

ĐẶC ĐIỂM BỆNH CHARCOT-MARIE-TOOTH PHÂN NHÓM HỦY SỢI TRỤC VÀ KHÔNG PHÂN LOẠI ĐƯỢC TẠI VIỆT NAM – MỘT NGHIÊN CỨU QUAN SÁT ĐA TRUNG TÂM

Hoàng Tiến Trọng Nghĩa¹, Nguyễn Lê Trung Hiếu²,
Nguyễn Minh Đức², Mai Phương Thảo²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bệnh Charcot-Marie-Tooth (CMT) bao gồm các thể tổn thương sợi trục và không phân loại được. Đây là những thể gây khó khăn trong chẩn đoán về mặt di truyền. Do dữ liệu tại Việt Nam còn hạn chế, chúng tôi nhằm mục tiêu mô tả các đặc điểm lâm sàng, điện sinh lý và di truyền của các thể bệnh CMT này trên bệnh nhân Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loại ca tiến cứu được thực hiện tại bệnh viện Quân y 175, Đại học Y Dược, và Nhi Đồng 2, từ 03/2022-12/2024. Các bệnh nhân với chẩn đoán bệnh CMT trên lâm sàng được phân loại bằng điện sinh lý. Xét nghiệm di truyền gồm MLPA và khảo sát bộ gen bằng giải trình tự thế hệ mới. Các trường hợp hủy sợi trục được phân nhóm dựa vào tình trạng mạng biến thể trên MFN2. **Kết quả:** Trong 43 bệnh nhân đầu hệ, 39,5% (17/43) mắc bệnh CMT thể sợi trục và 14% (6/43) thuộc thể không phân loại được; tỉ lệ chẩn đoán di truyền chung là 79,1%. Nhóm bệnh CMT thể sợi trục có đặc điểm: nam giới chiếm ưu thế (70,6%), tuổi khởi phát điển hình từ 6-15 tuổi, và tỉ lệ chẩn đoán di truyền là 64,7%. Các biến thể trên MFN2 (chiếm 4/17 trường hợp sợi trục) tương quan với tuổi khởi phát sớm hơn, có tiền căn gia đình trước đây (50%), và mức độ bệnh nặng hơn. Nhóm bệnh CMT thể không phân loại biểu hiện khởi phát sớm (<5 tuổi chiếm 50%), kiểu hình nặng (trung vị thang điểm MRC là 54), không có tiền căn gia đình, và tỉ lệ phát hiện bất thường di truyền là 83,3% (bao gồm PMP22, MFN2, GJB1, MPZ). **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy các đặc điểm riêng biệt của bệnh CMT thể sợi trục và không phân loại. Các biến thể trên MFN2 của bệnh CMT thể sợi trục có biểu hiện nặng, khởi phát sớm và thường có tính gia đình. Nhóm bệnh CMT thể không phân loại cũng có biểu hiện nặng, khởi phát sớm và không đồng nhất về mặt di truyền. **Từ khóa:** Charcot-Marie-Tooth, bệnh đa dây thần kinh, di truyền, giải trình tự gen thế hệ mới.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF AXONAL AND UNCLASSIFIED CHARCOT-MARIE-TOOTH IN VIETNAM – A MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY

Objective: Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)

includes axonal and unclassified subtypes that that pose considerable genetic diagnostic challenges. With scarce data in Vietnam, we aimed to delineate their clinical, electrophysiological, and genetic features in a Vietnamese cohort. **Subject and methods:** This case-series was conducted at three tertiary centers – namely, Military Hospital 175, University of Medicine and Pharmacy, and Children Hospital 2 – between March 2023 and December 2024. Patients with clinically diagnosed CMT underwent electrophysiological classification. Genetic testing involved MLPA and multi-gene next-generation sequencing panels. Axonal cases were sub-grouped by MFN2 variant status. **Results:** Of 43 probands, 39.5% (17/43) had axonal and 14.0% (6/43) unclassified CMT; overall genetic diagnostic yield was 79.1%. Axonal CMT showed male predominance (70.6%), typical onset at 6-15 years, and a 64.7% genetic diagnostic rate. MFN2 variants (4/17 axonal cases) correlated with earlier onset, positive family history (50%), and greater disease severity. Unclassified CMT (n=6) presented with early onset (<5 years in 50%), a severe phenotype (median MRC 54), no family history, and an 83.3% genetic yield from diverse genes (including PMP22, MFN2, GJB1, MPZ). **Conclusion:** This study reveals distinct profiles for axonal and unclassified CMT. MFN2 variants define a severe, early-onset, often familial subgroup of axonal CMT. Unclassified CMT is also severe, early-onset, and genetically heterogeneous.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth, polyneuropathy, genetic, next-generation sequencing.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Charcot-Marie-Tooth (CMT) là nhóm bệnh lý thần kinh ngoại biên di truyền phổ biến nhất, ảnh hưởng đến khoảng 1/2500 người trên toàn cầu [1]. Bệnh đặc trưng bởi sự thoái hóa tiến triển của dây thần kinh ngoại biên, dẫn đến yếu và teo cơ ngón chi, giảm hoặc mất phản xạ gân xương, và các biến dạng chi. Việc phân loại CMT chủ yếu dựa trên tốc độ dẫn truyền thần kinh (NCV), chia thành thể hủy myelin (NCV<38 m/s), thể tổn thương sợi trục (NCV>38 m/s) [2].

Trên thế giới, tổng quan di truyền của CMT vô cùng phức tạp với hơn 130 gen đã được xác định. Trong đó, thể hủy sợi trục chiếm một tỷ lệ đáng kể nhưng lại gặp nhiều thách thức trong chẩn đoán di truyền, với khoảng 65-75% trường hợp vẫn chưa xác định được nguyên nhân gen cụ thể, ngay cả khi áp dụng các kỹ thuật tiên tiến [3]. Tại Việt Nam và khu vực Đông Nam Á,

¹Bệnh viện Quân y 175

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Mai Phương Thảo

Email: drmaithao@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 13.5.2025

Ngày duyệt bài: 11.6.2025

dữ liệu về nhóm bệnh nhân CMT thể tổn thương sợi trục và nhóm không phân loại được vẫn còn thiếu sót. Những nhóm này thường có biểu hiện lâm sàng đa dạng, không điển hình và tỷ lệ chẩn đoán di truyền thấp, đặt ra thách thức lớn trong thực hành lâm sàng và tư vấn di truyền [3].

Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm tìm hiểu sâu hơn về đặc điểm lâm sàng, điện sinh lý và di truyền của nhóm CMT thể tổn thương sợi trục và không phân loại được tại Việt Nam, để từ đó giúp cải thiện công tác chẩn đoán, quản lý bệnh nhân, và phát hiện các yếu tố di truyền đặc thù cho quần thể, góp phần vào sự hiểu biết chung về bệnh lý này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả loạt ca từ 03/2022-12/2024, tại Bệnh viện Nhi đồng 2, Bệnh viện Đại học Y Dược, và Bệnh viện Quân y 175.

Nghiên cứu nhận những người có chẩn đoán bệnh CMT:

1. Yếu liệt và rối loạn cảm giác đối xứng, mạn tính, phụ thuộc chiều dài, và có thể có biến dạng khớp và/hoặc tiền căn gia đình.

2. Loại trừ các bệnh lý thần kinh ngoại biên mạn tính khác (CIDP, HSN/HMN, bệnh lý đa hệ gồm thất điều Friedreich, Refsum, bệnh thần kinh do ti thể).

3. Điện dẫn truyền (Nerve conduction study (NCS)) và điện cơ kim (Electromyography (EMG)): bất thường dẫn truyền vận động và cảm giác và EMG biểu hiện kiểu bệnh thần kinh ngoại biên mạn tính.

4. Đã được làm kỹ thuật khuếch đại đầu dò đa mồi dựa vào phản ứng nối (Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)) và bộ gen CMT bằng NGS. Kết quả NGS phát hiện biến thể IGMBP2 được nhận định có khả năng gây bệnh: phân loại gây bệnh/có khả năng gây bệnh (pathogenic (P)/likely pathogenic (LP)) theo Hiệp hội Di truyền Y học và Gen học Hoa Kỳ (The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)) 2015, đồng thời MLPA âm tính với biến thể số lượng bản sao của PMP22/GJB1/MPZ/MFN2.

5. Người bệnh hoặc người giám hộ hợp pháp đồng ý tham gia nghiên cứu.

Những bệnh nhân không đồng ý tiếp tục tham gia sẽ bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Chúng tôi thu thập dữ liệu lâm sàng, điện cơ đồ, và khảo sát di truyền. Đo NCS dây vận động: thần kinh trụ, giữa, chày, mác; dây cảm giác: giữa, trụ, bắp chân, mác nông. Tốc độ dẫn truyền vận

động (Motor nerve conduction velocity (MNCV)) = 38 m/s của thần kinh giữa và/hoặc trụ dùng để phân biệt bệnh CMT hủy myelin và sợi trục. Nếu biên độ CMAP < 0,5mV, người bệnh được xếp vào nhóm không phân loại.

Toàn bộ người bệnh đều được xét nghiệm MLPA tìm PMP22dup và thực hiện 80 gen (NGS):

Bộ 80 gen: AARS, AIFM1, AMACR, ARHGEF10, ATL1, ATP7A, BAG3, BSCL2, CCT5, COX10, CTDP1, DCTN1, DHTKD1, DNMT2, DNMT1, DST, DYNC1H1, EGR2, FAM134B, FBLN5, FGD4, FIG4, FXN, GAN, GARS, GDAP1, GJB1, GNE, HADHB, HARS, HINT1, HK1, HSPB1, HSPB8, IGHMBP2, IKBKAP, INF2, KARS, KIF1A, KIF1B, KIF5A, LDB3, LITAF, LMNA, LRSAM1, MED25, MFN2, MPZ, MTMR2, MYOT, NDRG1, NEFL, NGF, NTRK1, PLEKHG5, PMP22, POLG, PRPS1, PRX, RAB7A, REEP1, SACS, SBF2, SCN9A, SETX, SH3TC2, SLC12A6, SMAD3, SPG11, SPTLC1, SPTLC2, SURF1, TFG, TRPV4, TTR, TYMP, VCP, WNK1, YARS, ZFYVE26.

Nếu các xét nghiệm trên đều âm tính thì khảo sát thêm 14 gen: AGTPBP1, CYP27A1, DCTN1, DNAJB2, GSN, MME, MPV17, NEFH, PNKP, POLG2, SCN11A, SLC52A2, SLC52A3, UBA1.

Trong nhóm người bệnh thuộc phân loại hủy sợi trục trên NCS, chúng tôi tiếp tục phân thành hai phân nhóm dưới nhóm dựa trên kết quả sinh học phân tử: có mang biến thể trên MFN2 và không mang biến thể trên MFN2. Từ đó, chúng tôi tiến hành so sánh hai phân nhóm dưới nhóm này với nhau.

Ủy ban Đạo đức Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (IRB-VN01002/IRB00010293/FWA00023448) chấp thuận nghiên cứu (10/03/2021). Mọi người bệnh ≥ 16 tuổi, và người giám hộ hợp pháp của trẻ <16 tuổi đều đã ký đồng thuận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 03/2022 - 12/2024, tại 3 cơ sở, chúng tôi đã tuyển chọn 43 người bệnh đầu hệ. Việc tuyển chọn trong ba trung tâm không làm giảm tính đại diện cho quần thể người mắc bệnh CMT tại Việt Nam do chúng tôi tiến hành kêu gọi tuyển chọn bệnh trên cả nước, với những bệnh nhân được gửi từ các trung tâm khác đến ba cơ sở này. Tỷ lệ của ba nhóm hủy myeline, hủy sợi trục, và không phân loại được lần lượt là 46,5% (20/43), 39,5% (17/43), và 14,0% (6/43), với các gen chứa bất thường biến thể được trình bày trong Bảng 1.

Trong 17 người mắc bệnh CMT thể hủy sợi trục, tỉ lệ nam chiếm ưu thế (70,6%). Tuổi khởi phát chủ yếu là 6–15 tuổi (8/17, 47,1%), tiếp

đến là 16–40 tuổi (6/17, 35,3%), còn nhóm 0-5 tuổi chỉ chiếm 17,6% (3/17), và không có trường hợp nào khởi phát sau 40 tuổi. Tại thời điểm

đánh giá, tuổi trung vị của nhóm là 16 (KTPV 12–27 tuổi). Có 23,5% (4/17) người bệnh ghi nhận tiền sử gia đình.

Bảng 1. Tỷ lệ bất thường di truyền của các người bệnh đầu hệ

	Tổng (n=43)	Bệnh CMT thể hủy myelin (n=20)	Bệnh CMT thể hủy sợi trục (n=17)	Bệnh CMT không phân loại (n=6)
Tỷ lệ bất thường trên bộ gen (%)	23 (53,5%)	7 (35%) GJB1 (4), MFN2 (1), NEFL (1), PRX (1)	11 (64,7%) MFN2 (4), GJB1 (2), INF2 (1), MPZ (1), DHTKD1 (1), IGHMBP2 (1), LRSAM1 (1)	5 (83,3%) PMP22 (2), MFN2 (1), GJB1 (1), MPZ (1)
Tỷ lệ bất thường trên MLPA	11 (25,6%)	PMP22dup (10) (50%)	0 (0%)	1 (16,7%)
Tổng bất thường trên MLPA và bộ gen (%)	34 (79,1%)	17 (85%)	11 (64,7%)	6 (100%)

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của nhóm bệnh CMT thể hủy sợi trục giữa những người có và những người không có biến thể trên MFN2

		Bệnh CMT-MFN2 (n=4)	Bệnh CMT thể hủy sợi trục khác (n=13)
Tuổi khởi phát (năm)	<6 (%)	1 (25%)	1 (7,7%)
	6–15 (%)	2 (50%)	7 (53,8%)
	16–40 (%)	1 (25%)	5 (38,5%)
	>40 (%)	0 (0%)	0 (0%)
Tiền căn gia đình	2 (50%)	2 (15,4%)	
Tuổi trung vị tại thời điểm khám (năm)	14 KTPV: 10,3–16	16 KTPV: 12–28	
Trung vị của tổng điểm MRC	55,5 KTPV: 51,5–57,3	58 KTPV: 54–58	
Trung vị của giá trị MNCV thấp nhất ở chi trên (m/s)	47,5 KTPV: 45,3–49,3	50 KTPV: 38,3–51,9	

Khi chia nhóm người bệnh mắc bệnh CMT thể hủy sợi trục thành hai phân nhóm là có mang biến thể trên MFN2 và không mang biến thể trên MFN2 (Bảng 2), chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt về mặt lâm sàng, với nhóm mang biến thể trên MFN2 có khởi phát <6 tuổi ưu thế hơn (25% so với 7,7%), có tiền căn gia đình mắc bệnh lên đến ½ trường hợp (gấp 3,2 lần nhóm không mang biến thể trên MFN2), cũng như biểu hiện lâm sàng và trên điện cơ đồ nặng hơn.

Trong nghiên cứu, thể không phân loại được do mất đáp ứng toàn bộ các dây TK trên NCS chiếm 14% (6/43). Trong nhóm này, có 4 người bệnh nam và 2 người bệnh nữ (tỷ lệ nam:nữ = 2:1). Độ tuổi khởi phát <5 tuổi thường gặp nhất (3/6, 50%), theo sau là nhóm khởi phát ở 16–40

tuổi với 33,3% (2/6), và nhóm 6–15 tuổi với 16,7% (1/6). Không có người bệnh nào khởi phát sau 40 tuổi. Tuổi trung vị tại thời điểm đánh giá của 6 người bệnh là 25 (KTPV 10,5–52,3 tuổi). Không người bệnh nào có tiền căn gia đình biểu hiện bệnh. Tỷ lệ người bệnh mất PGXG bất tương xứng với mức độ yếu cơ là 83,3% (5/6). Điểm MRC trung vị đạt 54 (52–57,5).

Khi so sánh với hai nhóm: (1) CMT thể hủy myelin và (2) CMT thể hủy sợi trục, nhóm bệnh CMT không phân loại được có tỷ lệ người bệnh khởi phát từ 0-5 tuổi chiếm ưu thế hơn (50% so với 10,5%-14,3%), điểm MRC trung vị thấp hơn (54 so với 56-58), nhưng lại không có người bệnh nào mang tiền căn gia đình (0% so với 15%-20%).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 17 người bệnh CMT thể hủy sợi trục, trong đó nam giới chiếm 70,6%, cao hơn nhiều so với tỷ lệ nam được báo cáo bởi Feely và cộng sự (2011) là 57,6% [4]. Điều này có thể được giải thích bởi hai khả năng: hoặc do nữ giới bị hạn chế hơn nam giới trong khả năng tiếp cận nghiên cứu của chúng tôi, hoặc một khả năng khó có thể giải thích hơn, là tỷ lệ các bệnh nhân mắc CMT tại Việt Nam có đặc trưng ưu thế hơn ở nam giới - điều này vẫn chưa có bằng chứng xác thực.

Nhóm có đột biến gen MFN2 (gồm 4 trường hợp) có khởi phát bệnh chủ yếu ở giai đoạn sớm. Cụ thể, 25% người bệnh khởi phát <6 tuổi và 50% khởi phát lúc 6-15 tuổi, như vậy có đến 75% tổng số ca được ghi nhận khởi phát <16 tuổi. Ngược lại, trong 13 người bệnh CMT thể sợi trục khác, chỉ có 7,7% khởi phát <6 tuổi và 53,8% trong khoảng 6-15 tuổi, và có tới 38,5% khởi phát trong khoảng 16-40 tuổi. Kết quả này cho thấy khuynh hướng khởi phát sớm hơn của

nhóm đột biến MFN2 so với phần lớn thể sợi trục khác. Những nghiên cứu trước đây cũng cho kết quả tương tự khi những người bệnh mắc CMT thể hủy sợi trục nhưng không có biến thể trên MFN2 sẽ biểu hiện sớm hơn, còn nhóm căn nguyên đột biến MFN2 sẽ có gần 80% người bệnh có biểu hiện <20 tuổi [5]. Tương tự như vậy, nhóm người bệnh có biến thể trên MFN2 có tuổi trung vị là 14 tuổi (KTPV 10,3–16), trong khi những người bệnh mắc CMT thể hủy sợi trục còn lại là 16 tuổi (KTPV 12–28). Sự chênh lệch này tuy không lớn song vẫn phù hợp với nhận định rằng nhóm có đột biến MFN2 khởi phát và tiến triển sớm hơn, dẫn đến người bệnh tìm đến các cơ sở y tế ở độ tuổi nhỏ hơn.

Nếu so sánh tiền căn gia đình, dễ dàng nhận thấy trong nhóm bệnh CMT hủy sợi trục, thì tỉ lệ người bệnh có biến thể trên MFN2 có tiền căn gia đình cao hơn hẳn so với nhóm còn lại (50% (2/4) so với 15,4% (2/13)). Và nếu dựa vào đặc điểm có tiền căn gia đình để khảo sát trong nhóm bệnh CMT thể hủy sợi trục thì có thể phát hiện được MFN2 ở 50% trường hợp (2/4). Feely và cộng sự (2011) [4] nhận thấy có gần 60% người bệnh mắc biến thể MFN2 sẽ có tiền căn gia đình. Verhoeven và cộng sự (2006) cũng nhận thấy hiện tượng tương tự, khi tỉ lệ phát hiện biến thể trên MFN2 ở nhóm có MNCV >38m/s và có tiền căn gia đình lên tới 33%, còn nếu không đánh giá tiền căn gia đình thì tỉ lệ phát hiện chỉ là 18%. Do đó, tiền căn gia đình là một đặc điểm mà tác giả gợi ý dùng để quyết định định khảo sát MFN2. Tuy nhiên, hiện tại với sự phát triển của NGS thì việc tiếp cận đơn lẻ này không còn hợp lý.

Về tổng điểm MRC, nhóm có biến thể trên MFN2 ghi nhận MRC trung vị là 55,5 điểm (KTPV 51,5–57,3), trong khi nhóm người bệnh mắc CMT thể hủy sợi trục khác đạt 58 điểm (54–58). Giá trị MNCV thấp nhất đo được là 47,5m/s (45,3–49,3) ở nhóm MFN2 và 50m/s (38,3–51,9) ở nhóm thể sợi trục khác. Các kết quả này cho thấy nhóm đột biến MFN2 có mức độ yếu cơ nặng hơn tương ứng với ảnh hưởng nhiều hơn trên điện cơ, phù hợp với nhận định chung của y văn về đột biến MFN2 [4].

Do tất cả sáu bệnh nhân thuộc nhóm bệnh CMT không phân loại được đều có bất thường di truyền với tỉ lệ tương đối đồng đều (SNV của PMP22 (2), MFN2 (1), GJB1 (1), MPZ (1)), đây có thể xem như nhóm bệnh gồm tập hợp các cá thể với các đặc điểm lâm sàng khác nhau, và do đó việc phân tích đặc điểm chung của nhóm là không phù hợp. Quan sát duy nhất có thể đưa ra

là điểm MRC trung vị đạt 54 (52–57,5), thấp hơn so tất cả các nhóm còn lại trong CMT thể hủy myelin (có hoặc không có PMP22dup) và CMT thể hủy sợi trục (có hoặc không có biến thể trên MFN2). Như vậy, kết quả này phù hợp với mức độ nặng trên điện cơ đồ.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đoàn hệ trên 43 người bệnh CMT tại Việt Nam đã cung cấp dữ liệu ban đầu quan trọng, với tỷ lệ thể sợi trục là 39,5% và có 14% trường hợp không phân loại được, cùng tỷ lệ phát hiện bất thường di truyền chung là 79,1%. Trong nhóm CMT thể hủy sợi trục, nam giới chiếm ưu thế rõ rệt; đáng chú ý, các biến thể trên MFN2 liên quan chặt chẽ với tuổi khởi phát sớm, tiền căn gia đình dương tính, và mức độ bệnh nặng hơn cả trên lâm sàng lẫn điện cơ đồ. Nhóm bệnh CMT không phân loại được trên điện cơ có phổ di truyền đa dạng, và cũng cho thấy đặc điểm khởi phát sớm và tiên lượng nặng. Những kết quả này khẳng định vai trò then chốt của xét nghiệm di truyền trong việc chẩn đoán chính xác, giúp tiên lượng và tư vấn cho bệnh nhân CMT tại Việt Nam, đồng thời đặt nền móng cho các nghiên cứu sâu rộng hơn nhằm tối ưu hóa việc quản lý bệnh lý phức tạp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT.** Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology*. 2000;54(1):40-4. Epub 2000/01/15. doi: 10.1212/wnl.54.1.40. PubMed PMID: 10636123.
2. **Pareyson D, Scaiola V, Laurà M.** Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*. 2006;8(1-2):3-22. Epub 2006/06/16. doi: 10.1385/nmm:8:1-2:3. PubMed PMID: 16775364.
3. **Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM.** Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):644-56. Epub 2019/10/03. doi: 10.1038/s41582-019-0254-5. PubMed PMID: 31582811.
4. **Feely SM, Laura M, Siskind CE, Sottile S, Davis M, Gibbons VS, et al.** MFN2 mutations cause severe phenotypes in most patients with CMT2A. *Neurology*. 2011;76(20):1690-6. Epub 2011/04/22. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821a441e. PubMed PMID: 21508331; PubMed Central PMCID: PMC3100135.
5. **Ma Y, Sun A, Zhang Y, Fan D, Liu X.** The Genotype and Phenotype Features in a Large Chinese MFN2 Mutation Cohort. *Front Neurol*. 2021;12:757518. Epub 2021/10/13. doi: 10.3389/fneur.2021.757518. PubMed PMID: 34721278; PubMed Central PMCID: PMC8548668.