

## EPILEPSIAS FOCALES AUTOLIMITADAS DE LA INFANCIA

BOLÍVAR F. QUITO-BETANCOURT<sup>1</sup>, GABRIELA REYES VALENZUELA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Monte Sinaí, INTUS Instituto de Neurología y Psicología Infantil del Austro, Cuenca, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Bolívar F. Quito-Betancourt, Dr. Hospital Monte Sinaí, Torre 1. Cuenca - Ecuador, Miguel Cordero 6-111 y Solano.

CP: EC010107

**E-mail:** bolivarquitobet@hotmail.com

### Resumen

Las Epilepsias Focales Autolimitadas de la Infancia (SELFES – siglas en inglés) son los síndromes electroclínicos más prevalentes en edad pediátrica, cuya evolución típica, con inicio y remisión dependientes de la edad, ha permitido que el Grupo de Trabajo de Nosología y Definiciones de la ILAE (2022) las defina como “Epilepsias focales autolimitadas de la infancia”, estableciendo así, criterios de alerta y exclusión para estandarizar su diagnóstico. Dentro de estos síndromes se incluyen: la Epilepsia Autolimitada con Espigas Centrotemporales (previamente Epilepsia Rolándica), Epilepsia Autolimitada con Crisis Autonómicas. (previamente Síndrome de Panayiotopoulos), Epilepsia Visual Occipital Infantil (previamente Síndrome de Gastaut), y Epilepsia Fotosensible del Lóbulo occipital. Ya no se recomienda utilizar el término “benignas” para referirse a ellas, ya que esto haría caso omiso de las comorbilidades que padecen algunos individuos. Asimismo, el término “idiopático” sólo se utiliza ahora para denominar a los síndromes clasificados como Epilepsias Generalizadas Idiopáticas.

**Palabras clave:** focal, epilepsia, infancia, autolimitadas, tratamiento

### Abstract

*Self-limited Focal Epilepsies of Childhood*

Self-limited Focal Epilepsies of Childhood (SELFES) are the most prevalent electroclinical syndromes in pe-

diatric age, whose typical evolution, with age-dependent onset and remission, has allowed the ILAE Nosology and Definitions Working Group (2022) to define them as “Self-limited Focal Epilepsies of Childhood”, thus establishing alert and exclusion criteria to standardize their diagnosis. These syndromes include: Self-limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes (previously Rolandic Epilepsy), Self-limited Epilepsy with Autonomic Seizures (previously Panayiotopoulos Syndrome), Childhood Occipital Visual Epilepsy, (previously Gastaut Syndrome), and Photosensitive Occipital Lobe Epilepsy. Using the term “benign” to refer to them is no longer recommended, as this would ignore the comorbidities some individuals suffer. Also, the term “idiopathic” is now only used to refer to the syndromes classified as Idiopathic Generalized Epilepsies.

**Key words:** focal, epilepsy, childhood, self-limited, treatment

### Epilepsia focal autolimitada con espigas centrotemporales (SELECTS)

La Epilepsia Autolimitada con Espigas Centrotemporales (SeLECTS; Self-limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes – por sus siglas en inglés) recientemente nominada así en el año 2022 por la comisión ILAE<sup>1</sup>, previamente conocida en español como Epilepsia Rolándica Benigna, Epilepsia Benigna con Puntas Centrotemporales, o Epilepsia focal Idiopática de la Niñez con

Espigas Centrotemporales (EFINECT), es un síndrome electroclínico de inicio en la niñez, con antecedentes, desarrollo psicomotor, función cognitiva, y examen neurológico normales. En ocasiones, su evaluación neuropsicológica suele mostrar déficits leves a moderados tanto en déficit de atención/hiperactividad, lenguaje y función ejecutiva, siendo importante no solo investigar el coeficiente intelectual (CI) sino también las repercusiones emocionales de las crisis en la conducta del niño<sup>1</sup>.

### Epidemiología

SELECTs es la Epilepsia focal autolimitada más frecuente (6-7% de todas las epilepsias infantiles). Su incidencia es 6.1/100 000 en menores de 16 años. Representando 15-25% de todos los síndromes epilépticos diagnosticados entre 5-15 años de edad<sup>2,3</sup>.

### Características clínicas

La Epilepsia autolimitada con Espigas Centrotemporales o SeLECTs comienza en niños en sus primeros años escolares. Edad de inicio: 4-10 años (rango 3-14 años 90% de pacientes), con un pico a los 7 años<sup>4,5</sup> (El inicio <3 o >14 años es excluyente de este diagnóstico)<sup>1</sup>. Afecta a ambos sexos, con ligero predominio masculino (60%)<sup>1</sup>. Pueden precederse de crisis febriles en 5-15%. Raramente antecedentes de SELEAS. Puede verse en niños con antecedentes de lesión neurológica o discapacidad intelectual previa, considerándose estas coincidentes y no causales. El diagnóstico es excluyente en pacientes con desarrollo intelectual moderado a profundo<sup>1</sup>.

### Curso evolutivo

Las crisis suelen responder bien a los anti-convulsivantes. Por esta razón y ya que muchos pacientes tienen pocas crisis, puede decidirse en ocasiones no tratar con medicación diaria. La remisión ocurre en casi todos los pacientes en la pubertad, inclusive en aquellos con crisis inicialmente difíciles de controlar<sup>3</sup>.

### Tipo de crisis

Crisis obligatorias para el diagnóstico<sup>1</sup>: Crisis focales operculares frontoparietales que durante el sueño evolucionan rápidamente a actividad tónico-clónica de extremidad supe-

rior ipsilateral, a crisis hemiclónica ipsilateral, a crisis tónico-clónica bilateral, o crisis clónicas de hemicara con predilección por comisura labial. Son breves, (<2-3 minutos), por lo general pocas (<10 en la vida, 10% solo 1 crisis, aunque 20% presentan crisis frecuentes) y esporádicas, con crisis frecuentes por pocos días o semanas y luego libres de crisis varios meses antes de la siguiente crisis. En vigilia más probables crisis al despertar (<20%)<sup>4</sup>.

Algunas manifestaciones ictales menos frecuentes son crisis generalizadas y prolongadas >30 minutos (especialmente en niños 2-5 años). Puede iniciar como crisis hemifacial nocturna que propaga a brazo o pierna y se generaliza secundariamente, continuándose con déficits transitorios homolaterales (paresia de Todd) en el postictal, sin involucrar cara<sup>1</sup>. También está descrito el dolor paroxístico dental<sup>5</sup>.

Semiología de las crisis focales:

(1) síntomas somatosensoriales: entumecimiento o parestesia unilateral de lengua, labios, encías y cara interna de mejilla.

(2) signos motores orofaciales: contracción tónica o clónica de hemicara, boca y lengua.

(3) disartria o anartria (aunque pueden entender el lenguaje).

(4) sialorrea, síntoma ictal característico:(no está claro si por incremento de salivación, trastorno deglutorio o ambos)<sup>5</sup>.

Crisis en sueño (durante el día o la noche) en 80-90% de pacientes<sup>4</sup>.

NO presentan características cognitivas (p. ej., alucinaciones gustativas), emocionales (p. ej., miedo) y autonómicas. El estado epiléptico motor focal o focal a tónico-clónico bilateral, (>30 minutos), es raro<sup>4</sup> y, si está presente considerar otro diagnóstico. Las ausencias atípicas, crisis atónicas focales y crisis motoras focales con mioclonos negativos, pérdida del equilibrio y caídas debe sugerir EE-POCSL, (Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño lento) y se debería pesquisar deterioro cognitivo y/o regresión<sup>4</sup>.

Las crisis tónico-clónicas generalizadas en vigilia son excluyentes, pero son difíciles de diferenciar clínicamente<sup>1</sup>.

### Características atípicas

Un estudio descriptivo, reportó clínica atípica en 50% de pacientes y EEG atípico en 30%<sup>4</sup>.

Un estudio longitudinal mostró 14/74 niños con alteraciones atípicas de conducta y aprendizaje. En la fase activa de SELECTs típica pueden ocurrir trastornos cognitivos transitorios por incremento de la actividad epileptiforme<sup>6</sup>.

## Electroencefalograma

Actividad de base y arquitectura de sueño normales.

**Criterios obligatorios del EEG:** Espigas y Espiga-onda centrotemporales (ECT)<sup>7</sup>, ondas agudas y lentas de gran amplitud (>200  $\mu$ V, del pico a valle) activadas en sueño<sup>8</sup>.

Puede haber ondas agudas trifásicas de alto voltaje (100–300  $\mu$ V) con dipolo transversal (positividad frontal, negatividad temporoparietal), seguidas de ondas lentas de alto voltaje<sup>8</sup>.

Anomalías aisladas o en dobletes o tripletes, y ocasionalmente actividad focal, rítmica y lenta ipsilateral a las espigas. Las espigas pueden verse en un hemisferio o ser sincrónicas o asincrónicas bilaterales en ambos hemisferios. Las espigas centrotemporales pueden propagarse a regiones adyacentes<sup>1</sup>. Según las características electroencefalográficas diferenciamos dos grupos de pacientes: 1) Espigas en región central alta, con compromiso en mano 2) Espigas en región central baja, con síntomas orofaciales<sup>7</sup>.

En las Epilepsias focales autolimitadas la mayor parte de alteraciones EEG se activan con privación y durante el sueño<sup>1</sup>, por lo cual un EEG Normal registrado únicamente en vigilia no debería ser excluyente del diagnóstico.

**Síndrome sin confirmación de laboratorio:** en regiones con recursos limitados, SeLECTS puede diagnosticarse sin EEG ni RM cerebral en niños sin alertas que cumplen todos los demás criterios obligatorios y de exclusión<sup>1</sup>.

**Activaciones del EEG:** las Espigas centrotemporales NO se activan con cierre o apertura ocular, hiperventilación o fotoestimulación. La hiperventilación reduce la frecuencia de las espigas rolándicas. En cambio, la frecuencia de las descargas aumenta en sueño, (>N1-N2), y en 30% las espigas aparecen SOLO durante el sueño. El EEG también puede cambiar a ondas agudas o complejos de espiga-onda sincrónicos bilaterales. 10-20% muestran actividad interictal centrotemporal mediante estimulación sensorial de los dedos de manos o pies<sup>1</sup>.

**Signos de Alerta EEG:** Si un patrón continuo de punta-onda está presente en sueño, considerar EE-POCSL<sup>3,8,9</sup>. Si la actividad epileptiforme es unilateral, buscar enlentecimiento focal ipsilateralmente diferenciar con lesiones estructurales como tumores y malformaciones corticales centrotemporales.

**Características electroencefalográficas ictales:** Siendo crisis poco frecuentes es raro obtener registro ictal (por tanto, no es requerido para su diagnóstico). Las crisis pueden ir acompañadas de breve disminución del EEG de fondo, seguida de anomalías difusas de onda aguda de amplitud creciente (predominantemente centrotemporales), enlentecimiento de gran amplitud y luego retorno al EEG interictal habitual<sup>1</sup>. Cuando las crisis focales progresan a tónico-clónicas bilaterales, los ritmos ictales presentan ondas agudas o complejos de espiga-onda bilaterales sincrónicos<sup>10</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Encefalopatía epiléptica con Punta – onda continua durante el Sueño Lento (EE – POCSL)<sup>3,9</sup>, Lesiones focales estructurales, otras Epilepsias focales autolimitadas, Síndrome de X- Frágil<sup>1</sup>.

## Epilepsia focal autolimitada con crisis autonómicas (SELEAS). Ex. Síndrome de Panayiotopoulos

Epilepsia que inicia entre 3-6 años de edad (70% de casos), con crisis autonómicas prolongadas (70% de pacientes) siendo la causa más frecuente de estado epiléptico no febril en la infancia (crisis >30 minutos). Son poco frecuentes (25% sólo tiene una crisis), con similar prevalencia en ambos sexos, 5-17% de los pacientes presentaron crisis febriles previas<sup>1,2</sup>.

## Curso evolutivo

Duración media: 3 años. La mayoría remiten a los 2 años. 20% desarrollan otras SeLFEs especialmente SeLECTS. Casos raros evolucionan a EE-POCSL<sup>1</sup>.

## Tipo de crisis

**Crisis obligatorias para el diagnóstico<sup>1</sup>:** crisis focales, con o sin alteración de conciencia (está preservada al inicio de la crisis), con características autonómicas: náuseas, palidez, enrojecimiento,

dolor abdominal, Vómitos, (manifestación más frecuente en 75% de pacientes) llevando a diagnóstico erróneo de gastroenteritis aguda o migraña.

Cambios menos frecuentes: pupilares (ej., midriasis), temperatura, palidez, enrojecimiento cardiorrespiratorios y síncope. Las crisis, pueden evolucionar a desviación ocular o cefálica, hipotonía generalizada y culminar en crisis clónica focal o inclusive bilateral. Alertas para el diagnóstico: inicio de crisis <3 o>8 años de edad, y excluyente <1 o> 14 años, así como crisis repetidas varias veces al mes<sup>1, 11, 12</sup>.

### Electroencefalograma

Actividad de fondo: normal.

**Criterios obligatorios del EEG:** Actividad interictal: ondas agudas o espiga-onda multifocal en regiones posteriores de gran amplitud (>200uV)<sup>7</sup>. También anomalías extendidas a regiones centrotemporales o frontopolares, Espiga-onda sincronizada, bilateral y generalizada. NO se requiere EEG ictal para su diagnóstico<sup>1</sup>.

**Activaciones del EEG:** con privación de sueño y/o somnolencia. El cierre palpebral activa anomalías en regiones posteriores (aunque relevante, no es patognomónico)<sup>1</sup>.

**Signos de alerta:** considerar otros diagnósticos en: 1) Enlentecimiento focal sostenido y no limitado a la fase postictal. 2) anomalías registradas constantemente en EEG seriados rutinarios (lesiones focales estructurales)<sup>1</sup>.

### Diagnóstico diferencial

SELECTs y otras epilepsias occipitales con vómitos ictales. Epilepsia focal familiar con focos variables, Migraña, Vértigo paroxístico benigno (especialmente niños pequeños), Síncope (por los fenómenos autonómicos), y otros trastornos asociados con vómitos (Ej. Gastrointestinales y/o Errores innatos del Metabolismo como Trastornos Ciclo de la Urea)<sup>1, 11, 12</sup>.

### Epilepsia focal autolimitada visual occipital, (COVE). Ex. Síndrome de Gastaut

Epilepsia que inicia en la niñez tardía entre 8-9 años de edad, (rango: 1-19 años de edad), con prevalencia muy baja (>0.3% de las epilepsias en edad infantil)<sup>1</sup>.

### Curso evolutivo

Remisión muy alta (50-80%) hasta la pubertad. Las crisis tónico-clónicas bilaterales asocian tasa más baja de remisión. Rara vez evoluciona a EE-POCSL. Edades de inicio para considerar otros diagnósticos: Alerta: <6 o> 14 años. Excluyente: <1 o>19 años<sup>1, 13</sup>.

### Tipo de crisis

Crisis frecuentes y breves, casi siempre en vigilia, con fenómenos sensoriales visuales: círculos multicolores, con o sin alteración de conciencia, y signos motores (desviación cefálica y/o ocular), seguidas por CEFALEA tipo migraña. Son excluyentes las crisis tónico-clónicas generalizadas prolongadas (>15 minutos), tónicas, atónicas, ausencias atípicas y/o mioclonías progresivas<sup>1, 13</sup>.

### Electroencefalograma

Actividad de fondo normal.

**Criterios obligatorios del EEG:** Ondas agudas o espiga-onda occipitales interictales, casi siempre solo en sueño. (20% presentan actividad epileptiforme interictal centrotemporal, frontal o generalizada)<sup>1</sup>.

**Activación del EEG:** Registro de FOS (Fixation off Sensitivity) (o Facilitación de anomalías epileptiformes con eliminación de la visión central) en 20-90% de casos, aunque NO patognomónica<sup>1, 14</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Enfermedad celíaca con calcificaciones occipitales, MELAS, Enfermedad de Lafora, Migraña con aura visual, Encefalopatía posterior reversible "PRES"<sup>1</sup>.

### Epilepsia focal fotosensible autolimitada occipital (POLE)

Epilepsia de inicio entre 4-17 años (media 11 años). También descrito de inicio en adultez, aunque raramente, con prevalencia mayor en mujeres, correspondiendo al 0.7% de todas las epilepsias. Su frecuencia de crisis y pronóstico son variables<sup>1, 15</sup>.

### Curso evolutivo

Presentan pocas crisis en la vida, en algunos casos cesan en el tiempo, en otras pueden mantenerse desencadenadas por estímulos lumínicos<sup>1</sup>.

### Tipo de crisis

**Crisis obligatorias para el diagnóstico:** Crisis visuales sensoriales focales inducidas por estímulos lumínicos (Ej. clonías palpebrales secundarias a exposición a luz solar). Síntomas visuales como aura: luces, manchas de colores o borrosas, alucinaciones visuales o en movimiento por el campo visual<sup>1, 15</sup>.

Muestran versión cefálica y palpebral en dirección hacia campo visual afectado, sin pérdida de conciencia. También crisis inducidas por videojuegos u otros estímulos fóticos, y anteriormente, las desencadenadas por estímulos de TV analógicos con frecuencias lentas de reproducción (Hz). Crisis breves (<3 minutos), cuya progresión incluye cefalea, sensación epigástrica autónoma o vómitos, alteración de conciencia o crisis tónico-clónica focal con progresión bilateral<sup>1, 15</sup>.

Puede haber superposición de POLE con otras Epilepsias Generalizadas Idiopáticas, presentándose con crisis mioclónicas, ausencias y/o crisis tónico-clónicas generalizadas<sup>1</sup>.

### Electroencefalograma

Actividad de base EEG normal.

**Criterios obligatorios EEG:** Espigas y Espiga-onda occipitales interictales<sup>15</sup>. También Complejos generalizados de Espiga y/o Espiga-onda centrotemporales<sup>1</sup>.

**Activaciones del EEG:** cierre palpebral, estimulación lumínica intermitente (ELI), y de privación de sueño. El inicio ictal occipital es contralateral al campo visual afectado y a la desviación cefálica y/o ocular<sup>1</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Epilepsia con mioclonías palpebrales (ex. Síndrome de Jeavons), SeLEAS o COVE, lipofuscinosis cerioidea tipo 2 (CLN2), Enfermedad de Lafora, Migraña con aura visual y Síndrome de "Sunflower". Dato: las crisis en epilepsias focales de causa estructural con síntomas visuales habitualmente no son desencadenadas por estímulos fóticos<sup>1</sup>.

### Neuroimágenes en epilepsias focales autolimitadas

Neuroimágenes normales o con hallazgos inespecíficos (asimetría hipocampal, anomalías

de sustancia blanca o ventriculomegalia, no deben excluir estos diagnósticos). Si se realiza el diagnóstico electro clínico de las epilepsias focales autolimitadas y no hay características atípicas, no se requiere neuroimagen. Pacientes con epilepsia focal estructural, como displasia cortical focal, heterotopía o tumores, pueden simular estas epilepsias, pero muestran características atípicas, como anomalías EEG unilaterales persistentes o resistencia a medicamentos<sup>1, 16</sup>.

### Genética

Factores genéticos relevantes con probable herencia poligénica, (mayor incidencia de familiares con epilepsia, crisis febriles, SeLECTS u otras focales autolimitadas)<sup>17</sup>. Los hermanos pueden mostrar EEG con anomalías interictales sin crisis clínicas. No se han identificado variantes patogénicas en la mayoría de niños con SeLECTS<sup>17</sup>. Considerar otras etiologías como síndrome X frágil<sup>1</sup>. No se requieren pruebas genéticas en este tipo de Epilepsias para su diagnóstico. Hay casos raros con SCN1A en SELEAS<sup>1</sup>. Finalmente, se describieron mutaciones en GRI-N2A en algunas SeLECTS que evolucionan a EE-POCSL<sup>18</sup>.

### Pronóstico

Pronóstico excelente, remitiendo en casi todos los casos en SELECTS y SELEAS, y de remisión muy probable para POLE y COVE, aunque hay algunos pacientes especiales en POLE que pueden presentar crisis posteriores a la adolescencia<sup>1</sup>.

### Tratamiento

Muchos pacientes no requieren tratamiento, (se requiere medicación cuando hay crisis frecuentes). Levetiracetam, carbamazepina, y oxcarbazepina son los anticonvulsivantes más utilizados. Sin embargo, en pacientes con evolución atípica, carbamazepina y fenobarbital pueden precipitar EE-POCSL y/o crisis generalizadas. Por lo tanto, se prefieren ácido valproico y clobazam<sup>19</sup>.

### Conclusiones

Aunque las epilepsias focales autolimitadas son afecciones bien conocidas por su elevada prevalencia en este grupo de edad, es esencial

conocer la nueva terminología utilizada para denominarlas, los signos de alarma a los que prestar atención y sus criterios de exclusión, con el fin de formular un diagnóstico más estanda-

rizado y permitir con ello un tratamiento más adecuado.

---

**Conflicto de intereses:** Ningún conflicto de intereses por declarar.

## Bibliografía

1. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1398-442.
2. Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: a comparative incidence study. *Seizure* 2018; 57: 66-9.
3. Pal DK, Ferrie C, Addis L, et al. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". *Epileptic Disorders* 2016;18: 252-88.
4. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM, Camfield CS. Benign rolandic epilepsy: atypical features are very common. *J Child Neurol* 1995;10: 455-8.
5. Caraballo R. Epilepsia en pediatría: manejo práctico. Primera edición. Editorial Panamericana 2021.
6. Verrotti A, Latini G, Trotta D, et al. Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 26-9.
7. Caraballo RH, Cersósimo RO. Atlas de electroencefalografía en las epilepsias. Editorial Médica Panamericana 2010.
8. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiology* 2021; 38: 1-29.
9. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 7): 9-12
10. Capovilla G, Beccaria F, Bianchi A, et al. Ictal EEG patterns in epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Dev* 2011; 33: 301-9.
11. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo, et al. Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia* 2010; 51: 2098-107.
12. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 236-40.
13. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia* 2008; 49: 288-97.
14. Gastaut H, Zifkin BG. Benign epilepsy of childhood with occipital spike and wave complexes. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston, MA: Butterworths 1987; 47-81.
15. Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 883-91.
16. Gelisse P, Corda D, Raybaud C, Dravet C, Bureau M, Genton P. Abnormal neuroimaging in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2003; 44: 372-8.
17. Vears DF, Tsai M-H, Sadleir LG, et al. Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsia* 2012; 53: 319-24.
18. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet* 2013; 45: 1073-6.
19. Katyayan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: epileptic syndromes and treatment. *Neurol Clin* 2021; 39: 779-95.