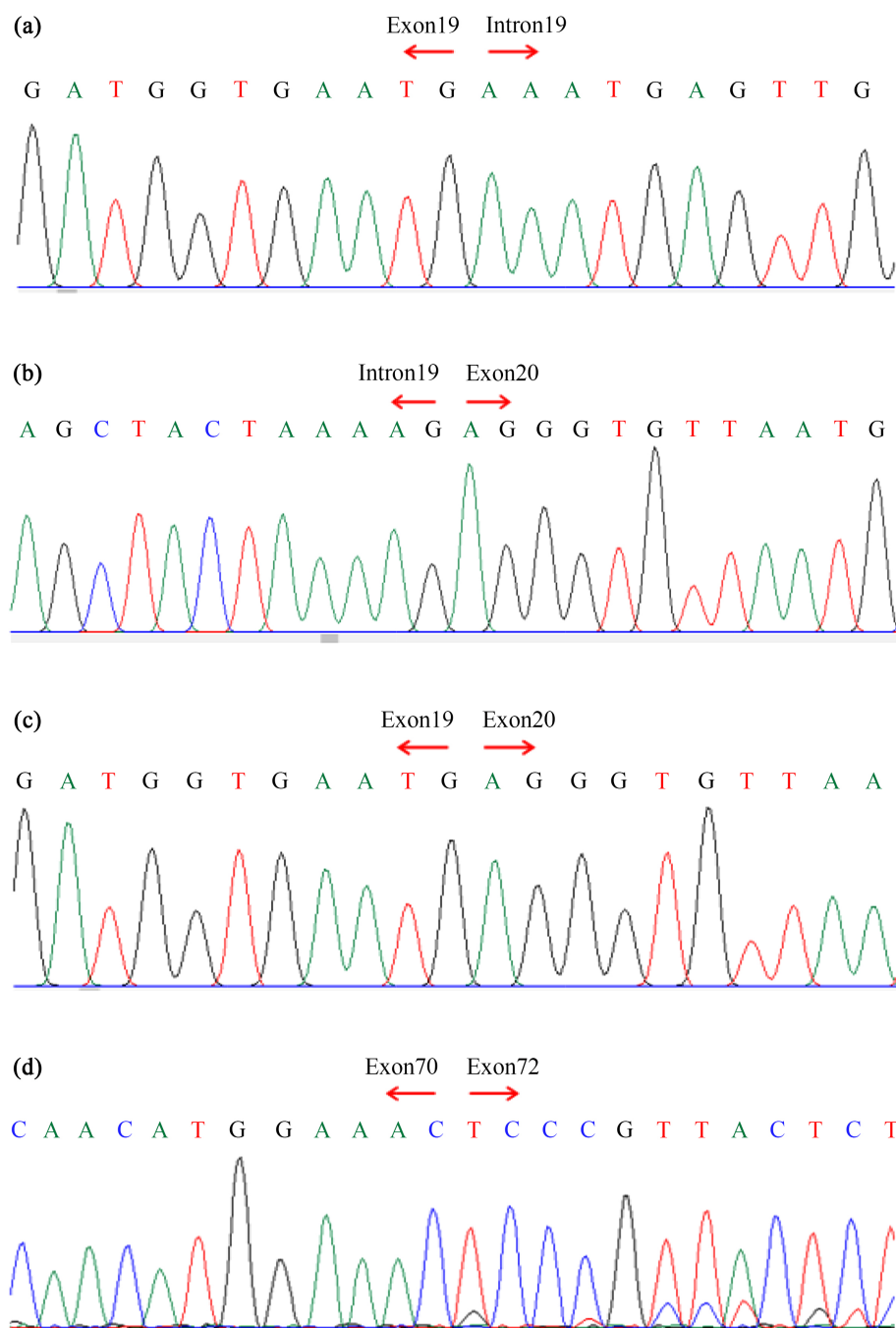


Figure 1. Patchy high density shadow of tibialis anterior muscle and gastrocnemius muscle

图 1. 胫骨前肌、腓肠肌斑片状高密度影

患儿反复发生横纹肌溶解, 且起病前无感染、外伤、服用药物等诱因, 考虑存在遗传相关疾病。经家属知情同意及医院伦理委员会审批, 签署基因检测知情同意书, 送第三方检测机构(北京迈基诺基因检测公司)行全外显子检测, 发现2个可疑致病基因突变: *RYR1* 基因: c.7099G > A (p.A2367T) (母源, LP), c.11683A > G (p.N3895D) (父源, VUS); *BTBD13* 基因: c.180_193del (p.T61fs*79) (父源, LP)。后行肌肉活检(左肱二头肌)病理检查: 骨骼肌少数肌纤维出现坏死、再生, 符合坏死性肌病样改变。肌肉酶组织化学检查: PAS染色未见明显异常, NADH-TR染色未见明显异常, SDH染色未见RBF及SSV, COX染色未见COX阴性肌纤维。免疫组织化学染色(抗肌萎缩蛋白-N、C、R): 抗肌萎缩蛋白-N染色显示个别肌纤维膜轻度表达下降; 抗肌萎缩蛋白-C染色显示部分肌纤维膜轻度表达下降; 抗肌萎缩蛋白-R染色显示肌纤维膜均匀阳性表达。提示抗肌萎缩蛋白相关疾病的可能。完善*DMD*基因(肌肉组织)mRNA测序

检测示该样本在 *DMD* 基因转录本 1-79 号外显子区域存在三种剪切方式, 1) 一种剪切方式在 19、20 号外显子之间插入 133 bp 碱基, 2) 一种剪切方式缺失 71 号外显子, 3) 一种剪切方式正常(图 2)。综合患儿临床表现、肌肉病理及基因检测结果, 诊断为 BMD。



(a): 剪切方式: 19、20 号外显子之间插入部分内含子碱基; (b): 剪切方式: 19、20 号外显子之间插入部分内含子碱基; (c): 剪切方式: 正常剪切; (d): 剪切方式: 缺失 71 号外显子。

Figure 2. Three splicing modes in the exon 1-79 region of the *DMD* gene transcript in patients
图 2. 患者在 *DMD* 基因转录本 1-79 号外显子区域的三种剪切方式

3. 讨论

根据临床症状的严重程度、进展速度及预后情况,假肥大型肌营养不良可分为 Becker 型肌营养不良(Becker muscular dystrophy, BMD)和 Duchenne 型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD) [3]。DMD 患儿通常表现为走路晚、走路慢、易摔倒,大多数在 3 岁左右开始出现进行性肌萎缩,并且在 10~12 岁丧失独立行走能力,一般在 30 岁左右死于心脏或呼吸衰竭[4]。BMD 的临床过程与 DMD 相似,起病年龄较 DMD 晚,常在 12 岁以后起病,病情较轻且进展缓慢,病程可达 25 年以上,20 岁以后仍能行走,且预后良好。但 BMD 在临床表现上有很大的异质性,除进行性肌无力、腓肠肌假性肥大、高 CK 等典型表现,此外也有劳力性肌痛、横纹肌溶解、转氨酶升高、进行性的认知异常等不典型表现[2]。通过检索既往文献,国外已报道以横纹肌溶解起病的 BMD/DMD 有 13 例[5]-[14],本例以横纹肌溶解起病的 BMD 患儿,为国内首次报道。

BMD 的致病基因是 *DMD* 基因,位于 Xp21.2,全长约 2200 kb,是目前已知最大的人类基因,包含 79 个外显子、78 个内含子、7 个启动子,其中 99% 的基因序列由内含子构成[15]。由于 *DMD* 基因序列之长,故其突变频率高,突变形式复杂,约 60.2% 为大片缺失,9.6% 为大片重复,23% 为点突变(50% 无义突变、14.6% 剪接位点突变、36.5% 插入/缺失),7% 阴性结果[16],阴性结果的可能原因是由于目前技术等限制导致 *DMD* 基因中的内含子变异及其他复杂变异难以被检测、识别[17] [18]。*DMD* 基因编码抗肌萎缩蛋白,是一种细胞骨架蛋白,主要分布在骨骼肌、心肌细胞膜下,该蛋白编码 3465 个氨基酸,根据功能不同分为 4 个结构域,分别是 N 末端肌动蛋白结合域(第 2~8 外显子)、中央棒状结构域(第 8~61 外显子)、富含半胱氨酸的结构域(第 63~69 外显子)、C 末端结构域(第 70~79 外显子) [19]。本文检索的 13 例以横纹肌溶解起病的患者,其中 3 例女性 DMD 携带者,突变类型为大片缺失、重复[9] [11] [13]。其余 10 例均为男性,仅 6 例患者有完整的临床及基因检测资料。1992 年 Carlo Doriguzzi 等报道了 1 例 BMD 男童,主要表现为运动后肌痛、复发性横纹肌溶解,基因检测示 *DMD* 基因第 45~48 外显子缺失[5]。C. Minetti 等人报道了 1 例 BMD 男孩,表现为单一的横纹肌溶解,查体有小腿轻度肥大、Gower 征,基因检测示 *DMD* 基因 3~6 号外显子缺失[10]。2010 年 Aravindhan Veerapandiyan 等报道了 2 例 BMD 男童,主要表现为运动后肌痛、肌肉僵硬、复发性横纹肌溶解,其 *DMD* 基因突变类型为 15 号外显子点突变(c.1724T > C) [14]。Dr. Jong-Mok Lee 报道了 1 例主要表现为劳力性横纹肌溶解、活动耐力下降的 BMD 男童,*DMD* 基因突变类型是发生在 N 端肌动蛋白结合域的点突变(c.119T > A) [7],其余 2 例以横纹肌溶解起病的患者 *DMD* 基因变异均为中央棒状结构域的大片缺失[8] [12]。由此可见,以横纹肌溶解起病的 BMD/DMD 患者的 *DMD* 基因突变类型多样,突变多发生在中央棒状结构域与 N 端肌动蛋白结合域。

横纹肌溶解是由肌肉组织的分解和坏死而导致的一种病理状态,它会引起 CK、肌红蛋白、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶等肌细胞内物质释放入血[20]。近一半的横纹肌溶解症患者表现为典型的三联征:肌肉疼痛、乏力和深色尿[21] [22]。横纹肌溶解症有多种原因,其主要原因是后天因素,即剧烈活动、挤压损伤、组织缺血、药物和毒素[14] [23] [24]。但在以下情况下应考虑潜在的遗传因素:1) 反复发作的横纹肌溶解症,2) 由极少量运动、发热、高温或寒冷暴露或禁食引起的横纹肌溶解症,3) 既往恶性高热病史,4) 有横纹肌溶解、恶性高热、肌病或肌营养不良的家族史,5) 发作时伴有劳力性肌痛、肌肉痉挛、四肢无力、肌肉肥大或萎缩的患者[25]。本例患儿近 2 年活动后横纹肌溶解反复发生,且无肌病家族史,既往无恶性高热史,应警惕遗传相关性疾病,包括代谢性肌病、*RYR1* 相关肌病和不太常见的肌营养不良。遗传代谢性肌病是儿童复发性横纹肌溶解的最主要原因[25]。其特点是肌肉细胞内能量供应异常,主要与糖原、脂质或线粒体代谢异常以及基因异常有关。该患儿代谢缺陷筛查(血、尿有机酸分析)无异常,肌肉酶组织化学检查未见明显异常。全外显子基因检测未见代谢性肌病相关基因突变,考虑代

谢性肌病可能性小。*RYR1* 相关肌病包括多微小轴空病、恶性高热易感 1 型(MHS)、中央轴空病。近年来, 研究表明 MHS 相关的 *RYR1* 突变已成为横纹肌溶解和或劳力性肌痛的常见原因[26], MHS 易感者骨骼肌细胞内肌浆网膜存在先天缺陷, 平素无异常表现, 在诱发因素诸如运动、发热、病毒感染、酒精、麻醉药物等作用下可出现骨骼肌强直收缩, 从而出现横纹肌溶解[27]。MHS 易感人群除对以上诱发因子敏感外, 其他临床表型与正常人群无异。本例患儿虽反复横纹肌溶解发作、全外显子测序显示 *RYR1* 基因可疑致病突变, 但该患儿起病前无明显诱因, 发作间期亦表现活动耐力下降, 免疫组化提示抗肌萎缩蛋白病。临床表型上不支持 MHS 相关的 *RYR1* 突变。

本例患儿呈慢性病程, 以反复横纹肌溶解、活动耐力下降为主要表现, CK 水平显著升高, 代谢缺陷筛查(血、尿有机酸分析)及基因检测不支持代谢性疾病, 故考虑遗传相关性肌病可能。患儿全外显子测序, 发现 2 个可疑致病基因突变: *RYR1* 基因、*KBTBD13* 基因, MHS 相关的 *RYR1* 突变虽可引起横纹肌溶解, 但所发现的突变临床表型不支持。*KBTBD13* 基因突变所致杆状体肌病 6 型, 仅有运动不耐受、进行性近端肌无力、动作缓慢伴肌肉僵硬等肌病表现, 该突变临床表型不支持且不符合遗传共分离。后完善肌肉活检病理检查符合坏死性肌病样病理改变。免疫组化提示肌细胞抗肌萎缩蛋白表达下降, 提示抗肌萎缩蛋白病可能。该患儿肌肉活检抗肌萎缩蛋白表达下降, 提示 DMD 或 BMD 可能。蛋白结构的差异提示编码基因的缺陷, 而该患儿全外显子检测并未发现 *DMD* 基因相关突变, 考虑存在外显子以外的基因编码异常。患儿肌肉组织的 *DMD* 基因 mRNA 测序显示存在三种剪切方式: 一是 19、20 号外显子之间插入 133 bp 碱基; 二是缺失 71 号外显子; 三是剪切方式正常。其中存在正常剪切方式, 与该患儿临床表现轻微相吻合; 第 71 号外显子缺失方面, 因第 71 号外显子长度很短, 且目前无单纯 *DMD* 基因 71 号外显子缺失的致病记录, 考虑该突变体致病可能性小; 而在 19、20 号外显子中插入 133 bp 碱基的原因, 考虑为内含子突变产生了新的转录起始位点、从而引起了异常剪接, 而插入的 133 bp 碱基是来源于 19 号内含子。因此, 该剪切方式是导致抗肌萎缩蛋白表达下降的原因。目前尚未发现内含子突变致 BMD/DMD 者表现为横纹肌溶解, 本病例丰富了 BMD/DMD 患者横纹肌溶解表现的变异谱。

通过本病例, 可以给我们如下启示: BMD/DMD 患儿亦可表现为横纹肌溶解, 特别是对于反复发生横纹肌溶解的患儿, 应警惕 BMD/DMD 的可能; 对于外显子基因测序未提示有 *DMD* 基因无异常、而肌肉活检显示抗肌萎缩蛋白表达下降时, 应考虑内含子突变的可能。针对性的 mRNA 测序可能为进一步明确基因突变位置提供线索。

参考文献

- [1] Flanigan, K.M. (2014) Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Neurologic Clinics*, **32**, 671-688. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.05.002>
- [2] Allen, N.M., Ewer, A., Nakou, V., et al. (2018) Unusual Presentations of Dystrophinopathies in Childhood. *Pediatrics*, **141**, S510-S514. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2391>
- [3] Birnkrant, D.J., Bushby, K., Bann, C.M., et al. (2018) Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 1: Diagnosis, and Neuromuscular, Rehabilitation, Endocrine, and Gastrointestinal and Nutritional Management. *The Lancet Neurology*, **17**, 251-267. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
- [4] Singh, B., Mandal, K., Lallar, M., et al. (2018) Next Generation Sequencing in Diagnosis of MLPA Negative Cases Presenting as Duchenne/Becker Muscular Dystrophies. *Indian Journal of Pediatrics*, **85**, 309-310. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2455-5>
- [5] Doriguzzi, C., Palmucci, L., Mongini, T., et al. (1993) Exercise Intolerance and Recurrent Myoglobinuria as the Only Expression of Xp21 Becker Type Muscular Dystrophy. *Journal of Neurology*, **240**, 269-271. <https://doi.org/10.1007/BF00838159>
- [6] Frydman, M., Straussberg, R., Shomrat, R., et al. (1995) Duchenne Muscular Dystrophy and Idiopathic hyperCKemia Segregating in a Family. *American Journal of Medical Genetics*, **58**, 209-212. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320580302>

- [7] Lee, J.M. (2020) A Novel Mutation in N-Terminal Actin-Binding Domain of the DMD Gene Presenting Becker Muscular Dystrophy as Recurrent Exertional Rhabdomyolysis: A Case Report. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **23**, 123-125.
- [8] Liewluck, T., Tian, X., Wong, L.J., *et al.* (2015) Dystrophinopathy Mimicking Metabolic Myopathies. *Neuromuscular Disorders: NMD*, **25**, 653-657. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.001>
- [9] Longobardi, N.C. and Longobardi, Y. (2020) Recurrent Exercise-Induced Rhabdomyolysis in a Healthy Adolescent Girl. *Cureus*, **12**, e11462. <https://doi.org/10.7759/cureus.11462>
- [10] Minetti, C., Tanji, K., Chang, H.W., *et al.* (1993) Dystrophinopathy in Two Young Boys with Exercise-Induced Cramps and Myoglobinuria. *European Journal of Pediatrics*, **152**, 848-851. <https://doi.org/10.1007/BF02073385>
- [11] Romero, N.B., De Lonlay, P., Llense, S., *et al.* (2001) Pseudo-Metabolic Presentation in a Duchenne Muscular Dystrophy Symptomatic Carrier with 'de novo' Duplication of Dystrophin Gene. *Neuromuscular Disorders: NMD*, **11**, 494-498. [https://doi.org/10.1016/S0960-8966\(01\)00192-4](https://doi.org/10.1016/S0960-8966(01)00192-4)
- [12] Scott, H., Aravindhan, A. and Veerapandiyan, A. (2022) Exercise Intolerance and Rhabdomyolysis Due to Dystrophinopathy: A Pseudometabolic Presentation. *Journal of Pediatric Neurology*, **20**, 80-82. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728693>
- [13] Tunteeratum, A., Witoonpanich, R., Phudhichareonrat, S., *et al.* (2009) Congestive Heart Failure with Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure in a Manifesting Female Carrier of Duchenne Muscular Dystrophy with Duplication of Dystrophin Gene. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, **11**, 49-53. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e3181adca7>
- [14] Veerapandiyan, A., Shashi, V., Jiang, Y.H., *et al.* (2010) Pseudometabolic Presentation of Dystrophinopathy Due to a Missense Mutation. *Muscle & Nerve*, **42**, 975-979. <https://doi.org/10.1002/mus.21823>
- [15] Muntoni, F., Torelli, S. and Ferlini, A. (2003) Dystrophin and Mutations: One Gene, Several Proteins, Multiple Phenotypes. *The Lancet Neurology*, **2**, 731-740. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00585-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00585-4)
- [16] Guo, R., Zhu, G., Zhu, H., *et al.* (2015) DMD Mutation Spectrum Analysis in 613 Chinese Patients with Dystrophinopathy. *Journal of Human Genetics*, **60**, 435-442. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.43>
- [17] Waldrop, M.A., Moore, S.A., Mathews, K.D., *et al.* (2022) Intron Mutations and Early Transcription Termination in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *Human Mutation*, **43**, 511-528. <https://doi.org/10.1002/humu.24343>
- [18] Xie, Z., Sun, C., Liu, Y., *et al.* (2021) Practical Approach to the Genetic Diagnosis of Unsolved Dystrophinopathies: A Stepwise Strategy in the Genomic Era. *Journal of Medical Genetics*, **58**, 743-751. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107113>
- [19] Koenig, M., Monaco, A.P. and Kunkel, L.M. (1988) The Complete Sequence of Dystrophin Predicts a Rod-Shaped Cytoskeletal Protein. *Cell*, **53**, 219-228. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90383-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90383-2)
- [20] Singh, D., Chander, V. and Chopra, K. (2005) Rhabdomyolysis. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, **27**, 39-48. <https://doi.org/10.1358/mf.2005.27.1.875435>
- [21] Warren, J.D., Blumbergs, P.C. and Thompson, P.D. (2002) Rhabdomyolysis: A Review. *Muscle & Nerve*, **25**, 332-347. <https://doi.org/10.1002/mus.10053>
- [22] Elsayed, E.F. and Reilly, R.F. (2010) Rhabdomyolysis: A Review, with Emphasis on the Pediatric Population. *Pediatric Nephrology*, **25**, 7-18. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1223-9>
- [23] Zutt, R., Van Der Kooij, A.J., Linthorst, G.E., *et al.* (2014) Rhabdomyolysis: Review of the Literature. *Neuromuscular Disorders: NMD*, **24**, 651-659. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.05.005>
- [24] Guis, S., Mattei, J.P., Cozzone, P.J., *et al.* (2005) Pathophysiology and Clinical Presentations of Rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*, **72**, 382-391. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.04.010>
- [25] Alaygut, D., Torun Bayram, M., Kasap, B., *et al.* (2017) Rhabdomyolysis with Different Etiologies in Childhood. *World Journal of Clinical Pediatrics*, **6**, 161-168. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v6.i4.161>
- [26] Dlamini, N., Voermans, N.C., Lillis, S., *et al.* (2013) Mutations in *RYR1* Are a Common Cause of Exertional Myalgia and Rhabdomyolysis. *Neuromuscular Disorders: NMD*, **23**, 540-548. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.03.008>
- [27] Voermans, N.C., Snoeck, M. and Jungbluth, H. (2016) *RYR1*-Related Rhabdomyolysis: A Common but Probably Underdiagnosed Manifestation of Skeletal Muscle Ryanodine Receptor Dysfunction. *Revue Neurologique*, **172**, 546-558. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.07.018>