

Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V08230550

Asymptomatiske børn med ventrikulær præexcitation/WPW-mønster

Sanam Safi¹, Christian Jøns², Peter Karl Jacobsen² & Lars Idorn¹

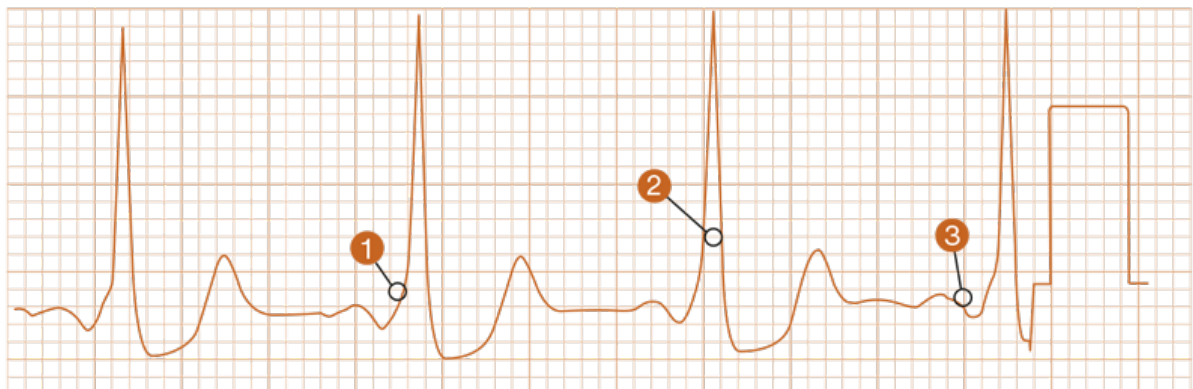
1) BørneUngeAfdelingen, Børnekardiologisk Sektion, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V08230550. doi: 10.61409/V08230550

HOVEDBUDSKABER

- Børn med ventrikulær præexcitation/asymptomatisk WPW-syndrom har øget risiko for pludselig død.
- Risikostratificering ved elektrofysiologisk undersøgelse anbefales med mulighed for ablation i samme seance.
- Ablation kan udføres med høj succesrate og lav komplikationsrisiko.

Ventrikulær præexcitation (VPE) indikerer tilstedeværelsen af et eller flere accessoriske ledningsbundter (AP) mellem atrieerne og ventriklerne uden for AV-knuden/det hiske bundt [1, 2]. Tilstanden disponerer til anfaldsvis supraventrikulær takykardi (SVT), og ved VPE med ledsagende symptomer på SVT såsom hjertebanken, ubehag i brystet, svimmelhed og uro/angst defineres tilstanden Wolff-Parkinson-White (WPW)-syndrom [2]. VPE defineres ved og kan ses i 12-aflednings-ekg i form af en deltatak, kort PR-interval og breddeøget QRS-interval (Figur 1) [2, 3].

FIGUR 1 Ventrikulær præexcitation i ekg.

- 1) Hængeskjæformet deltatak.
- 2) Breddeøget QRS-interval (> 120 ms).
- 3) Kort PR-interval (< 120 ms).

Prævalensen af VPE er estimeret til 0,1-0,3% [2, 4, 5]. Op til 65% af unge ≤ 18 år og 40% af personer ≥ 30 år med VPE estimeres at være asymptomatiske og opdages ofte tilfældigt i forbindelse med ekg-optagelse [3-7]. WPW-

syndrom ses hyppigere blandt mænd, børn og unge voksne samt hos patienter med hjertefejl, herunder Ebsteins anomali og hypoplastisk venstre hjertesyndrom [2, 4, 8, 9]. Mens atrioventrikulær re-entry-takykardi (AVRT) er den hyppigste arythmi hos patienter med WPW-syndrom med en incidens på ca. 80%, er atrieflimren (AF) en sjælden, men frygtet tilstand, som hos nogle patienter med VPE kan føre til præexciteret AF, ventrikelflimren (VF) og pludselig hjertedød (SCD) [10, 11]. AF er yderst sjælden hos børn uden WPW-syndrom (prævalens 0,009%), betydelig hyppigere hos børn med WPW-syndrom (prævalens 1,9%), mens incidensen er på 11-40% blandt voksne med WPW-syndrom [1, 9, 11-13]. AP kan fjernes ved ablationsbehandling, og derved elimineres risikoen for præexciteret AF og SCD [14, 15]. Risikoen for SCD hos børn med VPE er imidlertid lav, og en eventuel ablationsbehandling er omvendt en invasiv behandling med procedurerelaterede komplikationsrisici [5]. Formålet med dette review er at give et overblik over risici ved asymptomatisk VPE og metoder til risikostratificering for SCD hos asymptomatiske børn samt at gøre rede for vores anbefalinger til håndtering af disse patienter.

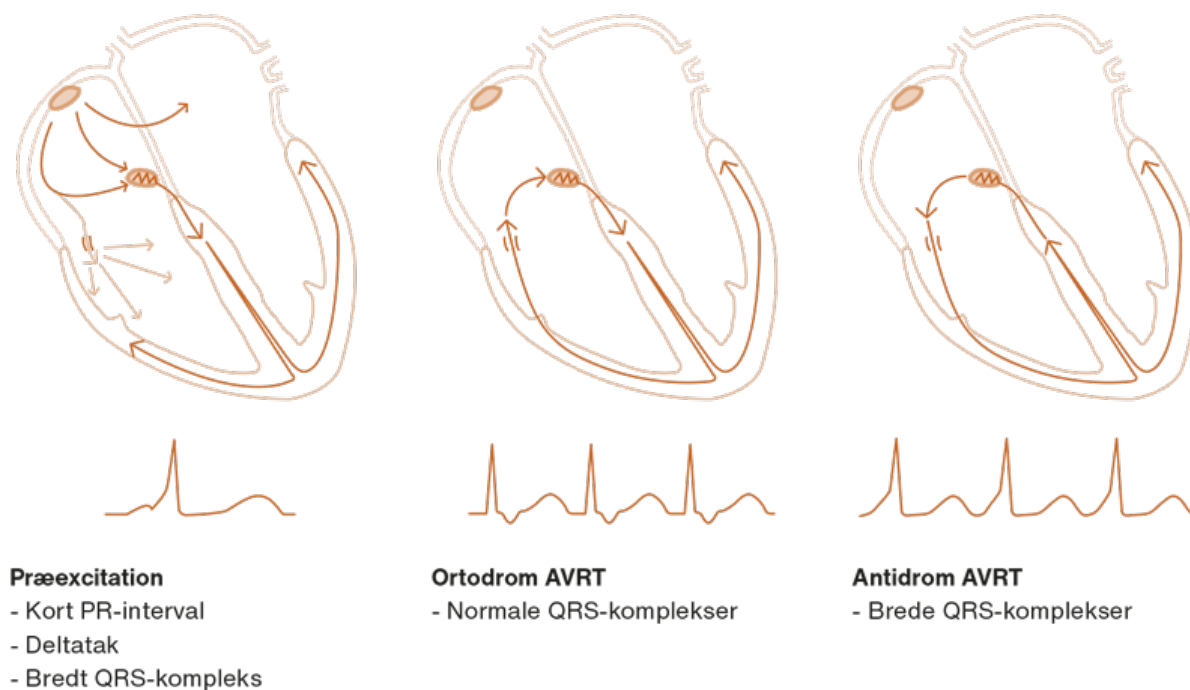
PATOFYSIOLOGI

I det raske hjerte er AV-knuden den eneste elektriske forbindelse mellem atrier og ventrikler. Ved VPE persisterer en eller flere AP efter fødslen [16]. AP er hyppigst lokaliseret til hjertets venstresidige, frie væg (58%), posteroseptalt (24%), højresidige frie væg (13%) og anteroseptalt (8%) [2, 16]. Ledningsevnen i AP varierer og er en vigtig parameter for risikoen for SCD hos disse patienter [15]. AP-placeringen kan som udgangspunkt ikke alene identificere risikoen for SCD, men omvendt er der identificeret ekg-karakteristika, der indikerer tilstedeværelsen af en fascikulær, ventrikulær AP, som ikke er forbundet med øget risiko for SCD eller takyarytmier og derfor ikke kræver behandling [17, 18].

Ved tilstedeværelse af AP kan dele af ventriklerne aktiveres tidligt i forhold til den normale forsinkelse, som opstår i AV-knuden. Impulsudbredelsen i ventriklerne bliver langsommere, end hvis aktiveringen udelukkende skete via AV-knuden, idet ventriklernes hurtige impulsudbredelse via det hvide bundt og højre/venstre ledningsbane delvist bypasses. Ved AP kan der i hvile ses permanent, intermitterende eller ingen antegrad, elektrisk ledning herover. Ved sidstnævnte – såkaldt skjult VPE – ses normalt ekg.

Under AVRT kan impulsoverledningen være antegrad eller retrograd over AV-knuden og modsat over AP resulterende i henholdsvis ortodrom AVRT (90%), hvor den antegrade overledning ledes gennem AV-knuden/det hvide bundt medførende en smal QRS-kompleks takykardi, og antidrom AVRT (10%), hvor den antegrade overledning foregår via AP medførende en bred QRS-kompleks takykardi (**Figur 2**) [2, 19]. Symptomæssigt er der formentlig ingen forskel mellem ortodrom og antidrom AVRT, og mens den ortodrome AVRT ligner en klassisk SVT, kan den antidrome AVRT ligne ventrikulær takykardi.

FIGUR 2 Den elektriske impulsoverledning ved atrioventrikulær re-entry-takykardi (AVRT).



RISIKO FOR PLUDELIG HJERTEDØD HOS ASYMPTOMATISKE BØRN MED VENTRIKULÆR PRÆEXCITATION

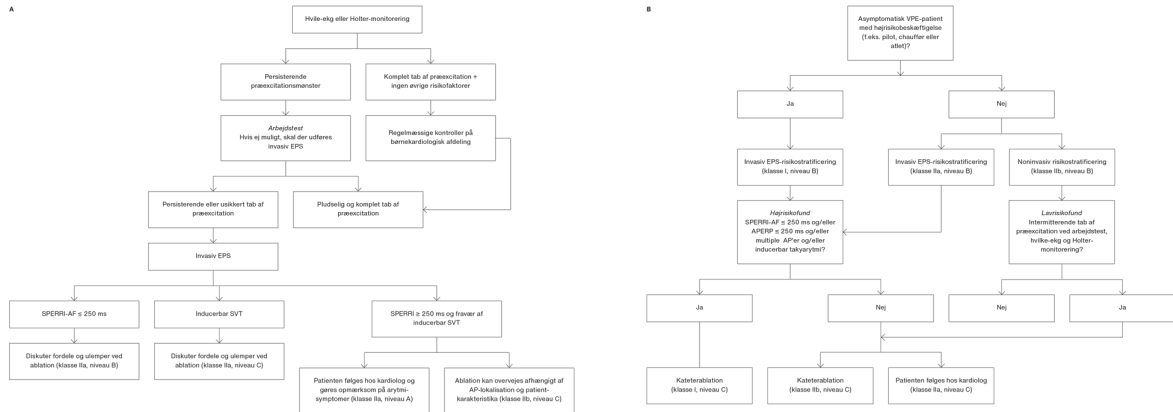
Ved AF hos personer med VPE er der risiko for hurtig, antegrad overledning over AP til ventriklernerne, hvilket grundet manglende impulsforsinkelse i AV-knuden kan føre til VF og SCD [2, 19]. Risikoen for SCD er signifikant forøget hos børn med VPE sammenlignet med børn uden [8]. Dog er den absolutte risiko ukendt, idet antallet af asymptomatiske børn med VPE ikke kan identificeres præcist uden et omfattende screeningsprogram. Voksne patienter med WPW-syndrom er estimeret til en livstidsrisiko for SCD på 3-4% (0,25% pr. patientår) [1, 5]. Til trods for, at asymptomatiske patienter med VPE generelt anses som værende i lavere risiko for SCD (ca. 0,1% pr. patientår), kan SCD være første symptom hos disse patienter [5, 6, 10, 20]. I en metaanalyse fandt man, at asymptomatiske børn med VPE er i øget risiko for SCD sammenlignet med asymptomatiske voksne med en incidensrate på 1,93 hos børn sammenlignet med 0,86 hos voksne ($p = 0,007$) [21]. Der er dog ikke fuld enighed om prævalensen af SCD og farligheden ved asymptomatisk VPE hos børn, og mens man i ældre retningslinjer betragtede børn ≤ 12 år som havende ubetydelig risiko for SCD, fremhæves det i nyere publikationer, at højeste risikoprofil er hos de yngre børn [15, 22].

RISIKOSTRATIFICERING FOR PLUDELIG HJERTEDØD AF ASYMPTOMATISKE BØRN MED VENTRIKULÆR PRÆEXCITATION

For at identificere børn med øget risiko for livstruende arytmier og SCD anbefales risikostratificering af asymptomatiske børn med VPE [6, 13, 23, 24]. Risikostratificeringen kan foretages både noninvasivt og invasivt og anbefales hos børn tidligst fra 8-10-årsalderen [3, 13, 23]. Den generelle tendens går mod brugen af invasiv risikostratificering, der i dag anbefales med en klasse IIa-anbefaling til asymptomatiske patienter med VPE (Figur 3). Brugen af noninvasive test anbefales med en klasse IIb-anbefaling og kan indgå i den første fase af risikostratificeringen inkluderende 12-aflednings-ekg med henblik på AP-lokalisering, Holter-monitorering med

henblik på intermitterende tab af VPE samt arbejdstest med henblik på pludseligt tab af deltatakken ved høj hjertefrekvens [11, 18]. Det sidste indikerer en lang refraktær periode/langsom overledningsevne gennem AP og således en dårligere/manglende evne til hurtig, antegrad overledning over AP og lavere risiko for hurtig, ventrikulær arytmi og SCD ved AF. AP's effektive refraktærperiode (APERP) kan indirekte vurderes som værende ≥ 250 ms ved et komplet tab af deltatakken under en arbejdstest. Et gradvist tab af deltatakken kan derimod potentielt afspejle en hurtigere AV-knudeoverledning ved øget sympatisk påvirkning og dermed skjule præexcitationen [2].

FIGUR 3 Opsamling af anbefalinger fra Pediatric and Congenital Electrophysiology Society 2012 (A) og European Society of Cardiology 2019 (B).



Intermitterende VPE på Holter-monitorering eller tab af VPE ved arbejdstest har tidligere været anset som en lavrisiko-AP og har dermed ikke udløst behov for videre udredning [3]. Nyere studier har imidlertid vist, at intermitterende VPE ikke er specifik for en lavrisiko-AP, men tværtimod er associeret med øget risiko for SCD [25, 26]. Selv om persisterende VPE under arbejdstesten har en sensitivitet og en positiv prædiktiv værdi på henholdsvis 80% og 40%, er specificitet og negativ prædiktiv værdi på henholdsvis 17% og 87% sammenlignet med invasiv, elektrofysiologisk undersøgelse (EPS) [27]. Ved invasiv EPS kan AERPP samt det korteste præexciterede R-R-interval (SPERRI) under spontan AF eller under adrenerg stimulation med isoprenalin undersøges, men i praksis anvendes det sidstnævnte dog sjældent [3, 5, 7]. Desuden fastlægges antal og placering af AP samt deres overledningsevner under sinusrytme/atrial pacing [24, 28]. En højrisiko-AP er karakteriseret ved tilstedeværelsen af multiple AP, septale AP, fremprovokering af takyarytmier, retrograd AP-overledning samt $APERP \leq 250$ ms eller ≤ 220 ms under adrenerg stimulation [5, 22, 28]. Trods manglende 100% sensitivitet for identifikation af børn med VPE i risiko for SCD anses invasiv EPS som guldstandard for risikostratificering [11]. Formålet hermed er at evaluere risiko for SCD i forbindelse med præexciteret AF med mulighed for ablation i samme seance.

BEHANDLING

I 1990'erne blev perkutan radiofrekvensablation (RFA) introduceret som en kurativ behandling af arytmier hos børn med WPW-syndrom. Senere er tilsvarende behandling blevet mulig med kryoterapi [11]. EPS og behandling foregår ved en hjertekateterisation, typisk via v. femoralis. Introduktionen af ablation eliminerede stort set behovet for kirurgisk ablation samt medicinsk, antiarytmisk behandling [7]. Ablation er siden blevet bredt accepteret som primær behandling af børn med WPW-syndrom/VPE med høj succesrate og lav risiko [11, 14]. I Danmark udføres ablation på børn ≤ 18 år som udgangspunkt på patienter ≥ 30 kg grundet øget risiko for komplikationer ved mindre børn. Med registre som f.eks. Multicenter Pediatric and Congenital EP Quality Initiative og observationelle studier har man fundet en akut succesrate på $\geq 98\%$ for RFA af AP ved WPW-syndrom (95% ved opfølgning) med komplikationer i 0,5-1% af tilfældene inkluderende blødning, lokal infektion

og sjældent AV-blok, hjertetamponade samt tromboemboliske og cerebrovaskulære hændelser [3, 15, 18, 29]. I Danmark ablateres årligt 35-60 børn med WPW-syndrom og gennem de sidste fem år uden alvorlige komplikationer. Derudover udføres ablationsprocedurer nu med minimal fluoroskopieksponering, typisk mindre end 5 min pr. tilfælde og ofte mindre end 2 min [29].

Guidelines angående eventuel profylaktisk ablation til behandling af asymptomatiske børn med VPE er ikke entydige. Ablation kan eliminere risikoen for alvorlige arytmier og SCD og samtidig give patienterne samt familierne tryghed. Men da risikoen for livstruende arytmier hos asymptomatiske børn med VPE er lav, og ablation er en invasiv procedure med risiko for komplikationer, kan der omvendt argumenteres for en mere konservativ tilgang med nøje overvågning af asymptomatiske patienter uden tidlig intervention [3, 5, 20, 21]. I et randomiseret, klinisk studie, der undersøgte effekten af profylaktisk ablation versus ingen ablation hos personer 14-34 år med asymptomatisk VPE og inducerbar arytmie, fandt man en risikoreduktion på 92% blandt ablaterede ($p < 0,001$) med en femårs Kaplan-Meier-arytmiincidens på 7% blandt ablaterede og 77% i kontrolgruppen, herunder én person med VF [30].

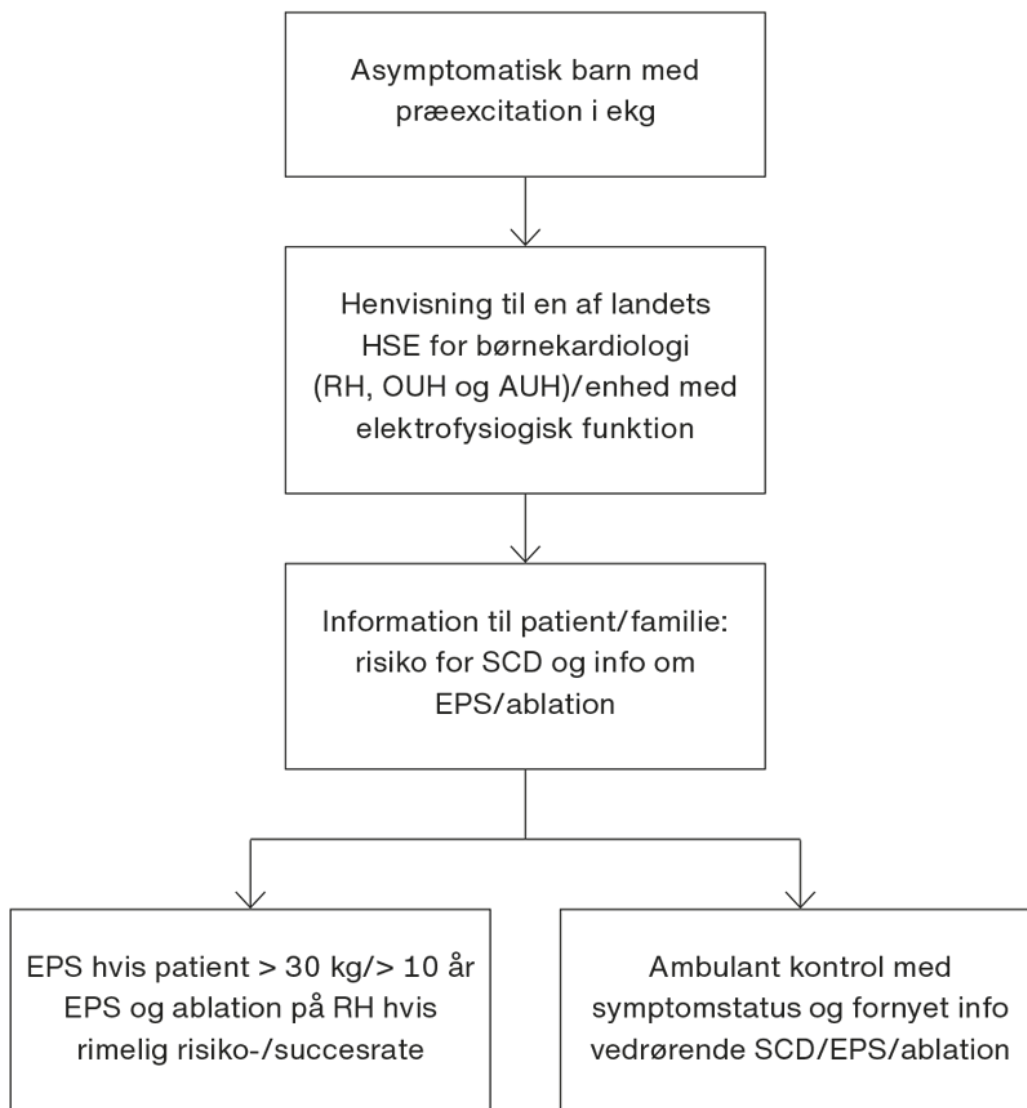
I løbet af de seneste 20 år har anbefalinger vedrørende profylaktisk ablationsbehandling af asymptomatiske børn med VPE ændret sig markant. De nyeste retningslinjer fra amerikanske Pediatric and Congenital Electrophysiology Society/Heart Rhythm Society fra 2012 og 2016 (børn og unge ≤ 21 år) og European Society of Cardiology/Association for European Paediatric and Congenital Cardiology 2019 (både børn og voksne) anbefaler profylaktisk ablation af AP (klasse IB-anbefaling), hvis SPERRI-AF/APERP ≤ 250 ms, eller ved tilstedeværelsen af multiple AP hos asymptomatiske børn med en vægt på ≥ 15 kg samt hos patienter, der dyrker elitesport (Figur 3) [3, 11, 18]. Desuden anbefales ablation af asymptomatiske patienter uden højrisikoegenskaber, hvor patienten/familien ønsker ablation (klasse IIb-anbefaling), men frarådes hos patienter med fascikulær, ventrikulær AP eller en vægt på ≤ 15 kg (klasse III-anbefaling) [11, 18].

KONKLUSION

Tilgangen til det asymptomatiske barn med VPE har ændret sig over de seneste 20 år. Vi anbefaler, at alle henvises til en enhed med elektrofysiologisk funktion, herunder en af Danmarks højt specialiserede enheder for børnekardiologi: Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital eller Rigshospitalet.

Risikostratificering for SCD er obligat, og usikkerhederne ved de noninvasive metoder har medført, at invasiv EPS er den foretrukne metode med mulighed for ablation i samme seance, idet gentagne studier har vist høje succesrater og lave komplikationsrater ved ablation. Vores tilgang til denne patientgruppe er skitseret i **Figur 4**.

FIGUR 4 Den aktuelle håndtering af asymptomatiske børn med præexcitation.



AUH = Aarhus Universitetshospital; EPS = elektrofysiologisk undersøgelse; HSE = højtspecialiseret enhed; OUH = Odense Universitetshospital; RH = Rigshospitalet; SCD = pludselig hjertedød.

Timing for henvisning til Rigshospitalet for udførelse af EPS ± ablation kan variere og bør overvejes og afvejes i forhold til den individuelle patients risikoprofil og familiens præferencer. Som udgangspunkt anbefaler vi EPS udført, når barnet vejer ≥ 30 kg eller er ≥ 10 år, og før 18-årsalderen. Beliggenhed af AP i forhold til AV-knuden, antal AP, AP-ledningssegenskaber samt patientens alder er faktorer, som bør indgå i beslutningsprocessen for, om ablation udføres eller ej, og holdes op mod risiko for procedurerelaterede komplikationer og fremtidig arytmirisiko. Ved tvivl kan konfereres med elektrofysiologer og børnekardiologer på en af de tre højtspecialiserede enheder. Løbende forskning og klinisk erfaring vil bidrage til en præcisering af retningslinjerne inkluderende differentiering for den enkelte patient med henblik på den optimale timing for risikostratificering og behandling hos denne patientgruppe.

Korrespondance *Sanam Safi*. E-mail: sanam.safi@regionh.dk

Antaget 17. november 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 15. januar 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:08230550

doi 10.61409/V08230550

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Asymptomatic children with ventricular pre-excitation/WPW pattern

Sanam Safi, Christian Jøns, Peter Karl Jacobsen & Lars Idorn

Ugeskr Læger 2024;186:08230550

Paediatric patients with ventricular pre-excitation/asymptomatic WPW syndrome have a higher risk of atrial fibrillation degenerating into ventricular fibrillation and sudden cardiac death (SCD). In more than half of these patients this can be the first symptom presenting. Hence, it is important to conduct a risk stratification for SCD in asymptomatic patients with pre-excitation/delta wave in the ECGs. In this review, invasive risk stratification by electrophysiologic testing and ablation is recommended when possible. Catheter ablation is reported to have a high rate of success and low risk of complications.

REFERENCER

1. Al-Khatib SM, Pritchett EL. Clinical features of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J.* 1999; 138(3 pt 1):403-13.
2. Yadav V, Thapa S, Gajurel RM et al. A Wolff-Parkinson-White (WPW) electrocardiographic pattern in asymptomatic patient - state-of-the-art-review. *J Cardiol Cardiovasc Med.* 2022;7:046-053.
3. Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES), the Heart Rhythm Society (HRS), American College of Cardiology Foundation (ACCF) et al. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart Rhythm.* 2012;9(6):1006-24.
4. Goudevenos JA, Katsouras CS, Graekas G et al. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart.* 2000;83(1):29-34.
5. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Perez-Reviriego AA. Risk-stratification strategy for sudden cardiac death in the very young children with asymptomatic ventricular preexcitation. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(2):83-89.
6. Triedman JK. Management of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Heart.* 2009;95(19):1628-34.
7. Chubb H, Campbell RM, Motonaga KS et al. Management of asymptomatic Wolff-Parkinson-White pattern by pediatric electrophysiologists. *J Pediatr.* 2019;213:88-95.e1.
8. Novella J, DeBiasi RM, Coplan NL et al. Noninvasive risk stratification for sudden death in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(4):283-9.
9. Skov MW, Rasmussen PV, Ghouse J et al. Electrocardiographic preexcitation and risk of cardiovascular morbidity and

- mortality: results from the Copenhagen ECG Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(6):e004778.
10. Delise P, Sciarra L. Sudden cardiac death in patients with ventricular preexcitation. *Card Electrophysiol Clin.* 2020;12(4):519-525.
 11. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(5):655-720.
 12. Janson CM, Millenson ME, Okunowo O et al. Incidence of life-threatening events in children with Wolff-Parkinson-White syndrome: analysis of a large claims database. *Heart Rhythm.* 2022;19(4):642-647.
 13. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias). *Circulation.* 2003;108(15):1871-909.
 14. Telishevska M, Hebe J, Paul T et al. Catheter ablation in asymptomatic pediatric patients with ventricular preexcitation: results from the multicenter "CASPED" study. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(6):683-690.
 15. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation.* 2014;130(10):811-9.
 16. Mirzoyev S, McLeod CJ, Asirvatham SJ. Embryology of the conduction system for the electrophysiologist. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2010;10(8):329-38.
 17. O'Leary ET, Dewitt ES, Mah DY et al. Differentiation of fasciculoventricular fibers from anteroseptal accessory pathways using the surface electrocardiogram. *Heart Rhythm.* 2019;16(7):1072-1079.
 18. Saul JP, Kanter RJ, Abrams D et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease: developed in partnership with the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Heart Association (AHA), and the Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart Rhythm.* 2016;13(6):e251-e289.
 19. Fengler BT, Brady WJ, Plautz CU. Atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome: ECG recognition and treatment in the ED. *Am J Emerg Med.* 2007;25(5):576-83.
 20. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F et al. The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(3):275-80.
 21. Obeyesekere MN, Leong-Sit P, Massel D et al. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation: a meta-analysis. *Circulation.* 2012;125(19):2308-15.
 22. Pappone C, Santinelli V, Rosanio S et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):239-44.
 23. Niksch AL, Dubin AM. Risk stratification in the asymptomatic child with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21(3):205-7.
 24. Sarubbi B, D'Alto M, Vergara P et al. Electrophysiological evaluation of asymptomatic ventricular pre-excitation in children and adolescents. *Int J Cardiol.* 2005;98(2):207-14.
 25. Chubb H, Ceresnak SR. A proposed approach to the asymptomatic pediatric patient with Wolff-Parkinson-White pattern. *HeartRhythm Case Rep.* 2020;6(1):2-7.
 26. Kiger ME, McCanta AC, Tong S et al. Intermittent versus persistent Wolff-Parkinson-White syndrome in children: electrophysiologic properties and clinical outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(1):14-20.
 27. LaRocca TJ, Beyersdorf GB, Li W et al. Comparison of electrophysiologic profiles in pediatric patients with incidentally identified pre-excitation compared with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol.* 2019;124(3):389-395.
 28. Brembilla-Perrot B, Ghawi R. Electrophysiological characteristics of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J.* 1993;14(4):511-5.
 29. Dubin AM, Jorgensen NW, Radbill AE et al. What have we learned in the last 20 years? A comparison of a modern era

- pediatric and congenital catheter ablation registry to previous pediatric ablation registries. *Heart Rhythm*. 2019;16(1):57-63.
30. Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(19):1803-11.