

Distrofia-distroglicanopatía muscular tipo B5 por variante homocigota en el gen *FKRP*: Reporte de caso

Muscular dystrophy-dystroglycanopathy type B5 due to homozygous variant in the *FKRP* gene: Case report.

Blanca Rebeca Ibarra-Ibarra¹, Dorian Karitina Olmos-Morfin²

Resumen

INTRODUCCIÓN: Las distrofias-distroglicanopatías musculares congénitas causadas por variantes genéticas patogénicas en el gen de la proteína relacionada a Fukutina (*FKRP*) son un grupo de enfermedades neuromusculares raras. Estas se caracterizan por una expresividad variable que oscila entre fenotipos leves a graves con presencia de hipotonía, distrofia muscular proximal con o sin manifestaciones extra musculares como alteraciones del sistema nervioso central (SNC), alteraciones oftalmológicas y/o discapacidad intelectual.

PRESENTACIÓN DE CASO: Paciente pediátrico con fenotipo compatible con una distrofia muscular congénita con hipotonía en la etapa lactante, debilidad muscular proximal, retraso del desarrollo motor y del lenguaje, elevación de creatinina, pseudohipertrofia de gastrocnemios y anomalías estructurales del SNC. Por medio de una prueba de secuenciación de un panel de genes, se identificó la presencia de dos variantes patogénicas en estado homocigoto en el gen NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp) correspondiente a una distrofia-distroglicanopatía muscular congénita sin discapacidad intelectual tipo B5 autosómica recesiva. La variante identificada presenta un efecto fundador en la población mexicana con pocos casos reportados previamente. Hasta el momento, el presente es el primer caso reportado con las variantes antes mencionadas y anomalías estructurales en el SNC. Además, se identificaron dos variantes genéticas benignas asociadas a pseudodeficiencia alélica del gen de la alfa-glucosidasa ácida (*GAA*).

CONCLUSIONES: En pacientes con distrofias musculares de inicio temprano que presentan manifestaciones extra musculares, se debe sospechar en distrofias-distroglicanopatías. El uso de la secuenciación de paneles de genes o exoma como primer abordaje, aunado a la valoración por genética, puede reducir la odisea diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Distrofias musculares; distroglicanos; enfermedades neuromusculares; enfermedades raras; pruebas genéticas

Abstract

INTRODUCTION: Congenital muscular dystrophies-dystroglycanopathies caused by pathogenic genetic variants in the Fukutin-related protein (*FKRP*) gene are a group of rare neuromuscular diseases. These are characterized by variable expressivity ranging from mild to severe phenotypes with presence of hypotonia, proximal muscular dystrophy with or without extra muscular manifestations such as central nervous system (CNS) alterations, ophthalmologic alterations and/or intellectual disability.

CASE PRESENTATION: Pediatric patient with a phenotype compatible with congenital muscular dystrophy with hypotonia in the infant stage, proximal muscle weakness,

¹Clínica de Cardiogenética, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México.

²Genética. Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Michoacán. Michoacán, México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-5979-7507>

Recibido: 12 de septiembre 2024

Aceptado: 10 de septiembre 2025

Correspondencia

Blanca Rebeca Ibarra Ibarra
blanca.ibarra@cardiologia.org.mx

Este artículo debe citarse como: Ibarra-Ibarra BR, Olmos-Morfin DK. Distrofia-distroglicanopatía muscular tipo B5 por variante homocigota en el gen *FKRP*: Reporte de caso. Acta Pediatr Méx 2026; 47: e2803.

delayed motor and language development, elevated creatine kinase, gastrocnemius pseudohypertrophy, and structural abnormalities of the CNS. A gene panel sequencing test identified the presence of a homozygous pathogenic variant in the gene NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp) corresponding to a congenital muscular dystrophy-dystroglycanopathy without intellectual disability type B5 autosomal recessive. The identified variant presents a founder effect in the Mexican population with few previously reported cases. So far, the present case is the first reported case with the aforementioned variants and structural abnormalities in the CNS. In addition, two benign genetic variants associated with allelic pseudodeficiency of the acid alpha-glucosidase (*GAA*) gene were identified.

CONCLUSIONS: In patients with early-onset muscular dystrophies with extra muscular manifestations, dystrophies-dystroglycanopathies should be suspected. The use of gene panel or exome sequencing as a first approach together with genetic assessment can reduce the diagnostic odyssey.

KEYWORDS: Muscular dystrophy; dystroglycans; neuromuscular diseases; rare diseases; genetic testing.

INTRODUCCIÓN

Las distrofias-distroglicanopatías musculares congénitas por variantes genéticas patogénicas homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen de la proteína relacionada a Fukutina (*FKRP*; MIM:606596)¹ son un grupo de enfermedades neuromusculares genéticas raras, que se deben a la glucosilación reducida de la glucoproteína alfa-distroglicano con una herencia autosómica recesiva. La prevalencia de las distrofias-distroglicanopatías musculares congénitas relacionada a *FKRP* se considera menor al 1-9/100,000 personas o desconocida, dependiendo del subtipo². En cohortes de pacientes con debilidad muscular proximal representan el 3%³. Al considerarse una enfermedad de baja prevalencia, su diagnóstico generalmente no es considerado de primera instancia en el algoritmo diagnóstico.

El gen *FKRP* se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.32) y se expresa princi-

palmente en el músculo esquelético, uniones neuromusculares, el sistema nervioso central (SNC) y la retina¹. Las manifestaciones clínicas asociadas a esta alfa-distroglicanopatía pueden ser muy diversas con presencia de hipotonía, distrofia muscular variable, alteraciones oftalmológicas y/o cerebrales e incluso discapacidad intelectual^{1,4-8}. Las distrofia-distroglicanopatía musculares congénitas relacionadas al gen *FKRP* se clasifican en 3 subtipos de acuerdo con la gravedad del fenotipo^{1,4-8}. El fenotipo más grave es el asociado a la distrofia-distroglicanopatía congénita con anomalías cerebrales y oculares tipo A5 (MIM:613153)^{1,4}, también conocido como síndrome de Walker-Warburg. El fenotipo intermedio se conoce como distrofia-distroglicanopatía congénita con o sin discapacidad intelectual tipo B5 (MIM:606612)^{1,5}. El fenotipo leve corresponde a distrofia-distroglicanopatía congénita tipo C5, también conocido como distrofia muscular de limb-Girdle R9 o 21 (MIM:607155)^{1,6-8}.

Hasta la fecha, se han descrito cerca de 300 variantes patogénicas y probablemente patogénicas en el gen *FKRP*, la más frecuente es la variante NM_024301.4 *FKRP* c.826C>A (p. Leu276Ile), frecuentemente encontrada en población europea⁸. Dicha variante en estado homocigoto se ha asociado a la distrofia-distroglicanopatía congénita tipo C5, la cual presenta un fenotipo leve muy similar al de la distrofia muscular de Duchenne⁶⁻⁸. Sin embargo, existen descritas varias variantes con efecto fundador en diversas regiones geográficas⁹.

El objetivo es presentar un paciente con diagnóstico clínico y molecular de distrofia-distroglicanopatía congénita causada por dos variantes patogénicas homocigotas en el gen *FKRP*. La variante genética identificada en el caso reportado es de relevancia clínica en población mexicana por la presencia de un efecto fundador⁹, y, hasta ahora, el presente caso es el primero documentado con anomalías del SNC. Además, se ilustra sobre el hallazgo de dos variantes genéticas benignas asociadas a pseudo-deficiencia alélica del gen de la alfa-glucosidasa ácida (*GAA*), que puede identificarse al utilizar paneles de secuenciación en enfermedades neuromusculares.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino que acude por primera vez a los 2 años 7 meses a la consulta de Genética referido por Neurología pediátrica para valoración por una probable distrofia muscular. Originario de la región occidente de México. En la genealogía, se recabó información sobre tres generaciones, sin identificar otros familiares afectados. La madre, padre y hermano fueron valorados por Genética sin identificar manifestaciones clínicas relacionadas al fenotipo del paciente. La madre presentó antecedente de un aborto espontáneo en la gestación previa al presente caso. El análisis de la genealogía evidenció un probable patrón de herencia autosómico

recesivo. **Figura 1** Consanguinidad y endogamia negadas. No presentó complicaciones prenatales o perinatales.

El paciente inició su padecimiento a los 8 meses de edad con la presencia de hipotonía y retraso de los hitos del desarrollo motor. Previo a la valoración en nuestra Institución, al paciente le fue realizada una tomografía axial computada de cráneo simple donde se reportó atrofia cortical, ventriculomegalia leve y dos quistes aracnoideos bitemporales de 3 mm y 8 mm.

A la exploración física, no presentaba facies características o dismorfias. El perímetro cefálico se encontraba en valores normales. Lograba control cefálico y sedestación independiente. No logró gateo ni marcha. El tono muscular se encontró disminuido de forma global, el trofismo conservado, con aparente pseudohipertrofia bilateral de los músculos gastrocnemios. La fuerza muscular se encontró disminuida con predominio proximal (extremidades superiores 4/5 e inferiores 3/5). No hubo respuesta a la exploración de reflejos de estiramiento muscular (REM) (0/++) y no se evocaron otros reflejos patológicos. El lenguaje se presentaba a nivel de monosílabos.

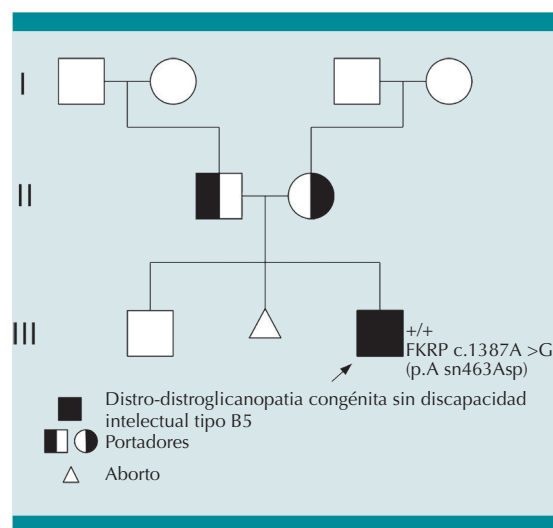


Figura 1. Genealogía.

La resonancia magnética del neuroeje mostró encefalo con hiperintensidad en centros semiovais y regiones posteriores (secuencia T2 y Flair). La médula espinal se encontró sin alteraciones.

Las enzimas hepáticas y enzimas musculares se encontraban elevadas (**Cuadro 1**). La electromiografía con aguja monopolar evidenció un patrón miopático. El ecocardiograma y electrocardiograma no evidenciaron alteraciones del ritmo o estructurales cardíacas.

No se identificaron alteraciones en los estudios enzimáticos y de genotipificación relacionados a los posibles diagnósticos diferenciales como enfermedad de Pompe, distrofia muscular de Duchenne/Becker y atrofia muscular espinal (**Cuadro 2**).

Por medio de un estudio de secuenciación de un panel de 230 genes relacionados a enfermedades neuromusculares, se identificaron dos variantes genéticas en estado homocigoto en el exón 4 del gen NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p.Asn463Asp) clasificadas como patogénicas. También, se evidenciaron dos variantes genéticas en el gen *GAA* (alfa-glucosidasa ácida) en estado heterocigoto clasificadas como benignas relacionadas a pseudodeficiencia alélica (NM_000152.3 *GAA* c.1726G>A (p. Gly576Ser) y *GAA* c.2065G>A (p. Glu689Lys)) (Cuadro 2).

Cuadro 1. Estudios de laboratorio de enzimas hepáticas y musculares

Metabolito	Resultado	Valores de referencia
ALT	235 U/L	(1-30)
AST	140 U/L	(0-40)
CK	7,243 U/L	(0 – 170)
CK-MB	282 U/L	(0 – 24)
DHL	1,655 U/L	(240-480)

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CK, creatinina; CPK-MB, fracción MB de la creatinina; DHL, deshidrogenasa láctica.

DISCUSIÓN

El paciente mostró un fenotipo compatible con una distrofia muscular congénita con hipotonía en la etapa lactante, debilidad muscular de predominio proximal, retraso del desarrollo motor y del lenguaje, elevación de creatinina, pseudohipertrofia de gastrocnemios y anomalías del SNC. Por medio de una prueba de secuenciación de un panel de genes para enfermedades neuromusculares, se identificó la presencia de dos variantes patogénicas en estado homocigoto en el gen *FKRP*. Tanto las variantes identificadas como el fenotipo presente corresponden a una distrofia-distroglicanopatía muscular congénita sin discapacidad intelectual tipo B5 (MIM:606612)¹ con un modo de herencia autosómico recesivo.

La variante genética patogénica homocigota en el gen NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp) en el paciente, muestra un efecto fundador⁹, identificándose principalmente en población mexicana localizada específicamente en la región central del país. Hasta el momento, se han reportado 9 casos homocigotos (NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp)) y 5 casos heterocigotos compuestos (NM_024301.4 *FKRP* c.826C>A (p.Leu276Ile) y *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp))^{7,9,10}. Los pacientes con la variante NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp) en estado homocigoto suelen tener un inicio temprano con hipotonía, debilidad muscular proximal, elevación de creatinina y un fenotipo similar al observado en las distrofinopatías como distrofia muscular de Duchenne o Becker⁶⁻⁸. Cabe mencionar que algunos pacientes presentan un déficit cognitivo leve o retraso del lenguaje^{7,9,10}. El retraso del lenguaje mejora con rehabilitación y se debe principalmente a la presencia de hipotonía muscular facial.

Hasta el momento, los pacientes con la variante NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p.

Cuadro 2. Resultados de pruebas enzimáticas y moleculares realizadas

Dirigido a	Tipo de prueba	Resultado
Enfermedad de Pompe	Prueba de la actividad enzimática para la alfa glucosidasa ácida.	alfa glucosidasa con acarbosa 5.23 nmol/mL/h (3.27 – 23.2)
Distrofia muscular de Duchenne/Becker	Análisis de deleciones y duplicaciones del gen <i>DMD</i> por medio de MLPA.	No se evidenciaron grandes deleciones o duplicaciones en el gen <i>DMD</i> , mostrando un patrón normal de dosis génica.
Atrofia muscular espinal	Análisis del número de copias por medio de MLPA para los genes <i>SMN1</i> y <i>SMN2</i> .	Número de copias para <i>SMN1</i> : 2 Número de copias para <i>SMN2</i> : 0 No presenta deleciones en homocigosis en los exones 7 y 8 del gen <i>SMN1</i> .
Enfermedades neuromusculares	Análisis de secuenciación de un panel de 230 genes relacionados a enfermedades neuromusculares.	-Dos variantes patogénicas en estado homocigoto: NM_024301.4 <i>FKRP</i> c.1387A>G (p.Asn463Asp). -Variante benigna (pseudodeficiencia alélica) en estado heterocigoto: NM_000152.3 <i>GAA</i> c.1726G>A (p.Gly576Ser). -Variante benigna (pseudodeficiencia alélica) en estado heterocigoto: NM_000152.3 <i>GAA</i> c.2065G>A (p.Glu689Lys).

MLPA, amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (del inglés *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

Asn463Asp), tanto en estado homocigoto como heterocigoto compuesto, no han presentado anomalías estructurales en el SNC (**Cuadro 3**)^{7,9,10}. Sin embargo, en el presente caso, se identificaron varias anomalías como atrofia cortical, ventriculomegalia leve, dos quistes aracnoideos bitemporales y anomalías de la sustancia blanca que pudieran estar relacionados. En otras variantes genéticas patogénicas del gen *FKRP*, se han reportado anomalías en SNC similares como lesiones quísticas cerebelares, cambios inespecíficos de la sustancia blanca o hiperintensidades en las regiones supratentoriales^{11,12}. Este es el primer caso reportado con la variante patogénica homocigota NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp) con anomalías estructurales en el SNC.

Las manifestaciones oculares en pacientes con variantes patogénicas en el gen *FKRP* pueden estar ausentes o pueden ser muy diversas como problemas refractivos, patología del segmento anterior o posterior y afección neuromuscular¹¹; sin embargo, en el presente caso y en la gran mayoría de los otros casos reportados con la

variante patogénica homocigota NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp), no se han observado (**Cuadro 3**)^{7,9,10}.

Principalmente, en casos relacionados a heterocigotos compuestos en el gen NM_024301.4 *FKRP* c.826C>A (p.Leu276Ile) y *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp), se ha observado una disminución (menor a 50%) en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) evaluada por ecocardiografía en pacientes adultos⁹. No obstante, en pacientes homocigotos para la variante del gen NM_024301.4 *FKRP* c.1387A>G (p. Asn463Asp), la FEVI se ha reportado normal en pacientes pediátricos^{7,9,10} como se observó en el presente caso. Sin embargo, no se tienen datos sobre la evolución en pacientes adultos hasta el momento.

En pacientes con fenotipos musculares similares al observado, se recomendaría realizar una valoración integral para descartar la presencia de manifestaciones extra musculares, aunque no se presentan alteraciones en todos los casos, identificar alguna puede ayudar a dirigir el

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas de casos previamente reportados^{7,9,10} y presente caso con diagnóstico de distrofia distroglicanopatía tipo B5 que portan las variantes patogénicas en el gen NM_024301.4 FKRP c.1387A>G (p.Asn463Asp) en estado homocigoto.

	Casos previos (n=9) ^{7,9,10}	Presente caso
Edad de inicio	Al nacimiento a < 2 años	8 meses
Hipotonía	Presente	Presente
Retraso motor	Presente	Presente
Retraso del lenguaje	Leve (n=3) Normal (n=6)	Leve
Función cognitiva	Normal (n=6) Retraso leve (n=3)	Normal
CK (U/L)	2,800 - 26,810	7,243
EMG	Patrón miopático (n=3) No evaluado (n=6)	Patrón miopático
Imagen SNC (Evaluada por TAC y/o RMN)	Normal (n=8) No evaluado (n=1)	TAC: Atrofia cortical, ventriculomegalia leve y dos quistes aracnoideos bitemporales. RMN: Anormalidades de la sustancia blanca.
Alteraciones oftalmológicas	Ninguna (n=8) Ptosis y astigmatismo (n=1)	Ninguna
ECG	Normal	Normal
FEVI	Normal (n=8) No evaluado (n=1)	Normal

diagnóstico. También, se recomienda realizar valoraciones cardiovasculares y de función respiratoria de forma periódica, sobre todo en la adolescencia y en adultos.

El diagnóstico en el paciente fue difícil por la gran variedad de fenocopias como atrofia muscular espinal, enfermedad de Pompe, distrofia muscular de Duchenne, enfermedades de depósito lisosomal, enfermedades mitocondriales, otras distroglicanopatías y otras distrofias de presentación en la etapa neonatal. En el presente caso, se decidió iniciar descartando aquellas en las que actualmente existe un tratamiento por el cual los pacientes se puede beneficiar sustancialmente. Sin embargo, el uso de paneles de secuenciación o exoma pueden ser de utilidad para descartar y disminuir costos desde la sospecha clínica de una distrofia muscular de inicio temprano con o sin otras manifestaciones extra musculares,

siempre y cuando se tenga la disponibilidad a este tipo de pruebas genéticas.

Por otro lado, un hallazgo en el estudio de secuenciación del panel de genes relacionados a enfermedades neuromusculares realizado al paciente fue la presencia de otras dos variantes genéticas en estado heterocigoto compuesto NM_000152.3 GAA c.1726G>A (p. Gly576Ser) y GAA c.2065G>A (p. Glu689Lys); relacionadas con pseudodeficiencia alélica en el gen GAA (MIM:606800)¹. Ambas variantes se han reportado principalmente en población asiática. Los portadores de este tipo de variantes pueden presentar una deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida sin tener relación alguna con la enfermedad de Pompe¹³. En nuestro paciente, la enzima alfa-glucosidasa ácida se encontraba en parámetros normales (**Cuadro 2**). Sin embargo, este tipo de variantes deben ser consideradas en el abordaje de pacientes con distrofia muscular

de inicio temprano para evitar un diagnóstico erróneo.

CONCLUSIONES

Las distrofia-distroglicanopatías musculares autosómicas recesivas por variantes en el gen *FKRP* se deben sospechar en pacientes con distrofias musculares de inicio temprano, sobre todo en aquellos con manifestaciones extra musculares. Se debe considerar que ciertas poblaciones en regiones geográficas específicas pueden ser más susceptibles de presentar este tipo de distrofias musculares. Ante la sospecha de una distrofia muscular congénita, el uso de la secuenciación de paneles de genes o exoma como primer abordaje aunado a la valoración por genética puede tener un mayor costo-beneficio.

REFERENCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Numbers: *FKRP* (MIM:606596), distrofia-distroglicanopatía congénita con anomalías cerebrales y oculares tipo A5 (MIM:613153), distrofia-distroglicanopatía congénita con o sin discapacidad intelectual tipo B5 (MIM:606612), distrofia-distroglicanopatía congénita tipo C5 (MIM:607155), GAA (MIM:606800). [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://omim.org/>.
2. Orphanet. Orphanet: an online database of rare diseases and orphan drugs. Copyright, INSERM 1997. [cited 2023 Jul 10]. Available from: <https://www.orpha.net>.
3. Bevilacqua JA, Guecaimburu Ehuleche MDR, Perna A, Dubrovsky A, Franca MC Jr, Vargas S, et al. The Latin American experience with a next generation sequencing genetic panel for recessive limb-girdle muscular weakness and Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):11.
4. Beltran-Valero de Bernabé D, Voit T, Longman C, Steinbrecher A, Straub V, Yuva Y, Herrmann R, Sperner J, Korenke C, Diesen C, Dobyns WB, Brunner HG, van Bokhoven H, Brockington M, Muntoni F. Mutations in the *FKRP* gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5): e61.
5. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet*. 2001;10(25):2851-9.
6. Schwartz M, Hertz JM, Sveen ML, Vissing J. LGMD2I presenting with a characteristic Duchenne or Becker muscular dystrophy phenotype. *Neurology*. 2005;64(9):1635-7.
7. Navarro-Cobos MJ, González-Del Angel A, Estandia-Ortega B, Ruiz-Herrera A, Becerra A, Vargas-Ramírez G, et al. Molecular Analysis Confirms that *FKRP*-Related Disorders are Underdiagnosed in Mexican Patients with Neuromuscular Diseases. *Neuropediatrics*. 2017;48(6):442-50.
8. Murphy LB, Schreiber-Katz O, Rafferty K, Robertson A, Topf A, Willis TA, et al. Global *FKRP* Registry: observations in more than 300 patients with Limb Girdle Muscular Dystrophy R9. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(5):757-66.
9. Lee AJ, Jones KA, Butterfield RJ, Cox MO, Konersman CG, Grosman C, et al. Clinical, genetic, and pathologic characterization of *FKRP* Mexican founder mutation c.1387A>G. *Neurol Genet*. 2019;5(2): e315.
10. MacLeod H, Pytel P, Wollmann R, Chelmieck-Schorr E, Silver K, Anderson RB, et al. A novel *FKRP* mutation in congenital muscular dystrophy disrupts the dystrophin glycoprotein complex. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(4):285-9.
11. Kava M, Chitayat D, Blaser S, Ray PN, Vajsar J. Eye and brain abnormalities in congenital muscular dystrophies caused by fukutin-related protein gene (*FKRP*) mutations. *Pediatr Neurol*. 2013;49(5):374-8.
12. Mercuri E, Topaloglu H, Brockington M, Berardinelli A, Pichiecchio A, Santorelli F, et al. Spectrum of brain changes in patients with congenital muscular dystrophy and *FKRP* gene mutations. *Arch Neurol*. 2006;63(2):251-7.
13. Niño MY, Wijgerde M, de Faria DOS, Hoogeveen-Westerveld M, Bergsma AJ, Broeders M, et al. Enzymatic diagnosis of Pompe disease: lessons from 28 years of experience. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(3):434-46.