

CLCN1基因复合杂合突变导致先天性肌强直1例

高群婷¹, 葛 玲¹, 杨 灿², 李秋波^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院儿科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年7月5日; 录用日期: 2025年7月28日; 发布日期: 2025年8月6日

摘 要

目的: 探讨1例由CLCN1基因复合杂合突变所致的Becker型先天性肌强直患儿的临床特征、辅助检查及治疗效果, 为先天性肌强直的早期基因诊断及个体化治疗提供临床参考。方法: 回顾性分析1例以“双下肢发僵2年”就诊的12岁男性患儿, 收集其临床表现、实验室检查及肌电图结果, 采用全外显子组测序检测CLCN1基因突变, 并对父母进行家系验证。结果: 患儿表现为肌强直(双下肢首发, 逐渐累及上肢, 握拳不能放松)、下肢肌肉肥大, 血清肌酸激酶(320 U/L)轻度升高, 肌电图提示典型的肌强直电位。基因检测发现, CLCN1基因c.1579A>C (p.Ile527Leu)和c.793_794delinsCT (p.Asp265Leu)复合杂合突变, 分别遗传自母亲和父亲, 且为首次报道的新型变异。经拉莫三嗪治疗6个月后, 肌强直症状显著缓解, 随访期间无药物不良反应, 复查血清肌酸激酶降至280 U/L (恢复正常)。结论: 该复合杂合突变位点考虑是患儿发病的原因, 进一步扩展了先天性肌强直的致病突变谱, 为临床早期诊断与临床管理提供参考。

关键词

先天性肌强直, Becker型, CLCN1基因, 复合杂合突变, 拉莫三嗪

A Case of Congenital Myotonia Caused by Compound Heterozygous Mutations in CLCN1 Gene

Qunting Gao¹, Ling Ge¹, Can Yang², Qiubo Li^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jul. 5th, 2025; accepted: Jul. 28th, 2025; published: Aug. 6th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 高群婷, 葛玲, 杨灿, 李秋波. CLCN1 基因复合杂合突变导致先天性肌强直 1 例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 390-397. DOI: 10.12677/acm.2025.1582246

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics, auxiliary examinations and therapeutic effects of a child with Becker-type congenital myotonia caused by compound heterozygous mutations in the CLCN1 gene, so as to provide clinical references for the early genetic diagnosis and individualized treatment of congenital myotonia. **Methods:** A retrospective analysis was performed on a 12-year-old male child who presented with “stiffness in both lower limbs for 2 years”. Clinical manifestations, laboratory tests, and electromyography (EMG) results were collected. Whole-exome sequencing was used to detect CLCN1 gene mutations, and familial verification was conducted for the parents. **Results:** The child presented with myotonia (first affecting both lower limbs, gradually involving the upper limbs with inability to relax clenched fists), muscle hypertrophy in the lower limbs, mildly elevated serum creatine kinase (320 U/L), and electromyography (EMG) indicated typical myotonic potentials. Genetic testing revealed compound heterozygous mutations in the CLCN1 gene: c.1579A>C (p.Ile527Leu) and c.793_794delinsCT (p.Asp265Leu), inherited from the mother and father, respectively, which were novel variants reported for the first time. After 6 months of treatment with lamotrigine, the myotonic symptoms were significantly relieved, no adverse drug reactions occurred during follow-up, and the rechecked serum creatine kinase decreased to 280 U/L (returning to normal). **Conclusion:** The compound heterozygous mutation sites are considered to be the cause of the onset of the disease in the child, which further expands the pathogenic mutation spectrum of congenital myotonia and provides a reference for clinical early diagnosis and clinical management.

Keywords

Congenital Myotonia, Becker Type, CLCN1 Gene, Compound Heterozygous Mutation, Lamotrigine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

先天性肌强直(Myotonia Congenita, MC)是一种由骨骼肌离子通道功能异常引发的罕见遗传性疾病,其发病机制与 CLCN1 基因编码的肌膜氯离子通道(CLC-1)功能丧失密切相关[1]。根据遗传模式,MC 可分为常染色体显性遗传的 Thomsen 型和隐性遗传的 Becker 型,两者在发病年龄、症状分布及严重程度上存在显著差异。目前全球已报道的 CLCN1 基因突变位点超过 300 个,但中国人群的突变谱数据仍较为有限[2]。本文报告 1 例由 CLCN1 基因新发复合杂合突变所致的 Becker 型先天性肌强直患儿,通过分析其临床表现、电生理特征及基因变异特点,旨在扩展 CLCN1 基因突变谱,并探讨拉莫三嗪在 MC 治疗中的应用价值。

2. 临床资料

患者男性,12 岁,因“双下肢发僵 2 年”就诊于我院门诊。2 年前无明显诱因出现久坐站起、上楼梯、跑步起步时双下肢发僵,后逐渐出现双手握拳无法立即放松,上述症状反复活动后可缓解,寒冷刺激下发作更为频繁。无用力闭眼后睁眼困难,无张口、咀嚼困难。偶诉走路时跟腱部位疼痛,疼痛可耐受,自行缓解,无其他部位不适。家族中均无类似疾病史,否认其他家族性遗传病史。

体格检查：神智清，精神可，对答流利。双下肢无畸形，四肢肌力 5 级，肌张力轻度增高，行走起步时动作僵硬，双拳紧握后放松延迟。下肢肌肉明显肥大，以股四头肌为著，叩击肌肉未见明显肌球，跟腱紧，并腿下蹲受限，病理征均阴性。

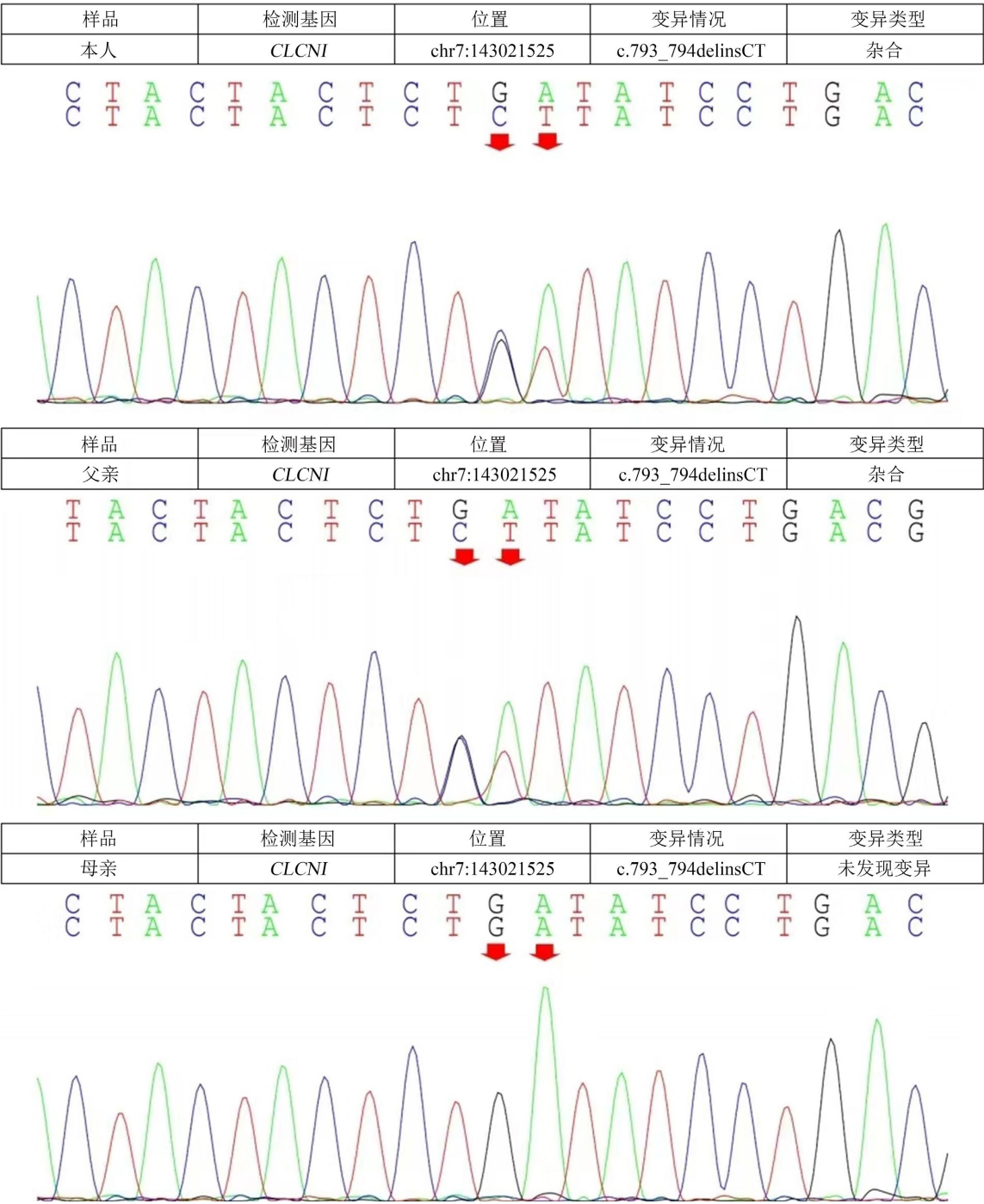


Figure 1. Sequencing map of the mutation site c.793_794delinsCT (p.Asp265Leu) in exon 7 of the CLCN1 gene (the child has a heterozygous mutation, the father is a heterozygous carrier, and the mother is wild-type)

图 1. CLCN1 基因 7 号外显子 c.793_794delinsCT (p.Asp265Leu) 突变位点测序图 (患儿杂合突变，父亲杂合携带，母亲野生型)

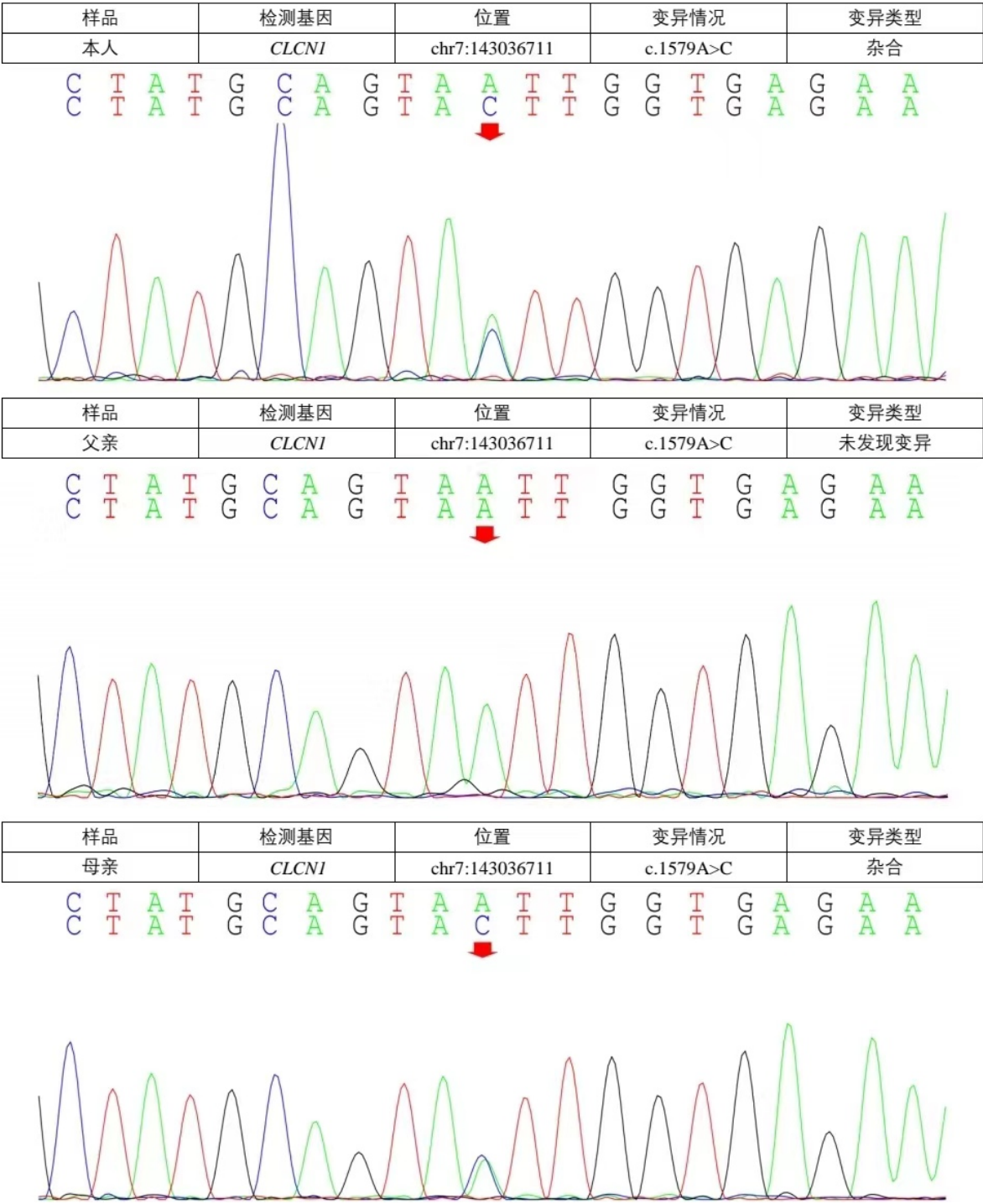


Figure 2. Sequencing map of the mutation site c.1579A>C (p.Ile527Leu) in exon 14 of the *CLCN1* gene (the child has a heterozygous mutation, the mother is a heterozygous carrier, and the father is wild-type)
图 2. *CLCN1* 基因 14 号外显子 c.1579A>C (p.Ile527Leu) 突变位点测序图 (患儿杂合突变, 母亲杂合携带, 父亲野生型)

实验室检查：血常规、肝肾功能、血生化、甲功三项、心电图均正常，血清肌酸激酶(CK) 320 U/L (正常 50 U/L~310 U/L)，呈轻度升高。

电生理检查：运动与感觉传导检测：受检神经波幅及传导速度未见明显异常；肌电图：受检肌均可见纤颤、正向电位，大量肌强直发放以及插入电位延长(持续约 500 ms)，双胫前肌轻收缩时限缩短；短时运动诱发实验：左小指展肌短时间运动后刺激波幅降幅 < 10% (未见明显降低)。结论：上下肢肌源性损害；神经传导及短时运动诱发未见异常。

基因检测：对患儿及其父母行全外显子基因检测(见图 1、图 2)，结果回示：CLCN1 基因 7 号外显子存在杂合突变 c.793_794delinsCT (p.Asp265Leu)，遗传自父亲，为错义突变；14 号外显子存在杂合突变 c.1579A>C (p.Ile527Leu)，遗传自母亲，为错义突变。两种突变均为尚未见文献报道的新型变异。蛋白功能损伤预测：c.793_794delinsCT 的 REVEL 评分为 0.623 (接近致病阈值 0.644)，c.1579A>C 无相关预测数据。

冷激试验：使用 4℃冰袋持续冰敷患儿右下肢股四头肌区域 10 分钟，同步观察临床表现并记录肌电图变化，对侧肢体(左下肢)作为常温对照。冰敷过程中：患儿于冰敷第 3 分钟诉右侧下肢肌肉“发紧、僵硬”，主动活动膝关节时动作略迟缓，握拳后放松时间延长至 5 秒(常温下为 2 秒)。冰敷结束后：右下肢被动屈伸膝关节阻力升高，出现典型“肌强直步态”(起步困难、步幅减小)；左侧肢体无明显异常。肌电图监测：① 冰敷前：冰敷侧：可见少量肌强直电位(频率 10 Hz~15 Hz，波幅 50 μV~100 μV)；对照侧：肌强直电位偶发(频率 < 5 Hz)。② 冰敷结束时：冰敷侧：肌强直电位频率增至 30 Hz~40 Hz，波幅达 180 μV~250 μV；对照侧：肌强直电位频率无明显变化。③ 恢复常温 10 分钟后：冰敷侧：肌强直电位频率降至 15 Hz~20 Hz，波幅恢复至基线水平；对照侧：电位特征与冰敷前一致。

患儿父亲(杂合携带 c.793_794delinsCT 突变)：1) 肌电图：运动与感觉神经传导速度正常，受检肌未见纤颤电位或正锐波；轻收缩时运动单位动作电位时限、波幅均在正常范围，无肌强直放电；结论：肌电图未见明显异常。2) CK：183 U/L (正常 50 U/L~310 U/L)。3) 冷激试验：方法：冰敷左下肢股四头肌 10 分钟，对侧肢体对照；结果：冰敷过程中及结束后，患儿父亲无肌肉发僵、活动受限等主观症状，触诊肌肉硬度无明显变化；肌电图监测未见肌强直电位频率或波幅升高；结论：冷激试验阴性。

患儿母亲(杂合携带 c.1579A>C 突变)：1) 肌电图：运动与感觉神经传导速度正常，受检肌未见纤颤电位或正锐波；轻收缩时运动单位动作电位时限、波幅均在正常范围，无肌强直放电；结论：肌电图未见明显异常。2) CK：210 U/L(正常 50 U/L~310 U/L)。3) 冷激试验：方法：冰敷右下肢股四头肌 10 分钟，对侧肢体对照；结果：患儿母亲无肌肉僵硬感，关节活动度无受限，触诊肌肉硬度如常；肌电图显示冰敷前后肌强直电位无显著变化；结论：冷激试验阴性。

治疗与随访：给予口服拉莫三嗪(起始剂量 25 mg bid，1 周后增至 50 mg bid)对症治疗。截至 2025 年 2 月末末次随访(治疗 6 个月后)，患儿肌强直症状明显减轻，日常活动不受影响，跟腱疼痛消失，复查血清肌酸激酶降至 280 U/L (恢复正常)，且服药期间未出现任何药物不良反应。

3. 讨论

非营养不良性肌强直肌病(Non-Dystrophic Myotonias, NDMs)是一类由膜异常兴奋引起的罕见骨骼肌通道病，以肌肉在随意收缩后不能立即放松为主要临床特征，通常仅累及骨骼肌[3]。由 CLCN1 和 SCN4A 基因突变引起，根据涉及的离子通道，称为氯离子通道疾病(CLCN1 基因突变)或钠离子通道疾病(SCN4A 基因突变)。氯离子通道疾病也称为先天性肌强直(Myotonia Congenita, MC)，全球发病率约为 10 万分之一，是由 7 号染色体上编码肌膜电压门控氯离子通道(CLC-1)的 CLCN1 基因突变引起的肌强直[1]。该通道在维持静息膜电位和动作电位的复极化中起关键作用，基因突变使骨骼肌 CLC-1 蛋白功能失活，氯离子内流减少使膜的静息电位发生变化，导致肌细胞兴奋性增高，肌肉在自主收缩后无法放松，从而引起肌强直[4]。至今已超过 300 个突变位点被报道，包括点突变、短序列插入与缺失突变、移码突变、错义突变等，大多为复合杂合突变[5]。

MC 根据遗传模式可进一步分为 Becker 型(常染色体隐性遗传)和 Thomsen 型(常染色体显性遗传)。多数患者在运动时会出现肌肉僵硬,这往往会随着反复运动而改善(称为“热身现象”)。患者也可有不正常的肌肉扩大,这可能导致“大力神观”或“运动员外观”,叩击肌腹可见肌球征(叩击性肌强直) [6]。Becker 型先天性肌强直和 Thomsen 型先天性肌强直可根据发病时间、遗传模式和临床表现加以区分[7] (见表 1)。两者的肌强直症状均可受到寒冷、情绪激动、月经、怀孕等刺激而加重[8]。相比之下,Becker 型通常发病较晚,也更为隐匿,肌强直症状往往更严重,通常首先出现在下肢,后逐渐向上累及,血清肌酸激酶(CK)水平通常轻度升高。在该病后期,也可能发生永久性肌无力,但通常没有肌外表现[9]。Thomsen 型的临床症状通常出现在婴儿期或儿童早期,与 Becker 型相比,上肢更易受影响,肌强直的症状较轻,部分患者可因肌肉肥大而出现“运动员外观”,CK 水平通常正常。此外,Thomsen 型不会在后期发展为肌肉萎缩或肌无力[10]。

Table 1. Comparison of two types of congenital myotonia
表 1. 两种先天性肌强直对比

	Becker 型	Thomsen 型
遗传方式	隐性遗传	显性遗传
发病年龄	4~12 岁	0~12 岁
肌强直分布	下肢 > 上肢	上肢 > 下肢
严重程度	中度至重度	轻度至中度
发作性肌无力	运动开始时一过性肌无力	无
肌肉肥大	无至轻度	轻度至明显
肌肉萎缩	无	部分可有
性别分布	男性 ≈ 女性	男性 ≈ 女性

本例患儿 10 岁时起病,发病年龄较晚,以双下肢肌强直为首表现,后逐渐累及上肢,出现双拳紧握无法立即放松,天冷时加重,且存在“热身现象”,具有典型的肌强直及肌肉肥大,血清肌酸激酶轻度升高,病程中无咀嚼肌、眼睑等部位受累,亦未累及其他系统,符合 Becker 型的典型特征。随后,我们对患儿及其父母行基因检测,结果显示 CLCN1 基因 7 号、14 号外显子区域发生复合杂合突变,分别来自其父母,父母没有相关临床表现,符合常染色体隐性遗传,因此该患儿 Becker 型先天性肌强直诊断明确。患儿冷激试验阳性,冰敷刺激可显著诱发并加重患儿右下肢肌强直症状,肌电图显示肌强直电位的频率及波幅呈温度依赖性升高,符合 CLCN1 基因突变所致 MC 的“寒冷敏感性”电生理特征。该结果进一步支持 Becker 型先天性肌强直的诊断,并提示患儿骨骼肌氯离子通道功能对温度变化敏感。

我国对于 MC 的研究较少,特有的临床和遗传图谱数据也很有限,通过分析基因变异与临床表现之间的关系,可以更准确地诊断疾病。Hu 等人[11]在 2021 年共回顾分析了 43 例中国 MC 患者的基因诊断数据,发现 47 个 CLCN1 基因突变位点,多为第 8 外显子的变异,其中错义变异最常见(70.2%),其次是无义变异、移码变异和剪接变异,并表明部分患者携带两种不同的 CLCN1 基因突变,这可能导致更复杂的表型。本例患儿父母作为 CLCN1 基因单一杂合突变携带者,未出现肌电图异常或 CK 升高,单一突变杂合状态通常不引发临床表型,患儿为 CLCN1 基因复合杂合突变,有典型的临床症状,这与上述研究发现相符合。患儿因复合杂合突变出现肌强直电位及 CK 升高,而父母的单一突变未导致功能异常,进一步验证了突变的协同致病效应。

本例突变分别位于 7 号和 14 号外显子, 因此, 在前期研究的基础上进一步探讨本患儿 CLCN1 基因型-表现型的关系, 我们以“CLCN1 与先天性肌强直”为检索词检索中国知网、万方数据库, 共筛选出国内报道的 8 处 CLCN1 基因 7、14 号外显子突变位点(包含本例: 序号 4、8), 根据目前现有资料, 对其进行比较(见表 2)。我们发现, 7 号外显子突变患者均为常染色体隐性遗传(AR), 而 14 号外显子突变患者除本例外均表现为常染色体显性遗传(AD)。本例中 14 号外显子突变与 7 号外显子突变形成功能杂合状态, 7 号外显子突变位点的 REVEL 分为 0.623, 接近致病阈值(≥ 0.644), 提示其为“可能致病”, 14 号外显子突变位点无 REVEL 评分, 且家系验证显示母亲为杂合携带者(无临床表现), 故 14 号外显子突变位点对蛋白功能影响较小, 该突变需与另一等位基因突变协同才致病, 从而表现为隐性遗传模式。因此, 单一突变可能不足以致病, 需复合杂合突变的协同效应。这一发现提示, 突变的遗传模式不仅与外显子位置相关, 还取决于突变类型及等位基因的组合效应。

Table 2. Mutation sites and clinical manifestations of exons 7 and 14 of CLCN1 gene reported in China
表 2. 国内报道的 CLCN1 基因 7、14 号外显子突变位点及临床表现

序号	性别	家族史	起病年龄(岁)	外显子	突变位点	遗传模式	临床症状及体征						
							下肢	上肢	面部	肌无力	热身现象	肌肉肥大	肌球征
1	男	-	自幼	7	c.829T>C (p.C277R)	AR	-	+	-	-	+	-	-
2	女	-	8	7	c.782A>G (P.Y261C)	AR	+	+	-	-	+	+	+
3	女	+	4	7	c.782A>G (p.Y261C)	AR	+	+	-	-	+	+	-
4	男	-	10	7	c.793_794delinsCT (p.A265L)	AR	+	+	-	-	+	+	-
5	男	+	2	14	c.1568G>A (p.G523D)	AD	+	+	+	-	+	+	-
6	男	+	8	14	c.1879A>C (p.T627P)	AD	-	+	-	-	+	-	+
7	男	+	8	14	c.1879A>C (p.T627P)	AD	-	+	-	-	+	-	-
8	男	-	10	14	c.1579A>C (p.I527L)	AR	+	+	-	-	+	+	-

注: AR 为常染色体隐性遗传, AD 为常染色体显性遗传, +代表有, -代表无。

目前 MC 尚无根治方法, 传统药物美西律虽可缓解肌强直症状, 但存在心律失常、胃肠道反应等不良反应, 少数患者还可能出现精神系统相关的不良反应, 如失眠、焦虑、紧张等[12]。所以在 2017 年, Andersen 等人[13]通过随机双盲、安慰剂对照、两期交叉实验证实拉莫三嗪能有效地减轻肌强直, 其可以阻断肌肉细胞中表达的 Nav1.4 钠离子通道, 延长通道的不应期, 从而减轻肌强直。随后, Vivekanandam 等人[14]通过随机、双盲、交叉、非劣效性 3 期试验进一步表明, 拉莫三嗪的疗效与美西律相当, 但副作用更少。目前拉莫三嗪在治疗癫痫方面有着长期的记录, 通常副作用轻微, 因此我们最终选用了拉莫三嗪进行治疗。患儿目前口服拉莫三嗪(50 mg bid), 通过后期密切随访, 其肌强直症状明显减轻, 未再出现跟腱部位疼痛, 复查血清肌酸激酶正常, 且服药期间未出现任何药物不良反应, 与上述研究结果一致。该方案为无法耐受美西律的患者提供了新的治疗选择, 但其长期疗效仍需扩大样本量并延长随访时间进一步验证。

4. 结论

本研究报道了 CLCN1 基因新型复合杂合突变(c.1579A>C 和 c.793_794delinsCT)所致的 Becker 型先天性肌强直 1 例, 扩展了 MC 的致病突变谱。拉莫三嗪作为一种安全有效的治疗药物, 可为 MC 的个体

化治疗提供新参考。未来研究应进一步探索基因型-表现型关联的机制,并开发新的治疗方向。同时,该病非常罕见,其症状常伴随患者的一生,并影响他们的生活质量,早期诊断依赖于对该病的了解和认识,希望通过我们的报道,医生可以提高对这类疾病的警惕性,及早对患者作出诊断,必要时通过药物治疗控制症状,以达到改善患儿生活质量的目的。

基金项目

济宁市重点研发计划项目, 2024YXNS035。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Cordenier, A., Flamez, A., de Ravel, T., Gheldof, A., Pannone, L., De Asmundis, C., *et al.* (2022) Case Report: Coexistence of Myotonia Congenita and Brugada Syndrome in One Family. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 1011956. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1011956>
- [2] Meng, Y., Yu, M., Liu, C., Zhang, H., Yang, Y. and Zhang, J. (2022) Sequence CLCN1 and SCN4A Genes in Patients with Nondystrophic Myotonia in Chinese People. *Medicine*, **101**, e29591. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029591>
- [3] Özgün, N. and Taşlıdere, H. (2020) Congenital Myotonia: A Review of Twenty Cases and a New Splice-Site Mutation in the CLCN1 Gene. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **62**, 450-460. <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2020.03.012>
- [4] Altamura, C., Ivanova, E.A., Imbrici, P., Conte, E., Camerino, G.M., Dadali, E.L., *et al.* (2020) Pathomechanisms of a CLCN1 Mutation Found in a Russian Family Suffering from Becker's Myotonia. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 1019. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01019>
- [5] Martos Lirio, M.F., Calvo Medina, R., Ruiz García, C. and Ramos Fernández, J.M. (2023) Congenital Myotonia. Incidence and Presentation of a Series of Cases. *Revista de Neurología*, **76**, Article No. 147. <https://doi.org/10.33588/rn.7604.2021357>
- [6] Nik, A., Ahangari, N., Najarzadeh Torbati, P., Boostani, R. and Ghayoor Karimiani, E. (2022) Chloride Channel Mutations Leading to Congenital Myotonia. *Cureus*, **14**, e32649. <https://doi.org/10.7759/cureus.32649>
- [7] Musa, N.H., Thilakavathy, K., Mohamad, N.A., Kennerson, M.L., Inche Mat, L.N., Loh, W.C., *et al.* (2023) Case Report: Incomplete Penetrance of Autosomal Dominant Myotonia Congenita Caused by a Rare CLCN1 Variant c.1667T>A (p.I556N) in a Malaysian Family. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 972007. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.972007>
- [8] Gilitwala, Z., Satpute, S. and Patil, S. (2023) A Detailed Clinical Approach to Non-Dystrophic Myotonia: A Case Report of Two Brothers with Myotonia Congenita. *Cureus*, **15**, e40869. <https://doi.org/10.7759/cureus.40869>
- [9] Olave-Rodriguez, J.A., Bonilla-Escobar, F.J., Candelo, E. and Rodriguez-Rojas, L.X. (2021) First Two Case Reports of Becker's Type Myotonia Congenita in Colombia: Clinical and Genetic Features. *The Application of Clinical Genetics*, **14**, 473-479. <https://doi.org/10.2147/tacg.s323559>
- [10] Chakravarty, K., Lal, V. and Ray, S. (2021) A Novel Mutation in the CLCN1 Gene Causing Autosomal Recessive Myotonia Congenita in Siblings. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **24**, 605-606. https://doi.org/10.4103/aian.aian_970_20
- [11] Hu, C., Shi, Y., Zhao, L., Zhou, S. and Li, X. (2021) Myotonia Congenita: Clinical Characteristic and Mutation Spectrum of CLCN1 in Chinese Patients. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 759505. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.759505>
- [12] Öz Tunçer, G., Sanrı, A., Aydın, S., Hergüner, Ö.M., Özgün, N., Kömür, M., *et al.* (2023) Clinical and Genetic Spectrum of Myotonia Congenita in Turkish Children. *Journal of Neuromuscular Diseases*, **10**, 915-924. <https://doi.org/10.3233/jnd-230046>
- [13] Andersen, G., Hedermann, G., Witting, N., Duno, M., Andersen, H. and Vissing, J. (2017) The Antimyotonic Effect of Lamotrigine in Non-Dystrophic Myotonias: A Double-Blind Randomized Study. *Brain*, **140**, 2295-2305. <https://doi.org/10.1093/brain/awx192>
- [14] Vivekanandam, V., Skorupinska, I., Jayaseelan, D.L., Matthews, E., Barohn, R.J., McDermott, M.P., *et al.* (2024) Mexiletine versus Lamotrigine in Non-Dystrophic Myotonias: A Randomised, Double-Blind, Head-to-Head, Crossover, Non-Inferiority, Phase 3 Trial. *The Lancet Neurology*, **23**, 1004-1012. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00320-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00320-x)