

Síndrome miasténico congénito por deficiencia de rapsina: reporte de caso con nueva mutación y heterocigosidad compuesta

Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: A case report with a new mutation and compound heterozygosity

Ivan O Espinoza^{a,*}, Carolina Reynoso^a, Giulliana Chávez^b, Andrew G Engel^c

^a Unidad de Neurología Pediátrica, Departamento de Clínicas Médicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

^b Servicio de Especialidades Pediátricas, Departamento de Pediatría, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú

^c Department of Neurology and Neuromuscular Research Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

*Autor corresponsal ivan.espinoza@upch.pe

Citación Espinoza IO, Reynoso C, Chávez G, Engel AG. Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: A case report with a new mutation and compound heterozygosity. *Medwave* 2019;19(5):e7645

Doi 10.5867/medwave.2019.05.7645

Fecha de envío 13/2/2019

Fecha de aceptación 19/5/2019

Fecha de publicación 04/6/2019

Origen no solicitado

Tipo de revisión con revisión por tres pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave congenital myasthenic syndromes, neuromuscular junction diseases, myasthenia gravis, muscle proteins, missense mutation

Resumen

Introducción

Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo heterogéneo de desórdenes genéticos, caracterizados por una transmisión sináptica anormal en la placa neuromuscular.

Reporte

Presentamos el caso de un paciente de dos años, varón, con hipotonía, ptosis palpebral y debilidad simétrica y de predominio proximal, características que aparecieron desde el nacimiento y que motivaron varias hospitalizaciones por neumonía e insuficiencia ventilatoria. Desde el inicio de la deambulación a los dos años, los padres notaron que la debilidad empeoraba por las tardes y con la actividad física repetida o prolongada. El examen físico a los dos años mostró ptosis palpebral, debilidad de predominio proximal y fatigabilidad con el esfuerzo sostenido. La electromiografía evidenció decremento del 27% en el potencial de acción muscular compuesto. El análisis de tríos mostró heterocigosidad compuesta por transmisión de dos mutaciones diferentes en el gen de rapsina, una ya conocida procedente del padre y la otra no reportada previamente, procedente de la madre. El paciente recibió piridostigmina obteniendo mejoría inmediata y logrando un desempeño óptimo en actividades escolares, deportivas y de la vida cotidiana. A la fecha, no ha presentado nuevos episodios de insuficiencia ventilatoria.

Conclusiones

La debilidad de inicio neonatal y la fatigabilidad o agotamiento con el esfuerzo sostenido, con afección principalmente de los músculos con inervación troncal y con un decremento mayor al 10% en el potencial de acción muscular compuesto en la electromiografía, deben hacer sospechar en un síndrome miasténico congénito. Se revisan los puntos clínicos clave que permiten establecer el diagnóstico oportuno y las opciones de tratamiento efectivo para algunos de estos síndromes.

Abstract

Introduction

The congenital myasthenic syndromes are a heterogeneous group of genetic disorders characterized by an abnormal synaptic transmission in the neuromuscular plate.

Report

We present a two-year-old patient, male, with hypotonia, palpebral ptosis, and proximal symmetric weakness with a neonatal onset that motivated several and prolonged hospitalizations for pneumonia and respiratory failure. From two years of age, the parents noticed that the facial and general weakness worsened in the afternoons and with repeated or prolonged physical activity. The physical examination showed palpebral ptosis, predominantly proximal weakness, and fatigability with sustained muscular effort. The electromyography showed a 27% decrement in the Compound Muscular Action Potential and the case-parents genetic study showed compound heterozygosity with the transmission of two different mutations in the rapsyn gene from both parents. The patient received pyridostigmine with great improvement, achieving optimal performance in school, sports, and daily life activities.

Conclusions

Weakness and fatigability with neonatal onset, mainly affecting the muscles with brain stem innervation and the decrement greater than 10 percent in the Compound Muscular Action Potential in the electromyographic studies, should make us suspect in a congenital myasthenic syndrome. We review the literature and key clinical points to establish a timely diagnosis and effective treatment in some of these syndromes.

Ideas clave

- Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo de desórdenes genéticos heterogéneos, causados por una transmisión anormal en la placa neuromuscular.
- Es fundamental la detección clínica de fatigabilidad o agotamiento, para establecer la sospecha y evitar la demora en el diagnóstico que puede amenazar la vida del paciente.
- La debilidad de inicio neonatal, el fenómeno de fatigabilidad con el esfuerzo sostenido y el decremento mayor al 10% en el potencial de acción muscular compuesto, son los elementos clave para establecer el diagnóstico.

Introducción

Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo heterogéneo de desórdenes genéticos, causados por una transmisión anormal en la placa neuromuscular¹. La mayoría derivan de defectos moleculares en el receptor de acetilcolina del músculo, pero también pueden ser causados por otras alteraciones genéticas^{1,2}. Es importante diferenciarlos de la miastenia neonatal, en la cual las madres con miastenia *gravis* transmiten anticuerpos contra el receptor de acetilcolina por la placenta. Por otro lado, también debe diferenciarse de la miastenia *gravis* adquirida en la cual el mecanismo fisiopatológico es el fenómeno autoinmune y que es muy rara antes de los dos años de edad.

El caso que presentamos a continuación resalta la importancia de la detección clínica del fenómeno de fatigabilidad o agotamiento, para establecer la sospecha y evitar la demora en el diagnóstico que puede amenazar la vida del paciente. Es necesario resaltar que algunos síndromes miasténicos congénitos cuentan con tratamiento efectivo que mejora la calidad de vida y el pronóstico^{3,4}.

Reporte de caso

Anamnesis

Paciente varón de dos años seis meses, sin antecedentes prenatales de importancia, nació por cesárea programada sin complicaciones y desde el nacimiento presentó marcada hipotonía y debilidad global, caracterizada por ausencia de expresión facial y movimientos corpo-

rales, severo trastorno de succión-deglución que impedía la alimentación directa e hipoventilación asociada a un episodio de neumonía y sepsis requiriendo ventilación mecánica por 45 días. El egreso hospitalario fue a los dos meses con indicación de terapia física, terapia de succión-deglución y alimentación por sonda nasogástrica. La succión fue mejorando lentamente y a los ocho meses logró alimentarse en forma directa dejando la sonda. En cuanto al desarrollo motor, sostuvo la cabeza a los ocho meses, se sentó a los 10 meses y a los dos años logró caminar por trechos cortos. Desde los primeros meses de vida, los padres notaron que la ptosis palpebral y la debilidad facial empeoraban por las tardes. Desde los dos años, cuando empezó a caminar, advirtieron que tenía mayor dificultad por las tardes, dificultando su desplazamiento y las actividades recreativas. En cuanto al desarrollo del lenguaje, inició balbuceos a los ocho meses y a los dos años con cinco meses logró elaborar frases cortas. El desarrollo social fue normal.

A los siete meses tuvo un episodio de neumonía aspirativa requiriendo ventilación mecánica invasiva por 12 días, saliendo de alta luego de un mes. A los 11 y a los 15 meses volvió a hospitalizarse por neumonía requiriendo ventilación mecánica por 10 días y cuatro días respectivamente. Salió de alta con diagnóstico de neumonía recurrente e hipotonía muscular. Desde la segunda hospitalización usaba β -2 agonistas inhalatorios cuando tenía síntomas respiratorios notando mejoría con este tratamiento.

A los 23 meses se le realizó orquidopexia por criptorquidia bilateral.

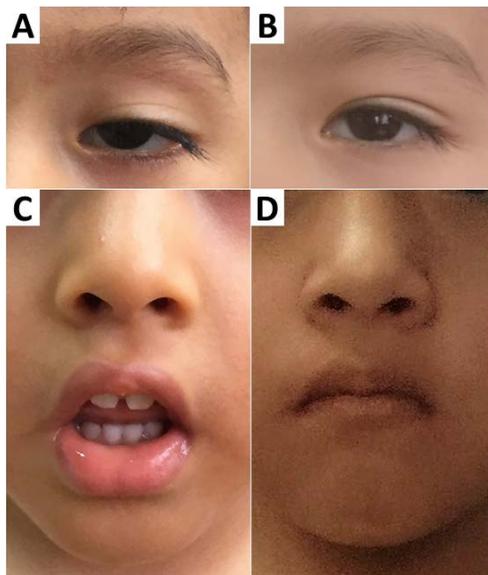
El padre de 32 años, la madre de 30 años y el hermano de dos meses no presentaban debilidad ni otros problemas de salud.

Examen físico

Funciones vitales: frecuencia cardíaca: 96 por minuto, frecuencia respiratoria: 18 por minuto. Peso, talla y perímetro cefálico adecuados para la edad.

Lucía en regular estado general, de contextura delgada, colaborador con el examen y el interrogatorio. Desde el ingreso al consultorio llamó la atención su facies miopática y poco expresiva, con ptosis palpebral bilateral, cara alargada, cejas arqueadas, hipoplasia medio facial, boca entreabierta con labio inferior evertido, paladar ojival, diastema y mentón en punta (Figura 1).

Figura 1. Facies del paciente.



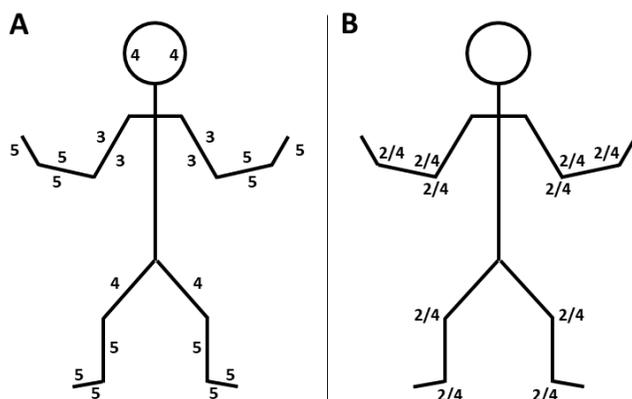
(A, C) Antes del tratamiento presentaba facies miopática, inexpresiva, cara alargada, cejas arqueadas, ptosis palpebral, epicanto bilateral, hipoplasia medio facial, boca entreabierta, labio inferior evertido, paladar ojival, diastema y mentón en punta.

(B, D) Después del tratamiento se evidenció notoria mejoría de la ptosis palpebral, apertura bucal y expresión facial en general. Fuente: fotos del paciente tomadas por los autores, antes y después del tratamiento con piridostigmina.

El examen neurológico mostró memoria normal, lenguaje con comprensión adecuada y discreta disartría. Se evidenció debilidad muscular de predominio proximal (Figura 2A) con signo de Gowers positivo, hipotonía generalizada y sensibilidad normal. Los reflejos osteotendinosos iniciales fueron normales (Figura 2B) aunque la percusión repetida durante dos minutos mostró evidente agotamiento

del reflejo bicipital. Se encontró discreto hipotrofismo muscular. La sensibilidad táctil, dolorosa, térmica y propioceptiva fue normal. El resto del examen no fue contributivo. La mirada hacia arriba sostenida con estímulo permanente por dos minutos (vídeo animado infantil) mostró agotamiento en la apertura palpebral.

Figura 2. Valoración de la fuerza y los reflejos osteotendinosos.



(A) El paciente presentó debilidad muscular simétrica de predominio proximal.

(B) Los reflejos osteotendinosos fueron normales al inicio pero se encontró agotamiento del reflejo bicipital con la percusión repetida durante dos minutos.

Fuente: preparada por los autores a partir de los hallazgos clínicos del paciente.

Inmediatamente se estableció el diagnóstico de síndrome miasténico congénito basándonos principalmente en la debilidad de predominio proximal, la facies miopática, el fenómeno de agotamiento en el transcurso del día y el inicio de la enfermedad en la etapa neonatal. En el diagnóstico diferencial se consideró a la distrofia muscular de cinturas y algunas miopatías congénitas. Se solicitó anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y anticuerpos contra la tirosina kinasa específica de músculo, creatinfosfokinasa, gases arteriales, electrolitos, lactato, piruvato y transaminasas resultando normales todas estas pruebas. La electromiografía mostró decremento del 27% en el potencial de acción muscular compuesto a la estimulación repetitiva del nervio facial. Se recetó piridostigmina a siete miligramos por kilo al día y terapia física.

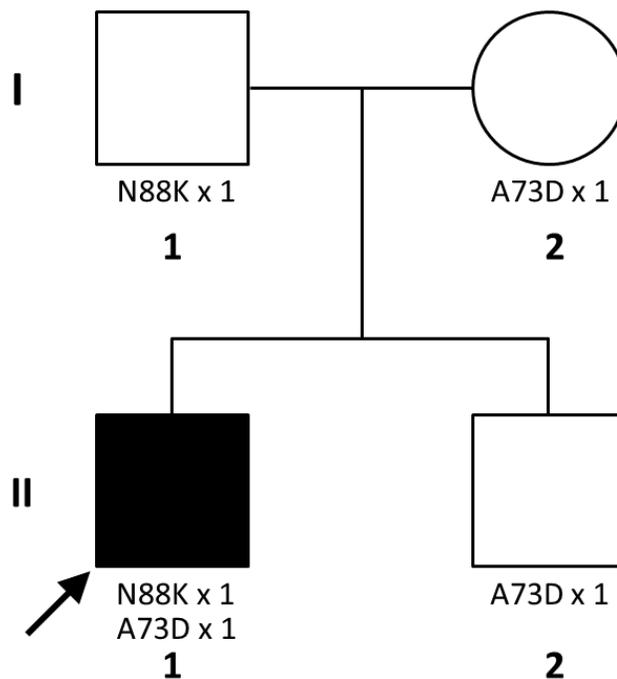
En el control a las dos semanas los padres comentaron mejoría inmediata con el uso de piridostigmina, tanto en la forma de caminar (logrando, incluso, correr) como en la apertura palpebral, la articulación de la palabra y la postura al sentarse. El examen mostró mejoría de la fuerza y el tono muscular, desapareciendo el signo de Gowers. El tratamiento con piridostigmina a siete miligramos por kilo al día en cinco tomas diarias, se mantiene hasta la actualidad.

Se le realizó una resonancia magnética de cerebro, cuyo primer informe indicó “agenesia de cuerpo calloso”. Sin embargo, una observación más detallada por radiólogos y neurólogos corrigió dicho informe, pues el cuerpo calloso y todo el encéfalo eran totalmente normales.

Estudio genético

Se enviaron muestras del paciente, de sus dos progenitores y del hermano menor al Laboratorio de Investigación Neuromuscular de la Clínica Mayo, de Rochester, Minnesota, para la investigación de síndromes miasténicos congénitos mediante el estudio de genoma completo (con estudio de tríos de caso-progenitores). En dicho estudio se demostró que el probando (II.1) tiene dos mutaciones puntuales en heterocigosis en el exón 2 del gen de la rapsina. La primera consiste en una mutación puntual de tipo transversión que sustituye una citosina por una adenina en la posición 264 del ácido desoxirribonucleico (ADN), ocasionando el cambio a nivel de proteína de la asparagina por una lisina en la posición 88 (p.N88K). La segunda es otra mutación puntual de tipo transversión que sustituye una citosina por una adenina en la posición 218 del ADN, produciendo el cambio a nivel de proteína de la alanina por un aspartato en la posición 73 (p.A73D). Esto hace que el paciente sea un heterocigoto compuesto en el gen RAPSN. Se encontró que el padre (I.1) es portador de la mutación *missense* RAPSN N88K en heterocigosis la cual ha sido descrita previamente como variante patogénica. Tanto la madre (I.2) como el hermano menor (II.2) son portadores de la mutación A73D en heterocigosis (Figura 3). Esta segunda mutación no se encuentra descrita previamente en las bases genéticas consultadas (SNP databases y Clinvar), pero el análisis de esta mutación con los programas informáticos predictores de efecto PolyPhen-2 y Provar/Sift, la clasifica como variante patogénica (causante de enfermedad).

Figura 3. Heredograma del fenómeno de heterocigosis compuesta por transmisión de mutaciones diferentes provenientes de ambos padres sobre el mismo gen.



El individuo I-1 es heterocigoto de la mutación N88K.

I-2 es heterocigoto para la mutación A73D.

El probando II-1 es heterocigoto compuesto pues recibió las dos mutaciones en el gen de la rapsina, una de cada progenitor.

Fuente: preparada por los autores a partir de resultados de estudio genético.

Discusión

Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas que tienen como consecuencia una transmisión sináptica anormal entre las terminales axónicas motoras y cada fibra de músculo esquelético^{1,2}. En conjunto alcanzan una prevalencia que varía entre 2,8 a 15,5 por 1 000 000 de habitantes, aunque podría estar subestimada^{3,5}.

La mayoría de estos casos derivan de defectos moleculares en el receptor nicotínico de acetilcolina del músculo, pero también pueden ser causados por mutaciones en proteínas presinápticas, mutaciones en proteínas asociadas a la lámina basal sináptica, defectos en el desarrollo o el mantenimiento de la placa mioneural o defectos en la glicosilación de proteínas^{1,2}.

En cuanto a la sintomatología, se caracterizan por miastenia o “fatigabilidad” del músculo esquelético, con inicio desde del nacimiento o en los primeros meses de vida, tal como ocurrió con nuestro paciente. Rara vez, los síntomas aparecen en la segunda o tercera década. Es importante mencionar que la gravedad y el curso de la enfermedad son muy variables, desde síntomas menores hasta debilidad progresiva. En algunos tipos de síndromes miasténicos congénitos, los síntomas de debilidad pueden ser leves, aunque pueden ocurrir exacerbaciones repentinas de agotamiento o incluso episodios agudos de insuficiencia respiratoria desencadenados por fiebre, infecciones o estrés. En el inicio neonatal es frecuente la insuficiencia respiratoria, episodios súbitos de apnea, dificultades de alimentación y llanto débil. También puede encontrarse artrogriposis múltiple congénita y estridor. Cuando el debut es más tardío, la debilidad muscular que se acentúa con la actividad física como correr o subir escaleras y que empeora a lo largo del día es la característica principal. La ptosis palpebral y la oftalmoparesia fija o fluctuante son formas comunes de presentación. El músculo cardíaco y el músculo liso no suelen estar involucrados^{3,5,6}. En la bibliografía revisada sobre el gen RAPSN no se ha asociado dentro del cuadro clínico a la criptorquidia por lo que podría ser un problema de salud aislado sin relación con las alteraciones genéticas encontradas. No se ha descrito en la literatura médica, diferencias en la frecuencia de presentación ni en la expresión clínica de los síndromes miasténicos congénitos en cuanto al género.

Creemos que en nuestro paciente la facies miopática, la ptosis palpebral y la criptorquidia, notorias al nacimiento, contribuyeron al etiquetado genérico de “síndrome dismórfico” que llevó a buscar una malformación del sistema nervioso. Posteriormente, una resonancia magnética de mala calidad y probablemente una apreciación poco cuidadosa o de cortes incompletos, llevó al diagnóstico erróneo de “agenesia del cuerpo caloso” que también constituyó un distractor.

En la evolución, durante las sucesivas atenciones en la emergencia por enfermedad respiratoria, debió prestarse más atención a la facies miopática y al fenómeno de agotamiento con el transcurrir del día. Los problemas de deglución, la aspiración recurrente, las neumonías a repetición y la necesidad de ventilación mecánica prolongada, siempre son sugerentes de enfermedades neuromusculares.

La estimulación nerviosa repetitiva estudia la variación de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto, obtenido en respuesta a sucesivos estímulos eléctricos sobre el nervio. Normalmente, la disminución de amplitud entre el primer y cuarto potencial de acción muscular compuesto no debe ser mayor al 8%. Cuando el decremento a la estimulación repetida a baja frecuencia es mayor al 10%, como ocurrió en este paciente, debe sospecharse de miastenia *gravis*, síndrome de Lambert Eaton o un síndrome miasténico congénito¹.

Cuando se tiene la sospecha de un síndrome miasténico congénito, es importante buscar el diagnóstico específico a través de paneles de estudios genéticos, como se hizo con nuestro paciente. La utilidad de los paneles genéticos radica en que existen muchos genes cuyas alteraciones pueden dar una presentación clínica muy similar, por lo que estos estudios abaratan los costos. Por otro lado, identificar la mutación causal permite en algunos casos, no solo la administración del tratamiento más adecuado, sino también establecer el pronóstico y la adecuada consejería genética a la familia⁶.

El fenotipo descrito en nuestro paciente es coincidente al descrito en pacientes con mutaciones en el gen RAPSN (proteína de la sinapsis asociada al receptor) que codifica a la proteína rapsina que conecta y estabiliza los receptores de acetilcolina a la membrana postsináptica y los acopla al citoesqueleto subsináptico^{7,8}. Se ha descrito que las mutaciones en este gen causan un síndrome miasténico congénito postsináptico caracterizado por deficiencia de receptores de acetilcolina en la placa mioneural⁷⁻¹⁰.

La mayoría de los pacientes presentan un cuadro clínico de inicio temprano (usualmente en etapa neonatal), con síntomas miasténicos tales como ptosis palpebral bilateral, debilidad facial y de otros músculos troncales, así como debilidad en los músculos de extremidades superiores e inferiores. El fenómeno de fatigabilidad a lo largo del día es característico y debe investigarse siempre en el interrogatorio. Es común encontrar en la anamnesis la ocurrencia de episodios de debilidad severa súbita provocada por estrés, fiebre o infecciones, a menudo acompañados de insuficiencia respiratoria que puede generar la necesidad de ventilación mecánica como ocurrió en nuestro paciente. Otras manifestaciones clínicas son la hipotonía, las apneas episódicas y los trastornos de succión y deglución. El cuadro clínico puede variar de leve a severo^{3,7,8,10}.

Existen cerca de 200 variantes patogénicas identificadas en gen RAPSN. La mutación *missense* c.264C > A (p.N88K) ha sido identificada en muchos individuos como variante patogénica en la región codificante en por lo menos un alelo, encontrándose evidencia de un origen indoeuropeo; aunque no todos los individuos que la presentan tienen el mismo haplotipo^{3,7}. Se han descrito casos de homocigosidad, heterocigosidad compuesta y deleciones. También se han identificado pacientes con variantes patogénicas en la región del promotor^{1,8,10,11}.

La mutación A73D encontrada tanto en el paciente como en su madre y hermano menor no ha sido descrita hasta el momento. Como se ha mencionado, el análisis según los programas informáticos predictores de efecto, las bases de variación genética de polimorfismo de nucleótidos únicos y las bases de datos acerca de la variación genómica y su relación con la salud humana utilizados la clasifican

como variante patogénica (es decir, causante de enfermedad). Al asociarse en el paciente con la mutación N88K proveniente del padre resultan en la aparición de enfermedad que se expresa en el paciente con las manifestaciones clínicas de un síndrome miasténico congénito, esta nueva mutación patogénica A73D, debería rastrearse en la población empezando por estudios genéticos complementarios en otros integrantes de la familia amplia y buscando variaciones en la presentación clínica.

En cuanto al tratamiento, es necesario resaltar que los pacientes con RAPSN N88K presentan una respuesta favorable a la medicación con inhibidores de la enzima anticolinesterasa^{3,7,8,12}. Esto coincide con nuestro paciente que tuvo gran mejoría con la piridostigmina. En dos estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes con síndrome miasténico congénito por deficiencia de rapsina el uso de piridostigmina tuvo una excelente respuesta. En pacientes con respuesta parcial puede usarse 3,4-diaminopiridina que produce mejoría adicional y permite reducir la dosis de piridostigmina. También se ha descrito mejoría en los pacientes con deficiencia de rapsina con el uso de salbutamol, lo cual también ocurrió en nuestro paciente^{1,5,8,12}. Es importante recalcar que la mejoría con la piridostigmina ocurre en los pacientes con deficiencia de rapsina, independientemente de la mutación genética que la ocasiona y del tipo de herencia que la provoca. Ello se debe a un retraso en la hidrólisis de la acetilcolina facilitando la interacción con los receptores y la transmisión sináptica.

El pronóstico a largo plazo es bueno. Por lo general, el curso clínico es estable excepto por la debilidad intermitente que puede desencadenarse por infecciones menores o fiebre y puede ocurrir a lo largo de toda la vida a pesar de la medicación. Las crisis respiratorias disminuyen tanto en frecuencia como en severidad y son muy raras después de los seis años de edad. Por el contrario, las exacerbaciones caracterizadas por debilidad cervical y de cinturas, síntomas bulbares y ptosis continúa observándose hasta la adultez¹². Es necesario el seguimiento a largo plazo de estos pacientes para afinar el pronóstico relacionándolo a las mutaciones presentadas.

Conclusiones

Queremos enfatizar que la sospecha de un síndrome miasténico congénito debe hacerse en todo paciente que acuda con historia de fatiga muscular (debilidad que empeora con el transcurrir del día), con afección especialmente de los músculos de la cara, oculomotores, de la deglución y respiratorios, con inicio desde el nacimiento hasta la infancia temprana y una respuesta electromiográfica con decremento del potencial de acción muscular compuesto mayor al 10%.

Una vez establecida la sospecha, es importante buscar el diagnóstico específico a través de paneles genéticos, pues esto permite no solo la administración del tratamiento más adecuado, sino también establecer el pronóstico y la adecuada consejería genética a la familia.

Notas

Roles de autoría y contribución

IOE: conceptualización, escritura del artículo en español e inglés, revisión crítica de sus aspectos intelectuales y edición. Supervisión general y aprobación final de la versión completa en español. CR: conceptualización, escritura del artículo en inglés, revisión crítica de sus aspectos intelectuales y edición. GCh: revisión de aspectos genéticos, escritura del artículo y edición. AGE: conceptualización, escritura del artículo, revisión crítica de sus aspectos intelectuales y edición. Supervisión general y aprobación final de la versión completa en inglés.

Consentimiento informado

El consentimiento informado solicitado por *Medwave* para la publicación de este reporte de caso incluyendo las imágenes mostradas ha sido firmado por el padre del paciente. Los autores declaran que se respetó la privacidad del paciente según las normas de CIOMS, de privacidad de los datos recolectados. Una copia del consentimiento informado fue remitida a la dirección editorial de la revista.

Declaración de conflictos de interés

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no tener ningún conflicto de interés. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

Financiamiento

Los autores declaran que no se contó con fuentes de financiamiento externas para la elaboración de este reporte.

Referencias

1. Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015 May;14(5):461. | CrossRef | PubMed |
2. Bodamer OA. Neuromuscular Junction Disorders in Newborns and Infants. *UptoDate*; 2018 [on line]. | Link |
3. Abicht A, Müller JS, Lochmüller H, Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes. [on line] | Link |
4. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol*. 2014 Oct;27(5):566-75. | CrossRef | PubMed |
5. Hantäi D, Nicole S, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Curr Opin Neurol*. 2013 Oct;26(5):561-8. | CrossRef | PubMed |
6. Souza PV, Batistella GN, Lino VC, Pinto WB, Annes M, Oliveira AS. Clinical and genetic basis of congenital myasthenic syndromes. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Sep;74(9):750-760. | CrossRef | PubMed |
7. Müller JS, Mildner G, Müller-Felber W, Schara U, Krampfl K, Petersen B, et al. Rapsyn N88K is a frequent cause of congenital myasthenic syndromes in European patients. *Neurology*. 2003 Jun 10;60(11):1805-10. | PubMed |
8. Milone M, Shen XM, Selcen D, Ohno K, Brengman J, Iannaccone ST, et al. Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology*. 2009 Jul 21;73(3):228-35. | CrossRef | PubMed |
9. Zuber B, Unwin N. Structure and superorganization of acetylcholine receptor-rapsyn complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun 25;110(26):10622-7. | CrossRef | PubMed |
10. Ohno K, Sadeh M, Blatt I, Brengman JM, Engel AG. E-box mutations in the RAPSN promoter region in eight cases with congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet*. 2003 Apr 1;12(7):739-48. | PubMed |

11. Cossins J, Burke G, Maxwell S, Spearman H, Man S, Kuks J, et al. Diverse molecular mechanisms involved in AChR deficiency due to rapsyn mutations. *Brain*. 2006 Oct;129(Pt 10):2773-83. Epub 2006 Aug 31. | PubMed |
12. Natera-de Benito D, Bestué M, Vilchez JJ, Evangelista T, Töpf A, García-Ribes A, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to RAPSN mutations. *Neuromuscul Disord*. 2016 Feb;26(2):153-9. | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a

Servicio de Especialidades Pediátricas del Hospital Cayetano Heredia
Avenida Honorio Delgado 262
San Martín de Porres
Lima
Perú
CP: 15102



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.