

- 1099.
26. Sternberg, D., Tabti, N., Hainque, B., Fontaine, B. Hypokalemic periodic paralysis. Gene reviews, 2006.
 27. Stunnenberg, B.C., LoRusso, S., Arnold, W.D., Barohn, R.J., Cannon, S.C., Fontaine, B., Griggs, R.C., Hanna, M.G., Matthews, E., Meola, G., Sansone, V.A., Trivedi, J.R., van Engelen, B.M., Vicart, S., Statland, J.M. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. Muscle Nerve, 2020, 4, 430-444.
 28. Trip, J., Drost, G., Ginjaar, H.B., et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80, 647-652.
 29. Trivedi, J.R., Bundy, B., Statland, J., et al. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. Brain, 2013, 136, 2189-2200.
 30. Trimmer, J.S., Cooperman, S.S., Tomiko, S.A., Zhou, J., Crean, S.M., Boyle, M.B., Kallen, R.G., Sheng, Z., Barchi, R.L., Sigworth, F.J., Goodman, R.H., Agnew, W.S., Mandel, G. Primary structure and functional expression of a mammalian skeletal muscle sodium channel. Neuron, 1989, 3, 33-49.
 31. Tyler, F.H., Stephens, F.E., Gunn, F.D., Perkoff, G.T. Studies in disorders of muscle. VII. Clinical manifestations and inheritance of a type of periodic paralysis without hypopotassemia. J Clin Invest, 1951, 30, 492-502.
 32. Tawil, R., Venenace, S.L. Andersen-Tawil syndrome. Gene reviews, 2007.
 33. Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B., Meola, G. Human skeletal muscle sodium channelopathies, 2005, 4, 194-202.

Адрес за кореспонденция:
д-р Станислава Благоева,
Клиника по нервни болести,
УМБАЛ „Александровска”,
бул. Георги Софийски №1.
E-mail: stassi_94@abv.bg

ХЛОРНИ КАНАЛОПАТИИ

С. Благоева^{1,2}, Т. Чамова^{1,2}, И. Търнев^{1,2,3}

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”

² Медицински университет – София

³ Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

SCELETAL MUSCLE CHLORIDE CHANNELOPATHIES

S. Blagoeva^{1,2}, T. Chamova^{1,2}, I. Tournev^{1,2,3}

¹ Clinic of Neurology, University Hospital „Alexandrovskia”, Sofia, Bulgaria

² Medical University of Sofia

³ Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Congenital myotonia is caused by mutations in the *CLCN1* gene, encoding the skeletal muscle chloride channel CIC-1. (7q35). Myotonia congenita may be inherited as either an autosomal-dominant (Thomsen Disease) or recessive trait (recessive generalized myotonia or Becker myotonia). Myotonia congenita is usually evident during early childhood. This disorder is clinically presented by a myotonic phenomenon – abnormal delay in muscle relaxation following voluntary forceful contraction. Affected individuals describe muscular stiffness upon initiating movement. The stiffness remits with several repetitions of the same movement, giving rise to the so-called warm-up phenomenon. Some patients have significant transient weakness after rest, more pronounced in the upper extremities. In most cases generalized myotonia is accompanied by moderate to pronounced muscular hypertrophy that presumably develops because of chronically increased muscle activity.

KEY WORDS: *CLCN1*-gene, myotonia, myotonic phenomenon.

РЕЗЮМЕ

Вродената миотония е заболяване, клинично характеризиращо се с нарушена релаксация след силна мускулна контракция (миотония). Дължи се на мутации в *CLCN1*-гена, кодиращ

хлорни канали в мускулните клетки (7q35). В зависимост от начина на унаследяване различаваме автозомно доминантната (АД) конгенитална миотония (КМ) тип Thomsen и автозомно рецесивната (АР) миотония тип Becker. Началото на клиничните прояви е обикновено в първото десетилетие. Клинично се характеризира със стегнатост на мускулатурата след покой, подбръзваща се след продължителни упражнения. При някои пациенти е налице значителна преходна слабост след почивка, по-силно изразена за горните крайници. При голям брой от пациентите е налице псевдоатлетичен хабитус, резултат от непрекъснатата активация на скелетната мускулатура.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: *CLCN1*-ген, миотония, миотоничен феномен.

ИСТОРИЯ

Терминът вродена миотония (ВМ) е въведен за първи път през 1876 г. от АсМус Юлиус Томас Томсен (1815-1896). Той формулирал първото окончателно описание на миотония конгенитална – заболяване, диагностицирано при самия него и при пет поколения от фамилия му (14).

През 1886 г. Ерб публикува първата монография на тема вродена миотония.

Вейнарови за първи път обсъжда наличие на рецесивна форма на миотония конгенитална през 1930 г. (15).

През 1959 г., Петер Бекер, немски невролог с основен принос в класифицирането на мускулните дистрофии, описва мускулна дистрофия тип Бекер и автозомно-рецесивна миотония на Бекер. Той осъществява мащабно проучване, доказващо наличието на рецесивна форма на миотония конгенитална (26).

Първите мутации в *CLCN1* гена доказващи наличието на автозомно-рецесивна и автозомно-доминантна вродена миотония са установени през 1992 и 1993 г. (6).

В България: С. Тинчева и съавтори през 2016 г. докладват първите случаи на вродена миотония тип Бекер, установени в резултат на молекулярно-генетично изследване на 6 семейства, насочени за секвениране на *CLCN1* гена. Едно от семействата е с българо-турски произход. Открити са три мутации – нонсенс (p.Arg894*), сплайсинг (c.1471+1G>A), миссенс (p.Val273Met; p.Tyr524Cys), причиняващи заболяването. Открити са два ендемични региона – един в югозападната част на България и втори в северозападната част (23).

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Честотата на заболяването е 1 на 100 000 души в световен мащаб. По-висока честота от 7,3 или 9,0 на 100 000 се наблюдава в Северна Финландия и съответно в Северна Норвегия. Вариантите на *CLCN1* генетични мутации са обогатени в Северна Финландия, поради ефектите на прародителя и географската изолация. В Северна Норвегия се наблюдава по-голяма степен на генотипна хетерогенност (7).

ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Човешкият CIC-1 представлява основният хлорен канал в напречно-набраздената мускулатура. Кодиран е от 23 екзона на *CLCN1* гена, локализирани в хромозома 7q35 и представлява трансмембранен протеин, състоящ се от 988 аминокиселини (тегло около 120 kDa), обикновено разделени на аминок (N)-терминална трансмембранна част (до около 590 аминокиселини) и карбоксилна (C)-терминална цитоплазматична част (13). Протеинът функционира като хомодимер – всеки мономер съдържа 18 α -спирали, 16 от които трансмембранни. C-терминалният край е локализиран в цитоплазматичната страна на мембраната и е сравнително дълъг – съдържа два идентични цистатионин синтазни домена, също важни за ролята на канала. Загуба на функцията на протеина CIC-1 причинява свръхвъзбуждане на клетъчната мембрана – водеща до възникване на миотоничен феномен (5).

КЛАСИФИКАЦИЯ

Хлорните каналопатии, обусловени от мутации, водещи до намалена експресия на *CLCN1* гена, се разделят на автозомно-доминантна – болест на Томсен и автозомно-рецесивна – миотония на Бекер в зависимост от типа на унаследяване (7).

Подтипове

Вродената миотония е рядко заболяване и показва висока степен на генетично обусловена хетерогенност. Установени са редица мутации в *CLCN1* гена, причиняващи развитието на вродена миотония: нонсенс, делеции, дупликации. До този момент са идентифицирани над 200 патогенни варианта в *CLCN1* гена (7).

Основният белег при вродените миотонии е наличието на затруднена мускулна релаксация, наблюдавана след силно мускулно съкращение – акционен миотоничен феномен (мио – от гръцки: мускул; тонус – от латински: напрежение). Миотония може да се наблюдава и след перкусия (за първи път описано от Erb) – перкусионен миотоничен феномен (21). В някои случаи миотонията не се наблюдава в началото на движението, а след двукратно повторение на едно и също действие (забавена миотония) (6). Фенотипният спектър на вродените миотонии варира от лека миотония, очевидна само при клиничен преглед до тежка и инвалидизираща миотония с преходна слабост и миопатия (11). Мускулната хипертрофия, водеща до атлетичен хабитус е характерна черта предимно за генерализираната миотония на Бекер, възникваща вероятно поради неволевата продължителна контракция на скелетните мускули. Мускулна атрофия, пре-

ходна или в някои случаи постоянна мускулна слабост са често срещани симптоми (11). При някои от пациентите са налице контрактури и миотония на дъвкателната мускулатура. Част от пациентите развиват прогресивна сколиоза, изискваща хирургическа корекция (21). За разлика от миотоничната дистрофия тип 1 и 2, които са мултисистемни заболявания с прогресивно мускулно увреждане, при недистрофичните вродени миотонии липсва прогресивно мускулно увреждане и пациентите обикновено са с нормална продължителност на живота. Ключови симптоми, докладвани от пациентите при недистрофичните миотонии са: мускулна скованост или крампи, слабост, умора и болка. Възприятието за качеството на живот е особено повлияно от наличието на болка и умора и е по-лошо в сравнение със здравата популация, което оправдава фармакологично лечение (21).

Автозомно-доминантна миотония на Томсен

Болестта на Томсен е причинена най-често от хетерозиготни миссенс мутации. Известни изключения са нонсенс мутации като R894X и E193X или мутации със смяна в рамката на четене (9). Сред докладваните мутации, свързани с болестта на Томсен в Северна Америка, G230E е най-често срещана (7). Исторически интересна е миссенс мутацията P480L, тъй като се среща в разширеното родословие на Юлиус Томас Томсен, който първоначално описва синдрома (20). По-голямата част от вариантите на болестта на Томсен са резултат от миссенс мутации, основно локализирани в екзон 8, който кодира област на взаимодействие между CIC-1 мономерите. Повечето мутации, причиняващи миотония, са уникални за отделните семейства или представляват изолирани случаи (6). Вродената миотония на Томсен се характеризира с мускулна скованост, засягаща всички набраздени мускулни групи, включително външните очни мускули, мускулите на лицето и езика. Има малко данни за автозомно-доминантната миотония на Томсен, тъй като автозомно-рецесивната миотония на Бекер е около 10 пъти по-често срещана. Генотип – фенотипните корелации варират, като са установени и междинните форми между фенотиповете на Томсен и Бекер (8).

Обикновено започва в ранна детска възраст и клинично се характеризира с миотония, забавена релаксация на скелетната мускулатура, настъпваща след силна мускулна контракция и след продължителен период на почивка (например при ставане от стол/легло или в началото при ходене или бягане) и се подобрява при многократно съкращаване на скелетните мускули, така нареченият „феномен на загряване“ (warm up феномен). Обратно – при вродена парамитония (натриева каналопатия) симптомите обикновено се влошават с всяка последваща контракция на скелетните мускули. Миотония, повлияваща се от ниска температура на околната среда, от нивото на серумния калий и съпроводена от мигалгия често се среща при натриевите каналопатии и по-рядко при хлорните каналопатии. Тези клинични характеристики могат да бъдат полезни при насочване за потвърдителни генетични изследвания. Миотония на клепачите може да присъства както при хлорните, така и при натриевите каналопатии (7). Първият симптом на вродена миотония на Томсен може да бъде забавено отпускане на клепачите след силното им затваряне, след кихане или по време на плач (25). При кърмачето може да е налице необичайно развита мускулатура на крайниците, но явната мускулна хипертрофия в ранна детска възраст е рядка. Често болестта на Томсен не се разпознава до късно детство, когато детето изглежда тромаво и има затруднения с движенията след почивка. Мускулите са сковани, особено на краката, при изправяне от седнало положение и по време на изкачване на стълби. Болестта на Томсен може да варира по те-

жест от лека до умерена, като тежките случаи са редки. Продължителността на живота е нормална и засегнатите индивиди могат да водят задоволителен начин на живот. Няма прогресия на симптомите във времето. Наблюдават се изразени интрафамилни различия по отношение на възрастта на поява на заболяването, на засегнатите мускулни групи и тежестта на заболяването. При някои пациенти липсват клинични оплаквания, а са налице единствено електромиографски данни за миотонични феномени – така наречената латентна миотония (6).

Автозомно-рецесивна миотония на Бекер

При вродената миотония на Бекер се открива почти пълния спектър от различните видове мутации, причиняващи развитието на заболяването. Най-често установяваните мутации са миссенс F413C и 14-bp делеция, водеща до изместване в рамката на четене (6).

Генерализираната миотония тип Бекер се проявява на възраст между 4 и 12 години и има тенденция да бъде с по-тежка клинична изјава от доминиращия тип (17). Възможно е появата на оплакванията макар и рядко да започне от раждането, от ранна детска възраст или след 12-годишна възраст. В някои редки случаи, началото на симптоми настъпва след 40-годишна възраст. Миотонията обикновено засяга мускулите на крайниците, но често засяга езика и дъвкателната мускулатура. По правило първоначално се открива в долните крайници (15). Заболяването се характеризира с умерена до тежка миотония, умерена мускулна хипертрофия, отслабени сухожилни рефлекс, преходна слабост, придружаваща миотонията, или дори постоянна слабост и атрофия на мускулите на предмишницата и на шията (17). Мускулна хипертрофия на бедрата, прасците, раменете и глутеуса се наблюдава често при пациенти от мъжки пол. (При жените рядко се среща мускулна хипертрофия.) Необичайна твърдост на мускулатурата и ограничената дорзифлексия на китката са доста чести признаци на автозомно-рецесивната форма на вродена миотония, възникващи съответно в 54% и 84% от изследваните случаи (15). Преходна слабост се проявява внезапно и засяга мускулите, участващи в съответната задача, довеждащо до изпускане на предмет или дори до нарушен постурален контрол. Въпреки че миотонията обикновено не е свързана с болка, е възможно наличието на болезнени мускулни крампи или миалгия, особено по време на почивка след интензивни упражнения (6).

ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА ВРОДЕНИТЕ МИОТОНИИ, ВСЛ. ХЛОРНИ КАНАЛОПАТИИ

Диагностицирането на вродена миотония изисква първоначално да се разпознаят характерните клинични симптоми. Фамилната анамнеза за миотония е полезна за разграничаване на болестта на Томсен от миотония тип Бекер в някои случаи, но не винаги. Истински автозомно-доминантният модел на унаследяване изключва диагнозата миотония тип Бекер, но липсата на миотония при родителите е с по-малка информативна стойност, тъй като заболяването може да се дължи на възникнала *de novo* мутация (6).

За установяване на наличие или отсъствие на перкуссионен миотоничен феномен се осъществява удар върху тенара или бедрото, което води до формиране на ясно забележима вдлъбнатина (перкуссионна миотония). Липсата на тази характерна реакция обаче не изключва диагнозата, поради значителни вариации във фенотипното представяне (ден за ден, между индивиди, засегнати мускули и т.н.) (6).

Обективни доказателства за миотония могат да бъдат установени с иглена електромиография. Миотонията се

характеризира с повишена инсерционна активност и продължителни високочестотни разряди. Звуковата обратна връзка на миотонията по време на електромиографията е безпогрешна, наподобяваща звука, произведен от перка на пикиращи бомбардировачи. Продължителността на повтарящите се разряди корелира добре със забавената мускулна релаксация и представлява електрофизиологичният отличителен белег на заболяването (16).

При мускулни биопсии може да се видят не само леки, неспецифични отклонения или никаква патология, но в някои случаи се установява липса на тип 2B влакна, което е докладвано при хлорните каналопатии (17).

Креатинфосфокиназата (КФК) при недистрофичните миотонии обикновено може да варира от нормална до умерено повишена (1–3 × над нормата), но много високите стойности налагат провеждане на изследвания в насока откриване на други причини за мускулно увреждане (21).

Диференциална диагноза: миотонията е находка при много заболявания, което води до диагностични затруднения. Наблюдава се при вродената парамитония, при влошаваща се от калий миотония, при миотонична дистрофия тип 1 – Болест на Щайнерт и тип 2 – проксимална миотонична миопатия (7).

Болестта на Томсен и другите недистрофични миотонии се различават от миотоничната дистрофия, поради липсата на системни характеристики и постоянна мускулна слабост. При болест на Щайнерт се наблюдават допълнителни системни оплаквания, включващи: челно оплешивяване, птоза, темпорална атрофия, сърдечни аритмии, дихателна слабост, ранна катаракта, стомашно-чревна или когнитивна дисфункция и прогресивна мускулна слабост (12). Въпреки това, в някои случаи, особено при миотонична дистрофия тип 2, други системни характеристики може да отсъстват, а слабостта на скелетните мускули може да е дискретна или да отсъства. В тази ситуация би следвало да се направи биопсия на скелетната мускулатура за идентифициране на дистрофични промени и други специфични хистопатологични характеристики (7).

ЛЕЧЕНИЕ НА ВРОДЕНИТЕ МИОТОНИИ

За вродените миотонии е налична симптоматична терапия, която се прилага предимно при тежките случаи. Няма генна терапия за заболяването. Следователно резултатът от генетичния тест не е от съществено значение за провежданото лечение. Терапията с най-добър документиран резултат е с Мексилетин (12).

Мексилетин – антиаритмично средство от клас IB, което въздейства на бързото инактивиране на натриевите канали. В момента има най-много доказателства за ефективността му при лечението на недистрофичните миотонии (21). Две независими, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания показват, че Мексилетинът е ефективен за намаляване на миотонията (22). В допълнение към Мексилетин, Ламотрижин също е ефективен за намаляване на докладваните от пациентите оплаквания от мускулна стегнатост и за подобряване качеството им на живот, което също е установено в едно рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (3). Единственото широкомащабно плацебо-контролирано клинично изпитване, отчитащо ползите на Мексилетин, не прави разлика при повлияване на миотонията между хлорните и натриевите каналопатии (19).

Други лекарства, които се използват за терапията на вродените миотонии са: блокери на натриевия канал, антиепилептични средства, антидепресанти, диуретици и Таурин, които не са били подкрепени от достатъчно качествени клинични изпитвания за оценка на ефикасност или безопасност (24).

Общите анестетици трябва да се прилагат с повишено внимание, при пациенти с вродени миотонии, особено на деполяризиращи мускулни релаксанти като Суксаметоний, поради повишен риск от възникване на малигнена хипертермия и генерализирани мускулни спазми, затрудняващи интубацията (18). Възможно е пренатално изследване при CLCN1 мутации, но не е обичайно, поради сравнително лекия фенотип на заболяването и добрата прогноза (7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Българска неврология, 2019- 20, допълнение, 2, 1-36. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. Natsionalen consensus za diagnostika i lechenie na nasledstveni nevro-muskulni zaboliavania. Bulgarska nevrologia, 2019-20, dopulnenie, 2, 1-36].
2. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Двигателни нарушения, 2020, 17, допълнение, 1, 9-70. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. Natsionalen consensus za diagnostika i lechenie na nasledstveni nevro-muskulni zaboliavania. Dvigatelni narushenia, 2020, 17, dopulnenie, 1, 9-70].
3. Andersen, G., Hedermann, G., Witting, N., Duno, M., Andersen, H., Vissing, J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. Brain, 2017, 140, 2295-2305.
4. Arendt, C., Zierz, S. On the Conceptual History of Myotonia Congenita: The Contributions of Julius Thomsen and Adolph Seeligmüller, 2022, 9, 406-415.
5. Cannon, S. Sodium Channelopathies of Skeletal Muscle, 2018, 246, 309-330.
6. Christoph, L., Alfred, L., George, Jr. Myotonia congenita, 2008, 63, 25-55.
7. Coote, D., Davis, M., Cabrera, M., Needham, M., Laing, N., Nowak, K. Clinical Utility Gene Card for: autosomal dominant myotonia congenita (Thomsen Disease), 2018, 7, 1072-1077.
8. Dereveniuc, A., Abicht, A., Hamza, S., Roth, C., Ferbert, A. Thomsen myotonia--A 4-generation family with a new mutation and a mild phenotype, 2016, 4, 653-654.
9. George, A.L., Jr., Crackower, M.A., Abdalla, J.A., Hudson, A.J., Ebers, G.C. Molecular basis of Thomsen's disease (autosomal dominant myotonia congenita). Nat. Genet, 1993, 3, 305-310.
10. George, A.L., Jr., Sloan-Brown, K., Fenichel, G.M., Mitchell, G.A., Spiegel, R., Pascuzzi, R. M. Nonsense and missense mutations of the muscle chloride channel gene in patients with myotonia congenita. Hum. Mol. Genet, 1994, 3, 2071-2072.
11. Gurgel-Giannetti, J., Senkevics, A., Zilbersztajn-Gotlieb, D., Yamamoto, L., Muniz, V., Pavanello, R., Oliveira, A., Zatz, M., Vainzof, M. Thomsen or Becker myotonia? A novel autosomal recessive nonsense mutation in the CLCN1 gene associated with a mild phenotype, 2012, 2, 279-283.
12. Heatwole, C.R., Statland, J.M., Logigian, E.L. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. Muscle Nerve, 2013, 47, 632-648.
13. Jeng, C., Fu, S., You, C., Peng, Y., Hsiao, C., Chen, T., Tang, C. Defective Gating and Proteostasis of Human ClC-1 Chloride Channel: Molecular Pathophysiology of Myotonia Congenita, 2020, 11, 11-76.
14. Johnson, J. Thomsen and myotonia congenita, 1968, 2, 190-194.
15. Kuhn, E., Fiehn, W., Seiler, D., Schröder, J.M. The autosomal recessive (Becker) form of myotonia congenita, 1979, 2, 109-117.
16. Manousakis, G., Al-Lozi, M., Miller, T.M. AANEM Monogr: Differential diagnosis of myotonic disorders, 2012.
17. Nojszewska, M., Lusakowska, A., Gawel, M., Sierdzinski, J., Sulek, A., Krysa, W., Elert-Dobkowska, E., Seroka, A., Kaminska, A., Kostera-Pruszczyk, A. The needle EMG findings in myotonia congenita, 2019, 49, 102-362.
18. Parness, J., Bandschapp, O., Girard, T. The myotonias and susceptibility to malignant hyperthermia. Anesth Analg, 2009, 109, 1054-1064.
19. Statland, J.M., Bundy, B.N., Wang, Y. et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. Jama, 2012, 308, 1357-1365.
20. Steinmeyer, K., Lorenz, C., Pusch, M., Koch, M.C., Jentsch, T. J. Multimeric structure of ClC-1 chloride channel revealed by mutations in dominant myotonia congenita (Thomsen). EMBO J., 1994, 13, 737-743.
21. Stunnenberg, B.C., LoRusso, S., Arnold, W.D., Barohn, R.J., Cannon, S.C., Fontaine, B., Griggs, R.C., Hanna, M.G., Matthews, E., Meola, G., Sansone, V.A., Trivedi, J.R., van Engelen, B.G.M., Vicart, S., Statland, J.M. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. Muscle Nerve, 2020, 4, 430-444.
22. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Deenen JCW, et al. Prevalence and mutation spectrum of skeletal muscle channelopathies in the Netherlands. Neuromuscul Disord. 2018, 28, 402-407.
23. Tincheva, S., Georgieva, B., Todorov, T., Savov, A., Tsaneva, S., Litvinenko, I., Mitev, V., Todorova, A. Myotonia congenita type Becker in Bulgaria: First genetically proven cases and mutation screening of two presumable endemic regions, 2016, 10, 675-680.
24. Trip, J., Drost, G., van Engelen, B.G., Faber, C.G. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database Syst Rev, 2006; 1, Cd004762.
25. Wakeman, B., Babu, D., Tarleton, J., Macdonald, I. M. Extraocular muscle hypertrophy in myotonia congenita. J. AAPOS, 2008, 12, 294-296.
26. Zeidman, L., Kondziella, D. Peter Becker and his Nazi past: the man behind Becker muscular dystrophy and Becker myotonia, 2014, 4, 514-519.

Адрес за кореспонденция:
 д-р Станислава Благоева,
 Клиника по нервни болести,
 УМБАЛ „Александровска”,
 бул. Георги Софийски №1.
 E-mail: stassi_94@abv.bg