

Epizodické ataxie

MUDr. Ján Necpál^{1,2}, MUDr. Mária Holá^{1,2}, MUDr. Bibiána Jeleňová^{1,2}, MUDr. Marcel Árvai¹

¹Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen, a. s., Zvolen

²Centrum pre liečbu parkinsonizmu a extrapyramídových porúch, Nemocnica Zvolen, a. s., Zvolen

Epizodické ataxie tvoria skupinu geneticky podmienených alebo získaných ochorení prejavujúcich sa epizodickými atakmi cerebelárnej dysfunkcie, ktoré tiež môžu byť sprevádzané rozličnými ďalšími príznakmi. Primárne epizodické ataxie, ktoré tvoria väčšinu prípadov, vznikajú v mladšom veku a sú charakterizované rozličnou frekvenciou a trvaním atakov, variabilnými interiktálnymi prejavmi a odpoveďou na acetazolamid (epizodické ataxie typ 1–9). Získané epizodické ataxie sa manifestujú väčšinou v neskoršom veku, a to krátko trvajúcimi atakmi ataxie a ďalšími prejavmi samotného ochorenia (roztrúsená skleróza a iné). V tomto prehľadovom článku prinášame didaktický prehľad a stručný diagnostický algoritmus epizodických ataxií pre potreby klinickej praxe.

Kľúčové slová: epizodické ataxie, EA1–9, primárne epizodické ataxie, získané epizodické ataxie, diagnostický algoritmus.

Episodic ataxias

Episodic ataxias encompass a group of genetic or acquired conditions with episodic attacks of the cerebellar dysfunction, which may be associated with another various symptoms. Primary episodic ataxias are mainly young-onset. They are characterized by various frequency and duration of the attacks, and variable interictal features and response to acetazolamide (episodic ataxias type 1–9). Acquired episodic ataxias are usually late-onset and manifested by short lasting attacks and other features of underlying condition (multiple sclerosis and others). In this article, we provide a didactic overview and a brief diagnostic algorithm of episodic ataxias suitable for clinical praxis.

Key words: episodic ataxias, EA1–9, primary episodic ataxia, acquired episodic ataxias, diagnostic algorithm.

Úvod

Epizodické ataxie (EA) tvoria heterogénnu skupinu ochorení manifestujúcich sa rekurrentnými a paroxyzmálnymi prejavmi cerebelárnej dysfunkcie. V užšom slova zmysle si pod pojmom EA predstavujeme geneticky podmienené ochorenia s autozómovo dominantnou dedičnosťou, s incidenciou menej než 1 : 100 000 obyvateľov a vznikom v prvých dvoch dekádach života. Ataky EA sa okrem klinického obrazu mozočkového syndrómu môžu prezentovať aj inými príznakmi, ako je dyzartria, tras, vertigo, nauzea, diplopia, dystónia, tinitus, hemiplégia alebo bolesti hlavy. Bývajú rôzne intenzívne, rôzne časté (od niekoľkých ročne po niekoľko denne) a rôzne

dlhé (od niekoľkých sekúnd po niekoľko hodín alebo dní). Vedomie pri nich charakteristicky nie je porušené. Spúšťajú ich rozličné faktory, ako je alkohol, kofeín, stres, únava, horúčka, ale aj emočné stimuly, úľak alebo náhle pohyby. Interiktálne býva neurologický náález normálny, alebo odhaľuje stacionárny či progresívny cerebelárny syndróm; variabilne môžu byť prítomné aj iné príznaky, ako sú myokymie, extrapyramídové príznaky, kognitívne zmeny alebo epileptické záchvaty (Garone et al., 2020). EA delíme na 1. primárne (geneticky podmienené, patria k nim jednotky označované ako EA1–9 a niektoré ďalšie nezaradené EA), 2. získané (symptomatické).

EA1 (OMIM 160120)

V roku 1975 bol publikovaný prípad jedného člena troch generácií jednej rodiny, ktorí trpeli atakmi ataxie trvajúcimi 1–2 minúty a u ktorých boli pozorované trhavé pohyby v oblasti hlavy, rúk a nôh. Pohyby vyvolala náhla zmena polohy, emócie a kaloricko-vestibulárna stimulácia (VanDyke et al., 1975). Toto ochorenie následne opísali aj ďalší autori a jeho genetická podstata bola rozlúštená v roku 1994, keď bol identifikovaný jeho kauzálny gén (*KCNA1*) a chromozómový lokus (12p13.32). Tento gén kóduje vznik draslíkovo-kanálu Kv1.1. zodpovedného za repolarizáciu nervov po depolarizácii (Litt et al., 1994; Browne et al., 1994).



MUDr. Ján Necpál
Neurologické oddelenie, Nemocnica Zvolen, a. s.
necpal.neuro@gmail.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):253–257

Článek přijat redakcí: 4. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2023

Celosvetová prevalencia EA1 je približne 1 : 500 000 obyvateľov (D'Adamo et al., 2010). Toto ochorenie, nazývané podľa dvoch základných prejavov aj epizodická ataxia s myokýmiou, sa prejavuje intermitentnými atakmi ataxie alebo porúch rovnováhy s nástupom v ranom v detstve alebo počas dospievania, ktoré pretrvávajú po celý život pacienta. Trvajú sekundy až minúty a môžu sa opakovať aj mnohokrát denne (Zuberi et al., 1999). Boli však opísané aj atypické varianty s trvaním záchvatu až do 12 hodín (Lee et al., 2004). Druhým základným prejavom sú interiktálne myokýmie. Ide o záškľby v rozličných svalových skupinách (periorálne, periorbitálne, na rukách a pod.) prejavujúce sa kontinuálnymi vlnivými pohybmi niekedy pripomínajúcimi tremor. Sú viditeľné klinicky alebo elektromyograficky (Jen et al., 2007; Brunt et van Weerden, 1990). Epizódy ataxie sú zvyčajne vyvolané fyzickým a emocionálnym stresom, úľakom, náhlymi pohybmi alebo infekciou. Pacienti môžu pred atakom pociťovať senzorké varovné príznaky, podobné aure vrátane pocitu pádu alebo slabosti (VanDyke et al., 1975; Brunt et Van Weerden, 1990; Lee et al., 2004). Opísané boli aj fokálne epileptické záchvaty (Zuberi et al., 1999).

Zatiaľ neexistuje žiadna medikácia, ktorá by sa pri EA1 ukázala ako vysoko účinná. Acetazolamid, inhibitor karboanhydrázy, je efektívny len zriedkavo. Fenytoín, modulátor napäťovo riadených Na⁺ kanálov, je schopný zmierniť ataxiu a myokýmie, avšak pre potenciálnu schopnosť spôsobiť cerebelárnu dysfunkciu sa zdá nevhodný. Karbamazepín, inaktivujúci napäťovo riadené Na⁺ kanály, je v súčasnosti liekom voľby EA1 (Jen et al., 2007; Kipfer et Strupp, 2014; D'Adamo et al., 2015).

EA2 (OMIM 108500)

EA2 je najčastejším subtypom EA. Ide o kanálopatiú s autozómovo dominantnou dedičnosťou s neúplnou penetranciou, spôsobenou mutáciami v *CACNA1A* géne (19p13.13) kódujúcom alfa podjednotku napäťovo závislého vápnikového kanála P/Q typu (Ca_v2.1), ktorý reguluje intracelulárny influx vápnika. Tento kanál je exprimovaný najviac v Purkyňových bunkách a v granulárnej vrstve mozoka, ale taktiež presynapticky v oblasti nervovosvalového spojenia, kde zohráva kľúčovú úlo-

hu v synaptickej transmisii (Guterman et al., 2016). S mutáciou v *CACNA1A* géne sú okrem EA2 spojené ďalšie dve ochorenia: familiárna hemiplegická migréna typu 1 (FHM1) a spinocerebelárna ataxia typ 6 (SCA6) – hovoríme o tzv. alelických ochoreniach. Klinické obrazy všetkých troch ochorení sa môžu prekrývať. Kým FHM1, typická migrénami s hemiplegickou aurou, je spôsobená úplnou stratou funkcie *CACNA1A*, SCA6, prebiehajúca typicky pod obrazom čistej progresívnej cerebelárnej ataxie, je spôsobená patologickou expanziou CAG tripletov v exóne 47 tohto génu (nCAG > 19) (Giunti et al., 2020).

Ataky EA2 sa manifestujú opakovanými epizódami vertiga a ataxie spojenými s dyzartriou, nauzeou, vracaním a nystagmom. Môže byť prítomná diplopia, tinitus a celková slabosť, príležitostne aj epileptické záchvaty. Trvajú minúty, častejšie však niekoľko hodín. Ich frekvencia varíruje od denného výskytu až po príležitostné epizódy (niekoľkokrát ročne). Ochorenie sa manifestuje v prvom a druhom decéniu, pričom začiatok po 20. roku života je raritný (Guterman et al., 2016). Genotypovo-fenotypové prejavy sú značne variabilné aj vzhľadom na prekrývanie klinických príznakov s FHM1 a SCA6. Asi polovica pacientov s EA2 máva migrenózne bolesti (Giunti et al., 2020). Provokujúcimi faktormi pre vznik atakov sú stres, fyzické vyčerpanie, alkohol, kofeín alebo horúčka (Nielsen et al., 2022). Interiktálny náález môže byť negatívny, no postupom času sa môže vyvinúť mierne progresívna ataxia, dyzartria, dystónia (tortikolis, blefarospasmus), spontánny vertikálny (hlavne downbeat) nystagmus, dokonca myokýmie (Guterman et al., 2016; Nielsen et al., 2022). U pacientov s EA2, SCA6 aj FHM1 sa môžu vyskytovať aj rozličné behaviorálne symptómy a kognitívne deficity (oneskorenie psychomotorického vývoja, porucha pamäti, vizuokonstruktívnych schopností, porucha exekutívnych funkcií) (Guterman et al., 2016; Nardello et al., 2020).

MR vyšetrenie mozgu je obvykle bez štrukturálnych abnormít, časom sa môže rozvíjať mozočková atrofia. Mutácie v *CACNA1A* géne často vznikajú de novo, preto môže byť rodinná anamnéza negatívna. Keďže sa varianty môžu vyskytnúť kdekoľvek (neexis-

tujú typické hotspot miesta), odporúča sa sekvenovať celý gén (Jen et al., 2007).

Pre 50 – 75 % pacientov s EA2 je typická výborná klinická odpoveď na liečbu acetazolamidom (dávky od 250 mg do 1000 mg/deň v dvoch dávkach). Liečba vedie k zníženiu počtu a skráteniu trvania atakov, no na interiktálne príznaky vplyv nemá. Medzi nežiaduce účinky patrí nefrolitiáza, parestézie či žalúdočný diskomfort (Mallamud et Otallah, 2022; Nielsen et al., 2022). Liekom druhej voľby je blokátor káliových kanálov 4-aminopyridín (dalfampridín) (odporúčaná dávka pre deti je 0,3 mg/kg, pre dospelých 3 × 5 mg). Oproti acetazolamidu býva lepšie tolerovaný (Jen et al., 2007).

EA3 (OMIM 606554)

EA3 je vzácne autozómovo dominantne dedičné ochorenie s variabilným začiatkom vzniku klinických príznakov, opísané vo veľkej kanadskej rodine. Typicky sa prejavuje epizódami vertiga, tinitu, vestibulárnej ataxie, poruchami zraku, bolesťami hlavy a interiktálnymi myokýmiami. Môžu sa vyskytnúť aj epileptické záchvaty. Epizódy trvajú najčastejšie niekoľko minút (do 30 minút) a zhoršuje ich stres, únava či prudké pohyby. Príznaky ochorenia sa zmiernujú pri terapii acetazolamidom (Steckley et al., 2001). Doposiaľ nebol identifikovaný gén zodpovedný za vznik ochorenia (Kipfer et Strupp, 2014).

EA4 (OMIM 606552)

Príznaky EA4 (nazývaná aj North Carolina autosomal dominant cerebellar ataxia) sa začínajú v tretej až šiestej dekáde. Do jeho klinického obrazu patria epizódy generalizovanej ataxie, diplopia, poruchy sledovacích pohybov, pohľadový nystagmus, poruchy stability a vertigo. Ataky trvajú väčšinou niekoľko hodín a nereagujú na terapiu acetazolamidom. Bola opísaná aj pomaly progresívna mozočková atrofia. Gén zodpovedný za vznik EA4 takisto nebol ešte identifikovaný (Damji et al., 1996; Garone et al., 2020).

EA5 (OMIM 613855)

EA5 je výsledkom mutácie génu *CACNB4*, ktorý kóduje beta 4 podjednotku napäťovo riadeného vápnikového kanála. Klinický obraz je podobný ako pri EA2 (epizódy vertiga, dyzartrie a ataxie trvajúce niekoľko hodín), no ochorenie sa začína rozvíjať v dospelosti. Terapia acetazolamidom má priaznivý vplyv

na prevenciu vzniku atakov. Mutácia v tomto géne tiež vedie k vzniku rôznych foriem generalizovaných epileptických záchvatov a juvenilnej myoklonickej epilepsie (Kipfer et Strupp, 2014; Escaya et al., 2000).

EA6 (OMIM 612656)

EA6 spôsobujú mutácie v géne *SLC1A3*. Tento gén kóduje transportér excitčných aminokyselín (excitatory amino acid transporter 1, EAAT1), ktorý hrá významnú úlohu v regulácii koncentrácie glutamátu v extracelulárnom priestore CNS. Ochorenie sa začína rozvíjať už v detskom veku a do jeho typického klinického obrazu patrí cerebelárna ataxia, dyzartria, migréna a epileptické záchvaty. Môže sa vyskytnúť aj prechodná hemiplégia. Ataky príznakov trvajú vo väčšine prípadov niekoľko hodín a môžu ich spúšťať horúčka a stres. Ochorenie neodpovedá na liečbu acetazolamidom (Kipfer et Strupp, 2014; Jen et al., 2005). Boli opísané aj formy s neskorším vznikom (aj v šiestej dekáde), s cerebelárnou ataxiou bez atakov alebo interiktálnym nystagmom a intelektuálnym deficitom (Garone et al., 2020).

EA7 (OMIM 611907)

Ide o ochorenie s typickým začiatkom do veku 20 rokov. Prejavuje sa epizódami ataxie, slabosti, dyzartrie a vertiga. Typickým spúšťačom je fyzická aktivita a stres. Ataky trvajú niekoľko hodín až dní a ich frekvencia kolíše od jedného mesiaca až po jeden rok. Typicky sa však znižuje s vekom. Ochorenie zatiaľ nemá identifikovaný zodpovedný gén (Kerber et al., 2007).

EA8 (OMIM 616055)

Ochorenie bolo pôvodne opísané vo veľkej generácii írskej rodiny. Začína vo veku približne 2 rokov a do jeho typického klinického obrazu patrí celková slabosť, dyzartria a porucha stability. Ataky majú variabilné trvanie, ich frekvencia kolíše od dvoch záchvatov denne až po jeden za mesiac, pričom s vekom môže dôjsť k zníženiu frekvencie atakov. Bol zaznamenaný aj nystagmus, myokýmie, intenzívny tras alebo migréna s aurou. V terapii bol na rozdiel od acetazolamidu účinný klonazepam (Conroy et al., 2014). Celoexómovým sekvenovaním bol pre EA8 identifikovaný gén *UBR4*, ktorého produktom je ubiquitín-proteín ligáza, avšak funkčnými

štúdiami sa táto kauzálna asociácia nepotvrdila (Choi et Choi, 2016).

EA9 (OMIM 618924)

Charakteristický nástup klinických príznakov EA9, zapríčinennej heterozygotnými mutáciami v géne *SCN2A*, je počas prvých rokov života. Patogénne varianty *SCN2A* môžu spôsobiť rozličné typy epilepsie: febrilné konvulzie, benígne familiárne infantilné záchvaty, benígnu neonatálnu epilepsiu, Westov syndróm, Ohtaharov syndróm, infantilnú epilepsiu s migrujúcimi fokálnymi záchvatmi alebo Dravetovej syndróm (Zeng et al., 2022). Niektorí pacienti okrem samotnej epilepsie trpia aj ďalšími prejavmi, ako je oneskorený psychomotorický vývin, poruchy autistického spektra alebo kognitívny deficit (ide o epileptické encefalopatie). Menej častými príznakmi sú ataky EA, ktoré sa prejavujú závratmi s vracaním, nestabilnou chôdzou a dyzartriou. Frekvencia a trvanie atakov sú variabilné, no najčastejšie sa opakujú v týždenných až mesačných intervaloch s trvaním niekoľko minút až hodín. Terapia acetazolamidom je efektívna v polovici prípadov (Schwartz et al., 2019).

Ostatné geneticky podmienené ochorenia s prejavmi EA

Okrem vyššie uvedených geneticky podmienených EA existuje ešte niekoľko ochorení, pri ktorých boli takisto opísané prejavy EA. Na rozdiel od EA však všeobecne platí, že EA je pri nich súčasťou širšieho klinického obrazu a že tieto choroby vykazujú rozmanité typy dedičnosti (nie len autozómovo dominantnú). V škále mutácií v *FGF14* géne, ktoré inak spôsobujú spinocerebelárnu ataxiu typ 27, bol opísaný fenotyp autozómovo dominantnej EA s atakmi ataxie vyvolanými febrilným stavom, trvajúcimi niekoľko dní. Skupina týchto autorov navrhovala nazvať identifikovanú jednotku ako EA9, čo sa však v praxi nezaužívalo (Piaroux et al., 2020). Prejavy EA sa tiež pozorovali v prípadoch mutácií v génoch *SETX* (ktoré inak spôsobujú ataxiu s okulomotorickou apraxiou typ 2 alebo juvenilnú amyotrofickú laterálnu sklerózu typ 4), *CEP240* (asociované s cerebelárnou ataxiou a ďalšími príznakmi pri Joubertovom syndróme typ 5), *PRRT2* (spôsobujúce paroxyzmálne kinezigénne dyskinézy), *GLUT1* (syndróm GLUT1 deficiencie), *ATP1A3* (spôso-

bujúce tri klasické alelické syndrómy: rapid
onset dystónia-parkinsonizmus, alternujúcu
hemiplégiu v detstve, CAPOS – cerebelárna
ataxia, areflexia, pes cavus, atrofia optické-
ho nervu, senzorineurálnu poruchu sluchu
alebo množstvo ďalších atypických prezen-
tácií). Boli opísané aj pri mitochondriálnych
mutáciách (*MTATP6*, *DARS2*) alebo metaboli-
ckých poruchách (choroba javorového sirupu,
citrulínémia, deficit pyruvát dehydrogenázy)
(Garone et al., 2020).

Získané EA

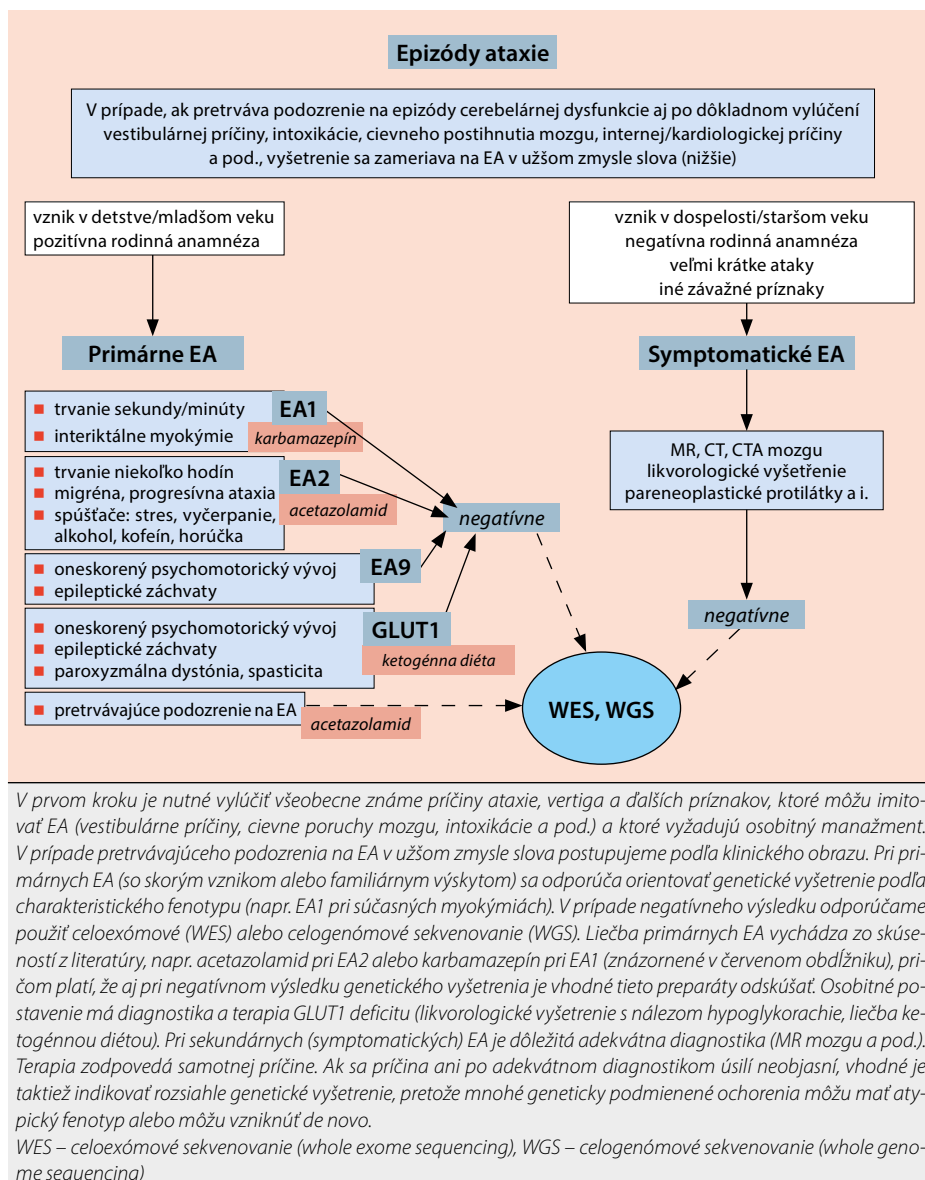
V roku 1946 boli pri roztrúsenej skleróze opísané intermitentné ataxy a dyzartrie, pomenované ako periodická ataxia (Parker, 1946). Táto vzácna prezentácia ochorenia (neskôr nazývaná syndróm periodickej dyzartrie a ataxie, PDA) sa prejavuje krátkymi (do minúty trvajúcimi) záchvatmi dyssynergie svalstva vrátane svalov podieľajúcich sa na tvorbe reči. Predpokladá sa, že za ich vznik sú zodpovedné mezencefalické lézie, ktoré narúšajú cerebelo-talamicko-kortikálne dráhy. Prejavy PDA boli reportované aj pri náhlej cievnnej mozgovej príhode alebo Behcetovej chorobe. Epizódy ataxie sa vzácné môžu prejaviť aj pri paraneoplastickej limbickej encefalitíde (napr. CASPR alebo anti-Hu). Všeobecne na rozdiel od primárnych EA na získané (symptomatické) EA myslíme najmä, ak ide o EA so vznikom v dospelosti a s krátkymi epizódami ataxie (Garone et al., 2020).

Keďže epizódy ataxie často sprevádzajú rozličné iné ťažkosti, ako sú závraty, diplopia a pod., v praxi môže byť pomerne veľkým problémom interpretovať ich, najmä ak bývajú neobjektívne vzhľadom na svoj epizodický charakter. V diferenciálnej diagnostike je preto nutné prioritne myslieť na všeobecne známe príčiny „v širšom slova zmysle“, ktoré vyžadujú osobitný, často akútny manažment. Ide o rôzne neurologické príčiny centrálné (opakované tranzitórne ischemické ataky v posteriórnej cirkulácii, ataky vestibulárnej migrény či migréna s kmeňovou aurou) alebo periférne (ataky pri vestibulárnej paroxyzmii alebo Meniérovej chorobe), intoxikácie, nežiaduce účinky liečiv, interné poruchy (napr. hypertenzné krízy, arytmie) a pod. Po dôkladnom vylúčení týchto príčin treba zacieliť pozornosť na ataky cerebelárnej ataxie (v „užšom slova zmysle“), a to či už primárne, alebo sekundárne.

Záver

EA sú vzácne, najčastejšie geneticky podmienené poruchy, ktorých dominantný obraz tvoria epizódy rôzne trvajúcej ataxie, ktorú môžu sprevádzať aj rôzne iné príznaky. V klinickom obraze musíme pátrať po prípadných interiktálnych alebo ďalších asociovaných príznakoch (epilepsia a pod.). Pri každom prípade EA by sme mali podrobne špecifikovať samotné ataxy (spúšťač, trvanie, frekvencia), klinický obraz, realizovať MR mozgu, skúsiť liečbu acetazolamidom (adekvátnu dávku na adekvátne obdobie) a pri podozrení na primárne EA indikovať molekulárno-genetické vyšetrenie. To by malo byť najprv cielené na konkrétne najčastejšie typy EA (ideálne podľa charakteristického klinického obrazu); pri negatívnom výsledku je vhodné zvoliť extenzívnejšie testovanie, ako napríklad celoxómové sekvenovanie. V našej praxi sme sa však opakovanne stretli aj s familiárnymi prípadmi EA, ktoré boli výrazne suspektné (najmä na EA2), ale ich genetickú príčinu sme ani po rozsiahlych genetických testoch neobjasnili. To len nasvedčuje tomu, že zoznam primárnych EA určite nie je ešte zďaleka úplný a že mnohé z takýchto prípadov sa pravdepodobne môžu vysvetliť v budúcnosti. Na záver prinášame náš stručný diagnostický algoritmus EA, ktorý môže byť nápomocný pri orientácii v problematike v klinickej praxi (Obr. 1).

Obr. 1. Diagnostický algoritmus pri epizodických ataxiách



LITERATÚRA

1. Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet.* 1994;8(2):136-40.
2. Brunt ER, van Weerden TW. Familial paroxysmal kinesigenic ataxia and continuous myokymia. *Brain.* 1990;113(Pt 5):1361-82.
3. Conroy J, McGettigan P, Murphy R. A novel locus for episodic ataxia: UBR4 the likely candidate. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(4):505-10.
4. D'Adamo MC, Hanna MG, Di Giovanni G, Pessia M. Episodic ataxia type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, eds. *Gene Reviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle. 2010;1993-2013.
5. D'Adamo MC, Hasan S, Guglielmi L, et al. New insights into the pathogenesis and therapeutics of episodic ataxia type 1. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:317.
6. Damji KF, Allingham RR, Pollock SC, et al. Periodic vestibulocerebellar ataxia, an autosomal dominant ataxia with defective smooth pursuit, is genetically distinct from other autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol.* 1996;53(4):338-344.
7. Escayg A, De Waard M, Lee DD. Coding and noncoding

- variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet.* 2000;66(5):1531-9.
8. Garone G, Capuano A, Travaglini L, et al. Clinical and genetic overview of paroxysmal movement disorders and episodic ataxias. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3603.
9. Giunti P, Mantuano E, Frontali M. Episodic Ataxias: Faux or Real? *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6472.
10. Guterman EL, Yurgionas B, Nelson AB. Pearls & Oy-sters: Episodic ataxia type 2: Case report and review of the literature. *Neurology.* 2016;86(23):e239-41.
11. Choi KD, Choi JH. Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. *J Mov Disord.* 2016;9(3):129-35.
12. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, et al. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain.* 2007;130(Pt 130):2484-93.
13. Jen JC, Wan J, Palos TP, et al. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology.* 2005;65(4):529-534.
14. Kerber KA, Jen JC, Lee H. A new episodic ataxia syndrome with linkage to chromosome 19q13. *Arch Neurol.* 2007;64(5):749-52.
15. Kipfer S, Strupp M. The clinical spectrum of Autosomal-

- dominant episodic ataxias. *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1(4):285-290.
16. Lee H, Wang H, Jen JC, Sabatti C, Baloh RW, Nelson SF. A novel mutation in KCNA1 causes episodic ataxia without myokymia. *Hum Mutat.* 2004;24(6):536.
17. Litt M, Kramer P, Browne D, et al. A gene for episodic ataxia/myokymia maps to chromosome 12p13. *Am J Hum Genet.* 1994;55(4):702-9.
18. Malamud E, Otallah SI. Use of dalfampridine in a young child with episodic ataxia type 2. *Child Neurol Open.* 2022;9:2329048X221075447.
19. Nardello R, Plicato G, Mangano GD, et al. Two distinct phenotypes, hemiplegic migraine and episodic Ataxia type 2, caused by a novel common CACNA1A variant. *BMC Neurol.* 2020;20:155.
20. Nielsen EN, Ásbjörnsdóttir B, Møller LB, et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) with interictal myokymia and focal dystonia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2022;8(6):a006236.
21. Parker HL. *Periodic ataxia. Collect Pap. Mayo Clin. Mayo Found.* 1946;38:642-5.
22. Piarroux J, Riant F, Humbertclaude V, et al. FGF14-related episodic ataxia: delineating the phenotype of Episodic Ataxia type 9. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(4):565-572.

23. Schwarz N, Bast T, Gaily E. Clinical and genetic spectrum of SCN2A-associated episodic ataxia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(3):438-447.
24. Steckley JL, Ebers GC, Cader MZ, McLachlan RS. An autosomal dominant disorder with episodic ataxia, vertigo, and tinnitus. *Neurology*. 2001;57(8):1499-502.
25. VanDyke DH, Griggs RC, Murphy MJ, Goldstein MN. Hereditary myokymia and periodic ataxia. *J Neurol Sci*. 1975;25(1):109-18.
26. Zeng Q, Yang Y, Duan J, et al. SCN2A-Related Epilepsy: The Phenotypic Spectrum, Treatment and Prognosis. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:809951.
27. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, et al. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain*. 1999;122(Pt 5):817-25. Erratum in: *Brain*. 2007;130(Pt 3):879. Stephenson, J P [corrected to Stephenson, JB]. Erratum in: *Brain*. 2010;133(Pt 5):1569.