

## Báo cáo trường hợp

DOI: 10.59715/pntjmp.2.1.25

# Báo cáo trường hợp nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ: đáp ứng tốt thuốc Salbutamol

Hoàng Ngọc Triệu

Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Các hội chứng nhược cơ bẩm sinh là một nhóm rối loạn hiếm gặp, không đồng nhất về kiểu gen và kiểu hình, gây ra bởi đột biến trong các gen mã hóa các protein khác nhau biểu lộ tại tiếp hợp thần kinh - cơ (synap).

Các dạng nhược cơ bẩm sinh hay gặp:

- Thiếu thụ thể acetylcholine (AChR) nguyên phát: thường gặp nhất, gây ra bởi đột biến di truyền lặn ở bất kỳ gen mã hoá tiểu đơn vị AChR (CHRNA, CHRNB, CHRND hoặc CHRNE); hầu hết xảy ra trong tiểu đơn vị epsilon (CHRNE)
- Các đột biến gen RAPSN, gây suy giảm khả năng phân cụm AChR
- Các đột biến gen COLQ, dẫn đến thiếu acetylcholinesterase ở màng tận cùng
- Các đột biến gen DOK7, làm bất thường sự trưởng thành và duy trì tại synap
- Các đột biến gen CHAT, gây khiếm khuyết acetyltransferase tiền synap
- Hội chứng kênh nhanh với việc mở nhanh kênh AChR, gây ra do đột biến trong các gen mã hóa tiểu đơn vị AChR (CHRNA, CHRNB, CHRND hoặc CHRNE)
- Hội chứng kênh chậm với thời gian mở kênh AChR kéo dài, cũng do đột biến trong các gen mã hóa tiểu đơn vị AChR (CHRNA, CHRNB, CHRND hoặc CHRNE).

Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nam 11 tuổi, lé mắt lúc nhỏ, khoảng 1 năm mỗi tay tăng lên sau khi viết, yếu 2 chân, té sau khi đi bộ 150m, nuốt khó, khó thở trong đợt bệnh sốt, test kích thích thần kinh lặp lại tần số 2Hz dương tính ở cơ gốc chi và ngón chi; kháng thể kháng thụ thể acetylcholine và kháng thể kháng MusK âm tính, xét nghiệm gen ghi nhận đột biến gen COLQ. Bệnh nhân uống Salbutamol 3 tuần đáp ứng rõ rệt, viết bài 10 phút không mỏi tay, đi lại trên 150m không mỏi và không yếu. Nhược cơ bẩm sinh là bệnh lý hiếm gặp gây ảnh hưởng nhiều đến chức năng vận động và hô hấp, điều trị dựa trên kết quả xét nghiệm gen giúp cải thiện rõ rệt triệu chứng.

**Từ khóa:** Nhược cơ bẩm sinh, COLQ, Salbutamol.

### Abstract

#### A case report of Congenital Myasthenic Syndrome caused by mutation in the COLQ gene: response to Salbutamol

Congenital myasthenic syndromes are rare disorders, heterogeneous in genotype and phenotype, caused by mutations in genes encoding different proteins expressed at the neuromuscular junction (synaptic).

Most common type of congenital myasthenic syndromes:

- Primary acetylcholine receptor (AChR) deficiency, the most frequent type, is caused by recessive pathologic variants in any of the AChR subunit genes (CHRNA, CHRNB, CHRND, or CHRNE); most occur in the epsilon subunit (CHRNE) RAPSN genetic variants, causing impaired clustering of AChR.

**Ngày nhận bài:**

20/11/2022

**Ngày phân biện:**

20/12/2022

**Ngày đăng bài:**

20/01/2023

**Tác giả liên hệ:**

Hoàng Ngọc Triệu

**Email:**

trieuhn.pk@pnt.edu.vn

**ĐT:** 0973684879

- COLQ genetic variants, leading to endplate acetylcholinesterase deficiency
- DOK7 genetic variants, resulting in aberrant synaptic maturation and maintenance
- CHAT genetic variants, causing presynaptic defects in acetyltransferase
- Fast channel syndrome with abbreviated AChR channel opening, caused by variants in the AChR subunit genes (CHRNA, CHRNB, CHRND, or CHRNE)
- Slow channel syndrome with prolonged AChR channel opening, also caused by variants in the AChR subunit genes (CHRNA, CHRNB, CHRND, or CHRNE)

We report a case of an 11 - year - old male patient with strabismus when he was an infant. Since 2021, his hands have become fatigued during his writing and his lower limbs have become weak after walking 150m. In one episode of fever on October 2022, he felt difficulty swallowing and difficulty breathing. Repetitive nerve stimulation at a low frequency (2 Hz) shows a decremental response in proximal and distal muscles. Anti-acetylcholine receptor antibody and anti-MusK antibody were negative, the gene test noted mutations in the COLQ gene. He has taken Salbutamol for 3 weeks. The symptoms are improved clearly. He writes 10 minutes without fatigue, walking over 150m without fatigue and weakness. Congenital myasthenia gravis is a rare disease that decreases muscle strength and respiratory function. Treatment of congenital myasthenic syndromes based on genetic test results does improve symptoms significantly.

**Keywords:** Congenital Myasthenic Syndromes, COLQ, Salbutamol.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng nhược cơ bẩm sinh (Congenital Myasthenic Syndromes) là nguyên nhân hiếm gặp gây nhược cơ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, không liên quan tự miễn [1]. Thường có sụp mi và liệt vận nhãn, yếu cơ kiểu dễ mỏi của các cơ ở chân tay. Yếu cơ hành não và cơ hô hấp là đặc điểm phổ biến trong các phân nhóm này. Các hội chứng nhược cơ bẩm sinh (CMS) có liên quan đến đột tử ở trẻ sơ sinh. Đối với hầu hết bệnh nhân, CMS cải thiện theo tuổi tác, nhưng có thể xảy ra các đợt cấp tự phát. Hoạt động gắng sức, bệnh sốt hoặc căng thẳng làm thúc đẩy các đợt cấp [2].

Chẩn đoán CMS nên được nghĩ đến khi có yếu cơ mắt và nhãn cầu, khởi phát từ khi sinh ra cho đến lúc nhỏ và tiền sử gia đình [3]. Tuy nhiên, một số loại CMS xuất hiện muộn hơn trong cuộc đời và một số xuất hiện với sự yếu cơ vòng đai gốc chi và không yếu cơ hành não [3 - 7].

Bệnh nhân đáp ứng với thuốc kháng men acetylcholinesterase cũng được xác lập chẩn đoán hội chứng nhược cơ bẩm sinh. Tuy nhiên trong một vài thể CMS như các đột biến gen DOK7, hội chứng kênh chậm và các đột biến gen

COLQ các triệu chứng có thể nặng lên khi dùng thuốc kháng men acetylcholinesterase [5]. Test kích thích thần kinh lặp đi lặp lại ở tần số thấp (2Hz) giúp chẩn đoán. Tuy nhiên, trẻ sơ sinh CMS do các đột biến gen CHAT cần kích thích kéo dài ở tần số cao hơn (10Hz). Xét nghiệm gen đích được chỉ định khi các đặc điểm kiểu hình gợi ý cụ thể đột biến gen [3]. Giải trình tự toàn bộ gen khi xét nghiệm di truyền đích không khả thi hoặc không thể chẩn đoán được [3, 5].

Việc điều trị CMS phụ thuộc vào từng dạng cụ thể. Theo dõi chức năng hô hấp đóng vai trò rất quan trọng vì tình trạng giảm thông khí có thể xảy ra ở tất cả các dạng CMS [5].

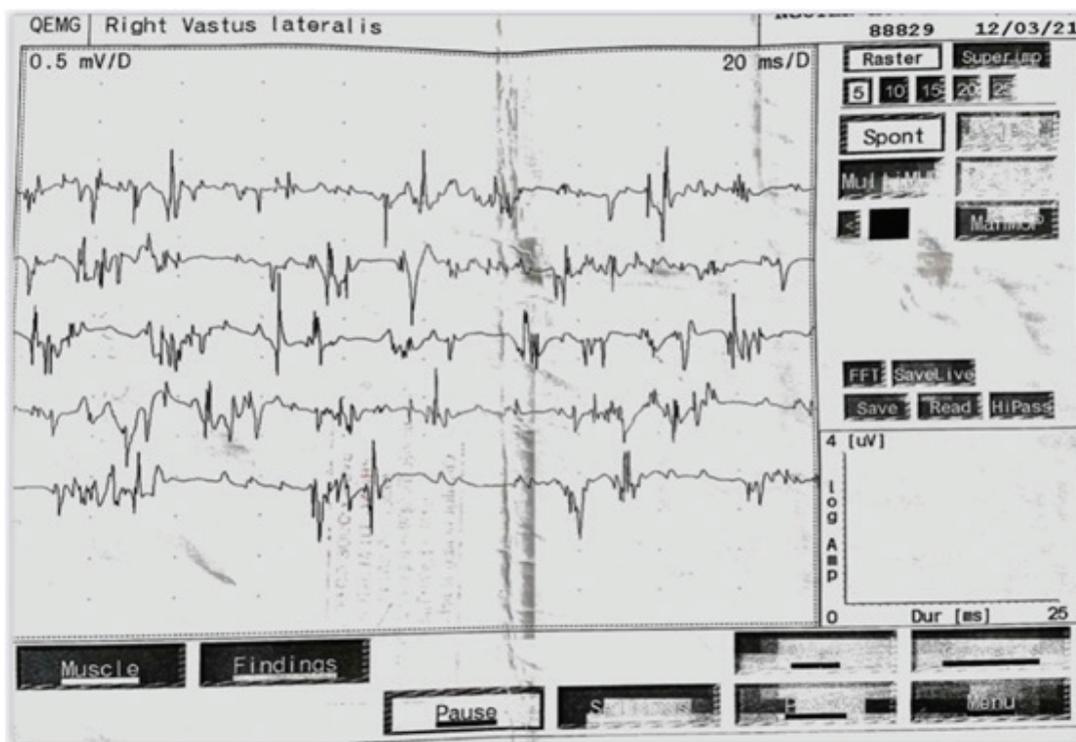
Nhân một trường hợp bệnh nhân hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ phát hiện yếu cơ lúc 10 tuổi ghi nhận đầu tiên tại bệnh viện Nhi đồng thành phố, chúng tôi bàn luận về vai trò của lâm sàng, cận lâm sàng, xét nghiệm gen trong chẩn đoán và điều trị nhược cơ bẩm sinh.

## 2. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

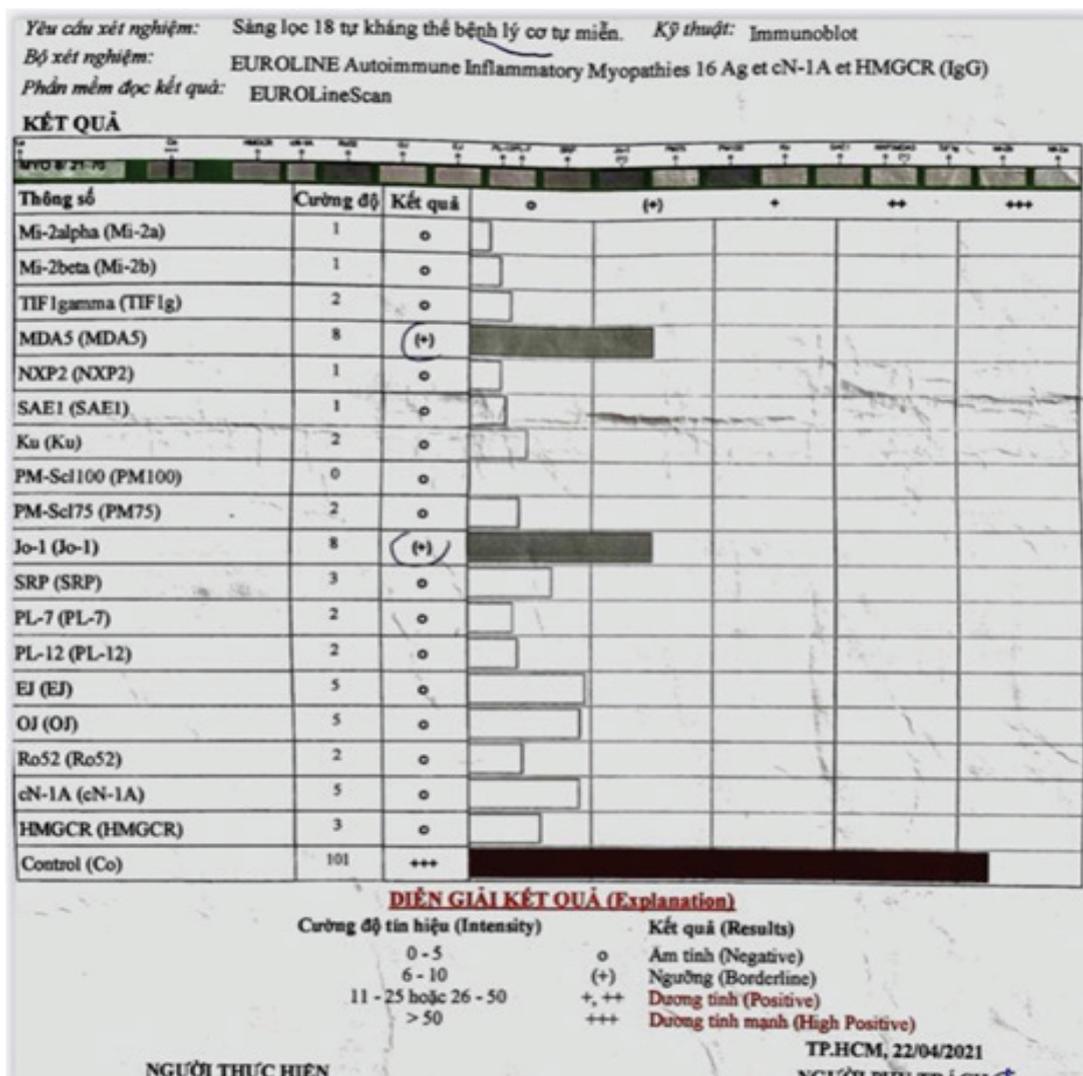
N. H. N bệnh nhân nam 11 tuổi, địa chỉ Bến Tre, thuận tay Phải.

Tháng 3/2021 bệnh nhân xuất hiện triệu chứng yếu môi tay khi viết bài khoảng 4 dòng, yếu 2 chân sau khi đi trên mặt phẳng ngang, sau khi đi được khoảng 150m bị té, không leo cầu thang được. Bệnh nhân đi khám ở phòng khám bệnh viện tuyến trên tại Thành phố Hồ Chí Minh cho làm xét nghiệm đo điện cơ, được chụp MRI não chẩn đoán bệnh cơ không điều trị đặc hiệu. 1 tháng sau lần khám đầu, bệnh nhân tái khám tại bệnh viện này vì triệu chứng nặng hơn và khó thở trong đợt bệnh sốt nhiễm trùng bệnh nhân được cho đo điện cơ ghi nhận hình ảnh bệnh cơ (hình 1). Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cơ tiên phát cho làm xét nghiệm hô hấp ký, X-quang ngực, men cơ, xét nghiệm kháng thể bệnh cơ tự miễn (hình 2), chức năng tuyến giáp đều trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân được cho làm xét nghiệm

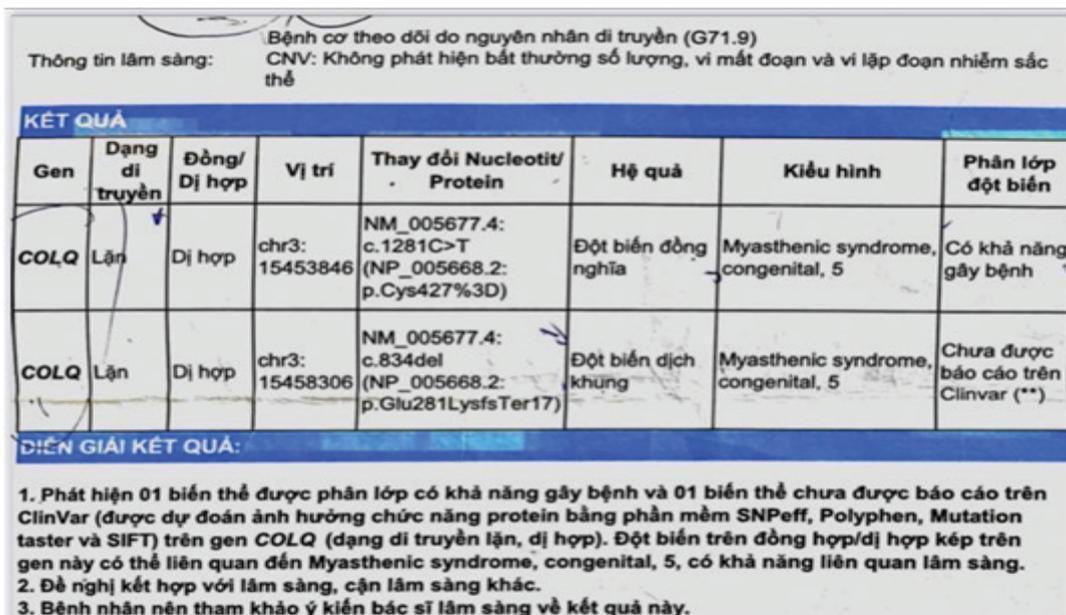
gen khảo sát 4500 gen gây bệnh đã được báo cáo tại Viện di truyền Y học với phương pháp ADN được tách chiết và được chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng kit New England Biolabs (Hoa Kỳ). Các phân mảnh ADN trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA (Hoa Kỳ), sau đó được giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ) với độ phủ trung bình khoảng 100 lần. Tối thiểu 95% vùng gen mục tiêu có độ phủ trên 10 lần. Kết quả giải trình tự sẽ so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định biến thể di truyền. Kết quả xét nghiệm gen ghi nhận đột biến dị hợp tử kép trên gen COLQ trên nhiễm sắc thể số 3 (hình 3). Bệnh nhân được kết luận bệnh cơ - nhược cơ do căn nguyên gen và được giải thích không có bất cứ điều trị gì.



**Hình 1:** Điện cơ kim cho thấy hình ảnh các đơn vị thấp hẹp đa pha của bệnh cơ



Hình 2: Kết quả xét nghiệm bệnh viêm cơ miễn dịch âm tính



Hình 3: Kết quả xét nghiệm gen ghi nhận đột biến dị hợp kép trên gen COLQ tại nhiễm sắc thể số 3

Tháng 10/2022 bệnh nhi sốt, nuốt khó, thở mệt nhập viện địa phương được chẩn đoán suy hô hấp cấp - nhược cơ điều trị kháng sinh, methylprednisolone 0,5g/ngày trong 6 ngày, sau đó được cho xuất viện và chuyển khám thần kinh bệnh viện Nhi đồng thành phố.

Tháng 11/2022 bệnh nhân đến khám với chúng tôi tại Bệnh viện Nhi đồng thành phố với tình trạng yếu 2 chân sau khi đi lại trên mặt phẳng ngang đoạn ngắn khoảng 10m, viết bài khoảng 5 phút em bắt đầu mỏi và yếu tay. Chúng tôi khai thác lại bệnh sử và tiền căn nhận thấy yếu cơ dao động, yếu nặng sau gắng sức, khó thở tăng khi gắng sức; khám lâm sàng không ghi nhận yếu liệt dây sọ, không teo cơ, không phì đại bắp cơ, có sụp mi nhẹ (hình 4), sức cơ tứ chi góc chi 3/5, ngón chi 4/5, phản xạ gân cơ (2+), cảm giác bình thường, không có dấu tháp. Bệnh nhi được cho khảo sát lại điện cơ chuỗi kích thích thần kinh lặp lại tần số 2Hz

đương tính, điện cơ kim ghi nhận hình ảnh đơn vị vận động thấp, hẹp, đa pha, điện thế tự phát âm tính, điện thế đâm kim bình thường (hình 5), kháng thể kháng thụ thể acetylcholine âm tính, kháng thể kháng MuSK âm tính (bảng 1). Dựa trên các dấu hiệu lâm sàng, các cận lâm sàng được liệt kê trên bảng 1, cùng kết quả xét nghiệm gen đã có chúng tôi kết luận bệnh nhân bị Hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ. Bệnh nhân được khảo sát điện tim và siêu âm tim (bảng 1) trong giới hạn bình thường nên chúng tôi khởi đầu điều trị ngoại trú uống Salbutamol 6mg/ngày chia 3 lần trong 3 tuần. Sau 3 tuần điều trị em tái khám với các triệu chứng cải thiện rõ rệt: đi bộ 300m không yếu, leo cầu thang lên được 1 tầng lầu, viết được liên tục 1 trang vở không thấy mỏi, sức cơ vòng mi cải thiện (hình 4), sức cơ tứ chi cải thiện sức cơ tứ chi góc chi 4/5 - 5/5, ngón chi 4/5 - 5/5.

**Bảng 1:** Các kết quả cận lâm sàng quan trọng

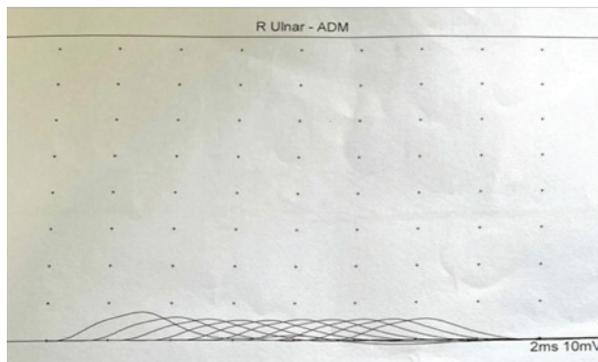
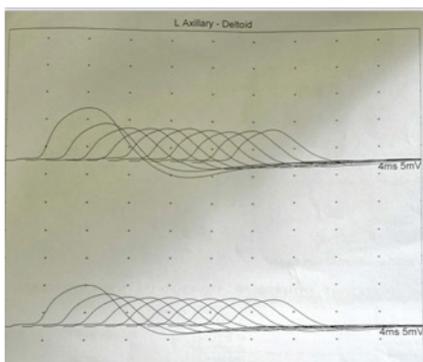
Xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị	Giá trị bình thường
Kali	2,99	mmol/L	3,5 - 5,0
SGOT	24,39	U/L	0 - 60
SGPT	32,54	U/L	0 - 40
LDH	205,51	U/L	120 - 330
CKMB	25,65	U/L	< 24
CPK	43,8	U/L	24 - 180
Troponin I	0,0009	ug/L	< 2
FT3	5,67	pmol/L	3,7 - 8,6
FT4	20,32	pmol/L	9,0 - 25,7
TSH	1,053	uIU/mL	0,5 - 4,5
Kháng thể kháng thụ thể acetylcholine	< 0,01	nmol/L	< 0,5
Kháng thể kháng MuSK	< 0,02	nmol/L	< 0,02
Chức năng hô hấp	Hội chứng hạn chế nhẹ Không hội chứng tắc nghẽn, không đáp ứng test dẫn phế quản		
Điện tim	Nhịp xoang đều Tần số 95 lần/phút		
Siêu âm tim	Chức năng co bóp tim tốt		
X-quang ngực	Chưa ghi nhận bất thường		
MRI não	Chưa ghi nhận bất thường		

Trước điều trị

Sau điều trị



**Hình 4:** Hình ảnh bề rộng khe mi trước điều trị và sau điều trị sau 3 tuần cho thấy sự cải thiện bề rộng khe mi



Rep Stim							
Anatomy / Train	Rate Hz	Ampl. mV	Ampl 4-1 %	Fac Ampl %	Area mVms	Area 4-1 %	Fac Area %
<b>L Median - APB</b>							
Baseline	2	3.2	27.4	100	7.2	19.2	100
<b>R Ulnar - ADM</b>							
Baseline	2	7.6	26.9	100	24.3	31.9	100
<b>L Axillary - Deltoid</b>							
Baseline	2	9.2	38.3	100	63.1	45.6	100
Post Exercise @0:00	2	6.8	31.4	74.7	47.4	36.1	75.1

**Hình 5:** Test kích thích lặp lại liên tiếp tại cơ vùng vai trái và cơ dạng ngón út phải cho thấy suy giảm rõ rệt biên độ cơ cơ thứ 4 so với biên độ cơ cơ đầu tiên (> 10%)

### 3. BÀN LUẬN

Triệu chứng lâm sàng yếu cơ dao động trong ngày là kiểu yếu cơ đặc trưng của bệnh lý synap thần kinh cơ. Chẩn đoán CMS nên được nghĩ đến khi có yếu cơ mắt và nhãn cầu, khởi phát từ khi sinh ra cho đến lúc nhỏ và tiền sử gia đình [3]. Các triệu chứng thường biểu hiện ngay trong năm đầu. Tuy nhiên, một số loại CMS xuất hiện muộn hơn trong cuộc đời và một số xuất hiện với sự yếu cơ vòng đai gốc chi và không yếu cơ hành não [3 - 7].

Trường hợp lâm sàng của chúng tôi có thể đã khởi bệnh lúc nhỏ với lé mắt, 10 tuổi với yếu cơ tứ chi nổi trội, yếu cơ dao động trong ngày, yếu nặng dần sau khi vận động và sốt. Khi tiếp cận bệnh nhân yếu liệt cần trả lời được 5 câu hỏi: có thực sự yếu? yếu ở đâu? hoàn cảnh khởi phát? diễn tiến bệnh? các triệu chứng đi kèm? Hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng một cách

hệ thống 5 bước này trong quá trình thực hành lâm sàng giúp các bác sĩ thần kinh tránh bỏ sót chẩn đoán. Bệnh nhân được khám tại bệnh viện tuyến trên bởi bác sĩ thần kinh nhi nhưng vẫn tồn tại những cách tiếp cận thực sự chưa hiệu quả. Điều này cho thấy tiếp cận bệnh nhân yếu liệt vẫn còn là một thách thức trên lâm sàng đối với các bác sĩ thần kinh.

Test kích thích thần kinh lặp đi lặp lại ở tần số thấp (2Hz) giúp chẩn đoán. Trên bệnh nhân của chúng tôi, điện cơ test kích thích thần kinh lặp lại tần số thấp 2Hz đã cho thấy sự suy giảm rõ rệt, điện cơ kim ghi nhận hình ảnh đơn vị vận động kiểu bệnh cơ nhỏ, điện thế tự phát âm tính, điện thế đâm kim bình thường. Hình ảnh điện cơ phù hợp với hội chứng nhược cơ bẩm sinh [1]. Hội chứng nhược cơ bẩm sinh gây nhược cơ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, không liên quan tự miễn. Bệnh nhân của chúng tôi đã được

cho làm xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể acetylcholine âm tính, kháng thể kháng MusK âm tính.

Chẩn đoán di truyền xác định rất hữu ích để hướng dẫn điều trị, tiên lượng và tư vấn di truyền [3, 5]. Xét nghiệm gen đích được chỉ định khi các đặc điểm kiểu hình gợi ý cụ thể đột biến gen [3]. Giải trình tự toàn bộ gen khi xét nghiệm di truyền đích không khả thi hoặc không thể chẩn đoán được [3, 5]. Bệnh nhân khi đến với chúng tôi đã được làm xét nghiệm gen khảo sát 4500 gen gây bệnh đã được báo cáo và kết quả ghi nhận đột biến gen COLQ. Nếu tiếp cận bệnh nhân những ngày đầu chúng tôi sẽ cho khảo sát 17 gen gây ra hội chứng nhược cơ bẩm sinh. Phân tích lâm sàng, cận lâm sàng để chọn lựa những gói xét nghiệm gen phù hợp sẽ tăng khả năng chẩn đoán bệnh và tiết kiệm chi phí cho bệnh nhân.

Kết quả xét nghiệm gen ở bệnh nhân chúng tôi ghi nhận 2 đột biến gen COLQ trên nhiễm sắc thể số 3. Ở vị trí đột biến đầu tiên là đột biến đồng nghĩa, tức là thay đổi nucleotide nhưng không làm thay đổi amino acid. Trường hợp đột biến gen COLQ này thuộc nhóm được báo cáo có khả năng gây bệnh cao trên ClinVar. Ở vị trí đột biến thứ 2, ghi nhận đột biến dịch khung được dự đoán ảnh hưởng chức năng protein. Biến thể thứ 2 này chưa được báo cáo trên ClinVar. Một số biến thể chưa có nhiều bằng chứng về lâm sàng và nghiên cứu khoa học. Tuy nhiên, chúng ta cần xem xét chúng trong bối cảnh lâm sàng của các bệnh lý hiếm gặp. Trên bệnh nhân này, ghi nhận cùng lúc 2 đột biến gen COLQ dạng di truyền lặn, dị hợp tử. Nhằm tăng khả năng chẩn đoán trên bệnh nhân này, chúng tôi đề nghị khảo sát tìm đột biến gen COLQ trên cả ba và mẹ. Nếu 2 biến thể này đến từ ba và mẹ thì đột biến dị hợp tử kép này gây bệnh. Ba mẹ không đồng thuận thực hiện xét nghiệm này vì lí do kinh tế. Kết hợp giữa lâm sàng, các cận lâm sàng đã có của bệnh nhân, chúng tôi nhận định đột biến dị hợp tử kép trên bệnh nhân này có khả năng cao liên quan đến lâm sàng. Chúng tôi chẩn đoán bệnh nhân bị hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ.

Một số CMS (ví dụ DOK7, hội chứng kênh chập và COLQ) có thể nặng lên khi dùng pyridostigmine và 3, 4 - diaminopyridine (3,

4 - DAP) [5]. Albuterol (salbutamol) hoặc ephedrine có thể được sử dụng để điều trị CMS do các biến thể di truyền DOK7 và COLQ gây ra [3, 4, 8, 9]. Bệnh nhân sau khi khảo sát điện tim và siêu âm tim bình thường, chúng tôi khởi đầu điều trị Salbutamol. Kết quả cho thấy sức cơ cải thiện rõ rệt sau uống Salbutamol 3 tuần, đi bộ 300m không yếu, leo cầu thang lên được 1 tầng lầu, viết được liên tục 1 trang vở không thấy mỏi, sức cơ vòng mi cải thiện (hình 4), sức cơ tứ chi cải thiện sức (gốc chi 4/5 - 5/5, ngọn chi 4/5 - 5/5). Đáp ứng rõ rệt với Salbutamol càng củng cố chẩn đoán hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ trên bệnh nhân này.

#### 4. KẾT LUẬN

Đứng trước một bệnh nhân yếu liệt, cần tiếp cận một cách hệ thống để có quyết định đúng đắn trên lâm sàng.

Hiện nay, khảo sát di truyền trên các bệnh nhân hội chứng nhược cơ bẩm sinh tương đối dễ tiếp cận. Tuy nhiên, vấn đề chi phí vẫn còn là rào cản lớn.

Hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen hiện tại chưa có thuốc điều trị nhắm trúng đích để điều chỉnh gen đột biến. Albuterol (salbutamol) có thể được sử dụng để điều trị hội chứng nhược cơ bẩm sinh do đột biến gen COLQ gây ra. Salbutamol được sử dụng trên bệnh nhân của chúng tôi cho thấy cải thiện sức cơ rõ rệt và hiện chưa ghi nhận tác dụng phụ.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nhi VA: Điều trị bệnh thần kinh: NXB Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh; 2015. Trang 588 - 607.
2. O'Connell K, Rooney T, Alabaf S, Ramdas S, Beeson D, Palace J: Pregnancy outcomes in patients with congenital myasthenic syndromes. *Muscle & Nerve* 2022, 66(3):345-348.
3. Engel AG, Shen X-M, Selcen D, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology* 2015, 14(4):420-434.
4. Tayade K, Salunkhe M, Agarwal A, Radhakrishnan D, Srivastava A: DOK7 congenital myasthenic syndrome responsive

- to oral salbutamol. QJM: monthly journal of the Association of Physicians 2022, 115(5):323-324.
5. Finlayson S, Beeson D, Palace J: Congenital myasthenic syndromes: an update. Practical neurology 2013, 13(2):80-91.
  6. Belaya K, Cruz PMR, Liu WW, Maxwell S, McGowan S, Farrugia ME, Petty R, Walls TJ, Sedghi M, Basiri K: Editor's Choice: Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies. Brain 2015, 138(9):2493.
  7. Cruz PMR, Belaya K, Basiri K, Sedghi M, Farrugia ME, Holton JL, Liu WW, Maxwell S, Petty R, Walls TJ: Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2016, 87(8):802-809.
  8. Cruz PMR, Palace J, Beeson D: Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. Current opinion in neurology 2014, 27(5):566-575.
  9. Tsao C-Y: Effective treatment with albuterol in DOK7 congenital myasthenic syndrome in children. Pediatric Neurology 2016, 54:85-87.