

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

АТР1А3-АЛЬТЕРНИРУЮЩАЯ ГЕМИПЛЕГИЯ

М.П. Афанасьева, Е.Д. Белоусова, А.А. Шарков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Москва, Россия

Резюме. Альтернирующая гемиплегия (АГ) является редким и малоизученным заболеванием. АГ характеризуется ранними эпизодами гемиплегии (продолжительностью от нескольких минут до нескольких дней), нарушением двигательного, интеллектуального развития и возможным возникновением неврологического дефицита. Изучение генетической основы заболевания привело к открытию мутаций в гене АТР1А3, кодирующем альфа-3-субъединицу Na^+/K^+ -АТФазы. Важнейшими прогностическими сведениями для исследования АГ представляются генетические данные. Представлены данные по дифференциальной диагностике и лечению заболевания. Диагностику заболевания затрудняют схожесть отдельных проявлений с эпилепсией, а также отсутствие отклонений при нейровизуализации. Настоящая статья представляет собой попытку обобщить мировой научно-практический опыт и определить актуальные направления исследований АГ.

Ключевые слова: альтернирующая гемиплегия, дети, диагностика, лечение, АТР1А3

Для цитирования: Афанасьева М.П., Белоусова Е.Д., Шарков А.А. АТР1А3-альтернирующая гемиплегия. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):19–24. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-19-24

Для корреспонденции: Афанасьева М.П., e-mail: afanaseva@pedklin.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах:

Афанасьева М.П., e-mail: afanaseva@pedklin.ru

Белоусова Е.Д., e-mail: ebelousova@pedklin.ru

Шарков А.А., e-mail: A.sharkov@pedklin.ru

АТР1А3-ALTERNATING HEMIPLEGIA

M.P. Afanasyeva, E.D. Belousova, A.A. Sharkov

Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Moscow, Russia

Abstract. Alternating hemiplegia (AH) is a rare and little researched disease. AH is characterized with early episodes of hemiplegia (from a few minutes to a few days), abnormal movements and cognition, and probable development of neurological deficiency. Studies of genetic basis have led to discovery of mutations in gen АТР1А3, which codes alfa-3 subunit of Na^+/K^+ -ATPase. For research, genetic data are considered most important prognostic information. Its diagnostics is difficult due to similarity of some symptoms to epilepsy and absence of deviations at neuro-visualisation. This article is an attempt to generalize world scientific experience and to determine most important research directions.

Key words: alternating hemiplegia, children, treatment, АТР1А3

For citation: Afanasyeva M.P., Belousova E.D., Sharkov A.A. АТР1А3-alternating hemiplegia. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):19–24. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-19-24

For correspondence: Afanasyeva M.P., e-mail: afanaseva@pedklin.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Afanasyeva M.P., e-mail: afanaseva@pedklin.ru

Belousova E.D., e-mail: ebelousova@pedklin.ru

Sharkov A.A., e-mail: A.sharkov@pedklin.ru

Received 23.05.2023

Accepted 05.12.2023

Альтернирующая гемиплегия (АГ) — редкое состояние с разнообразной клинической симптоматикой и генетической гетерогенностью. Имеющиеся данные об АГ многочисленны, но фрагментарны, поэтому представляется важным их систематизация и изложение современных представлений об этом

расстройстве. В настоящее время принято считать, что АГ детского возраста — тяжелое расстройство, дебют которого наблюдается до 1,5 года. Диагностические признаки включают преходящие эпизоды гемиплегии (с чередующимися сторонами) или тетрапареза с нистагмом, непроизвольными движениями,

включая лицеую дискинезию, дистонию и атетоз, а также автономные нарушения, окулярную апраксию, дизартрию, эпилептические приступы и интеллектуальные нарушения [1–3].

Историческая справка. На протяжении многих лет клиницисты сталкивались с целым рядом проявлений АГ, но никогда не соотносили их с определенным синдромом. Их причиной считалась осложненная мигрень детского возраста [4]. Впервые научные наблюдения АГ были проведены в 1971 г. S. Verret и J. Steele [5]. Они сообщили о 8 пациентах с АГ и осложненной мигренью, которая дебютировала в младенческом возрасте, при этом только у 3 описанных ими пациентов наблюдались классические признаки и симптомы заболевания. Позднее в 1979 г. J. Dittrich и соавт. [6] описали ранее неизвестные клинические проявления АГ — глазные и дистонические. Впоследствии в 1995 г. J. Aicardi [7], K. Silver и F. Andermann [8], L. Fusco и F. Vigeveno [9] обобщили клинический и научный опыт по АГ и дали четкое и обширное описание симптомов и признаков. В 1995 г. J. Aicardi и соавт. на основании анализа данных о 75 пациентах предложили научные критерии диагностики заболевания [7]. Дальнейшая хотя и незначительная корректировка обозначенных критериев была произведена в Японии благодаря наблюдениям N. Sakuragawa [10] и описаниям M. Mikati [11].

В 2012 г. два независимых исследовательских коллектива — Международный консорциум [12] и немецкие исследователи — выявили гетерозиготные мутации *de novo* в гене ATR1A3, посчитав их причиной АГ [1]. Японские ученые повторили исследование и подтвердили его результаты [13], предоставив дополнительные доказательства, что мутация ATR1A3 вызывает АГ.

Распространенность АГ оценивается как 1 случай на 1 000 000 живых новорожденных [3]. Однако, истинная частота может быть выше, поскольку это расстройство нередко неправильно диагностируется из-за недостаточной осведомленности о нем и вариабельности клинических признаков [2].

Генетические данные. В электронной базе данных «Менделевское наследование у человека» (OMIM) описаны две формы АГ: альтернирующая гемиплегия типа 1, ассоциированная с геном ATR1A2, и альтернирующая гемиплегия типа 2 — с геном ATR1A3. В более чем 75% случаях встречаются патогенные варианты в гене ATR1A3, обсуждению которых посвящен данный обзор.

АГ является спорадическим заболеванием. Пенетрантность пока еще не определена, большинство патогенных вариантов ATR1A3, о которых сообщалось к настоящему времени, возникли *de novo*. Крупные когортные исследования, проведенные в различных популяциях (европейских, североамериканских и китайских), показали, что три варианта составляют около 60% всех случаев [14–16]. В частности, в варианте p.Asp801Asn было обнаружено, что он вызывает 30–43% всех случаев, p.Glu815Lys ответственен за 16–35% случаев, а p.Gly947Arg составляет 8–15%.

Расположение мутаций ATR1A3 вдоль кодирующей последовательности показывают корреляцию генотипа с фенотипом клинического спектра ATR1A3. Только специфическое расположение вариантов преимущественно вблизи трансмембранных доменов приводят к АГ [17]. Три повторяющиеся миссенс-мутации составляют 60% всех случаев АГ. 15% случаев АГ не имеют идентифицированной мутации, но соответствуют клиническим критериям.

В 2015 г. E. Panagiotakaki и соавт. [15] представили клинические данные большой когорты из 155 пациентов. Авторами был проведен глубокий анализ и предпринята попытка дискретной корреляции генотипа с фенотипом [15]. Мутации ATR1A3 были обнаружены у 85% пациентов, оставшиеся 15% пациентов соответствовали клиническим критериям АГ без молекулярно-генетического подтверждения. Это исследование также подтвердило относительную частоту трех наиболее распространенных аминокислотных замен: p.Asp801Asn, p.Glu815Lys и p.Gly947Arg. Из них Glu815Lys была связана с более тяжелым фенотипом с лекарственно устойчивой эпилепсией, глубокой умственной отсталостью и тяжелой мышечной дистонией. p.Asp801Asn ассоциируется с более мягким фенотипом и с более поздним началом пароксизмальных проявлений, менее частыми пароксизмами параличей. У большинства пациентов наблюдалась умеренная умственная отсталость с более высокой представленностью поведенческих нарушений. p.Gly947Arg коррелировала с положительным прогрессом. Дебют пароксизмального события был самым поздним по сравнению с двумя другими аминокислотными заменами, более того, о тяжелой умственной отсталости в данном исследовании не сообщалось. Три вышеописанные замены демонстрировали следующий градиент тяжести симптомов: p.Glu815Lys > p.Asp801Asn > p.Gly947Arg.

Патогенез АГ. Патогенные варианты гена ATR1A3 вызывают изменение функции АТФ-зависимого Na/K-насоса, который поддерживает состояние покоя клетки и функционирует как преобразователь сигнала. Дисфункция насоса может увеличить содержание внутриклеточного кальция из-за последующей инактивации обмена Na/Ca или неправильного открытия вольтаж-зависимого кальциевого канала. Накопление кальция впоследствии может вызывать лизис клеток (феномен эксайтотоксичности), что может объяснять прогрессирующий характер неврологического дефицита. Кроме того, дисфункциональный Na/K-насос может ингибировать чувствительные к АТФ-K⁺-каналы и генерировать возбуждение клетки. Недавние исследования также предполагают аномальную физиологию нейрональных сетей, со значительным нарушением деятельности ГАМКергических интернейронов, что может объяснить появление эпилептических приступов [18].

Клиническая картина. Наблюдательные исследования специалистов разных стран показывают, что АГ характеризуется широким спектром клинических

симптомов, разнообразных по своим сочетаниям и тяжести проявлений. Триггерными факторами, в частности, являются условия окружающей среды, такие как экстремальные температуры или запахи (продукты питания, ароматизаторы), воздействие воды, физическая активность (упражнения, качание), освещение (солнечный свет, люминесцентные лампы), продукты питания (шоколад, пищевые красители), эмоциональные реакции (тревога, стресс, испуг), усталость, лекарственные средства [19, 20]. В 2007 г. G. Incorriga и соавт. [20] описали монозиготных близнецов, которые предъявляли жалобы на рефлекторные приступы, возникавшие до 3-летнего возраста каждый раз, когда они погружались в ванну с теплой водой или когда горячая вода разбрызгивалась по телу. Приступы проявлялись раздражительностью, неспровоцированной улыбкой, отклонением головы и вызванным гипертонусом, отклонением рук в одну сторону, продолжавшимися от нескольких секунд до 3–4 мин. Эти состояния прекращались после плача. Также наблюдались гортанные звуки и шумное дыхание. Через 30 мес. у обоих близнецов появились типичные признаки АГ с многочисленными спонтанными эпизодами дистонических движений конечностей преимущественно с правой стороны вместе с атаксией, отклонением глаз и автономными нарушениями [20].

Пароксизмальные эпизоды имеют раннее начало — обычно в первые месяцы жизни. Наиболее частыми начальными клиническими проявлениями АГ являются тонические или дистонические атаки, глазодвигательные нарушения, обычно вызываемые триггерными факторами. Пароксизмальные дистонические эпизоды зачастую односторонние, проявляются разгибанием одной конечности. Глазодвигательные нарушения проявляются нистагмом одного глаза, который может возникать как изолированно, так и в сочетании с дистоническими двигательными проявлениями, хореоатетозным гиперкинезом [7]. В классических вариантах [10, 11, 19] эпизоды гемиплегии вначале легкие, но затем постепенно приобретают более выраженное и типичное клиническое проявление. Гемиплегия может начаться внезапно или прогрессировать в течение нескольких минут и затрагивать одну половину тела, реже возникать билатерально. Приступы возникают с переменной частотой и могут длиться от нескольких минут до нескольких дней, даже недель. При этом сознание во время приступа сохраняется, и ребенок может становиться раздражительным и капризным. Руки вовлекаются больше, чем ноги. Во время текущего приступа гемиплегия может переходить с одной стороны на другую.

J. Jasien и соавт. [21] оценили нейропсихологические изменения у 25 пациентов с АГ и обнаружили значительные нарушения когнитивных функций — экспрессивной и импрессивной речи, внимания, а также поведенческие расстройства: у 10 больных наблюдался синдром гиперактивности и дефицита внимания, у 7 — деструктивное поведение, у 3 отмечалось тревожное расстройство, 8 из 25 испытуемых

продемонстрировали плохую память, низкую успеваемость. По данным наблюдения К. Silver и соавт. [22], интеллектуальное развитие было нормальным у 4 из 25 пациентов (16%), пограничным у 3 (12%) и нарушенным у 18 (72%), из которых у 6 (24%) были легкие, у 10 (40%) умеренные и у 2 (8%) тяжелые интеллектуальные нарушения.

Эпилептические приступы редко наблюдаются при первых клинических проявлениях АГ, но с течением времени они развиваются примерно в 50% случаев [18, 23]. В исследовании К. Silver и F. Andermann [22] эпилептические приступы были зарегистрированы у 5 из 10 пациентов, у одного из которых был эпилептический статус.

Среди 44 из 103 (43%) пациентов с АГ, наблюдавшихся Sweney и соавт. [24], эпилептические приступы были генерализованными, тоническими или тонико-клоническими, а средний возраст появления эпилепсии составлял около 6 лет. У 10 детей (23%) больше не наблюдалось эпилептические пароксизмы, прекращались по достижении возраста 10 лет или старше.

У детей с АГ часто наблюдается задержка двигательного развития, в том числе позднее появление самостоятельной ходьбы. М. Burgeous и соавт. [23] сообщили, что начало самостоятельной ходьбы у 24 пациентов было достигнуто в среднем в возрасте 3 лет 6 мес. Другое исследование, проведенное М. Masoud и соавт. [25] у 23 пациентов с АГ, было посвящено анализу общей моторики, двигательного контроля верхних конечностей, моторного компонента речи. Речевой дефект был более выражен, чем двигательные нарушения. Хореоатетоз различной степени интенсивности, а также статическая атаксия наблюдались во всех случаях, о которых сообщили J. Aicardi и соавт. [7]. По данным М. Mikati и соавт. [11], хореоатетоз наблюдался у 22 из 44 случаев (50%), атаксия — у 30 (68%) и дизартрия — у 29 (68%). По данным А. Mikati и соавт. [11], мигрень у ближайших членов семьи имела у 11 из 44 (25%) пациентов.

Отмечен положительный эффект сна при АГ, а именно купирование гемиплегического пароксизма [7, 23], сообщалось также о нарушениях сна. В исследовании S. Kansagra и соавт. [26] у 20 из 22 пациентов с АГ было выявлено по крайней мере одно проявление нарушения сна: у 6 из них имелся синдром обструктивного апноэ во сне, 16 пациентов испытывали трудности с засыпанием и поддержанием сна.

Диагностика. В настоящее время диагноз устанавливается клинически, по критериям J. Aicardi и соавт. [7]: появление признаков заболевания до 18-месячного возраста; повторяющиеся приступы гемиплегии, затрагивающие одну или обе стороны; пароксизмальные приступы глазодвигательных нарушений (нистагм); тонические или дистонические приступы, одышка и автономные расстройства, которые возникают во время приступов гемиплегии или изолированно; эпизоды двусторонней гемиплегии, возникающие во время приступов, которые

начинаются с одной стороны; разрешение симптомов во время сна с частыми рецидивами после пробуждения; постоянные нарушения в виде задержки психического развития, когнитивных нарушений; двигательные проявления — хореоатетоз, дистония, атаксия.

Несмотря на возможность постановки диагноза клинически, он требует генетического подтверждения. Молекулярно-генетический анализ проводится у пробанда с клиническими признаками АГ и/или при идентификации гетерозиготного патогенного варианта (в соответствии с рекомендациями по интерпретации вариантов ACMG) в гене *ATP1A3* с помощью генетического тестирования: секвенирование одного гена, использование высокопроизводительного секвенирования (NGS) в виде панели генов, полного экзомного или геномного секвенирования.

Учитывая раннее начало и разнообразные неврологические симптомы у пораженных младенцев и детей младшего возраста, дифференциальный диагноз АГ чрезвычайно широк.

Дифференциальный диагноз. Необходимо исключить прогрессирующие заболевания. Это особенно затруднительно у маленьких детей, когда клинические проявления являются неполными. Следует исключить ангиопатию мoya, митохондриальные заболевания — синдром Кернса–Сейра, митохондриальную энцефаломиопатию, лактоацидоз, синдром дефицита транспортера глюкозы типа 1 и синдром MELAS [27]. Клиническая дифференциация АГ должна включать гемиплегическую мигрень, вызываемую мутациями в трех основных генах *CACNA1A* (семейная гемиплегическая мигрень типа 1), *ATP1A2* (семейная гемиплегическая мигрень типа 2) и *SCN1A* (семейная гемиплегическая мигрень типа 3). Люди с семейной гемиплегической мигренью испытывают мышечную слабость на одной стороне тела непосредственно перед или во время мигренозных головных болей, при этом степень слабости может варьировать от легкой до тяжелой [28]. Другим расстройством, существенно отличающимся от классической АГ и заслуживающим внимания в дифференциальной диагностике, является доброкачественная ночная альтернирующая гемиплегия детства. Как правило, приступы при этом заболевании возникают во время сна, и им предшествует плач. Пациенты находятся в сознании, могут быть возбуждены, при этом отсутствуют дистонические движения конечностей и аномальные движения глаз. Также можно упомянуть гиперкинетическое двигательное расстройство, связанное с мутацией в гене *ADCY5* (аденилциклаза-5). Дискинезия *ADCY5* включает спектр гиперкинетических расстройств: хорею, миоклонус и/или дистонию часто с пароксизмальными обострениями, миокимиями в лице, как правило, периорбитальные и периоральные. Эта форма дискинезии, которая может возникать во время сна. Ее триггерными факторами являются эмоциональный стресс, интеркуррентное заболевание, чихание или употребление кофеина [29]. Отсутствие

межприступной дискинезии отличает АГ от дискинезии, связанной с *ADCY5* [30].

Лечение. Поскольку патогенез заболевания до конца не изучен, то возможности медикаментозного лечения крайне ограничены. В настоящее время терапию следует рассматривать в двух разновидностях: неотложной и базовой. Целью неотложной терапии является предотвращение и прекращение приступов путем индукции сна, которая часто блокирует их [36]. Для этой цели используются мелатонин, хлоралгидрат, фенобарбитал, димедрол.

Препараты бензодиазепиновой группы. Поскольку глутаматергический/ГАМКергический дисбаланс может быть причиной приступов при АГ, бензодиазепины могут применяться как при эпилептических, так и неэпилептических приступах [31]. Применяются различные препараты: диазепам, мидазолам, клоназепам и лоразепам. Превосходство одного типа бензодиазепаина над другими не изучено. Буккальный мидазолам оказался эффективным у всех пяти пациентов, у которых он применялся тогда, как клоназепам был эффективен только у одного из трех пациентов [31].

Основной базовой терапией АГ является блокатор кальциевых каналов флунаризин. Он показал некоторую эффективность в снижении тяжести, интенсивности и/или продолжительности паралитических эпизодов. Но по данным зарубежных авторов, а также отечественных исследователей, флунаризин не является эффективным средством лечения во всех случаях, и роль этого лекарственного средства в изменении течения заболевания, и особенно динамики когнитивных функций, остается неопределенной [32]. Флунаризин применяется в дозе 5–20 мг/сут. По данным международного реестра АГ, созданного Фондом альтернирующей гемиплегии у детей (Alternating Hemiplegia of Childhood Foundation), из 80 пациентов, принимавших флунаризин, у 48 наблюдалось улучшение по длительности и тяжести дистонии или гемиплегии в приступах. М. Sasaki и соавт. [33] сообщили о 28 японских пациентах с АГ, которые получали лечение флунаризином. 18 пациентов ответили положительно, причем у 7 наблюдалось снижение более чем на 50% продолжительности или тяжести приступов, у 5 наблюдалось снижение частоты, а у 6 наблюдалось утяжеление приступов после прекращения приема флунаризина. В группе, чувствительной к флунаризину, наблюдалось долгосрочное улучшение психического статуса. В. Neville и соавт. [34] проанализировали 230 пациентов с АГ, среди них более 50% пациентов отреагировали на флунаризин уменьшением продолжительности и тяжести приступов, примерно у одной четверти снизилась их частота [19].

Кетогенная диета. Помимо медикаментозной терапии в лечении АГ применяется кетогенная диета. В отдельных сообщениях описан ее потенциальный положительный эффект [35, 36]. Предполагается влияние кетогенной диеты на транзиторный гипометаболизм глюкозы при АГ в качестве потенциального механизма действия. Уменьшение симптомов АГ

во время сна может быть связано с низкой метаболической потребностью в глюкозе во время сна [31]. Дополнительным преимуществом кетогенной диеты является ее известный положительный эффект при рефрактерной эпилепсии, которая встречается примерно у половины пациентов с АГ [31].

Пероральная АТФ. Аденозин-5'-трифосфат обладает сосудорасширяющим действием. Он может повышать мышечную силу и физическую работоспособность и, как предполагалось ранее, улучшать симптомы альтернирующей гемиплегии. Лечение аденозин-5'-трифосфатом коррелирует с заметным облегчением чередующихся эпизодов гемиплегии в детстве и улучшением психомоторного развития. Максимальная доза перорального введения АТФ достигала 25 мг/кг в сутки. Терапия аденозин-5'-трифосфатом хорошо переносится [31]. Дозозависимое снижение частоты, продолжительности и тяжести эпизодов гемиплегии было отмечено в течение одного года наблюдения, когда авторы увеличили пероральную дозу АТФ с 2 мг/кг/сут до 25 мг/кг/сут [19]. Отдельные авторы упоминают и другие: топирамат и амантадин, хотя отмечается их крайне низкая эффективность — М. Sweney и соавт. сообщают только об одном пациенте из 16, получавших топирамат [24], у которого наблюдалось улучшение. К. Sone и соавт. [36] представили данные о двух пациентах с АГ, у которых наблюдалось снижение частоты и продолжительности пароксизмальных эпизодов при лечении амантадином [31]. В зарубежной литературе также описаны единичные случаи положительного эффекта глюкокортикоидов и мексантина [19].

Заключение. Возможность генетического подтверждения заболевания открывает новые перспективы и новые области исследований, в том числе клинических и эпидемиологических, а, возможно, и терапевтических. На сегодняшний день представляется возможным прогноз заболевания на основе генетических данных. Опираясь на имеющиеся данные, можно определить направления дальнейших исследований: 1) генетическое; 2) поиск патогенетической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Capuano A., Garone G., Tiralongo G., Graziola F. Alternating Hemiplegia of Childhood: Understanding the Genotype-Phenotype Relationship of ATP1A3 Variations. *Appl Clin Genet*. 2020;13:71–81. doi: 10.2147/TACG.S210325 PMID: 32280259; PMCID: PMC7125306.
- Gergont A., Kaciński M. Alternating hemiplegia of childhood: new diagnostic options. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(2):130–5. doi: 10.1016/j.pjnns.2013.05.003 Epub 2014 Feb 15. PMID: 24821639.
- Brashear A., Swadner K.J., Cook J.F., Swoboda K.J., Ozelius L. *ATP1A3*-Related Neurologic Disorders. 2008 Feb 7 [updated 2018 Feb 22]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301294.
- Pavone P., Pappalardo X.G., Ruggieri M., Falsaperla R., Parano E. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and ATP1A3-related disorders: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(31):e29413. doi: 10.1097/MD.00000000000029413 PMID: 35945798; PMCID: PMC9351909.
- Verret S., Steele J.C. Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics*. 1971;47(4):675–80. PMID: 5089756.
- Dittrich J., Havlová M., Nevšimalová S. Paroxysmal hemipareses in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1979;21:800–7.
- Aicardi J., Bourgeois M., Goutieres F. Alternating hemiplegia of childhood: clinical findings and diagnostic criteria. In: Andermann F., Aicardi J., Vigeveno F., eds. *Alternating Hemiplegia of Childhood*. New York: Raven Press; 1995:3–18.
- Silver K., Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: the natural history of the disorder in a group of 10 patients. In: Andermann F., Aicardi J., Vigeveno F., eds. *Alternating Hemiplegia of Childhood*. New York: Raven Press; 1995:3–18.
- Fusco L., Vigeveno F. Alternating hemiplegia of childhood: clinical findings during attacks. In: Andermann F., Aicardi J., Vigeveno F., eds. *Alternating Hemiplegia of Childhood*. New York: Raven Press; 1995:3–18.
- Sakuragawa N. Alternating hemiplegia in childhood: 23 cases in Japan. *Brain Dev*. 1992;14:283–8.
- Mikati M.A., Kramer U., Zupanc M.L., Shanahan R.J. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol*. 2000;23(2):134–41. doi: 10.1016/S0887-8994(00)00157-0 PMID: 11020638.
- Heinzen E.L., Swoboda K.J., Hitomi Y., Gurrieri F., Nicole S., de Vries B., Tiziano F.D., Fontaine B., Walley N.M., Heavin S., Panagiotakaki E.; European Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC) Genetics Consortium; Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante (I.B.AHC) Consortium; European Network for Research on Alternating Hemiplegia (ENRAH) for Small and Medium-sized Enterprises (SMEs) Consortium; Fiori S., Abiusi E., Di Pietro L., Sweney M.T., Newcob T.M., Viollet L., Huff C., Jorde L.B., Reyna S.P., Murphy K.J., Shianna K.V., Gumbs C.E., Little L., Silver K., Ptáček L.J., Haan J., Ferrari M.D., Bye A.M., Herkes G.K., Whitelaw C.M., Webb D., Lynch B.J., Uldall P., King M.D., Scheffer I.E., Neri G., Arzimanoglou A., van den Maagdenberg A.M., Sisodiya S.M., Mikati M.A., Goldstein D.B. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet*. 2012;44(9):1030–4. doi: 10.1038/ng.2358 Epub 2012 Jul 29. PMID: 22842232; PMCID: PMC3442240.
- Ishii A., Saito Y., Mitsui J., Ishiura H., Yoshimura J., Arai H., Yamashita S., Kimura S., Oguni H., Morishita S., Tsuji S., Sasaki M., Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e56120. doi: 10.1371/journal.pone.0056120 Epub 2013 Feb 8. PMID: 23409136; PMCID: PMC3568031.
- Viollet L., Glusman G., Murphy K.J., Newcomb T.M., Reyna S.P., Sweney M., Nelson B., Andermann F., Andermann E., Acsadi G., Barbano R.L., Brown C., Brunkow M.E., Chugani H.T., Cheyette S.R., Collins A., DeBrosse S.D., Galas D., Friedman J., Hood L., Huff C., Jorde L.B., King M.D., LaSalle B., Leventer R.J., Lewelt A.J., Massart M.B., Mérida M.R. 2nd, Ptáček L.J., Roach J.C., Rust R.S., Renault F., Sanger T.D., Sotero de Menezes M.A., Tennyson R., Uldall P., Zhang Y., Zupanc M., Xin W., Silver K., Swoboda K.J. Alternating Hemiplegia of Childhood: Retrospective Genetic Study and Genotype-Phenotype Correlations in 187 Subjects from the US AHCF Registry. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127045. doi: 10.1371/journal.pone.0127045 Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(8):e0137370. PMID: 25996915; PMCID: PMC4440742.
- Panagiotakaki E., De Grandis E., Stagnaro M., Heinzen E.L., Fons C., Sisodiya S., de Vries B., Goubau C., Weckhuysen S., Kemlink D., Scheffer I., Lesca G., Rabilloud M., Klich A.,

- Ramirez-Camacho A., Ulate-Campos A., Campistol J., Giannotta M., Moutard M.L., Doummar D., Hubsch-Bonneaud C., Jaffer F., Cross H., Gurrieri F., Tiziano D., Nevsimalova S., Nicole S., Neville B., van den Maagdenberg A.M., Mikati M., Goldstein D.B., Vavassori R., Arzimanoglou A.; Italian IBAHC Consortium; French AHC Consortium; International AHC Consortium. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood—a study of 155 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:123. doi: 10.1186/s13023-015-0335-5 PMID: 26410222; PMCID: PMC4583741.
16. Yang X., Gao H., Zhang J., Xu X., Liu X., Wu X., Wei L., Zhang Y. ATP1A3 mutations and genotype-phenotype correlation of alternating hemiplegia of childhood in Chinese patients. *PLoS One.* 2014;9(5):e97274. doi: 10.1371/journal.pone.0097274 PMID: 24842602; PMCID: PMC4026576.
17. Rosewich H., Ohlenbusch A., Huppke P., Schlotawa L., Bathmann M., Carrilho I., Fiori S., Lourenço C.M., Sawyer S., Steinfeld R., Gärtner J., Brockmann K. The expanding clinical and genetic spectrum of ATP1A3-related disorders. *Neurology.* 2014;82(11):945–55. doi: 10.1212/WNL.0000000000000212 Epub 2014 Feb 12. PMID: 24523486.
18. Samanta D. Management of Alternating Hemiplegia of Childhood: A Review. *Pediatr Neurol.* 2020;103:12–20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.003 Epub 2019 Nov 1. PMID: 31836335.
19. Incorpora G., Pavone P., Polizzi A., Cocuzza M., Privitera M., Pavone L., Ruggieri M. An 11-year follow-up study of neonatal-onset, bath-induced alternating hemiplegia of childhood in twins. *J Child Neurol.* 2012;27(5):657–62. doi: 10.1177/0883073811436249 Epub 2012 Feb 28. PMID: 22378663.
20. Incorpora G., Pavone P., Ruggieri M., Cocuzza M., Mazzone L., Parano E., Privitera M. Neonatal onset of hot water reflex seizures in monozygotic twins subsequently manifesting episodes of alternating hemiplegia. *Epilepsy Res.* 2008;78(2-3):225–31. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.08.003 Epub 2007 Dec 21. PMID: 18160259.
21. Jasien J.M., Bonner M., D'alli R., Prange L., Mclean M., Sachdev M., Uchitel J., Ricano J., Smith B., Mikati M.A. Cognitive, adaptive, and behavioral profiles and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(5):547–554. doi: 10.1111/dmcn.14077 Epub 2018 Oct 26. PMID: 30362107.
22. Silver K., Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: the natural history of the disorder in a group of 10 patients. In: Andermann F., Aicardi J., Vigeveno F., eds. *Alternating Hemiplegia of Childhood.* New York: Raven Press; 1995:3–18.
23. Burgeous M. Alternating hemiplegia of childhood. A report of 29 cases and a review of the literature. In: Arzimanoglou A., Goutiures F. *Trends in Child Neurology.* John Libbey Eurotext; 1996:163–8.
24. Sweney M.T., Silver K., Gerard-Blanluet M., Pedespan J.M., Renault F., Arzimanoglou A., Schlesinger-Massart M., Lewelt A.J., Reyna S.P., Swoboda K.J. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(3):e534–41. doi: 10.1542/peds.2008-2027 PMID: 19254988.
25. Masoud M., Gordon K., Hall A., Jasien J., Lardinois K., Uchitel J., Mclean M., Prange L., Wuchich J., Mikati M.A. Motor function domains in alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(8):822–828. doi: 10.1111/dmcn.13443. Epub 2017 May 25. PMID: 28543714.
26. Kansagra S., Ghusayni R., Kherallah B., Gunduz T., McLean M., Prange L., Kravitz R.M., Mikati M.A. Polysomnography Findings and Sleep Disorders in Children With Alternating Hemiplegia of Childhood. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(1):65–70. doi: 10.5664/jcsm.7572 PMID: 30621840; PMCID: PMC6329557.
27. Hisama F.M., Friedman J., Raskind W.H., Bird T.D. ADCY5 Dyskinesia. 2014 Dec 18 [updated 2020 Jul 30]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 25521004
28. Vijaratnam N., Bhatia K.P., Lang A.E., Raskind W.H., Espay A.J. ADCY5-Related Dyskinesia: Improving Clinical Detection of an Evolving Disorder. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(7):512–520. doi: 10.1002/mdc3.12816. PMID: 31538084; PMCID: PMC6749814
29. Giannotta M., Vavassori M.R., Veneselli E.; I.B.AHC Consortium, De Grandis E. Alternating Hemiplegia of Childhood: Pharmacological treatment of 30 Italian patients. *Brain Dev.* 2017;39(6):521–528. doi: 10.1016/j.braindev.2017.02.001 Epub 2017 Feb 27. PMID: 28249736.
30. Ulate-Campos A., Fons C., Artuch R., Castejón E., Martorell L., Ozelius L., Pascual J., Campistol J. Alternating hemiplegia of childhood with a de novo mutation in ATP1A3 and changes in SLC2A1 responsive to a ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2014;50(4):377–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.017 Epub 2013 Dec 4. PMID: 24491413.
31. Samanta D. Management of Alternating Hemiplegia of Childhood: A Review. *Pediatr Neurol.* 2020;103:12–20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.003 Epub 2019 Nov 1. PMID: 31836335.
32. Tanner G.R., Lutas A., Martinez-François J.R., Yellen G. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci.* 2011;31(23):8689–96. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5951-10.2011 PMID: 21653873; PMCID: PMC3133530.
33. Sasaki M., Sakuragawa N., Osawa M. Long-term effect of flunarizine on patients with alternating hemiplegia of childhood in Japan. *Brain Dev.* 2001;23(5):303–5. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00229-7 PMID: 11504600.
34. Neville B.G., Ninan M. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(10):777–80. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00777.x PMID: 17880649.
35. Ju J., Hirose S., Shi X.Y., Ishii A., Hu L.Y., Zou L.P. Treatment with Oral ATP decreases alternating hemiplegia of childhood with de novo ATP1A3 Mutation. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):55. doi: 10.1186/s13023-016-0438-7 PMID: 27146299; PMCID: PMC4855770.
36. Sone K., Oguni H., Katsumori H., Funatsuka M., Tanaka T., Osawa M. Successful trial of amantadine hydrochloride for two patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics.* 2000;31(06):307–9.