

Alternující hemiplegie dětského věku

doc. MUDr. Iva Příhodová, Ph.D., prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Alternující hemiplegie dětského věku (AHC) je vzácné, geneticky podmíněné neurologické onemocnění, které začíná v kojeneckém věku a je provázeno pestrými neurologickými symptomy. Prvními projevy jsou paroxysmální oční příznaky a tonické nebo dystonické ataky. Posléze se objevují přechodné hemiparézy či hemiplegie, střídající strany, a kvadruplegie, které jsou pro onemocnění charakteristické, stejně jako jejich vymizení během spánku. Dochází k opoždění psychomotorického a mentálního vývoje, přidružují se extrapyramidové, mozečkové příznaky a u poloviny pacientů epileptické záchvaty. Příčinou onemocnění je u většiny pacientů mutace *ATP1A3* genu. V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit cévní, metabolická a mitochondriální onemocnění. Kauzální léčba není známa, k profylaktické léčbě se používá flunarizin.

Klíčová slova: alternující hemiplegie dětského věku, *ATP1A3* gen, kvadruplegie, choreoatetóza, dystonie, flunarizin.

Alternating hemiplegia of childhood

Alternating hemiplegia of childhood (AHC) is a rare genetically transmitted neurological disorder that begins in infancy and presents with a wide range of neurologic symptoms. First manifestations are usually paroxysmal ocular signs and tonic/dystonic attacks. Latter, episodes of transient hemiparesis/hemiplegia on either side of body and quadriplegia develop which are typical for the disorder as well as a relief of symptoms with sleep. Delay in psychomotor development and intellectual disability are apparent and accompanied with extrapyramidal and cerebellar signs. In a half of patients seizures are present. AHC is connected with mutations in the *ATP1A3* gene in the majority of cases. Differential diagnosis includes vascular, metabolic and mitochondrial disorders. Causal therapy is not available, flunarizine is used for prophylactic treatment.

Key words: alternating hemiplegia of childhood, *ATP1A3* gene, quadriplegia, choreoathetosis, dystonia, flunarizine.

Úvod

Alternující hemiplegie dětského věku (AHC) byla poprvé popsána v roce 1971 u 8 pacientů (Verret et Steele, 1971). Jedná se o vzácné onemocnění s charakteristickými klinickými příznaky, které se vyvíjejí v závislosti na věku a způsobují různě závažné hybné a intelektové postižení. K popisu příznaků AHC a výzkumu této choroby přispěli také čeští neurologové (Dittrich et al., 1979; Nevšímalová et al., 2005). Velkým pokrokem bylo zjištění příčiny na genetické úrovni (Swoboda et al., 2004; Bassi et al., 2004; Rosewich et al., 2012; Heizen et al., 2012). Kauzální léčba není zatím známa.

Výskyt

Výskyt se udává 1 na 1 000 000 dětí (Mikati et al., 2021) a roční incidence menší než 1/100 000 novorozenců (Samanta, 2019). Předpokládá se, že onemocnění je častější, avšak není dostatečně diagnostikováno, což může být ovlivněno také variabilitou klinických příznaků (Neville et Ninan, 2007; Mikati et al., 2021). Onemocnění tak může být mylně zařazeno pod diagnózu dětské mozkové obrny nebo epilepsie (Mikati et al., 2000).

Etiologie

Jako genetický podklad AHC byla nejdříve popsána mutace v *ATP1A2* genu

(Swoboda et al., 2004; Bassi et al., 2004), která však podmiňuje pouze menší procento případů. Později byla zjištěna mutace genu *ATP1A3* lokalizovaného na chromozomu 19q13 (Rosewich et al., 2012; Heizen et al., 2012), která se vyskytuje u většiny pacientů (75–85 %) (Panagiotakaki et al., 2015). Vzniká typicky de novo, pouze ojediněle byly popsány rodiny s dominantním typem dědičnosti (Capuano et al., 2020). Převládají tři typy mutací v genu *ATP1A3* (p. Asp801Asn, p. Glu815Lys, p. Gly947Arg), které mají rozličný fenotyp stran výskytu symptomů, jejich tíže a prognózy onemocnění. S nejtěžším fenotypem je spojena mutace p. Glu815Lys. Pacienti s mutací



doc. MUDr. Iva Příhodová, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

iva.prihodova@lf1.cuni.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):258-262

Článek přijat redakcí: 4. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 17. 2. 2023

p. Gly947Arg mají nejlepší prognózu – příznaky začínají později a intelektové postižení je mírné (Sasaki et al., 2014; Cordani et al., 2021). Gen *ATP1A3* kóduje $\alpha 3$ podjednotku Na^+/K^+ -ATPázy, která je specifická pro nervový systém a vyskytuje se zejména v bazálních gangliích, hippokampu a mozečku. Porucha Na^+/K^+ -ATPázy vede ke zvýšené neuronální excitabilitě, narušení GABA-ergní inhibice a dysfunkci neuronálních okruhů (Helseth et al., 2018). Vzhledem k významu Na^+/K^+ -ATPázy v udržování membránového potenciálu řadí někteří autoři AHC do skupiny onemocnění označovaných jako „kanálopatie“. Jakým způsobem přesně dochází k postižení nervového systému, není jasné.

Studie na podkladě PET zaznamenaly u pacientů s AHC různé odchylky – snížený metabolismus glukózy během ataky nad postiženými hemisférami včetně bazálních ganglií, thalamu a obou mozečkových hemisfér (Nevšimalová et al., 2005) a hypometabolismus glukózy interiktálně ve frontálních lalocích a putamen (Sasaki et al., 2009). Na základě elektrofyziologické studie bylo vysloveno také podezření na kmenovou dysfunkci během ataky (Rinalduzzi et al., 2006). Vzhledem k vlivu spánku na příznaky onemocnění (viz níže) byly zkoumány jeho možné odchylky. Nebyly zaznamenány změny v zastoupení spánkových stadií, ale byla zjištěna častější probouzení a výskyt komorbidních poruch spánku (spánková apnoe a insomnie) (Kansagra et al., 2019; Poole et al., 2022).

Mutace *ATP1A3* genu byla ještě před objevením souvislosti s AHC identifikována jako příčina dystonie/parkinsonismu s rychlým nástupem (DYT12), vzácného dominantně dědičného onemocnění (de Carvalho et al., 2004). V současné době bylo popsáno několik onemocnění vyskytujících se v důsledku postižení *ATP1A3* genu, takže se hovoří o skupině neurologických onemocnění spojených s *ATP1A3* genem. Mezi tato onemocnění patří cerebellární ataxie, areflexie, pes cavus, optická atrofie a senzorická ztráta sluchu (CAPOS), časná infantilní epilepsie s encefalopatií (EIEE), rekurentní encefalopatie s cerebellární ataxií (RECA), dětská ataxie s rychlým nástupem (CROA) a další (Pavone et al., 2022).

U pacientů s AHC byly zjištěny také mutace *SLC2A1*, *CACNA1A* a dalších genů. Mutace

Ob. 1., Obr. 2. Ataka pravostranné hemiplegie u batolete s AHC (kazuistika 1)



v genu *CACNA1A* jsou podobné jako mutace *ATP1A2* popsány v souvislosti s familiární hemiplegickou migrénou (FHM) – mutace *CACNA1A* se nacházejí u FHM 1. typu a mutace *ATP1A2* u FHM 2. typu. Mutace v genu pro *SLC2A1* jsou příčinou syndromu deficience glukózového transportéru typu 1 (GLUT-1) (Rotstein et al., 2009; Pavone et al., 2022).

Klinické příznaky

Diagnostická kritéria onemocnění označovaná jako Aicardiho kritéria byla definována poprvé v roce 1993 (Bourgeois et al., 1993). Jejich poslední revize zohledňující nové poznatky, především výsledky genetického vyšetření, proběhla v roce 2021 (Mikati et al., 2021). Vzhledem k tomu, že původní kritéria jsou pro klinickou praxi jednodušší, uvádíme oboje (Tab. 1, 2).

Onemocnění začíná do 18. měsíce věku. Prvními, obtížně zařaditelnými příznaky, které se obvykle objevují mezi 3. až 6. měsícem, jsou záchvatovité oční symptomy, tonické a dystonické ataky. Vyskytují se u většiny pacientů (Sweeney et al., 2009; Panagiotakaki et al., 2015). Oční projevy zahrnují nystagmus, často unilaterální, strabismus, poruchy konjugovaného pohledu, okulární bobbing nebo flutter. Dystonie a tonické záchvaty se projevují nejčastěji na horní končetině, ale mohou být na polovině tě-

Tab. 1. Aicardiho kritéria pro diagnostiku AHC (Bourgeois et al., 1993)

Začátek symptomů před 18. měsícem
Opakované epizody hemiplegie, střídající strany
Epizody bilaterální hemiplegie nebo kvadruplegie, která se objevuje jako generalizace hemiplegické epizody nebo je oboustranná od počátku
Ústup potíží během spánku a jejich návrat do 10–20 minut po probuzení
Další paroxysmální projevy: tonické a dystonické epizody, abnormní oční pohyby (nystagmus, strabismus), dyspnoe nebo jiné autonomní příznaky vyskytující se v souvislosti s hemiplegií nebo samostatně
Přítomnost vývojového opoždění, přítomnost neurologických příznaků jako choreoatetóza, dystonie nebo ataxie, mentální postižení

Tab. 2. Diagnostická kritéria AHC – poslední revize (Mikati et al., 2021)

1. Základní kritéria
1. Paroxysmální výskyt hemiplegie, která se vyskytuje střídavě na obou stranách a/nebo kvadruplegie
2. Abnormální psychomotorický vývoj
2. Velká kritéria
1. Začátek před 18. měsícem
2. Epizody dystonie
3. Různé typy abnormních epizod, které se objevují nezávisle nebo současně, kdy se příznaky v průběhu jedné epizody různě mění a vyvíjejí
4. Paroxysmální epizody abnormních očních pohybů, jako je nystagmus, zejména monokulární nystagmus
5. <i>ATP1A3</i> mutace
6. Plegie se zlepšuje v závislosti na spánku
3. Malá kritéria
1. Epileptické záchvaty – samostatně nebo v kombinaci s jinými paroxysmálními příznaky
2. Epizody alterovaného vědomí neepileptického původu samostatně nebo v kombinaci s ostatními paroxysmálními příznaky
3. Hybné odchylky – změny svalového napětí (zvláště hypotonie nebo dystonie, které se mohou vyskytovat společně), ataxie, choreoatetóza nebo poruchy orofaciální motoriky
4. Epizody autonomní dysfunkce
Pacienti splňují diagnózu, pokud mají k oběma základním kritériím 3 velká kritéria nebo 2 velká a 3 malá kritéria.

la nebo generalizované. U některých pacientů je přítomna autonomní symptomatika – dyspnoe, změny kožního prokrvení – zrudnutí nebo bledost, jednostranná nebo oboustranná mydriáza. Pro tyto nejasné stavy je dítě obvykle podrobně vyšetřováno (viz diagnostika).

Později (mezi 6.–18. měsícem) navazují typické příznaky ve formě atak hemiparézy nebo hemiplegie, střídající strany, a kvadruplegie,

Obr. 3. Batole s AHC – ataxie, neschopnost samostatného stoje (kazuistika 1)



Obr. 4. Dystonie na dolních končetinách u 17letého pacienta s AHC (kazuistika 2)



Tab. 3. Tři fáze klinické progresse (Mikati et al., 2000)

Fáze 1 – kojenecký věk: unilaterální nystagmus, deviace očí, deviace hlavy, dystonické ataky, bilaterální/jednostranná hypotonie, opoždění psychomotorického vývoje
Fáze 2 – 1 rok až 5 let: hemiplegické/kvadruplegické ataky, paroxysmální dystonie/tonické ataky, autonomní příznaky, začíná interiktální nále: chorea, atetóza, kognitivní deficit
Fáze 3 – nad 5 let: přítomný přetrvávající neurologický nále: a kognitivní deficit; dystonické a hemiplegické ataky se stávají méně častými a těžkými

Tab. 4. Diferenciální diagnostika AHC

Cévní onemocnění (Moyamoya angiopatie, arteriovenózní malformace)
Autoimunitní onemocnění (vaskulitidy, antifosfolipidový syndrom)
Kraniocerebrální trauma
Hyperkoagulační stavy
Dědičné poruchy metabolismu – např. organické acidurie (glutarová), poruchy cyklu močoviny, homocystinurie, deficit glukózového transportéru 1 (GLUT-1), deficit dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin (AADC)
Mitochondriální onemocnění – mitochondriální encefalomyopatie, laktátová acidóza a ikty podobné příhody (MELAS), deficit pyruvátdehydrogenázy
Neurotransmitterové poruchy
Kongenitální poruchy glykosylace (CDG)
Křeče s postiktální parézou
Familiární hemiplegická migréna
Benigní noční alternující hemiplegie dětského věku

kteřá se objevuje samostatně nebo se vyvíjí z hemiplegie (Obr. 1, 2). Plegie jsou chabé, s areflexií, těžší postižení bývá patrné na horní končetině.

Často jsou tyto ataky provázeny neuvlí, podrážděností dítěte, může být patrná zhoršená artikulace a polykání. Zejména stavy kvadruplegie jsou těžké a často následované regrese ve vývoji. Pro onemocnění je charakteristické vymizení plegie během spánku a krátce po probuzení (10–20 minut). Zlepšení je patrné i po krátkém spánku a je charakteristickým diagnostickým rysem. Paroxysmální příznaky mají velkou variabilitu v trvání (hodiny až dny), frekvenci (sporadické až několikrát za den) a tíži. Podle některých studií se s věkem snižuje frekvence a tíže hemiplegických atak (Mikati et al., 2000). Ataky mohou být vyvolány řadou vnějších a vnitřních faktorů. Známým spouštěčem je fyzické nebo psychické vypětí, expozice jasnému světlu, nadměrné zvukové stimulaci, kontakt s vodou (koupání, plavání), teplotní změny, vůně, výkyvy počasí, spánková deprivace, některé potraviny (např. čokoláda), horečnatá onemocnění (Mikati et al., 2000; Sweney et al., 2009).

Ostatní paroxysmální projevy (tonické/dystonické ataky, nystagmus, strabismus, dyspnoe a další autonomní příznaky) se objevují samostatně nebo v souvislosti s epizodami plegie. Autonomní symptomy zahrnují kromě dyspnoe a vazomotorických poruch změny pocení, tělesné teploty, vnímání bolesti a gastrointestinální problémy. Kromě paroxysmálních autonomních projevů byly u pacientů s AHC zaznamenány také odchylky srdečního rytmu a respirační potíže (stridor, bronchospasmus) (Pavone et al., 2022).

Dochází k opoždování psychomotorického a později kognitivního vývoje dítěte. Kognitivní postižení kolísá od mírného až po těžké (Jasien et al., 2019). Podle některých autorů (Mikati et al., 2000) koreluje s věkem pacientů a věkem začátku příznaků. Není jasné, zda kognitivní postižení závisí na počtu atak hemiplegie, nebo je nezávislou součástí onemocnění. Sociální zařazení a učební proces komplikují další neurovývojové a psychiatrické komorbidity: opoždění vývoje řeči, dyspraxie, poruchy učení, porucha pozornosti s hyperaktivitou, impulzivita, poruchy chování, anxieta, obsedantně kompulzivní porucha (Rosewich et al., 2017).

Polovina pacientů má epileptické záchvaty, které mohou být fokální (multifokální) nebo generalizované, často refrakterní na terapii. Začátek epilepsie je obvykle kolem 6. roku (Panagiotakaki et al., 2010; Panagiotakaki et al., 2015). Častěji se vyskytuje epileptický status (Uchitel et al., 2019). Epileptické záchvaty mohou předcházet, provázet nebo následovat hemiplegické ataky a rozlišení někdy bývá obtížné.

Postupně se přidružuje trvalá neurologická symptomatika, která se často zvyrazňuje v souvislosti s protražovanými paroxysmálními epizodami. Je patrné postižení extrapyramidového systému (chorea, choreoatetóza, dystonie na končetinách, oromandibulární dystonie), mozečkové (ataxie, dysartrie), vzácněji jsou přítomny pyramidové příznaky (Rosewich et al., 2017) (Obr. 3, 4). Tato symptomatika narůstá s věkem a vede k různě závažnému fyzickému a psychickému handicapu. Klinická progresse onemocnění se typicky odehrává ve třech fázích (Mikati et al., 2000) (Tab. 3).

Byly popsány také atypické případy se začátkem v novorozeneckém věku nebo naopak až ve 4 letech, s normálním kognitivním vývojem, dystonický fenotyp, chybění kvadruparézy nebo výskyt alternující monoparézy horní končetiny (Capuano et al., 2020).

Diagnostika

Diagnóza je založena na klinických příznacích a následném genetickém vyšetření. Výsledky genetického vyšetření, které je v ČR dostupné, jsou důležité i pro prognózu onemocnění (viz Etiologie). V diferenciální diagnostice je nutno zvažovat jiná onemocnění (Tab. 4), která se mohou projevovat podobnou symptomatikou – strukturální léze, vaskulární, metabolická a mitochondriální onemocnění (Tenney et Schapiro, 2010). Při první manifestaci v podobě paroxysmálních očních, tonických a dystonických projevů je obvykle podezření na epileptickou etiologii. I v pozdějším průběhu bývá obtížné odlišit epileptické záchvaty od ostatních paroxysmálních projevů.

Zejména u pacientů s AHC s mutacemi v genech spojených s FHM (viz výše) může docházet k překryvu symptomatologie obou onemocnění. FHM je dominantně dědičným

onemocněním, u něhož se vyskytují opakované ataky hemiparézy nebo hemiplegie trvající 30–60 minut, obvykle následované nebo provázené intenzivní bolestí hlavy, která trvá hodiny až dny. Ataky mohou být také provázeny epileptickými záchvaty, poruchami vědomí, ataxií. Na rozdíl od AHC začínají ataky obvykle mezi 5.–30. rokem a nedochází k rozvoji trvalé neurologické symptomatiky ani kognitivního deficitu (Bassi et al., 2004).

Benigní jednotkou v diferenciální diagnostice AHC je noční alternující hemiplegie dětského věku, kdy ataky začínají pouze ze spánku a není přítomná žádná jiná neurologická symptomatika (Pavone et al., 2022).

Základním vyšetřením je provedení MRI a MRA mozku, EEG, případně EEG videomonitorace. Další diagnostický postup může zahrnovat metabolické vyšetření z krve a moči (zejména aminokyseliny, organické kyseliny, laktát, pyruvát, amoniak, acylkarnitin), eventuálně vyšetření likvoru (monoaminy, aminokyseliny, laktát) a izoelektrickou fokusaci transferinu (Tenney et Schapiro, 2010; Pavone et al., 2022).

U pacientů s AHC je MRI normální, zejména na počátku onemocnění, později jsou popisovány nespecifické nálezy – atrofie mozku, hippokampální skleróza a atrofie mozečku. Podle některých autorů by mohla být atrofie mozečku biomarkerem AHC (Ghusayni et al., 2020).

Terapie

Kauzální léčba není známa. V období ataky se používají pro svůj sedativní efekt a navození spánku benzodiazepiny (diazepam, midazolam, alprazolam), které ovlivňují příznivě neepileptické i epileptické projevy. Bylo popsáno také použití dalších léků se sedativním působením – melatoninu, fenobarbitalu a oxybátu sodného. Pacienti se mají vyhnout známým spouštěčům atak. Pro ukončení ataky může pomoci také spánek (Samanta, 2020).

Nejčastěji používaným lékem AHC je flunarizin, neselektivní blokátor kalciových

kanálů. Flunarizin při dlouhodobém podávání zkracuje trvání, snižuje frekvenci a tíži ataky až u 80 % pacientů (Mikati et al., 2000). Dávky se pohybují od 2,5 mg do 20 mg. V některých studiích bylo popsáno příznivé působení na abnormní oční pohyby, choreoatetózu, tonické/dystonické ataky a ataxii, nicméně převládá spíše názor, že trvalý neurologický deficit podávání flunarizinu neolivní.

Na malých souborech pacientů byl zaznamenán efekt ketogenní diety, která vedla také ke zlepšení kognice a redukci epileptických záchvatů. Nejednoznačné výsledky přineslo podávání topiramátu. Kazuistická sdělení popsala také účinek aripirazolu, verapamilu, acetazolamidu, koenzymu Q, memantinu, amantadinu a intravenózních imunoglobulinů (Samanta, 2020).

Závěr

AHC je sice vzácným neurologickým onemocněním dětského věku, je však možné, že část případů, zejména s atypickým průběhem, není správně diagnosticky zařazena. Znalost typických klinických příznaků umožňuje toto onemocnění včas rozpoznat a symptomaticky léčit.

Kazuistiky

Kazuistika 1

Devatenáctiměsíční dívka

Protrahovaný porod, po porodu opakované záškuby mimického svalstva a končetin provázené stáčením bulbů (uzavíráno jako novorozenecké křeče). První stav levostranné hemiplegické ataky v 7 měsících, následně střídavé hemiplegické ataky o trvání několik minut až 3 dny s narůstající frekvencí (přibližně 1× do týdne) a s pravostrannou převahou. Několikrát do roka stav kvadruplegie s poruchou polykání, obtížným dýcháním a abnormitou očních pohybů. Ústup poruchy hybnosti během spánku, do ½ hodiny po

probuzení se hemiplegické ataky znovu objeví. Provokující faktor alternujících hemiplegií – stres. V neurologickém nálezu opožděný psychomotorický vývoj, centrální hypotonický syndrom s ojedinělými dystonickými projevy a paleocerebellárním syndromem (Obr. 1, 2, 3).

Výsledek genetického vyšetření: mutace v genu ATP1A3 genu, c.2401G>A, p. (Asp801Asn).

Flunarizin 5 mg na noc pouze s částečným efektem.

Kazuistika 2

Sedmnáctiletý chlapec

Kleštový porod (bez kříšení) s následnou hyperexcitabilitou a novorozeneckými křečemi. Od 5. měsíce podezření na fokální epileptické záchvaty s následnou Toddovou hemiparézou se stranovou alterací a opožděný psychomotorický vývoj. Později stavy charakterizovány jako alternující hemiplegie (přechodně odeznívající po spánku) s tonickou složkou a poruchou okohybné inervace. V atakách pozorovány nystagmoidní záškuby, někdy strabismus. Stavy o různém trvání s levostrannou převahou se objevovaly s frekvencí do měsíce, v kumulaci o trvání několika dnů, vzácně ataky kvadruparézy. Provokující faktor – změny barometrického tlaku. V neurologickém nálezu intelektový deficit, kvadrupyramidová symptomatologie s levostrannou převahou, cerebellární syndrom, extrapyramidová symptomatologie (choreoatetóza, dystonie) (Obr. 4).

Výsledek genetického vyšetření: mutace v ATP1A3 genu, c.2839G>A, p. (Gly947Arg).

Flunarizin 5 mg v dávce 1-0-1 pouze s částečným efektem.

Podpořeno projektem Národní ústav pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU; výzkumným programem Karlovy univerzity: Cooperatio Neuroscience; projektem Všeobecné fakultní nemocnice v Praze MZ ČR-RVO-VFN64165.

LITERATURA

1. Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, et al. A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternating hemiplegia of childhood. *J Med Genet.* 2004;41(8):621–628.
2. Bourgeois M, Aicardi J, Goutieres F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr.* 1993;122:673–679.

3. Capuano A, Garone G, Tiralongo G, et al. Alternating Hemiplegia of Childhood: Understanding the Genotype-Phenotype Relationship of ATP1A3 Variations. *Appl Clin Genet.* 2020;13:71–81.
4. Cordani R, Stagnaro M, Pisciotto L, et al. Alternating hemiplegia of childhood: genotype-phenotype correlations in a cohort of 39 Italian patients. *Front Neurol.* 2021;12:658451.

5. de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, et al. Mutations in the Na⁺/K⁺-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron.*

2004;43:169-167.

6. Dittrich J, Havlová M, Nevšimalová S. Paroxysmal hemipareses in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 1979;21:800-807.

7. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet.* 2012;44:1030-1034.

8. Helseth AR, Hunanyan AS, Adil S, et al. Novel E815K knock-in mouse model of alternating hemiplegia of childhood. *Neurobiol, Dis.* 2018;119:100-112.

9. Ghusayni R, Richardson JP, Uchitel J, et al. Magnetic resonance imaging volumetric analysis in patients with alternating hemiplegia of childhood: A pilot study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;26:15-19.

10. Jasien JM, Bonner M, D'Alli R, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral profiles and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61:547-554.

11. Kansagra S, Ghusayni R, Kherallah B, et al. Polysomnography findings and sleep disorders in children with alternating hemiplegia of childhood. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(1):65-70.

12. Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, et al. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol.* 2000;23(2):134-141.

13. Mikati MA, Panagiotakaki E, Arzimanoglou A. Revision of the diagnostic criteria of alternating hemiplegia of childhood. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;32:A4-A5.

14. Neville BR, Ninan M. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:777-780.

15. Nevšimalová S, Havlová M, Tauberová A, et al. Alternující hemiplegie v dětství – longitudinální studie. *Čas. Lék. čes.* 2005;144:692-696.

16. Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B, et al. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. *Brain.* 2010;133(Pt 12):3598-3610.

17. Panagiotakaki E, De Grandis E, Stagnaro M, et al. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood – a study of 155 patients. *Orphanet J Rare, Dis.* 2015;10:123.

18. Pavone P, Pappalardo XG, Ruggieri M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and ATP1A3-related disorders: a narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(31):e29413.

19. Poole J, Zagaglia S, Demurtas R, et al. Alternating hemiplegia of childhood: An electroclinical study of sleep and hemiplegia. *PLoS One.* 2022;17(9):e0268720.

20. Rinalduzzi S, Valeriani M, Vigeveno F. Brainstem dysfunction in alternating hemiplegia of childhood: a neurophysiological study. *Cephalalgia.* 2006;26:511-519.

21. Rosewich H, Thiele H, Ohlenbusch A, et al. Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene-identification study. *Lancet Neurol.* 2012;11:764-773.

22. Rosewich H, Sweney MT, DeBrosse S, et al. Research conference summary from the 2014 International Task Force on ATP1A3-Related Disorders. *Neurol Genet.* 2017;3(2):e139.

23. Rotstein M, Doran J, Yang H, et al. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2009;73(23):2042-2044.

24. Samanta D. Management of Alternating Hemiplegia of Childhood: A Review. *Pediatr Neurol.* 2020;103:12-20.

25. Sasaki M, Ishii A, Saito Y, et al. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2014;82:482-490.

26. Sasaki M, Sakuma H, Fukushima A, et al. Abnormal cerebral glucose metabolism in alternating hemiplegia of childhood. *Brain Dev.* 2009;31:20-26.

27. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, et al. Alternating hemiplegia of childhood: Early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics.* 2009;123:e534-e541.

28. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, et al. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. *Ann Neurol.* 2004;55(6):884-887.

29. Tenney JR, Schapiro MB. Child neurology: alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2010;74(14):e57-59.

30. Uchitel J, Helseth A, Prange L, et al. The epileptology of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2019;93(13):e1248-e1259.

31. Verret S, Steele JC. Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics.* 1971;47:675-680.