

Nöromiyotoni ve Epilepsi: Olgu Sunumu

Doç. Dr. R. Çakmur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, İzmir

Yrd. Doç. Dr. V. Öztürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, İzmir

Prof. Dr. E. İdman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, İzmir

Prof. Dr. A. Genç

Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, İzmir

Prof. Dr. Ş. Fadıloğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, İzmir

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Vesile Öztürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı, 35340, İZMİR

Tel: 0 232 2777777-4059

Faks: 0 232 2777721

e-posta: ozturkv@hotmail.com

Nöromiyotoni ve Epilepsi: Olgu Sunumu

ÖZET Nöromiyotoni sürekli kas aktivitesi ile karakterize, ender bir klinik sendromdur. Kalıtsal ya da sporadik olarak ortaya çıkabilir. Bu yazıda, iki yaşından bu yana alt ekstremitelerde ve proksimallerde belirgin kramplar tanımlayan ve bu bulgudan bağımsız kompleks parsiyel tipte epileptik nöbetleri olan 21 yaşındaki olgu sunulmaktadır. Olguda tanı, tipik klinik bulgular yanında, elektromyografi de istirahatte gözlenen, düzensiz aralarla gelen do-

ublet, triplet ve multipler motor ünit boşalımaları ile konulmuştur. Nörofizyolojik incelemelerin yanı sıra, lezyon yerleşimi açısından femoral sinir blokajı ve epidural blokaj da yapılmıştır. Blokaj sonuçları lezyonun proksimal, olasılıkla radikler ya da ön boy-nuz hücrelerinin kendisinde olduğunu düşündür-müştür. Lezyonun proksimal yerleşimli olduğunu düşündüren bulgular ve eşlik eden epilepsi nedeni-yile olgu ilginç bulunmuş ve ilgili literatür bilgileri eş-liğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Nöromiyotoni, epilepsi, femoral blok, epidural blok

Neuromyotonia and Epilepsy: Case Report

ABSTRACT Neuromyotonia is a rare clinical syndrome of spontaneously occurring muscle activity of distal peripheral nerve origin. Although neuromyotonia sometimes inherited, most cases are acquired. Here, we report a case of 21 years old girl with typical clinical and electromyographic findings of neuromyotonia who also had epilepsy. Her family first realized the existence of this muscle activity as early as she was 2 years old, which is stated to be continued in a slowly progressive fashion.

She had myokymia consisting of continuous, undulating, irregular, asynchronous and slow muscular contractions in bilateral quadriceps muscles. There were irregular doublet, triplet or multiplet motor unit discharges in electromyographic examination. We performed epidural and femoral nerve block. We found that spontaneous muscle discharges completely abolished after femoral and epidural nerve blocks. Because of having neuromyotonia of proximal nerve origin, as well as epilepsy, this particular case was briefly discussed.

Key words: Neuromyotonia, epilepsy, femoral block, epidural nerve block.

GİRİŞ

Nöromiyotoni, periferik orijinli sürekli kas aktivitesi ile karakterize ender bir klinik sendromdur.¹¹ Bu sendromun heterojenitesi nedeniyle, Isaac sendromu, idiyopatik jeneralize miyokimi, sürekli kas aktivitesi sendromu, pseudomiyotoni gibi değişik isimler de kullanılmıştır.^{8,10,17} Klinik ve elektrofizyolojik bulguların bir kısmı nöromiyotoni için oldukça karakteristiktir. Major klinik semptomlar şöyle sıralanabilir: 1) Jeneralize miyokimi ve fasikülasyonlar, 2) Kramplar, 3) Kas relaksasyonunun gecikmesi, 4) Fokal kas spazmları (stiffness), 5) Hiperhidroz.^{11,21} Tanı için iğne EMG'si esastır. Başlıca EMG bulguları: 1) miyokimik boşalımalar, 2) Pseudomiyotoni, 3) Fasikülasyonlar ve 4) Ar-dıl boşalımalar olarak sıralanabilir.^{18,21}

Hereditör, toksik, akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan ve nedeni belli olmayan polinöropatiler yanında tirotoksikoz, paroksizmal ataksi ve familial distonik koreatetoz ile birliktelik gösteren olgular da sunulmuştur.^{2,6,11,18} Özellikle son yıllarda, nöromiyotoni ile birlikte paraneoplazi, miyastenia gravis ve inflamatuvar nöropatilerin birlikteliğinin gösterilmesi ve hastaların beyin omurilik sıvılarında oligoklonal band saptanması otoimmün bir sendrom olabileceği şeklindeki görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur.^{5,18} Potasyum kanallarına karşı oluşmuş antikorların gösterilmesi ve pasif transferinin yapılabilmesi de nöromiyotoninin otoimmün doğada bir potasyum kanal hastalığı olarak gündeme gelmesine neden olmaktadır.^{4,8,11,12,15,22,23} Karbamazepin ve

fenitoin sağaltımına olumlu yanıtı bilinen bu hastalıkta, dirençli olgularda plazmaferez ve gamma globulin ile başarılı sonuçlar elde edilmesi de otoimmün teoriyi desteklemektedir.^{15,18} Patofizyolojisi bugün için tam olarak bilinmemekle birlikte sürekli kas aktivitesine neden olan jeneratör bölgeler periferik sinir boyunca multipl lokalizasyonda ya da yalnızca sinir distallerinde yerleşmiş olabilir.⁷ Kürar ile nöromusküler blokaj yapıldığında semptomlar kaybolur, epidural blok ve periferik sinir bloğuyla aktivitenin devam ettiği olgular çoğunlukta da, elektrofizyolojik aktivitenin azaldığı, hatta tamamen kaybolduğu hastalar da bildirilmiştir.^{6,9,11} Primer jeneralize epilepsilerin herediter özelliği bilinmekte ve son yıllarda noktörsal frontal lob epilepsilerin ve febril konvülzyondan sonra gelişen jeneralize nöbetlerin voltaja bağlı potasyum ve sodyum kanallarındaki mutasyonlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunulmaktadır.¹³ Bu yazıda, iki yaşından beri alt ekstremitelerde ve proksimalerde belirgin kramplar tanımlayan ve bu bulgudan bağımsız kompleks parsiyel tipte epileptik nöbetleri olan 21 yaşındaki olgu sunulmaktadır. Olguda tanı, tipik klinik, elektroensefalografi (EEG) ve elektromyografi (EMG) bulgularına dayanılarak konulmuştur. Lezyon yerleşimi açısından femoral sinir blokajı ve epidural blokaj da yapılmıştır. Stiff-man sendromu ve epilepsi birlikteliğine ilişkin az sayıda bildiriye dayanarak,¹⁶ nöromiyotoni ve epilepsisi olan bu olgu nedeniyle, bu beraberliğin aynı patogeneze mi bağlı olduğu, yoksa rastlantısal bir beraberlik mi olduğu konusu ilgili literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

21 y, Y.K., miyadında, kordon dolanmasıyla birlikte asfiktik doğum öyküsü olan hastanın, motor-mental gelişiminin normal olduğu tanımlanıyordu. Ailede epilepsi öyküsünün varlığı (amcada ve hala çocuklarında primer jeneralize tonik-klonik epileptik nöbetler) dışında özgeçmişinde ve soygeçmişinde başka bir özelliği olmayan hastanın, 9 aylık iken geçirdiği febril konvülzyondan sonra afebril jeneralize tonik

klonik nöbetler geçirmeye başladığı öğrenildi.

Epileptik nöbetleri, değişen sıklıklarla, 2 yaşına değin süren, 2-12 yaş arasında epileptik nöbetleri olmayan olgunun, 12 yaşında jeneralize tonik-klonik ve 20 yaşında kompleks parsiyel tipte epileptik nöbetler şeklinde tekrar başladığı ve değişen aralarla devam ettiği bildirildi. İki yaşında sol ayakta, bacakta kasılmanın ardından, önce sol, sonra sağ bacakta miyokimi özelliğinde istemsiz hareketlerinin başladığı tanımlanıyordu. Önceleri sadece ateşli dönemlerde ortaya çıkan bu istemsiz hareketlerin, daha sonra ateş olmadan da zaman zaman ortaya çıkıp kaybolmaya başladığı bildirildi. İstemsiz hareketlere ağız kuruluğu, çarpıntı, terleme, ağrının eşlik ettiği ve özellikle yol yürüme, merdiven çıkma, üzülme ve menstrüasyon dönemlerinde arttığı, soğuktan, sıcağdan etkilenmediği, uykuda da devam ettiği öğrenildi. Epileptik nöbetlerin artmasıyla bu hareketlerin artışına ilişkin bir birliktelik tanımlanmıyor ve nöbetleri için kullandığı fenitoin, karbamazepin ve diazepam ile bu hareketlerde azalma belirtilmiyordu.

Fizik muayene bulguları normal olan hastanın yapılan nörolojik muayenesinde, bilateral solda belirgin kuadriseps femoris, gastrokinemius kaslarında hipertrofi ve sol ayakta çekiç parmak izlendi. Yine solda belirgin bilateral kuadriseps femoris kasında başlayan miyokimilerin, gastrokinemius ve tibialis anterior kasına da yayıldığı gözleniyordu. Zaman zaman sol bacakta ağırlı krampların ve pedal spazmların buna eşlik ettiği izlendi. Sol ayak dorsofleksiyonunda 4/5 kas güçsüzlük, bilateral aşil refleksi kayıp ve sol patella refleksi hipoaktif olarak değerlendirildi. Duyu muayenesi normal olan hastada başka nöropatolojik bulgu saptanmadı (Tablo 1).

Kan biyokimya incelemeleri, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid ve paratiroid fonksiyonları normal sınırlarda bulunan hastanın beyin omurilik sıvısı incelemeleri ve kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi de normal olarak değerlendirildi. Elektroensefalografide 1991'de sağ temporal, 1995 Nisan'da sağ frontotemporal fokal epileptik anormallik saptanmış olan hastanın eylül 1995'deki en

Tablo 1. Olgumuzun klinik ve demografik özellikleri, literatür bilgileriyle karşılaştırılması.^{3,5,7}

	Olgumuz	Nöromiyotoni
Yaş	21	
Başlama yaşı		
Epilepsi	9 ay	
Nöromiyotoni	2 yaş	Her yaş
Hereditör özellik		
Epilepsi	+	+ / -
Nöromiyotoni	-	+ / -
Klinik miyokimi	+	+
Kas hipertrofisi	+	+ / -
Kramplar	+	+ / -
Terleme artışı	+	+ / -
Karpopedal spazm	+	+ / -
DTR azalması	+	+ / -
Güçsüzlük	+	+ / -
Duyu kaybı	-	+ / -
İleti hızı yavaşlaması	-	+ / -
miyokimi azalması		
Uykuda	-	-
Periferik blok	+	+ / -
Epidural blok	+	+ / -
Periferik sinir biyopsisi	Normal	Normal/Anormal
Kas biyopsisi	Normal	Normal/Anormal

son uyku ve uyanıklık EEG'si normal olarak değerlendirildi. Olgunun kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastanın elektromiyografik incelemesinde, motor ve duysal ileti hızları normal sınırlardaydı (Tablo 2).

İğne EMG'sinde istirahathte solda belirgin bilateral kuadriseps femoris, gastrokinemius

Tablo 2. Olgumuzun elektromyografik özellikleri

	Olgumuz	Nöromiyotoni
Sinir iletimleri	Normal	Normal / İlimli PNP
Ard boşalımalar (After discharge)	+	+
Fibrilasyon	-	+ / -
Fasikülasyon	-	+ / -
Kronik denervasyon	-	+ / -
miyokimik boşalımalar	+	+
Frekans	2-10 Hz	Değişken
Intraburst frekans	200-300 Hz	2-300 Hz
Amplitüd	400-1400µv	200-1500µv

ve tibialis anterior kaslarında irregüler doublet, triplet, multiplet motor ünit deşarjları izlendi (Şekil 1). F dalgasından sonra ardıl boşalımaların da ortaya çıktığı gözleniyordu (Şekil 2). Denervasyon potansiyelleri, pseudomiyotoni bulgularına rastlanmadı (Tablo 2).

Tablo 3. Olgumuzun sinir iletim hızları.

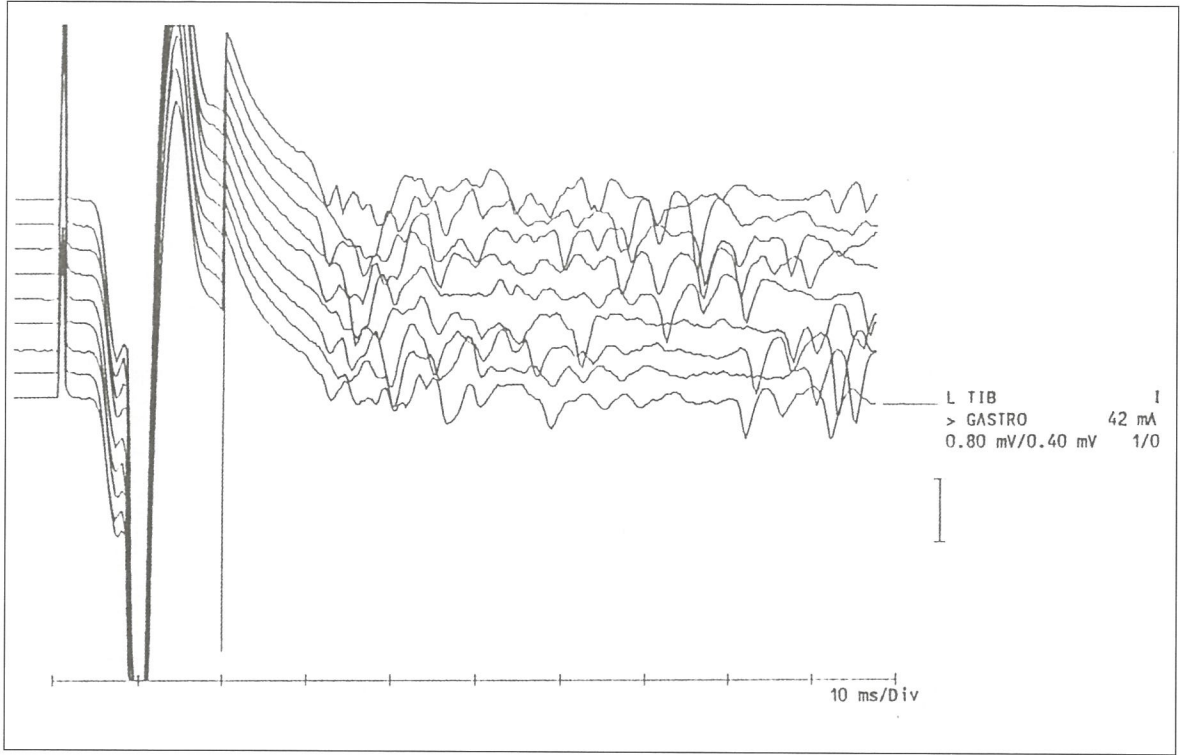
		İleti hızı (m/sn)	distal latans (msn)
Sağ median sinir	duysal	55	2.5
	motor	62	2.6
Sol ulnar sinir	duysal	47	2.1
	motor	62	2.3
Sağ sural sinir		45	2.2
Sağ posterior tibial sinir		51	4.3
Sol fibuler sinir		47	3.3

Eşzamanlı EEG-EMG kaydında spontan motor ünit deşarjlarına herhangi bir EEG değişikliğinin eşlik ettiği izlenmedi. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin (SEP) değerlendirilmesinde median ve fibuler sinir SEP normal olarak değerlendirildi. Lokal lidokain enjeksiyonu ile yapılan, sol femoral sinir bloğuyla sol ekstremitede miyokimilerin 4 saat süresiyle kaybolduğu izlendi (Şekil 3A, 3B, 3C). Epidural marcaine solusyonu (%05 heavy) verilmesiyle gerçekleştirilen epidural blokaj ile her iki alt ekstremitede istemsiz kasılmalar 7 saat süreye kayboldu. Sural sinir ve kas biyopsisi normal olarak değerlendirildi.

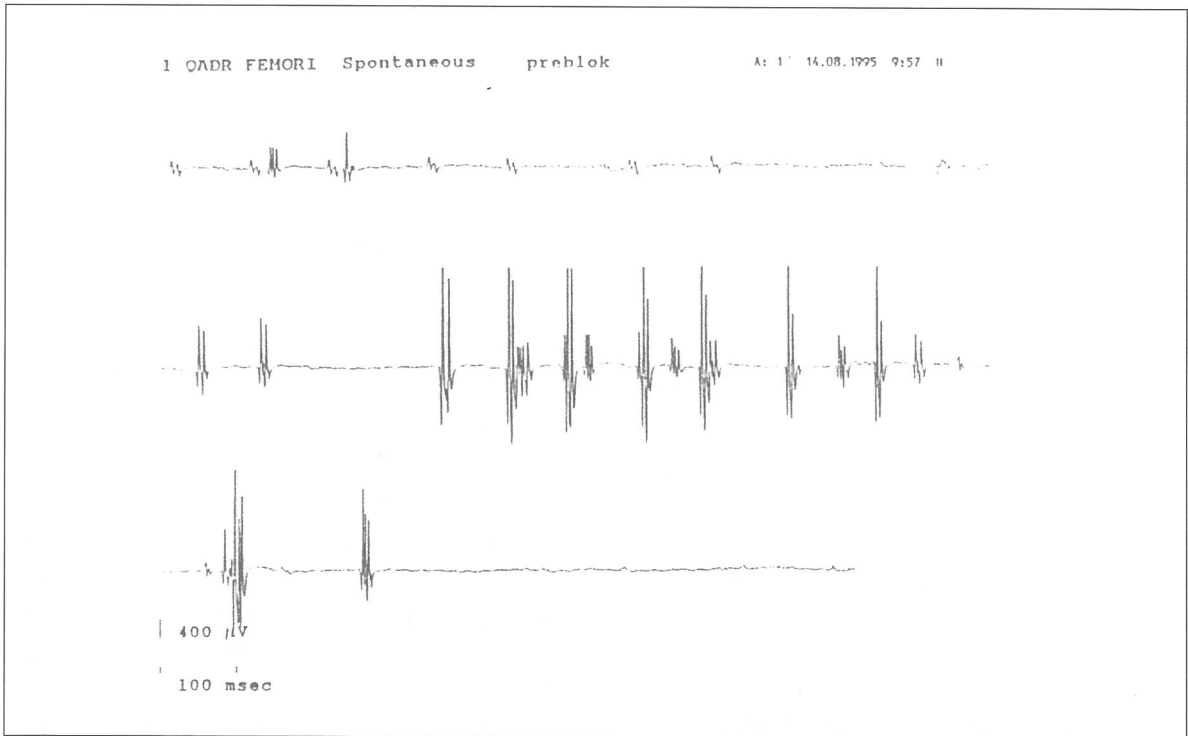
Daha önce uzun süre fenitoin kullanım öyküsü olan ve gingival hipertrofi nedeniyle operasyon geçiren olguda fenitoinin miyokimileri azalttığına ilişkin bir gözlem yoktu, fenitoin tedavisi tekrar denenmedi. Almakta olduğu 1000 mg/gün karbamazepine rağmen nöbetleri tamamen kontrol altına alınamamış olan hastanın sağaltımına 900mg/gün valproik asit eklendi. Başlangıçta serum karbamazepin düzeyinin düşmesiyle birlikte miyokimilerde belirgin bir artış izlendi, tabloya ağırlı kas krampları ve pedal spazmlar eşlik etti. Bir hafta içinde semptomlar tekrar azaldı ve eski durumuna döndü. Taburcu olduktan sonraki üç ay boyunca almakta olduğu karbamazepin ve valproik asit tedavisine devam eden hastada yeni nöbet gözlenmedi, miyokimilerin ise menstürasyondan 2-3 gün önce belirginleşip, bir hafta boyunca böyle sürdükten sonra azalarak devam ettiği öğrenildi. Olgunun nisan 1996'da yapılan son kontrol nörolojik muayenesinde, önceki muayene bulgularına göre bir değişiklik saptanmadı, ancak alt ekstremitelerdeki mi-



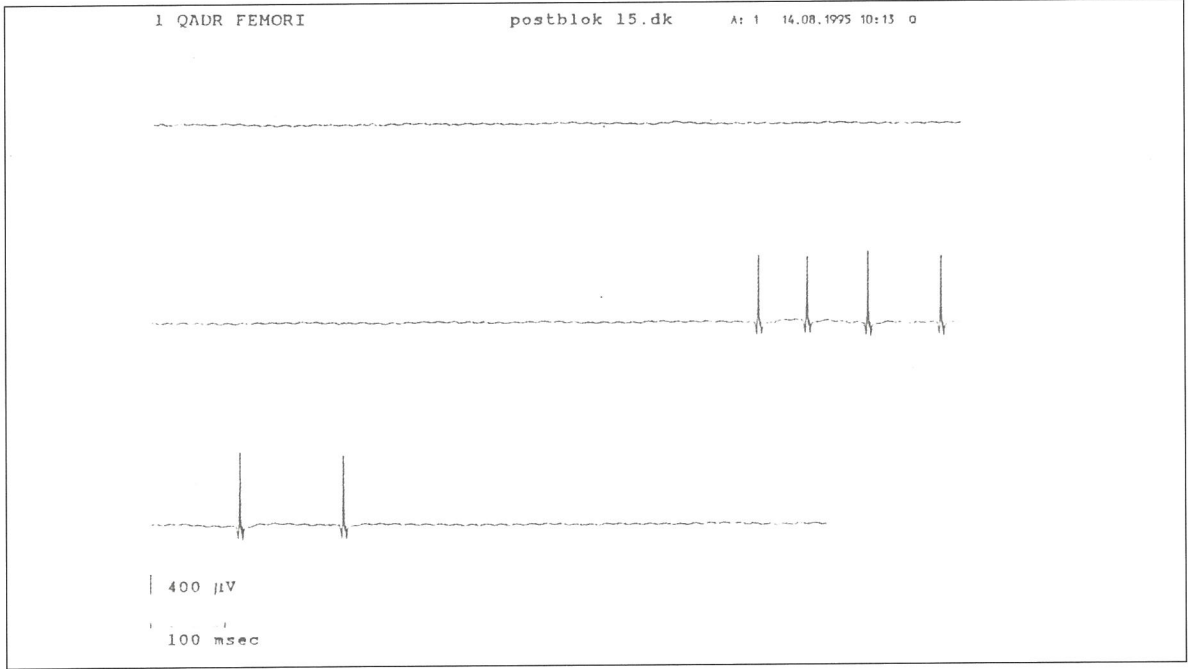
Şekil 1. Olgunun iğne EMG'sinde sol quadriseps femoris kasında istirahatte izlenen irregüler, doublet, triplet ve multiplet motor ünit boşalımaları



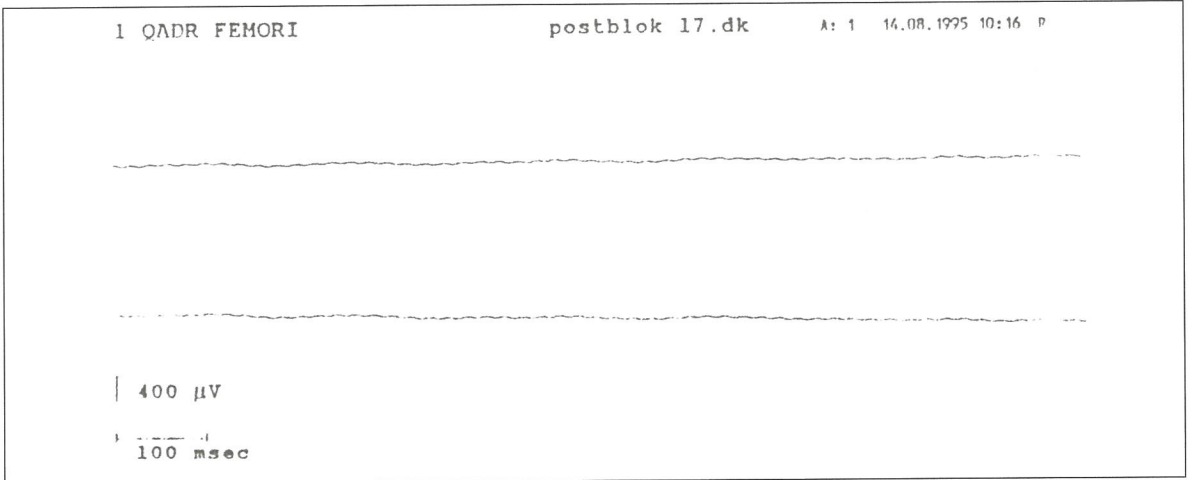
Şekil 2. Olguda F dalgasından sonra gelen ardıl boşalımalar



Şekil 3A. Olguda femoral sinir bloğundan hemen önce, sol quadriseps femoris kasında izlenen spontan motor ünit boşalımları



Şekil 3B. Femoral sinir bloğunun 15. dakikasında spontan boşalımlardaki belirgin azalma



Şekil 3B. Femoral sinir bloğunun 15. dakikasında spontan boşalımlardaki belirgin azalma

yokimilerin sürdüğü görüldü. Ek bulgu olarak sağ göz çevresinde de miyokimiler gözlemlendi ve bu kasılmaların son bir ayda başladığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Olgumuz klinik olarak alt ekstremitelerde gözlemlenen miyokimi özelliğinde istemsiz kasılmalar, kramplar, fokal kas spazmları ve hi-

perhidroz ile, elektromiyografik olarak da miyokimik boşalımlar ve F dalgasından sonra gözlenen ardıl boşalımlar ile tipik bir nöromiyotoni olgusunun özelliklerini göstermektedir. Nöromiyotoni, çocukluk, adolesan veya genç erişkin dönemde başlayabilir. Olguların çoğu hereditör özellik göstermez ve spesifik bir nedene ayırt edilemez. Nöromiyotoninin, fokal miyokimi, stiff-man sendromu, kramp fasikülas-

yon sendromu, benign kramplar, tetani ve myotonik bozukluklar ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.^{9,18} Bazı olgularda hafif klinik bulgularla seyreden polinöropatinin varlığı, sinir ileti hızında yavaşlama gösterilmiştir.¹¹ Sürekli kas aktivitesinin spinal kordda monosinaptik refleksleri inhibe etmesine bağlı olarak, derin tendon reflekslerinde azalma, hatta kaybolma olabilir.^{9,11,18,19} Semptomlar uykuda devam eder, soğukla, egzersizle, hiperventilasyon ile provake olur. Tanı tipik klinik ve elektrofizyolojik bulgulara dayanılarak konur. Bu bildiride sunulan olgu gerek klinik, gerekse elektrofizyolojik bulguları ile nöromiyotoninin karakteristik özelliklerini göstermektedir. Nöromiyotoni sendromuna ilişkin bilgiler daha çok bir ya da birkaç olguluk sunumlara dayanmaktadır. Jamieson ve arkadaşlarının 1994'de sunduğu ve bugüne değin yayınlanmış 75 olgunun incelendiği derlemede, klinik yakınma olarak olguların %60'ında kas spazmaları, %12'sinde kramplar, %12'sinde güçsüzlük, %4'ünde seyirme bildirilmiş ve muayenede hastaların %70'inde hiporefleksi, %45'inde güçsüzlük, %16'sında kas hipertrofisi saptanmıştır. Olguların fenitoin ve karbamazepin sağaltımına olumlu yanıt verdiği görülmektedir.⁷ Literatür bilgilerini gözden geçirdiğimizde, periferik sinir bloğu yapılan 16 hastanın dokuzunda miyokimilerin azaldığı, yedisinde belirgin bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir.¹¹ Epidural blok yapılan beş olgunun yalnızca birinde aktivitenin azaldığı, diğer dört olguda bir değişiklik olmadığı öne sürülmektedir.¹¹ Yine üç olguluk bir bildiride, olguların ikisinde periferik sinir bloğu ve epidural blok ile aktivitenin azaldığı bildirilmiş ve spontan boşalmaların ön boynuz hücrelerinden köken alabileceği ileri sürülmüştür.⁶ Kas biyopsisinde denervasyon bulguları, sinir biyopsisinde ise segmental demyelinizasyon, Schwan hücrelerinin primer anormallığı, nöromüsküler bileşke anormallikleri, motor sinirin terminal plak morfolojisinde anormallikler bildirilmişse de, tüm biyopsilerin normal olduğu olgular da vardır.^{9,18} Olgumuzda klinik semptomların 2 yaş gibi oldukça erken bir yaşta başlaması ve fenitoin, karbamazepin sağaltımına belirgin yanıt

vermemesi dikkat çekicidir. Bu kadar erken başlangıç herediter nöromiyotoni sendromlarını akla getiriyorsa da, olgumuzda ataksinin olmayışı ve ailede benzer hastalığı olan başka bir birey saptanmaması herediter nöromiyotoni sendromundan uzaklaştırmaktadır.^{1,20} Periferik sinir bloğu ve epidural blokaj ile semptomların geçici bir süre için tamamen ortadan kalkması ise literatürde ender bildirilen özelliklerdir. Aksine, periferik sinir blokajından sonra semptomların devam ettiği olgular çoğunluktadır ve buna dayanılarak lezyonun periferik sinirin distalinde yerleşmiş olduğu öne sürülmüştür.¹¹ Olgumuzda gerek epidural gerekse femoral sinir blokajı ile semptomların ortadan kalkması ise, nöromiyotonik boşalmaların periferik sinirin distalinden değil, daha proksimalden, olasılıkla radikler ya da ön boynuz hücrelerinin kendisinden köken aldığını düşündürmektedir.

Ailede epilepsi öyküsü, asfiktik doğum, febril konvülzyon geçirilmesi hastamızda epilepsi gelişmesi için risk faktörleridir. Ailedeki diğer bireylerin febril konvülzyon geçirip geçirmediğine ilişkin bilgi elde edilememiştir. Olgumuzda febril konvülzyonun ardından ortaya çıkan jeneralize nöbetler ve daha sonra EEG ile desteklenen kompleks parsiyel epileptik nöbetler başlamıştır. Hastamızda febril konvülzyonun ardından gelişen jeneralize nöbetler ve ailede epilepsi öyküsü literatürde bildirildiği üzere sodyuma duyarlı kanallarda bir genetik defekt ya da mutasyonu akla getirebilir.¹³ Bu yönde ileri incelemeler yapmak mümkün olamamıştır. Olgumuzda epilepsi yönünden ailevi bir yatkınlık olmasına rağmen, ailede nöromiyotoni belirtilerini gösteren birey tanımlanmamıştır. Epilepsinin risk faktörleri eşliğinde ailesel geçişli olduğu düşünülse de, olgumuzdaki birbirinden çok farklı iki klinik tablo olan nöromiyotoni ve epilepsini birlikteliği bugünkü bilgilerimize göre, yalnızca koincidental bir olay gibi görünmektedir. Olgumuzda eşzamanlı EEG-EMG kaydı sırasında, EMG'deki spontan motor ünit boşalmalarına santral sinir sistemindeki herhangi bir elektriksel aktivite değişikliğinin eşlik etmemesi de bunu desteklemektedir. Ayrıca epileptik nö-

betlerin artışı ile eş zamanlı olarak istemsiz kasılmalarında artış tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, halüsinasyon ve davranış değişiklikleri gibi santral belirtiler gösteren nöromiyotoni olgularının sunulması ilginçtir.^{3,11} Bugün santral kökenli olduğu ve glutamik asit dekarboksilaza karşı otoantikörlerin gösterilmesiyle otoimmün doğası ispatlanmış olan stiff-man sendromu ile epilepsi birlikteliğinin %10 dolayında olduğu bildirilmektedir.^{16,19} Ancak stiff-man sendromu ve nöromiyotoni klinik özellikleri birbirinden ayrılmış iki farklı sendromdur ve olgumuz stiff-man sendromuna uyan klinik özellikler göstermemektedir.¹⁹ İleri yıllardaki çalışmaların bugün için yalnızca koincidental bir durum olarak kabul ettiğimiz epilepsi ve nöromiyotoni birlikteliğine bir açıklama getirip getiremeyeceğini bugün için söylemek olası değildir. Yalnızca her iki klinik tabloda saptanan kanal patolojileri ve hastalıkların otoimmün doğası düşünüldüğünde, yatkın bireylerde her ikisinin birden ortaya çıkabilmesi olası görünmektedir.

Olgumuz, epidural ve periferik sinir blokajı ile proksimal yerleşimli bir jeneratörün gösterilebildiği ender olgulardan birisi olması, ayrıca epileptik nöbetlerinin de oluşu nedeniyle özel bir nöromiyotoni olgusudur. Bu olgu gibi sıradışı olguların ayrıntılı incelenmesi sonucunda nöromiyotoni sendromunun fizyopatolojisinin aydınlığa kavuşabilmesi ve yeni sağaltım olanaklarının gündeme gelebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Brunt ERP, Van Weerden TW. Familial paroxysmal kinesigenic ataxia and continuous myokymia. *Brain*, 1990;113:1361-1382
2. Hahn AF, Parkes AW, Bolton CF, Stewart SA. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991;54:230-235
3. Halbach M, Homberg V, Freund HJ. Neuromuscular, autonomic and central cholinergic hyperactivity associated with thymoma and acetylcholine receptor-binding antibody. *Journal of Neurology*, 1987;234:433-436
4. Hart IK. Acquired neuromyotonia: a new autoantibody-mediated neuronal potassium channelopathy. *Am J Med Sci*, 2000;319(4):209-16
5. Heidenreich F, Vincent A. Antibodies to ion-channel proteins in thymoma with myasthenia, neuromyotonia, and peripheral neuropathy. *Neurology*, 1998;50(5): 1483-5
6. Hosokawa S, Shinoda H, Sakai T, Kato M T, Kuroiwa Y. Electrophysiological study on limb myokymia in three women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987;50: 877-881
7. Jamieson PW, Katirci MB. Idiopathic generalized myokymia. *Muscle Nerve*, 1994; 17(1):42-51
8. Kurono A, Sonoda Y, Watanabe O, Arimura K, Suehara M, Osame M, Kameyama M. Isaacs syndrome as a channelopathy of voltage dependent potassium channel. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1995;97:S131
9. Layser R B, Rowland L P. Cramps and stiffness. Edited by Rowland L P. *Merritt's Textbook of Neurology*, Williams and Wilkins, 1995;730-733
10. Lütschig J, Jerusalem F, Ludin H P, Vassella F, Mumenthaler M. The syndrome of "continuous muscle fiber activity". *Arch Neurol*, 1978;35:198-205
11. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs syndrome). *Brain* 1993;116:453-469
12. Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, Kurono A, Horikiri Y, Kameyama A, Kameyama M, Pongs O, Osame M. Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 1999;122 (Pt 1):2057-66
13. Ryan SG. Ion channels and the genetic contribution to epilepsy. *J Child Neurol* 1999;14(1):58-66
14. Shillito P, Molenaar P C, Vincent A, Leys K, Zheng W, Van den Berg RJ et al. Acquired neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol*, 1995;38:714-722
15. Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, Byrne N, Lang B, Vincent A. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs syndrome). *Lancet*, 1991;338:75-77
16. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, Camilli P De, Vicari A M. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 1988;318(16): 1012-1020
17. Tahmouh A J, Alonso R J, Tahmouh G P, Heiman-Patterson T D. Cramp-fasciculation syndrome: A treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurol* 1991;41:1021-1024
18. Thompson PD. Positive motor symptoms in neuropathy: mechanisms and treatment. *Peripheral nerve disorders 2*. Edited by: A. K. Asbury and P. K. Thomas. Oxford, Butterworth-Heinemann Ltd, 1995: 29-58
19. Thompson PD. Stiff muscles. Scarlato G. *European Neurological Society. Teaching course 4 neuromuscular disorders*. Lausanne, 1992:37-45
20. Van Dyke DH, Griggs RC, Murphy MJ, Goldstein MN. Hereditary myokymia and periodic ataxia. *J Neurol Sci*, 1975;25:109-118
21. Vial C. Neuromyotonia: clinical and electrophysiological

- cal aspects. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1995;97:7
22. Vincent A, Lily O, Palace J. Pathogenic autoantibodies to neuronal proteins in neurological disorders. J Neuroimmunol, 1999;100(1-2):169-80
23. Watanabe O, Suehara M, Kitajima I, et al. Antibodies to potassium channel in Isaacs syndrome and other neurological disease. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1995;97:132

