

Estimulación Cerebral Profunda Unilateral de núcleos Globus Pallidus Internus y Ventral Intermediario Medial del Tálamo Óptico, combinados en un caso de Distonía Mioclonía con buena evolución tras 6 años de seguimiento. Descripción del caso y revisión de la literatura.

Unilateral Deep Brain Stimulation of Globus Pallidus internus and Medial Intermediate Ventral Nuclei of the Optic Thalamus combined in a case of Dystonia Myoclonus with good evolution after 6 years of follow-up. Description of the case and review of the literature.

Dr. Fabián Piedimonte¹, Dra. Verónica Montilla¹, Dra. Laura Contartese¹, Dr. Juan Carlos Andreani^{2,3}

1. Fundación Cenit para la Investigación en Neurociencias. / 2. Director del Área Docente de la Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias. / 3. Presidente de la Sociedad Argentina de Neuromodulación.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de distonía mioclonía (SDM) es un trastorno autosómico dominante o esporádico, caracterizado por una combinación de sacudidas mioclonicas y distonía, lentamente progresivo y que en ocasiones llega a ser incapacitante. El objetivo de nuestro trabajo es demostrar la posibilidad de buenos resultados funcionales de larga evolución, y analizar la literatura respectiva sobre el estado del arte en el tema.

Materiales y métodos: Presentamos un caso clínico de un paciente de 61 años, con cuadro avanzado y refractario, operado en Julio del 2014 con buena evolución, de acuerdo a las escalas de Burn-Fahn – Madsen y QoL. El examen de la bibliografía fue realizado a través de Pubmed, Latindex, Scielo y Medline, examinándose más de dos mil trabajos publicados en cuatro idiomas (Inglés, Francés, Portugués y Español).

Resultados: Presentamos un paciente de 61 años, quien hasta el presente presenta mejoría sostenida por más de 6 años después de su intervención quirúrgica. Los hallazgos en la literatura señalan la posibilidad de obtener mejorías prolongadas ocasionales, pero obtuvimos poca información sobre el empleo y resultados del método combinado.

Conclusiones: El SDM ha sido ocasionalmente tratado con éxito con la estimulación combinada en ocasiones, pero desde hace 10 años su uso parece haberse reducido o abandonado. La publicación de este caso con mejoría prolongada pretende relanzar el método combinado como tratamiento.

Palabras clave:

Distonía Mioclonía – Estimulación Cerebral Profunda – Núcleo Ventral Intermediario - Globo Pálido Interno - Tálamo.

ABSTRACT

Introduction: Myoclonus dystonia syndrome (MDS) is an autosomal dominant or sporadic disorder characterized by slowly progressive myoclonic jerks and dystonia that sometimes becomes disabling. The objective of our work to demonstrate the possibility of good long-term functional results, and to analyze the respective literature on the state of the art on the subject.

Materials and methods: We present a clinical case of a 61-year-old patient with advanced and refractory symptoms, operated on in July 2014 with good evolution, according to the Burn-Fahn- Madsen and QoL scales. The examination of the bibliography was carried out through Pubmed, Latindex, Scielo and Medline, examining more than two thousand works published in four languages (English, French, Portuguese and Spanish).

Results: We present a 61-year-old patient, who to date presents sustained improvement more than 6 years after his surgical intervention. Findings in the literature point to the possibility of obtaining occasional prolonged improvements, but we obtained little information on the use and results of the combined method.

Conclusions: MDS has occasionally been successfully treated with combined stimulation on occasion, but over the past 10 years its use appears to have been reduced or abandoned.

The publication of this case with prolonged improvement aims to relaunch the combined method as a treatment.

Key words:

Myoclonic Deep Brain Stimulation - Dystonia - Intermediate Ventral Nucleus - internal globus pallidus - Thalamus.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de distonía mioclonía (SDM) es un trastorno raro caracterizado por una combinación de sacudidas mioclonicas y distonía,¹ con grados variables de severidad y discapacidad.² El mioclonio puede ser muy grave y funcionalmente incapacitante, involucra típicamente la parte superior del cuerpo, especialmente los segmentos proximales.^{3,4} La distonía es generalmente leve y con frecuencia se manifiesta como distonía cervical o calambre del escritor.¹ Esta condición es genéticamente heterogénea, tiene un patrón de herencia autosómico dominante, pero también pueden darse casos esporádicos.^{2,3} Las mutaciones en el gen ε-sarcoglicano (SGCE, MIM604.149; DYT11) representan la causa genética más importante; un segundo locus (DYT15, 18p11) se ha vinculado con la enfermedad, sin embargo aún no se identifica un gen específico.^{3,5} Inicia generalmente en la primera o segunda década de la vida, no se asocia a otras manifestaciones neurológicas, aunque trastornos psiquiátricos como el obsesivo compulsivo (TOC) se encuentra fuertemente ligado a este síndrome.¹ No hay anormalidades estructurales en la imagen craneal ni eventos corticales relacionados con los espasmos musculares; los potenciales evocados somatosensoriales suelen ser normales. Se ha reportado mejoría momentánea significativa con el consumo de alcohol en una importante cantidad de casos. Por lo general, la enfermedad sigue un curso clínico benigno sin progresión de los síntomas y esperanza de vida normal.³ No existe un tratamiento específico para SDM, varios fármacos han sido empleados, mostrando escasa eficacia y efectos secundarios intolerables.² Desde hace pocos años la estimulación cerebral profunda (ECP) se ha expuesto como tratamiento en pacientes con SDM refractaria con síntomas incapacitantes, cuyo objetivo ha sido mejorar los síntomas motores, reducir las dosis de las drogas y mejorar la calidad de vida de los individuos afectados.² Presentamos el caso de un paciente con SDM en el cual se empleó tratamiento quirúrgico con ECP. Este caso además de raro es interesante debido a la opción terapéutica utilizada, consistente en doble blanco quirúrgico en los núcleos globo pálido interno (GPi) y núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM) respectivamente.

Materiales y Método.

Se describe el caso de un paciente quien acude al Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina en Julio de 2011 con distonía mioclonía severa. Se recolectaron datos demográficos y clínicos. Se realizaron estudios paraclínicos y test genético. La mioclonía se evaluó a través de las puntuaciones totales en las diferentes secciones de la Escala Unificada para la Mioclonía (EUM). La distonía se midió con la escala de Burke-Fahn-Marsden (EBFM) utilizando los puntajes totales de la subescala de movimiento, la puntuación de la subescala de discapacidad se tuvo en cuenta para evaluar el deterioro funcional. Ambas escalas se puntuaron antes y después de la cirugía obteniéndose valores absolutos y la mejoría fue representada en porcentajes. El paciente aceptó ser parte del estudio y firmó el consentimiento informado. En Julio de 2014 es referido a Fundación Cenit, Buenos Aires, Argentina, donde se colocó ECP en GPi y VIM izquierdos. Se describen aspectos sobre la técnica quirúrgica, parámetros de estimulación y eventos adversos.

Reporte de Caso.

Paciente masculino de 61 años de edad, ambidiestro, sin antecedentes heredo-familiares, quien inicia cuadro clínico a los 10 años de edad, caracterizado por la aparición de sacudidas en miembro superior derecho durante la postura, reposo y acción, además posturas distónicas en flexión y extensión en segmento proximal y medio. La evolución fue lentamente progresiva con aumento de la frecuencia y severidad, deteriorando de manera importante su calidad de vida. Su caligrafía se hizo ilegible, lo que le obliga a volverse ambidiestro, con dificultad lograba la realización de las actividades de la vida diaria (AVD). Tuvo que abandonar su empleo como conductor de autobuses debido al empeoramiento de su condición.

Exámenes complementarios.

Los estudios de laboratorio y RMN de encéfalo se reportaron normal, se solicitó anticuerpos Anti-Glutamato Descarboxilasa (Anti-GAD) con reporte negativo, se realizó estudio genético DYT-1 que fue negativo, sin embargo los resultados del test genético para DYT-11 y DYT-15 aún se desconocen. El Electromiograma (EMG) describió contracciones arrítmicas de 3-5 Hz en tríceps y flexor cubital derecho, por momentos el tríceps mostró contracción sostenida con imposibilidad de relajación voluntaria. Concluyen con diagnóstico presuntivo de distonía-mioclónia en tríceps y flexor cubital derechos. Durante la consulta se objetivó mejoría de aproximadamente 30-50% con la ingesta de alcohol. Se intentó sin éxito mejorar los síntomas con los siguientes fármacos: trihexifenidilo, levetiracetam, levodopa, tetrabenazina y toxina botulínica.

Aspectos Quirúrgicos.

Se realizó RMN de encéfalo según protocolo con resonador Philips de alto campo, INGENIA 1.5T previo a la cirugía. El procedimiento se llevó a cabo bajo sedación con propofol, se colocó marco estereotáctico Micromar® (Micromar®, São Paulo, SP, Brazil). La programación del blanco quirúrgico se efectuó mediante el procesamiento de imágenes de RMN con la utilización del programa computarizado Wineus®, se definieron los blancos quirúrgicos y trayectoria. (Tabla 1), (Figuras 1 y 2).

Tabla 1. Blancos quirúrgicos y trayectoria.

Target	x (lateral)	y (anterior)	z (vertical)	α	β
GPI Izquierdo	18	3.5	65.5	62	90
VIM Izquierdo	11	6.5	71	67.5	72

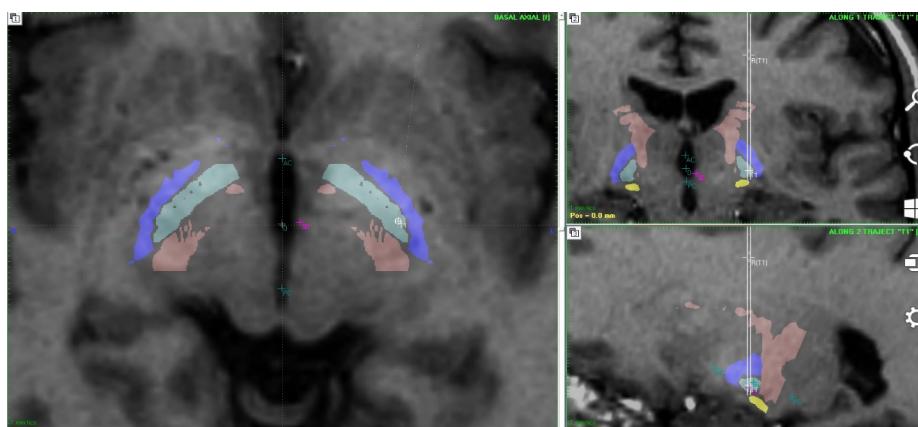


Figura 1. RMN con las coordenadas del Núcleo GPI Izquierdo

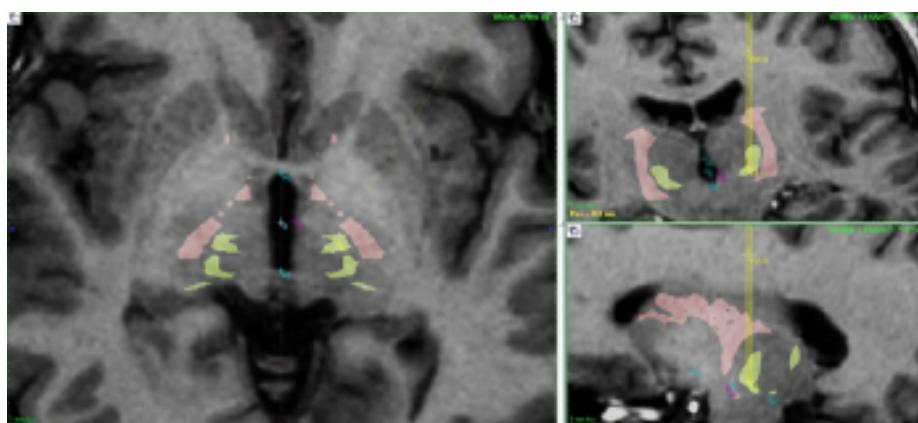


Figura 2. RMN con las coordenadas del Núcleo VIM Izquierdo

Se realizó incisión arciforme en piel, orificios de trepano y se introdujo guíador, se efectuó registro multiunitario con sistema NDRS mediante el cual se confirman las estructuras anatómicas. Se procede a descenso de electrodos 6145 y fijación con sistema GUARDIAN™. Se realiza estimulación intraoperatoria sin aparición de efectos adversos alcanzándose intensidad de estimulación de 6 mÅ, se efectúa la tunelización de extensores subcutáneos y conexión a generador 6644 LibraXP™ (St. Jude Medical Inc), se controlan impedancias observándose valores adecuados. Posteriormente se realiza hemostasia y fijación del generador en bolsillo subcutáneo infraclavicular izquierdo. Se cierra por planos.

Búsqueda bibliográfica

Se consultaron las fuentes bibliográficas de Pubmed, Medline, Latindex, y se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda en la literatura médica desde el año 1995 hasta el presente, constando ésta de la investigación de datos en las series de publicaciones registradas en Pubmed, Medline, Latindex y Scielo, alcanzando el análisis de más de 2000 trabajos en los idiomas Inglés, Francés, Portugués y Español, cuyos hallazgos más significativos se desglosan y describen en el apartado “Discusión” del presente trabajo.

RESULTADOS

El implante de los electrodos se realizó el día 31 de Octubre de 2014, el paciente refiere un porcentaje de mejoría inmediata de 30% con el efecto lesión, específicamente de la mioclonía. Cuatro días posteriores a la cirugía el paciente acude a control postquirúrgico, refiere mejoría del trastorno mioclónico con persistencia de la distonía. El 11 de noviembre del 2014 se realiza el primer test de contacto postquirúrgico ajustándose parámetros de estimulación en GPi izquierdo, el VIM se activa 3 meses posteriores a la cirugía. Durante sus visitas sucesivas se ajustan periódicamente los parámetros de estimulación y se practican escalas neurológicas para evaluar grado de severidad y discapacidad de la distonía y mioclonía que fueron comparadas con los resultados iniciales obteniéndose un porcentaje de mejoría después de 22 meses de seguimiento. El 25/04/2016 se realiza recambio de generador LibraXP™ (St. Jude Medical Inc). Los datos descritos se resumen en la **Tabla 2, 3 y 4**.

Tabla 2. Variación en los Parámetros de la Estimulación Cerebral Profunda en GPi y VIM izquierdos, desde el encendido del generador hasta 22 meses después de su colocación.

	15 días después	1 meses después	3 meses después	6 meses después	8 meses después	12 meses después	16 meses después	22 meses después
Ubicación electrodos GPi	C+1-	1+2-	1+2-	2+3-	1-2+	1-2+	1-2+ <i>Solicitud recambio</i>	1-2+ <i>Posterior recambio</i>
GPi Izq. Voltaje (mÅ)	0.5	0.5	1.7	5	4	7	7	4
GPi Izq. Ancho de pulso (µs)	90	90	130	90	221	130	143	130
GPi Izq. Frecuencia (Hz)	130	180	194	130	80	200	200	160
Ubicación electrodos VIM	-	-	2+3-	1+2-	1+2-	1+2-	1+2- <i>Solicitud recambio</i>	1+2- <i>Posterior recambio</i>
VIM Izq. Voltaje (mÅ)	-	-	1	5	4.6	7	7	4
VIM Izq. Ancho de pulso (µs)	-	-	52	90	221	130	143	130
VIM Izq. Frecuencia (Hz)	-	-	194	130	80	200	200	160

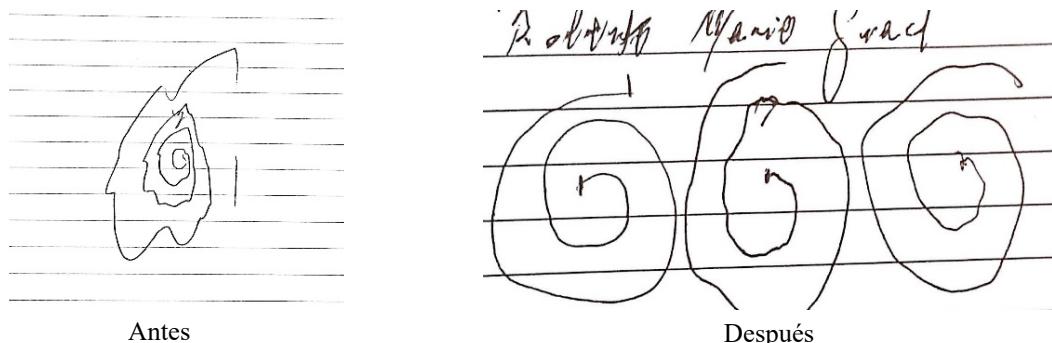
Tabla 3. Puntaje de la EUM antes y después de la colocación del ECP y porcentaje de mejoría de cada ítem.

Tiempo de Evolución	Antes de la cirugía	1 mes después	4 meses después	8 meses después	12 meses después	22 meses después	Disminución de Ítems
Dominios	Paciente Total Dominio	Paciente Total Dominio	Paciente Total Dominio	Paciente Total Dominio	Paciente Total Dominio	Paciente Total Dominio	Paciente Mes 22 Basal Paciente % De Mejoría
1. Cuestionario del paciente	22/55 40%	19/55 35%	17/55 31%	14/55 25%	11/55 20%	11/55 20%	11/22 50%
<i>Evaluación global</i>	3/5 60%	3/5 60%	3/5 60%	2/5 40%	2/5 40%	2/5 40%	2/3 33%
2. Mioclonías en reposo	12/128 9%	4/128 3%	4/128 3%	1/128 1%	0/128 0%	0/128 0%	0/12 100%
3. Sensibilidad a Estímulos	2/17 12%	2/17 12%	2/17 12%	2/17 12%	2/17 12%	1/17 6%	1/2 50%
4. Mioclonías de Acción	12/160 8%	3/160 2%	3/160 2%	3/160 2%	2/160 1%	2/160 1%	2/12 88%
5. Pruebas funcionales	11/20 55%	7/20 35%	7/20 35%	5/20 25%	4/20 20%	4/20 20%	4/11 64%
6. Discapacidad Global	3/4 75%	3/4 75%	3/4 75%	1/4 25%	1/4 25%	1/4 25%	1/3 64%
7. Mioclonías Negativas	0/2 -	0/2 -	0/2 -	0/2 -	0/2 -	0/2 -	0/0 -
8. Severidad de las MN	0/2 -	0/2 -	0/2 -	0/2 -	0/2 -	0/2 -	0/0 -
Severidad EUM	37%	32%	31%	19%	17%	16%	
Disminución de Severidad en cada mes		5%	6%	18%	20%	21%	
Porcentaje de mejoría con respecto al basal:		14%	16%	49%	54%	57%	

Tabla 4. Puntaje de la EBFM antes y después de la colocación del ECP y porcentaje de mejoría de cada ítem.

EBFM							
Escala de movimiento							
	Antes de la Cirugía	1 Mes Despues	4 Meses Despues	8 Meses Despues	12 Meses Despues	22 Meses Despues	
1. Ojos	0	0	0	0	0	0	0
2. Boca	0	0	0	0	0	0	0
3. Fonación y Deglución	0	0	0	0	0	0	0
4. Cuello	0	0	0	0	0	0	0
5. Brazo Derecho	16	16	6	6	3	2	
6. Brazo Izquierdo	0	0	0	0	0	0	0
7. Tronco	0	0	0	0	0	0	0
8. Pierna Derecha	0	0	0	0	0	0	0
9. Pierna Izquierda	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	16	16	6	6	3	2	
Porcentaje de Mejoría con respecto al Basal	-	-	63%	63%	81%	88%	
Escala de Discapacidad							
10. Habla	0	0	0	0	0	0	0
11. Escritura	4	4	2	2	2	1	1
12. Comida	3	3	2	2	1	1	0
13. Deglución	0	0	0	0	0	0	0
14. Higiene	3	3	2	2	1	1	1
15. Vestido	3	3	2	2	1	1	0
16. Marcha	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	13	13	9	9	5	4	
Porcentaje de Mejoría con respecto al Basal	-	-	31%	31%	62%	69%	
Distribución	0	0	0	0	0	0	0

Figura 3. El paciente presentó notable mejoría desde los primeros días del postoperatorio con la colocación del multi-target, incluso puesto en evidencia solo con el efecto lesión.



Observar la mejoría de la calidad de vida del paciente tomando en cuenta los puntajes en la sección de discapacidad global y pruebas funcionales de la escala unificada para la mioclonía (EUM) antes y después de la cirugía.

Observar la mejoría de la calidad de vida del paciente evaluadas en la escala de discapacidad de Burke-Fahn-Marsden (EBFM) para la distonía antes y después de la implantación del doble target. La forma más objetiva de evaluar la mejoría del paciente fue a través de las escalas neurológicas para la distonía y mioclonía respectivamente, en los resultados observamos que en la EUM se evidenció una mejoría del 30% casi inmediatamente después de la cirugía, lo cual se le atribuye al efecto lesión generado en los núcleos cuando se realiza el procedimiento. Cabe señalar que el VIMno fue activado si no 3 meses posteriores a la colocación del dispositivo, esto cobró significancia a la hora de evitar efectos adversos, además hizo más precisa la evaluación inicial y sus respectivos porcentajes de mejoría. Las secciones de la EUM que mostraron mejores resultados desde el inicio fueron las mioclonías en reposo y acción, puntajes que se mantuvieron altos en los controles subsiguientes; incluso la mioclonía de reposo llegó a tener 100% de mejoría a los 22 meses del seguimiento, lo que se tradujo en mejor calidad de vida del paciente, hecho que se demuestra por los elevados porcentajes en la sección de discapacidad global y las pruebas funcionales que incluyen realizar un espiral (**Figura 3**), verter agua, escribir y la prueba de la cuchara), referido por el paciente de gran impacto, retomando actividades que ya no hacía, como manejar, escribir y comer solo, además del aumento en el puntaje que incluye la evaluación global inicial, que se basa en una valoración subjetiva consistente en un cuestionario auto realizado por el sujeto. Por último se comparó el porcentaje de mejoría con respecto a los valores arrojados al evaluar al paciente antes de la cirugía, desde el primer mes ya se observaban cambios, obteniéndose un porcentaje de mejoría de 14% y 57% al final de sus controles (**Tabla 3**). En cuanto a las escalas de distonía no se observó cambio durante el primer mes, sin embargo una elevación importante de los puntajes en la subescala de movimiento de 63% y 88% en sus últimos controles, fue significativa para la percepción del paciente y el evaluador, lo cual quedó demostrado con la subescala de discapacidad que de 31%, obtuvo un 69% de mejoría al final del estudio (**Tabla 4**). Por último, el paciente no presentó complicaciones pre, intra ni postoperatorias. En bibliografía considerada solo se reportaron 2 pacientes con inconvenientes por hemorragia intracranal e infección durante y posterior la cirugía respectivamente.⁷

DISCUSIÓN

La distonía mioclónica es un trastorno de difícil manejo desde el punto de vista farmacológico, es por ello que desde hace un tiempo la ECP se ha convertido en una alternativa eficaz para su tratamiento. El GPi es el blanco utilizado como Gold Standard en el tratamiento de la distonía-mioclónia, obteniendo resultados aceptables.

Revisiones sistemáticas de la literatura publicadas en el 2013 y 2014 donde se analizaron casos y series de casos de pacientes con DM, se observó que el blanco más empleado fue el GPi; hasta el 2014 sólo 2 publicaciones aseveraban el uso de ambos target.^{2,6,7} Estos reportes documentaban la implantación bilateral y en algunos casos escalonada de DBS en GPi y VIM, solo un caso descrito detalla la ubicación unilateral en GPi y VIM,⁸ de ahí lo curioso de nuestro reporte tratándose de un paciente con DBS unilateral y en el que ambos targets fueron implantados simultáneamente.

El artículo sugiere que no sólo el mioclono y la distonía responden a la estimulación, también describe un efecto inmediato en cuanto a la reducción de la mioclónia, desafortunadamente no fue igual en la distonía, en donde se evidenció un retraso de semanas para notar su efecto. Además, se puede predecir que la estimulación de GPi parece ofrecer mayor beneficio en la distonía que la estimulación del VIM.⁶ Todos los hallazgos antes mencionados coinciden con nuestro caso. Desde esa fecha no hemos encontrado nuevas publicaciones de series de casos o de pacientes individuales tratados por este método combinado, excepto una cita del año 2017, de dos casos asociados a defectos más complejos DYT1 y DYT119.

CONCLUSIÓN

Es de analizar el hecho de que los mejores resultados en las escalas coincidieron con la activación de ambos targets, por lo que se podría considerar al GPi y VIM como blancos sinérgicos en ciertos tipos de afecciones, y al no mostrar hasta ahora ninguna complicación, nos ubica de cara al futuro para considerarlo como una opción eficaz y segura. Resultaría útil estandarizar protocolos para la selección de casos que ameriten esta alternativa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-Dystonia: An Update. *Movement Disorders*. 2009; 24(4): 479–489.
- 2- Rocha H, Linhares P, Chamadoira C, Rosas MJ, Vaz R. Early deep brain stimulation in patients with myoclonus-dystonia syndrome. *J Clin Neurosci*. 2016. DOI 10.1016/j.jocn.2015.08.034.
- 3- Rachad L, El Kadmiri N, Slassi I, El Otmani H, Nadifi S. Genetic Aspects of Myoclonus–Dystonia Syndrome (MDS). *Mol Neurobiol*. DOI 10.1007/s12035-016-9712-x.
- 4- Luciano A, Jinnah H, Pfeiffer R, Truong D, Nance M, LeDoux M. Treatment of Myoclonus-Dystonia Syndrome with Tetrabenazine. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(12): 1423–1426.
- 5- Nardocci N. Myoclonus-Dystonia Syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*. 2011; 100
- 6- Rughani AI, Lozano AM, Surgical Treatment of Myoclonus Dystonia Syndrome. *Movement Disorders*. 2013; 28(3).
- 7- Gruber D et al. Pallidal and Thalamic Deep Brain Stimulation in Myoclonus-Dystonia. *Movement Disorders*. 2010; 25(11).
- 8- Oropilla JQL. Both thalamic and pallidal deep brain stimulation for myoclonic dystonia. *J Neurosurg*. 2010; 112:1267–1270.
- 9- Wang JW, Li JP, Wang JP, et al. Deep brain stimulation for myoclonus-dystonia syndrome with double mutations in DYT1 and DYT11. *Sci Rep*. 2017; 19(7):41-42.