

La maladie d'Hirayama

Hirayama's disease

F. Wang*, C. Göbels**, M. Tomasella*, D. Dive**, T. Maisonobe***

En 1959, le neurologue japonais K. Hirayama et deux de ses collaborateurs, de l'université de Chiba au Japon, rapportaient les cas de 12 jeunes patients présentant une atrophie musculaire au niveau de l'extrémité distale d'un membre supérieur, qui semblait échapper au cadre nosologique des dégénérescences motoneuronales progressives telles que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou les formes génétiques d'amyotrophies spinales progressives (1). Depuis cette description princeps, K. Hirayama a précisé les données cliniques, radiologiques, physiopathologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette nouvelle entité clinique. Celle-ci porte actuellement son nom, même si lui-même préfère le sigle JMADUE (*Juvenile muscular atrophy of the distal upper extremity*). Si les cas décrits sont majoritairement d'origine asiatique, notamment d'origine japonaise, des cas similaires ont été rapportés en Europe (Allemagne, Grande-Bretagne, Danemark, Pays-Bas, France et Pologne), en Amérique (Canada et États-Unis) et en Australie.

Données cliniques

Âge de début et sexe

La maladie d'Hirayama (MH) est une affection, le plus souvent sporadique, qui touche préférentiellement les hommes (89,2%) âgés de 11 à 25 ans, avec un pic de fréquence entre 15 et 17 ans (2, 3). L'âge de début est un peu plus tardif chez les femmes : 17,6 ans en moyenne pour les hommes versus 19,3 ans en moyenne pour les femmes (2).

Incidence familiale

Quelques cas familiaux de MH sont rapportés dans la littérature, le plus souvent dans une même fratrie (4-7), et chez un père et son fils dans un cas (4).

Plusieurs gènes (SOD1, SMN1, SMN2, GARS et gène du récepteur aux androgènes) ont fait l'objet d'études pour démontrer un lien avec la MH (6-9). Jusque-là, ces travaux n'ont prouvé aucune relation entre ces gènes et la maladie. En revanche, la prépondérance asiatique de la MH pourrait être liée à un facteur génétique (3).

Début insidieux et parésie au froid

La MH s'installe très lentement, de façon insidieuse, le plus souvent sans facteur déclenchant de nature traumatique, toxique ou infectieuse.

Dans notre expérience, les jeunes adultes ont fréquemment une morphologie longiligne, avec un long cou, et pratiquent des sports potentiellement traumatiques pour la région cervicale (sports de combat, football, rugby) [10].

Selon K. Hirayama (3, 4, 11), 97 % des sujets présentent une faiblesse musculaire aggravée par le froid. Souvent, les patients constatent leur faiblesse pour la première fois durant l'hiver. La parésie aggravée par le froid n'est pas pathognomonique de la MH : celle-ci est également observée dans les maladies du motoneurone telles que la SLA (12). Son mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé : certains l'attribuent à un bloc de conduction musculaire (12), d'autres à un dysfonctionnement des canaux ioniques des axones moteurs (13). D'autres troubles vasomoteurs sont fréquemment observés : cyanose, livedo, engelures, hyperhidrose ou anhidrose, syndrome de Claude Bernard-Horner.

Amyotrophie oblique et latéralisation de l'atteinte

L'amyotrophie est confinée à la main et à l'avant-bras, selon les myotomes C7-D1 (figures 1 et 2) [3, 11]. De façon caractéristique, le muscle brachio-

* Service de médecine physique et de l'appareil locomoteur, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique.

** Service de neurologie, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique.

*** Département de neurophysiologie clinique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Mots-clés

Atrophie musculaire juvénile
Maladie d'Hirayama
Myélopathie par flexion cervicale
Amyotrophie oblique
Collier cervical

Points forts⁺⁺

- » Survenue sporadique, presque exclusivement chez l'homme de 15 à 25 ans, souvent longiligne et sportif.
- » Installation insidieuse d'une amyotrophie oblique unilatérale ou asymétrique, souvent associée à une parésie au froid.
- » Trémulations musculaires d'action au niveau des muscles extenseurs du poignet et des doigts.
- » Absence de trouble sensitif et de dysfonctionnement oculaire ou sphinctérien.
- » Aggravation progressive durant 3 à 6 ans, puis stabilisation.
- » Remaniements neurogènes à l'EMG distribués principalement aux myotomes C7, C8 et T1, territoire ulnaire supérieur médian.
- » Conduction nerveuse périphérique normale.
- » Atrophie de la moelle cervicale inférieure, avec déplacement antérieur de celle-ci et du sac dural lors de la flexion de la nuque.

Highlights

- » *It occurs almost exclusively in males of 15-25 years, often slender sportsman, and is not usually hereditary.*
- » *Insidious onset of oblique amyotrophy, unilateral in many cases or asymmetric, often associated with cold paresis.*
- » *Muscular tremor, in extensors of the wrist and the fingers, on moderate extension.*
- » *In general, absence of sensory disturbance, ocular sympathetic dysfunction or urinary disturbance.*
- » *Progressive course and arrest within 3 to 6 years after onset.*
- » *Neurogenic changes in EMG, distributed mainly to C7, C8 and T1 myotomes, ulnar superior median territories.*
- » *Normal motor nerve conduction velocity.*
- » *Localized and asymmetrical atrophy of the spinal cord at the lower cervical levels with forward displacement of the posterior wall of the dural canal in neck flexion.*

Keywords

Juvenile muscular atrophy
Hirayama's disease
Cervical flexion myelopathy
Oblique amyotrophy
Cervical collar therapy

radial, qui dépend davantage du myotome C6, est épargné. De ce fait, l'amyotrophie ne dépasse que rarement la ligne allant du milieu du bord radial de l'avant-bras au tendon inférieur du muscle biceps brachial, donnant l'allure d'une amyotrophie oblique (figure 2).



Figure 1. Atrophie des muscles intrinsèques de la main chez un patient présentant une MH latéralisée à droite. L'atrophie prédomine sur les muscles innervés par le nerf ulnaire.



Figure 2. Atrophie oblique respectant le muscle brachioradial (54).

La faiblesse musculaire intéresse l'ensemble des muscles intrinsèques de la main et les muscles fléchisseurs et extenseurs du poignet et des doigts. À la main, la faiblesse musculaire prédomine dans le territoire du nerf ulnaire. Le territoire du nerf médian est moins déficitaire et atrophique, du moins initialement (figure 1) [14]. À l'avant-bras, la faiblesse prédomine souvent sur les extenseurs des doigts et les fléchisseurs du poignet. Un déficit est parfois observé au niveau du muscle triceps brachial, plus rarement au niveau du muscle biceps brachial et du muscle deltoïde (moins de 10 % des cas). L'atteinte commence habituellement du côté droit, indépendamment de la dominance manuelle. Selon une récente enquête nationale japonaise (2), le début est le plus souvent unilatéral (72 %), rarement bilatéral asymétrique (25 %), et exceptionnellement bilatéral symétrique (3 %). Une bilatéralisation secondaire de l'atteinte est possible (14).

Trémulations musculaires d'action

Alors que les fasciculations sont rares au repos, l'extension des doigts est souvent responsable de contractions musculaires involontaires, décrites comme des polyminimyoclonus d'action, au niveau de la région latérodorsale de l'avant-bras. Cette activité musculaire anormale s'accompagne d'un tremblement fin, irrégulier, rapide et dissocié des doigts (3).

Signes et symptômes négatifs

Classiquement, sur le plan de la sensibilité, il n'y a ni troubles subjectifs, ni déficit objectif. Une légère hypoesthésie est rarement retrouvée au niveau du dos de la main (3). Les réflexes ostéotendineux des membres supérieurs sont normaux ou diminués (2). Parfois, les réflexes achilléens et rotuliens sont anormalement vifs. En dehors de cette vivacité occasionnelle des réflexes ostéotendineux des membres inférieurs et d'un exceptionnel signe de Babinski, il n'y a pas de syndrome pyramidal (2). Il n'y a pas davantage d'atteinte des nerfs crâniens, ni de trouble urinaire (3).

Évolution temporelle

La progression de la MH cesse dans la majorité des cas avant l'âge de 25 ans. L'évolution est inférieure à 3 ans dans 70 % des cas et à 6 ans dans 91 % des cas (2).

Explorations complémentaires

Neurophysiologie

L'électroneuromyographie (ENMG) constitue le temps essentiel de l'exploration complémentaire. En effet, c'est l'ENMG, en localisant l'atteinte au segment cervical dans un territoire métamérique C7-D1, unilatéral ou bilatéral asymétrique, qui conditionnera le reste de la mise au point.

L'absence d'anomalie significative à l'étude de la conduction sensitive, en particulier dans les régions amyotrophiées, permet d'éliminer une neuropathie par enclavement telle qu'une neuropathie du nerf médian au poignet, une neuropathie ulnaire au coude ou un syndrome du défilé thoracique (*thoracic outlet syndrome* [TOS]), pour autant que la conduction du nerf brachial cutané interne (BCI) soit étudiée. La normalité de la neurographie sensitive est également un argument contre une polyneuropathie, une mononeuropathie multiple ou une maladie de Kennedy (amyotrophie bulbo-spinale liée à l'X).

La réduction de l'amplitude des réponses motrices est proportionnelle à l'atrophie musculaire ; elle est davantage marquée pour le muscle interosseux I et pour le muscle abducteur du petit orteil que pour le muscle court abducteur du pouce (14). Remarquons que c'est l'inverse dans les atteintes du tronc primaire inférieur (TPI) du plexus brachial telles que le TOS.

La conduction motrice est normale ou légèrement ralentie, en rapport avec la perte des axones moteurs à conduction rapide. Les critères de démyélinisation ne sont pas réunis et il n'y a ni bloc de conduction, ni dispersion temporelle, ce qui rend caduque les hypothèses de polyradiculonévrite chronique (PRNC), de neuropathie motrice multiple (NMM) à blocs de conduction persistants, ou de polyneuropathie démyélinisante héréditaire.

Les tracés de détection musculaire montrent l'origine neurogène chronique de l'affection. Les remaniements neurogènes chroniques prédominent au niveau des territoires amyotrophiés (muscle interosseux I, muscle abducteur du petit orteil, muscle court abducteur du pouce, muscle

extenseur commun des doigts, muscle fléchisseur radial du carpe et muscle fléchisseur ulnaire du carpe). Une atteinte infraclinique est également souvent retrouvée, à un degré moindre, dans le bras homolatéral (muscle brachioradial, muscle biceps brachial, muscle deltoïde et, surtout, muscle triceps brachial) et, dans plus de 70 % des cas, au niveau du membre supérieur cliniquement indemne des formes unilatérales (2).

Classiquement, l'exploration ENMG des membres inférieurs reste dans les limites de la normale.

Lors de la stimulation des nerfs médian et ulnaire, les potentiels évoqués somesthésiques (PES) sont normaux en latences (N9, N13, P14 et N20). Une réduction relative d'amplitude des pics N9, P9 et N13 est décrite (15).

L'étude dynamique des PES révèle que la flexion antérieure du rachis cervical est sans effet sur la latence du pic N13 (16). Mais l'amplitude de ce pic diminuerait selon D. Restuccia et al. (17), et resterait inchangée selon U.K. Misra et al. (16).

Tout comme les PES, les potentiels évoqués moteurs (PEM), par stimulation magnétique corticale et cervicale, sont le plus souvent normaux en latences, en amplitudes et en seuils corticaux (18). Exceptionnellement, le temps de conduction moteur central entre le cortex et l'émergence des racines C8-T1 est discrètement allongé (18, 19).

Neuroradiologie

Vingt-cinq ans après la description initiale de K. Hirayama, K. Matsumura et al. (20), en combinant la myélographie au CT-scan, montrent les premières images d'atrophie de la moelle cervicale inférieure, tandis que E. Mukai et al. (21) décrivent, grâce à la myélographie dynamique, le déplacement antérieur du sac dural et de la moelle avec aplatissement de celle-ci contre les corps vertébraux cervicaux (*figure 3, p. 250*). Ces données seront ensuite confirmées par les études en résonance magnétique nucléaire (RMN), qui reste actuellement l'examen de choix (*figure 4, p. 250*) [22-24].

Le *tableau (p. 250)* résume les principales anomalies de l'exploration neuroradiologique selon la récente enquête nationale japonaise (2). Il n'y a pas de signal intramédullaire. L'atrophie médullaire cervicale et l'aplatissement antéropostérieur de la moelle, renforcé par la flexion de la nuque, n'apparaissent qu'après un délai d'évolution d'environ 18 mois (25) et prédominent souvent du côté du membre le plus atteint (24). Le déplacement antérieur de la moelle

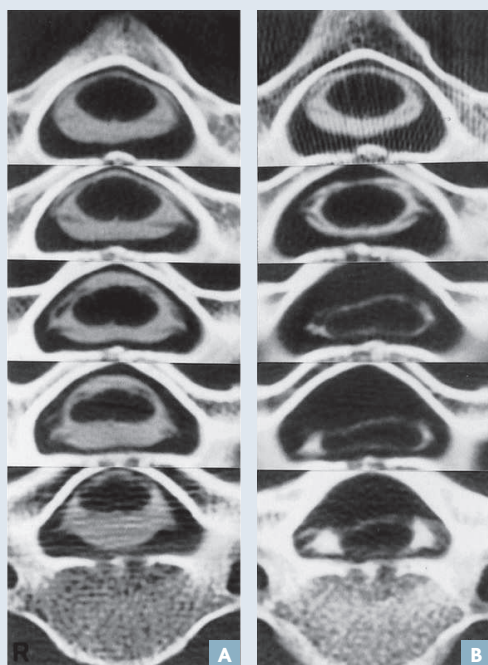


Figure 3. CT-scan avec myélographie (patient souffrant d'une MH). De haut en bas, coupes transversales des niveaux vertébraux de C3 à C7.
A. Position neutre : aplatissement antéropostérieur modéré de la moelle cervicale en C6.
B. Flexion cervicale complète : la moelle et le sac dural sont déplacés vers l'avant et nettement aplatis de C5 à C7 (24).

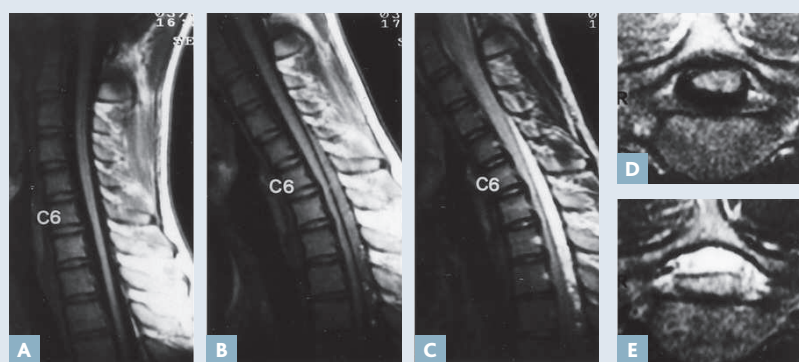


Figure 4. Résonance magnétique nucléaire (patient souffrant d'une MH).
A et D. Position neutre : aspect normal sur la coupe sagittale (A) et atrophie latéralisée à droite de la moelle, sans signal anormal intramédullaire, sur la coupe transversale (D).
B, C et E. Flexion cervicale complète : la moelle est déplacée vers l'avant et aplatie de C5 à T1 ; on observe une augmentation de l'espace épidual postérieur avec hypersignal en T1 (B) et T2 (C et E) [24].

cervicale et du sac dural, lors de la flexion de la nuque, est souvent le plus manifeste au niveau du corps vertébral de C6. L'espace épidual postérieur, anormalement large lors de la flexion cervicale, est le siège, à la RMN, d'une hyperintensité T1 (avec gadolinium) et T2.

Les anomalies neuroradiologiques dynamiques tendent à disparaître avec le temps et ne sont habituellement plus retrouvées 10 ans après le début de la maladie (24). Seuls persistent alors l'atrophie médullaire et un éventuel aplatissement asymétrique de la moelle cervicale en position neutre du rachis cervical.

Ponction lombaire

Le liquide céphalorachidien (LCR) est normal ou révèle une légère hyperprotéinorachie. L'épreuve de Queckenstedt est normale, sauf après hyperflexion de la nuque qui entraîne un retard d'élévation de pression (26).

Diagnostic différentiel

Les données cliniques et électrophysiologiques orientent rapidement le diagnostic vers une atteinte proximale du système nerveux périphérique, polyradiculopathie axonale chronique ou neuropathie motrice, ou neuropathie motrice pure (27).

Anomalies à la neurographie sensitive

Le bilan ENMG ne doit pas manquer d'exclure un TOS par l'étude du BCI (28). En effet, dans son authentique forme neurologique avec amyotrophie distale, le TOS s'accompagne toujours d'une réduction d'amplitude ou d'une absence du potentiel sensitif du BCI et, souvent, du nerf ulnaire. Une atteinte

Tableau. Anomalies de l'exploration neuroradiologique (2).

	Myélographie (185 cas)	CT-scan après myélographie (171 cas)	RMN (coupe sagittale) (229 cas)	RMN (coupe transversale) (229 cas)
Moelle atrophique	65 %	83 %	65 %	75 %
Aplatissement de la moelle*	72 %	86 %	76 %	77 %
Déplacement antérieur de la moelle cervicale**	86 %	88 %	81 %	81 %
Déplacement antérieur du sac dural**	74 %	75 %	68 %	69 %
Augmentation de l'espace épidual postérieur**			73 %	

* Plus marqué lors de la flexion de la nuque.
 ** Lors de la flexion de la nuque.



▶▶▶ motrice, plus marquée sur les muscles thénariens que sur les muscles hypothénariens, s'ajoute aux anomalies sensitives. L'atteinte chronique du TPI peut résulter d'autres étiologies, notamment d'un périmyosium du plexus brachial inférieur (29).

Anomalies à l'imagerie

Dans le cadre d'un TOS, la radiographie standard du rachis cervical peut révéler l'existence d'une côte cervicale ou d'une apophysomégalie C7. La RMN du plexus brachial permet d'exclure d'autres causes d'atteinte du TPI ou du tronc secondaire antéro-interne telles qu'un périmyosium (29) ou toute autre tumeur bénigne du plexus brachial. La myélopathie cervicarthrosique, peu probable compte tenu de l'âge des patients, sera éliminée par l'imagerie cervicale. Celle-ci permettra également d'exclure une médullopathie cervicale tumorale ou une fente syringomyélique.

Absence d'anomalies à la neurographie sensitive et à l'imagerie

Une forme juvénile de SLA doit être discutée. Dans cette éventualité, les éléments suivants sont à rechercher :

- ▶ fasciculations au repos (notamment au niveau du tronc et des membres inférieurs) ;
- ▶ signes bulbaires ou pseudobulbaires ;
- ▶ déficit moteur et amyotrophie, en dehors des myotomes C7-D1 ;
- ▶ atteinte motrice centrale (documentée par les PEM) ;
- ▶ évolution subaiguë et progressive sur plus de 3 ans.

Le début insidieux et l'absence de syndrome infectieux fébrile, à l'installation du déficit moteur, chez un éventuel patient non vacciné, plaident contre une poliomyélite antérieure aiguë. L'absence de bloc de conduction moteur et de signe évocateur d'une démyélinisation ne doit pas faire exclure définitivement le diagnostic de NMM ou de PRNC. Les blocs de conduction peuvent être soit trop proximaux, soit trop distaux et échapper aux techniques électrophysiologiques classiques. Dans ce contexte, rappelons l'intérêt de la technique de triple stimulation proposée par M.R. Magistris et al. (30). Des blocs de conduction initiaux peuvent céder la place à une dégénérescence wallérienne. Enfin, la neuropathie motrice peut être d'emblée axonale. Aussi, en

présence d'atypies cliniques, paracliniques ou évolutives, la mise au point doit être complétée pour la MH par un bilan immunologique et hématologique, une ponction lombaire et un PET-scan.

Formes frontières avec la MH

Les formes rares d'amyotrophie spinale distale des membres supérieurs (neuronopathie motrice héréditaire distale de type V ou anciennement de type O'Sullivan-McLeod) [31] présentent des traits phénotypiques très proches de ceux de la MH. Ces formes sont parfois très asymétriques au début et se bilatéralisent ensuite. Certains cas se présentent de façon sporadique. L'évolution est lentement progressive et non biphasique, comme dans la MH. Deux gènes sont actuellement identifiés : GARS et BSCL2.

Il existe également des tableaux cliniques proches de la MH, mais d'installation moins insidieuse et d'évolution plus aiguë, correspondant à une souffrance ischémique des cornes antérieures, parfois visible sous la forme d'un hypersignal T2 à la RMN (traits blancs en "yeux de serpent" sur les coupes transversales) [32]. La localisation et l'extension de l'atteinte ischémique médullaire varient selon les cas. La confusion avec la MH est possible lorsque l'ischémie se limite aux territoires antérieurs des niveaux C7-D1.

Physiopathologie

Atteinte dégénérative ou atteinte microtraumatique ?

La physiopathologie de la MH reste inconnue. Deux théories sont principalement discutées : certains auteurs évoquent une dégénérescence motoneuronale chronique progressive (7, 33) ; d'autres, dont K. Hirayama (3, 24), penchent pour une myélopathie ischémique microtraumatique provoquée par la flexion cervicale. L'évolution biphasique – progression/stabilisation –, très caractéristique de la MH, s'accorde mal avec une dégénérescence motoneuronale, même très lentement progressive. À l'inverse, une ischémie dans le territoire de l'artère spinale antérieure ne devrait pas être limitée aux cornes antérieures de la moelle.

Les données de l'imagerie, notamment celle de la RMN dynamique lors de la flexion cervicale, en montrant le déplacement antérieur du sac dural et

de la moelle cervicale qui semble avoir un impact sur les corps vertébraux, supportent l'hypothèse d'une myélopathie microtraumatique (21-24). Cependant, l'ischémie médullaire chronique pourrait résulter non pas de la compression directe de l'artère spinale antérieure, mais de l'augmentation de la pression intramédullaire, entraînant un trouble de la micro-circulation locale. Ce trouble pourrait expliquer que l'atteinte se limite aux cornes antérieures, en raison d'une plus grande vulnérabilité à l'ischémie (34).

L'augmentation de la cavité épidurale postérieure, durant la flexion, et son signal hyperintense à la RMN suggèrent un engorgement du plexus veineux épidural postérieur. La stagnation veineuse qui en résulterait pourrait également jouer un rôle dans l'ischémie chronique (23).

La croissance inégale, à l'adolescence, entre la colonne vertébrale et son contenu, en particulier le sac dural, serait le *primum movens* de cette myélopathie de flexion (21). En position neutre, le sac dural serait anormalement tendu. Lors de la flexion, la paroi postérieure du sac dural, ne pouvant plus compenser l'élongation induite par le mouvement, provoquerait son déplacement antérieur, entraînant avec lui la moelle cervicale. La nette prépondérance masculine dans la MH pourrait résulter d'une vitesse de croissance maximale plus rapide chez les garçons (10 cm par an en moyenne) que chez les filles (8 cm par an en moyenne) [35].

Des données neuropathologiques sont disponibles depuis l'autopsie d'un patient atteint d'une MH latéralisée à gauche, et décédé d'un cancer du poumon (36). Des anomalies apparaissent uniquement au niveau des cornes antérieures, prédominant en C7 et C8 à gauche, et associant une perte de grands et petits neurones, une gliose modérée et une nécrose centrale. Selon les auteurs, ces anomalies traduisent davantage une ischémie qu'une dégénérescence motoneuronale progressive. Une interprétation qui n'est pas partagée par tous, en particulier par ceux qui défendent l'hypothèse dégénérative (7, 33).

Plusieurs facteurs favorisant de la MH sont rapportés, dont une augmentation de l'amplitude du mouvement de flexion cervicale (37), un défaut des ligaments épiduraux postérieurs cervicaux (38), une perte d'extensibilité du sac dural postérieur (39) pouvant résulter d'une réduction de la densité en fibres élastiques (40), et un terrain atopique avec augmentation du taux des IgE plasmatiques (41). Le rôle des IgE plasmatiques serait lié à l'activation des éosinophiles, qui, via la sécrétion de métalloprotéases, pourraient induire une atteinte du collagène

ou des tissus de soutien du sac dural, favorisant ainsi son déplacement antérieur lors de la flexion du cou (42). Cependant, cette relation entre MH et taux plasmatique d'IgE vient d'être infirmée par une étude récente portant sur 123 patients et 82 sujets témoins (43).

Maladie ou syndrome ?

Avant de retenir la dénomination MH ou le sigle JMADUE, diverses appellations ont été proposées : amyotrophie monomélitique, a(myo)trophie focale bénigne, téphromalacie antérieure, maladie de Sobue, ou encore atrophie musculaire segmentaire juvénile. Malgré un mode évolutif progressif et non biphasique, certains auteurs voudraient faire de l'amyotrophie spinale progressive de type O'Sullivan-McLeod (31) une forme de MH. Cette variété d'appellations traduit l'incertitude quant au mécanisme physiopathologique exact et suggère qu'un même tableau clinique peut résulter d'étiologies distinctes.

Des phénotypes identiques ou très proches de la MH sont rapportés dans d'authentiques cas de myélopathie cervicale compressive avec ou sans cavité centromédullaire (44), dans des formes partielles de syndrome de l'artère spinale antérieure (45), ainsi que dans des neuropathies motrices dysimmunes avec ou sans bloc de conduction persistant (46). La MH a également été décrite en association avec un syndrome CHARGE (47) et une parasomnie consistant en un mouvement anormal rythmique nocturne, comprenant notamment de violentes flexions cervicales (48). Ces différentes descriptions, d'étiologies distinctes, sont probablement à rattacher à un syndrome plutôt qu'à une MH.

Traitement

Sur le fondement de la théorie microtraumatique avec myélopathie induite par les flexions cervicales répétées, plusieurs traitements sont proposés pour limiter l'atteinte neurologique durant la phase évolutive de la MH.

Le port d'un collier cervical, visant à réduire l'amplitude du mouvement de flexion, est l'attitude thérapeutique conservatrice la plus largement admise au Japon (2).

Sur le plan chirurgical, il existe plusieurs approches : plastie de la dure-mère, décompression antérieure, laminectomie, vertébroctomie, fusion vertébrale postérieure ou fusion vertébrale antérieure (49-52).

Références bibliographiques (suite de la p. 254)

16. Misra UK, Kalita J, Mishra VN et al. Effect of neck flexion on F wave, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in Hirayama disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(5):695-98.
17. Restuccia D, Rubino M, Valeriani M et al. Cervical cord dysfunction during neck flexion in Hirayama's disease. *Neurology* 2003;60(12):1980-3.
18. Khandelwal D, Bhatia M, Singh S et al. Threshold intensity and central motor conduction time in patients with monomelic amyotrophy: a transcranial magnetic stimulation evaluation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44(6):357-60.
19. Misra UK, Kalita J. Central motor conduction in Hirayama disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97(2):73-6.
20. Matsumura K, Inoue K, Yagishita A. Metrizamide CT myelography of Hirayama's disease with localized atrophy of the lower cervical spinal cord. *Clin Neurol* 1984;24(8):848-52.
21. Mukai E, Sobue I, Muto T et al. Abnormal radiological findings on juvenile-type distal and segmental muscular atrophy of the upper extremities. *Clin Neurol* 1985;25(5):620-6.
22. Biondi A, Dormont D, Weitznerb I et al. MR imaging of the cervical cord in juvenile amyotrophy of distal upper extremity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10(2):263-8.
23. Chen CJ, Chen CM, Wu CL. Hirayama disease: MR diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(2):365-8.
24. Hirayama K, Tokumaru Y. Cervical dural sac and spinal cord in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity. *Neurology* 2000;54(10):1922-26.
25. Fu Y, Pei X, Zhang J et al. Morphological changes of the lower cervical spinal cord under neutral and fully flexed position by MRI in Chinese patients with Hirayama's disease. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9(3):156-62.
26. Hirayama K. Non-progressive juvenile spinal muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama's disease). In: de Jong JM (eds). *Handbook of clinical neurology*, vol 15. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1991:107-20.
27. Bouche P, Le Forestier N, Maisonobe T et al. Electrophysiological diagnosis of motor neuron disease and pure motor neuropathy. *J Neurol* 1999;246(7):520-5.
28. Le Forestier N, Moulouquet A, Maisonobe T et al. True neurogenic thoracic outlet syndrome: electrophysiological diagnosis in six cases. *Muscle Nerve* 1998;21(9):1129-34.
29. Mauermann ML, Amrami KK, Kuntz NL et al. Longitudinal study of intraneural perineurioma: a benign, focal hypertrophic neuropathy of youth. *Brain* 2009;132:2265-76.
30. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A et al. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain* 1999;122:265-79.
31. O'Sullivan DJ, McLeod JG. Distal chronic spinal muscular atrophy involving the hands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41(7):653-8.
32. Pradhan S. Bilaterally symmetric form of Hirayama disease. *Neurology* 2009;72(24):2083-9.
33. Schröder R, Keller E, Flacke S et al. MRI findings in Hirayama's disease: flexion-induced cervical myelopathy or intrinsic motor neuron disease? *J Neurol* 1999;246(11):1069-74.
34. Hirayama K. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity (Hirayama disease): half-century progress and establishment since its discovery. *Brain Nerve* 2008;60(1):17-29.
35. Suwa S, Tachibana K, Maesaka H et al. Longitudinal standards for height and height velocity for Japanese children from birth to maturity. *Clin Pediatr Endocrinol* 1992;1:5-13.
36. Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K et al. Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(3):285-90.
37. Xu X, Han H, Gao H et al. The increased range of cervical flexed motion detected by radiographs in Hirayama disease. *Eur J Radiol* 2011;78(1):82-6.
38. Shinomiya K, Dawson J, Spengler D et al. An analysis of the posterior epidural ligament role on the cervical spinal cord. *Spine* 1996;21(18):2081-8.
39. Tokumaru Y, Hirayama K. Pathomechanism of juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity (Hirayama's disease): extensibility and asymmetry of the cervical posterior dural wall. *Clin Neurol* 1994;34(10):996-1002.
40. Yoshiyama Y, Tokumaru Y, Arai K. Flexion-induced cervical myelopathy associated with fewer elastic fibers and thickening in the posterior dura mater. *J Neurol* 2010;257(1):149-51.
41. Kira J, Ochi H. Juvenile muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama disease) associated with atopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(6):798-801.
42. Ito S, Kuwabara S, Fukutake T et al. HyperIgEaemia in patients with juvenile muscular atrophy of the distal upper extremity (Hirayama disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(1):132-4.
43. Fu Y, Sun QL, Han HB et al. Study of association between hyperIgEaemia and Hirayama disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90(37):2629-32.
44. Cerami C, Valentino F, Piccoli F et al. A cervical myelopathy with a Hirayama disease-like phenotype. *Neurol Sci* 2008;29(6):451-4.
45. Marie P, Foix C. L'atrophie isolée non progressive des muscles de la main : téphromalacie antérieure. *Iconographie Salpêtrière* 1912;25:353-63, 427-53.
46. Billé-Turc F, Billé J, Azulay JP et al. La maladie d'Hirayama : maladie ou syndrome ? *Rev Neurol* 1996;152:20-6.
47. Yagihashi T, Hatori K, Ishii K et al. Juvenile muscular atrophy of a unilateral upper extremity (Hirayama disease) in a patient with CHARGE syndrome. *Mol Syndromol* 2010;1(2):91-4.
48. Jeannot PY, Kuntzer T, Deonna T et al. Hirayama disease associated with a severe rhythmic movement disorder involving neck flexions. *Neurology* 2005;64(8):1478-9.
49. Kohno M, Takahashi H, Ide K et al. Surgical treatment for patients with cervical flexion myelopathy. *J Neurosurg* 1999;91(Suppl.1):33-42.
50. Watanabe K, Hasegawa K, Hirano T et al. Anterior spinal decompression and fusion for cervical flexion myelopathy in young patients. *J Neurosurg Spine* 2005;3(2):86-91.
51. Kato Y, Imajo Y, Kanchiku T et al. Dynamic electrophysiological examination of cervical flexion myelopathy. *J Neurosurg Spine* 2008;9(2):180-5.
52. Lin MS, Kung WM, Chiu WT et al. Hirayama disease. *J Neurosurg Spine* 2010;12(6):629-34.
53. Sakai K, Ono K, Okamoto Y et al. Cervical flexion myelopathy in a patient showing apparent long tract signs: a severe form of Hirayama disease. *Joint Bone Spine* 2011;78(3):316-8.
54. Patel DR, Knepper L, Jones HR. Late-onset monomelic amyotrophy in a caucasian woman. *Muscle Nerve* 2008;37(1):115-9.