

La estimulación cerebral profunda en el tratamiento de la distonía cráneo-cervical (Síndrome de Meige): presentación de cuatro pacientes y revisión bibliográfica de sus efectos terapéuticos

Deep Brain Stimulation for Craniocervical Dystonia (Meige Syndrome): A Report of Four Patients and a Literature-Based Analysis of Its Treatment Effects

Publicado originalmente en la revista *Neuromodulation* 2016; 19: 818-23

Traducción: Dr. Juan Carlos Andreani

Xiu Wang, MD^{1,2}; Chao Zhang, MD^{1,2}; Yao Wang, MD^{1,2}; Chang Liu, MD^{1,2}; Baotian Zhao, MD^{1,2}; Jian-guo Zhang, MD^{1,2}; Wenhan Hu, MD^{1,3}; Xiaoqiu Shao, MD^{2,4}; Kai Zhang, MD^{1,2}

¹ Departamento de Neurocirugía del Hospital Beijing Tiantan, Capital Medical University, Beijing, China.

² Beijing Key Laboratorio de Neuroestimulación, Beijing, China;

³ Instituto Neuroquirúrgico de Beijing, Beijing, China; y

⁴ Departamento de Neurología del Hospital Beijing Tiantan, Capital Medical University, Beijing, China

RESUMEN

Objetivos: El objeto de este trabajo es describir cuatro pacientes con distonía cráneo-cervical (DCC) tratados con Estimulación Cerebral Profunda (ECP). Además, investigamos la eficacia del tratamiento y los predictores de la evolución quirúrgica, por medio de la revisión y análisis de publicaciones previas.

Métodos: Cuatro pacientes con distonía cráneo-cervical (DCC) fueron tratados con ECP el globo pálido interno (Gpi) o del Núcleo Subtalámico (NST). Se realizaron búsquedas en Pubmed y Medline para obtener información detallada de pacientes que fueron operados con ECP para DCC. El punto principal que señala la eficacia de este tratamiento fue el cambio en la escala de Burke–Fahn–Marsden para Distonía (Puntuación de movimiento y discapacidad, BFMDRS-M/D) luego de la cirugía.

Resultados: Setenta y cinco pacientes fueron incluidos en el conjunto de datos, incluyendo 69 pacientes con Gpi-ECP y 6 pacientes con NST-ECP. El promedio temporal de seguimiento fue de 28 meses luego de la cirugía. La mejoría promedio en la puntuación de la BFMDRS-M fue de 24.5 ± 11.2 en los exámenes preoperatorios y 8.1 ± 5.7 en los postoperatorios, al momento de la última evaluación, con un promedio de mejoría del 66.9% ($p < 0.001$). El puntaje promedio de la BFMDRS-D score fue de 8.1 ± 4.6 en el preoperatorio y 3.6 ± 2.5 en el postoperatorio, con un promedio de mejoría del 56.0% ($p < 0.01$). Se encontraron correlatos positivos entre cada uno de las puntuaciones de movimiento y discapacidad preoperatorios y en las puntuaciones de movimiento y discapacidad y en los porcentajes de mejoría postoperatoria ($r = 0.247$, $p = 0.034$; $r = 0.331$, $p = 0.034$, respectivamente).

Conclusión: La ECP en los núcleos Gpi/NST es un tratamiento efectivo para pacientes con DCC médicamente refractaria, incluyendo aquellos con síntomas preoperatorios severos. La edad al comienzo de la DCC y la duración de la enfermedad no predijeron la mejoría en las puntuaciones para el movimiento.

Palabras clave: distonía cráneo-cervical; Estimulación cerebral profunda; Evolución terapéutica; Síndrome de Meige

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to report on four patients with craniocervical dystonia (CCD) treated with deep brain stimulation (DBS). In addition, we investigated the treatment efficacy and surgical outcome predictors by the review and analysis of previously published studies.

Methods: Four patients with CCD underwent DBS of the globus pallidus internus (Gpi) or subthalamic nucleus (STN). PubMed and MEDLINE searches were performed to obtain detailed information on patients who underwent DBS for CCD. The primary efficacy endpoint was the change in the Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale (movement and disability scores, BFMDRS-M/D) after surgery.

Results: Seventyfive patients were included in the pooled analysis, including 69 patients with Gpi-DBS and 6 patients with STN-DBS. The mean follow-up of time was 28.0 months after surgery. The mean BFMDRS-M score was 24.5 ± 11.2 preoperatively and 8.1 ± 5.7 postoperatively at the final follow-up evaluation, with a mean improvement of 66.9% ($p < 0.001$). The mean BFMDRS-D score was 8.1 ± 4.6 preoperatively and 3.6 ± 2.5 postoperatively, with a mean percentage improvement of 56.0% ($p < 0.01$). Positive correlations were found between each of the preoperative movement and disability scores and percentage of postoperative improvement ($r = 0.247$, $p = 0.034$; $r = 0.331$, $p = 0.034$, respectively).

Conclusion: Gpi/STN-DBS is an effective treatment for patients with medically refractory CCD, including those with severe preoperative symptoms. The age at CCD onset and the disease duration do not predict improvement in movement scores.

Keywords: Craniocervical dystonia, deep brain stimulation, Meige Syndrome, Treatment outcome

INTRODUCCIÓN

La distonía cráneo cervical (DCC), comúnmente denominada Síndrome de Meige, es una manifestación distónica segmentaria en la que los pacientes clínicamente presentan blefaroespasma, distonía facial, oromandibular y cervical.^{1,2} El tratamiento médico, consiste en primer término de inyecciones de Toxina Botulínica (BTX), como tratamiento standard inicial,^{3,4} aunque los signos de discapacidad suelen persistir.⁵ Periódicamente, los reportes concernientes a la ECP del GPi, para casos de distonía generalizada, médicamente refractaria^{6,7} aumentan continuamente. Además, la ECP del núcleo Subtalámico (NST) ha demostrado potencial terapéutico similar para la distonía.^{8,9} Un análisis de los efectos de la ECP en la DCC, proveerá información importante para determinar cuando la ECP debería considerarse una opción terapéutica esencial agregada a la terapia con BTX, o hasta donde la ECP del GPi sería directamente una alternativa terapéutica en tales casos. En esta publicación, presentamos cuatro pacientes que fueron tratados, dos con ECP del GPi, y dos con ECP del NST. Asimismo, revisamos la literatura de ECP para tratamiento de la DCC. Paralelamente al análisis propio de nuestros datos, cotejamos el promedio de respuesta a la ECP en pacientes con DCC, y examinamos los predictores evolutivos en una cohorte más numerosa.

MÉTODOS

Descripción de los pacientes

Los cuatro pacientes de nuestro estudio, fueron reclutados por el Departamento de Neurocirugía Funcional y elegidos por un neurólogo especializado en trastornos del movimiento. Ellos continuaban mostrando compromiso funcional, pese a un tratamiento médico optimizado, incluyendo terapia con toxina botulínica fracasada.

Los datos demográficos de estos pacientes se encuentran listados en la Tabla 1 y la técnica quirúrgica empleada fue la misma que para ECP – NST en Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Los pacientes fueron colocados en un marco estereotáxico de Leksell, la mañana de la cirugía, y llevados a realizarse una Resonancia Magnética Nuclear de cerebro. Estas imágenes se transfirieron luego a la estructura Surgiplan Workstation (Elekta, Suecia) en la sala de operaciones. Las coordenadas para el NST fueron: 2-3 mm posteriores al punto intermedio comisural, 12-13 mm lateral al plano medio de 3er ventrículo y 4-6 mm por debajo del plano intercomisural. El GPi estaba 2-4 mm anteriores al punto intermedio comisural, 18-21 mm lateral al plano medio de 3er ventrículo y 4-6 mm por debajo del plano intercomisural. El límite anatómico del NST fue fácilmente distinguible en las imágenes con técnica T2 y FLAIR y las coordenadas fueron calculadas automáticamente por el sistema Surgiplan, y los procedimientos quirúrgicos se realizaron bajo anestesia general. El registro por medio de microelectrodo intraoperatorio se usó para verificar los patrones de descarga en el NST y/o el GPi, por medio de implante de electrodos tetrapolares (electrodo 3389 para NST y electrodo 3387 para GPi; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, EE.UU.) en la zona blanco. Se realizaron estimulaciones de prueba para excluir posibles efectos indeseables, así como un período de prueba de tres a cinco días, para determinar los efectos terapéuticos preliminares, y más tarde se implantó un neuroestimulador (IPG, Medtronic Inc., Kinetra) subcutáneo en la región subclavicular derecha. Una semana después los pacientes fueron dados de alta y el neuroestimulador fué encendido entre dos a cuatro semanas después de la cirugía.

Búsqueda bibliográfica

La base de datos PubMed fue la fuente de búsqueda para artículos que describieran la aplicación

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con distonía cráneo cervical

Paciente	Sexo	Edad a la cirugía	Duración de la enfermedad	Área somática afectada	Medicación recibida al momento quirúrgico
1	Masc.	54	5 años	Ojos, área oromandibular, cuello, laringe	Baclofen, Trihexyphenidyl, Clonazepam
2	Fem.	66	9 años	Ojos, área oromandibular, laringe	Alprazolam, Toxina botulinica
3	Masc.	36	1 año	Ojos, área oromandibular	Trihexyphenidyl, Haloperidol, Toxina botulinica, Baclofen
4	Fem.	58	4 años	Ojos, área oromandibular	Baclofen, Toxina Botulinica

de ECP en pacientes con DCC, usando los términos “deep brain stimulation” y “dystonia”, y revisando resúmenes y textos completos sobre estos casos con el fin de realizar una revisión bibliográfica exhaustiva.

Los criterios de inclusión de nuestro estudio fueron:

1. Se revisó la literatura publicada en inglés desde el año 2000 y solo se tuvieron en cuenta los trabajos que incluían datos sobre pacientes individualizados.

2. Se incluyeron pacientes por los cuales la semiología fue descrita como bléfaroespasma y distonía facial y/o oromandibular, con o sin distonía cervical o cráneoocervical.¹⁰

3. La evolución clínica después de la ECP fue evaluada usando los puntajes de la escala de Burke–Fahn– Marsden (BFMDRS-M) para distonía y para Discapacidad y (BFMDRS-D). La información sobre el sexo, edad de comienzo de la enfermedad, edad al momento de la cirugía, duración de la enfermedad, blanco quirúrgico, duración de seguimiento, parámetros de estimulación y los puntajes de los valores basales y postoperatorios de la la escala de BFMDRS, fueron obtenidos y analizados.

Análisis estadístico

Los datos de los pacientes de los estudios recolectados, y los de nuestros cuatro pacientes, fueron conjugados y analizados en conjunto. El puntaje elegido de la escala BFMDRS-M/D fue seleccionado como la medida de evolución primaria. Los puntajes de la escala BFMDRS, en diferentes momentos del seguimiento postoperatorio, fueron comparados a los puntajes preoperatorios. Se eligieron seis categorías de tiempo (0 [línea de base], 0 a ≤6, > 6 a ≤12, >12 a ≤24, >24 a ≤36, y >36 meses), y los puntajes promedio, fueron resumidos para cada tiempo de comparación.

Las evoluciones fueron comparadas y apareadas por medio de los tests de Student y para determinar factores pronósticos se usó un análisis de correlación, basados en los coeficientes de correlación de Pearson.

Con el objetivo de comparar las evoluciones entre ECP-Gpi y ECP-NST, se usó el test de Wilcoxon de suma de rango.

Se consideró significativo un umbral estadístico de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS 17,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Evolución de los pacientes en nuestro centro

A dos pacientes se les realizó una ECP- GPI y a otros dos una ECP - NST. El registro intraoperatorio con microelectrodos claramente exhibieron las señales características del NST y/o GPI y la estimulación de prueba aliviaba levemente la tensión excesiva en músculos faciales. Los movimientos involuntarios del paciente número 3 fueron suprimidos durante esta prueba. No se registraron complicaciones postoperatorias severas. El promedio preoperatorio de los puntajes de la escala BFMDRS para movimiento y discapacidad fueron $16,9 \pm 5,0$ y $7,0 \pm 2,9$, respectivamente. En el último control de seguimiento, a más de tres años de la cirugía los puntajes de la escala BFMDRS para movimiento y discapacidad fueron $6,4 \pm 5,3$ y $3,0 \pm 3,6$, indicando mejorías promedio de $62,1\%$ ($p < 0,05$) y $57,1\%$ ($p < 0,05$), respectivamente. Los cambios en la severidad de los síntomas y los parámetros de estimulación están listados en la Tabla 2.

Análisis basado en la bibliografía

Resultados de la búsqueda. De los 182 artículos identificados inicialmente, 29 parecieron relevantes para el uso de ECP en DCC. Luego de seleccionar estos trabajos que incluían información detallada de pacientes individualizados, 20 artículos se encontraron dentro de nuestros criterios de inclusión y fueron incorporados para el análisis. Se eliminaron dos artículos porque no incluyeron la escala de BFMDRS para evaluar la intensidad de los movimientos distónicos,^{11,12} al igual que otros siete artículos que no dieron información detallada sobre los puntajes de esta escala. Las 20 publicaciones restantes incluyeron un total de 71 pacientes con DCC, quienes fueron tratados por medio de ECP. Las características de estos pacientes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2. Puntajes clínicos individuales y parámetros de los pacientes durante el seguimiento

Paciente	Blanco	Seguimiento en meses FU1/FU2/LFU	Escala BFMDRS- movimiento basal/ FU1/FU2/LFU	Escala BFMDRS para Discapacidad basal/FU1/FU2/LFU	Parámetros finales de estimulación
1	NST	8/18/42	21/0/2/4.5	9/0/2/3	Izquierdo C+ 2- 120 μ sec, 185 Hz, 3.5 V; derecho: C+3- 90 μ sec, 185 Hz, 3.3 V
2	NST	3/15/125	20/3.5/4/14	10/2/3/8	Izquierdo C+ 2- 120 μ sec, 185 Hz, 3.6 V; derecho : C+1- 120 μ sec, 185 Hz, 3.2 V
3	GPI	8/20/66	10/2/2/2	4/0/0/1	Izquierdo : C+ 2- 90 μ sec, 160 Hz, 3.2 V; derecho : C+3- 90 μ sec, 160 Hz, 3.0 V
4	GPI	5/12/42	16.5/2/2/5	5/0/0/0	Izquierdo : C+ 1- 90 μ sec, 170 Hz, 2.9 V; derecho : C+2- 90 μ sec, 170 Hz, 3.0 V

Tabla 3. Panorama de los estudios incluidos en la revisión de la bibliografía

Estudio	Número de pac.	Edad al comienzo	Edad al momento de la cirugía Mediana±DS	Duración de la enfermedad Mediana±DS	BI-MDRS-M preoperatorio Mediana±DS	Ultimo valor de BFMDRS-M Mediana±DS	Porcentaje de mejoría %	Meses postoperatorio a la última observación Mediana±DS
Muta et al. (13)	1	43	61	18	34.5	8	76,8	6
Vercueil et al. (14)	1	44	59	15	NA	NA	66	6
Capelle et al. (15)	1	55	60	5	18	6	66,7	24
Houser and Waltz (16)	1	42	44	2	44	10	77,3	6
Ostrem et al. (10)	6	54±10,7	62,2±6,7	8,2±6,3	22±8,3	6,1±4,2	72,3	6±0
Blomstedt et al. (5)	1	26	44	18	24.5	7	71,4	18
Loher et al. (17)	1	55	60	5	18	7.5	58,3	12
Berman et al. (18)	7	45,1±11,0	58,9±7,1	13,4±11,1	16,9±8,4	7,3±4,3	56,8	8,0±4,4
Sensi et al. (19)	9	28,9±13,6	45±12,9	16,1±5,1	37,5±14,1	15,8±9,1	57,9	36±0
Woehrle et al. (20)	1	72	77	5	22	11	50	16
Ghang et al. (21)	11	49,5±9,8	58,2±7,7	8,7±7,6	24,5±5,9	6,3±5,6	74,3	12±0
Inoue et al. (22)	1	43	61	18	35	5	85,7	120
Lyons et al. (23)	3	NA	NA	NA	27,3±1,2	8±4,4	70,7	48±6,0
Markaki et al. (24)	1	42	49	7	10	3	70	6
Romito et al. (25)	1	56	68	12	66	4	93,9	38
Reese et al. (26)	12	55,9±5,8	64,5±4,4	8,6±4,4	20,6±4,6	11±4,6	46,6	35,3±23,7
Sako et al. (27)	5	51,6±8,9	64,6±7,2	13±4,5	22,2±12,4	3,1±1,7	81,5	49,4±43,7
Tai et al. (28)	1	63	66	3	32	8	75	60
Ostrem et al. (29)	4	52,3±6,6	65,3±2,2	10±5,4	17±4,9	8,6±3,4	49,4	6 ± 0
Sobstyl et al. (30)	3	39,7±15,6	54,3±10,2	14,7±6,4	25,6±9,7	6,3±1,5	75,4	22,6±14,0
Present	4	48,8±9,7	53,5±12,7	4,8±3,3	16,9±5,0	6,4±5,3	62,1	68,8±39,2
Total	75	48,0±13,0	58,7±10,1	10,5±6,9	24,5±11,2	8,1±5,7	66,9	28±26,9

Blancos de la ECP

La ECP del GPi fue realizada en 69 de los 75 pacientes, de los cuales solo seis recibieron ECP del NST bilateral. Cuatro pacientes con DCC primaria fueron implantados con ECP bilateral de ambos NST.²⁹ Dos pacientes en nuestro centro recibieron ECP del NST bilateral, y de ellos uno (el paciente 1) obtuvo mejorías significativas en la en sus movimientos y en su capacidad funcional. Por el contrario el otro (el paciente 2) respondió bien a esta clase de estimulación durante el primer año, pero mostró una declinación en sus capacidades en los seguimientos posteriores.

Evoluciones clínicas

La edad promedio al comienzo de la sintomatología fue de 48,0 ± 13,0 años y, la edad promedio de los pacientes al momento de la cirugía fue de 58,7 ± 10,1 años. De este modo, el promedio de la duración de la enfermedad al momento de realizarse los implantes quirúrgicos, fue de 10,5 ± 6,9 años. La evolución de los pacientes fue evaluada durante un promedio temporal de 28,0 ± 26,6 meses (con un rango de 2 a 125 meses) después de la cirugía. El puntaje promedio de la escala BFMDRS-M fue para el preoperatorio de 24,5 ± 11,2 y

de 8,1 ± 5,7 para el postoperatorio, en el momento de la última evaluación, lo cual corresponde a un promedio de mejoría global del 66,9% ($p < 0,001$). Debido a que la duración del seguimiento postoperatorio no fue del mismo lapso en todos los casos, los puntajes obtenidos en las evaluaciones en diferentes instancias fueron resumidas a través de ventanas en rango temporal. De esta manera, dividimos los resultados del seguimiento en cinco períodos (0 a ≤6, >6 a ≤12, >12 a ≤24, >24 a ≤36, y >36 meses). El promedio de los puntajes para la escala BFMDRS-M durante estas cinco ventanas temporales, luego de las cirugías, fueron 7,8 ± 4,4 ($n = 32$), 6,0 ± 4,6 ($n = 28$), 7,5 ± 4,0 ($n = 10$), 11,2 ± 8,2 ($n = 17$), y 6,6 ± 4,6 ($n = 19$), para el seguimiento de los pacientes a períodos de 0 a ≤6, >6 a ≤12, >12 a ≤24, >24 a ≤36, y de >36 meses y, respectivamente.

Los porcentajes de mejoría, comparados con los puntajes basales para cada grupo 65,3%, 76,5%, 58,0%, 64,1%, and 73,9% para los pacientes al momento del seguimiento a los 0 a ≤6, >6 a ≤12, >12 a ≤24, >24 a ≤36, y >36 months, respectivamente ($p < 0,05$).

El puntaje promedio de la escala BFMDRS-D fue evaluado en en 41 pacientes. Sus puntajes fueron de 8,1 ± 4,6 preoperatoria y 3,6 ± 2,5 postoperatoriamente en la evaluación al momento del último seguimiento de control. El promedio del porcentaje de mejoría fue de

56,0% ($p < 0,01$). El puntaje promedio para las cinco categorías postoperatorias fue de ($0 \leq 6$, $>6 \leq 12$, $>12 \leq 24$, $>24 \leq 36$, y >36 meses luego de las cirugías) revelaron puntajes de la escala BFMDRS-D de $4,0 \pm 2,4$ ($n = 21$), $1,87 \pm 1,80$ ($n = 8$), $3,5 \pm 2,3$ ($n = 6$), $3,7 \pm 3,1$ ($n = 12$), y $2,8 \pm 2,6$ ($n = 8$), respectivamente, con un porcentaje promedio de mejoría de 48,4%, 73,2%, 50%, 62,7%, y 76,1%, respectivamente ($p < 0,005$).

Para los seis pacientes que recibieron ECP-NST bilateral, el puntaje promedio de la escala BFMDRS-D fue de $18,2 \pm 3,5$ preoperatoria y $8,8 \pm 4,0$ postoperatoriamente al momento del ultimo seguimiento de control. Ésto corresponde a una mejoría global del 51,6% ($p < 0,001$). Para los otros sesenta y nueve pacientes que recibieron ECP-NST bilateral, el promedio de puntajes de la escala BFMDRS para el movimiento, fue de $25,1 \pm 11,5$ preoperatoriamente y $8,1 \pm 6,0$ postoperatoriamente, con un promedio de mejoría del 67,3% ($p < 0,01$). La DCC pareció responder mejor a ECP – Gpi que a la ECP – NST, pero este resultado no fue estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

Predictores de pronóstico

No encontramos correlato evolutivo obtenido a través los puntajes de la la escala BFMDRS-M, con las edades al comienzo del padecimiento, duración de la enfermedad, o edad al momento de la operación, en el momento de la última evaluación (edad de comienzo vs. porcentaje promedio de cambio el puntaje de la escala BFMDRS-M , $r = - 0,098$, $p = 0,414$; duración de la enfermedad vs. porcentaje promedio de cambio en los puntajes de la escala BFMDRS-M , $r = - 0,043$,

$p = 0,718$; y edad al momento de la cirugía vs. el porcentaje promedio de cambio en el puntaje de la escala BFMDRS-M, $r = - 0,151$, $p = 0,197$). Los valores preoperatorios de la Escala BFMDRS-M, fueron de modo significativo, positivamente correlacionados con sus puntajes postoperatorios ($r = 0,376$; $p = 0,001$). También fueron correlacionados de modo significativamente positivos los valores de los porcentajes de mejoría para la Escala de BFMDRS-M , entre el pre y postoperatorio. ($r = 0,247$; $p = 0,034$, Gráfico 1A).

Los valores preoperatorios de la Escala BFMDRS-D, fueron de modo significativo correlacionados con los porcentajes de mejoría al momento de la última evaluación del seguimiento ($r = 0,331$; $p = 0,034$, Gráfico 1b). Otros factores, incluyendo la edad al comienzo de la enfermedad, duración de la enfermedad y edad al momento de la cirugía, no fueron significativamente correlacionados con los valores de los porcentajes de mejoría para la Escala de BFMDRS.

Configuraciones de estimulación

Los siguientes valores promedio de estimulación fueron los utilizados para pacientes con DCC ($n = 55$). La amplitud promedio fue de $3,43 \pm 0,89$ V (rango 1,3–5,2 V) para el lado derecho y $3,29 \pm 0,95$ (rango 1,0–5,0 V) para el lado izquierdo ; La frecuencia promedio fue de 142 ± 40 Hz (rango 60–235 Hz) para el lado derecho y 142 ± 38 Hz (rango 60–235 Hz) para el lado izquierdo, y el ancho de pulso promedio fue de 189 ± 107 μ sec (rango 60–500 μ sec) para el lado derecho y 185 ± 108 μ sec (rango 60–500 μ sec) para el lado izquierdo.

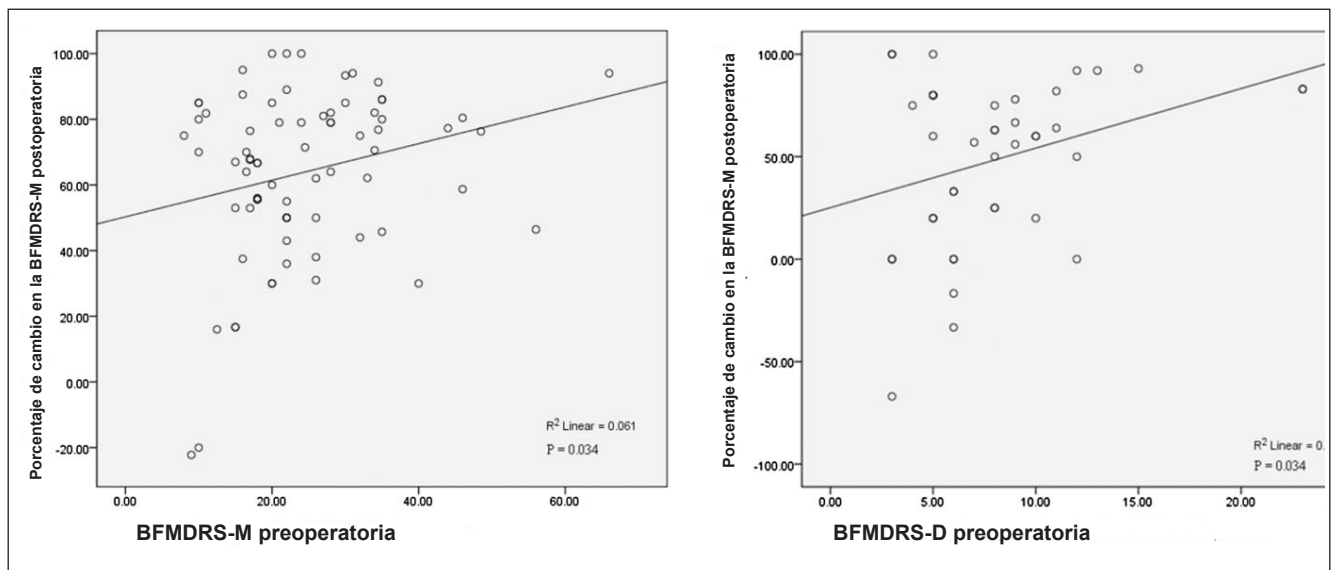


Gráfico1. Correlación positiva entre la severidad de la distonía cráneoocervical y el porcentaje de mejoría luego de la Estimulación cerebral profunda.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la DCC es decepcionante. Las medicaciones orales tienen poco efecto terapéutico, y los pacientes no suelen tolerar dosis altas de medicación. La eficacia de las inyecciones de Toxina botulínica pueden disminuir con el tiempo en algunos pacientes. Algunas publicaciones de casos han revelado una mejoría importante en pacientes tratados por ECP. Analizando estos datos conjuntos, pudimos estudiar la respuesta a la ECP en una gran cohorte de pacientes. Nuestros resultados muestran que la ECP es una terapia altamente eficaz para la DCC cuando los tratamientos conservadores han fracasado.

Blanco para la ECP

Muta et al¹³ fueron los primeros en publicar los resultados de la ECP-GPi en un paciente con DCC. Estudios posteriores publicaron que esta distonía segmentaria específica responde bien a la ECP-Gpi. Es más, cuatro pacientes afectados de esta condición mórbida²⁹ fueron publicados al recibir este tipo de implante. Cuando se analizan junto con nuestros datos, encontramos que tres de seis pacientes mostraron más del 60% de mejoría en los puntajes para la escala BFMDRS-M al final de sus seguimientos. El NST puede también ser un blanco alternativo para pacientes afectados por DCC.

También Vidailhet et al^{31,32} y Volkmann et al^{6,7} publicaron respuestas favorables a la ECP-Gpi bilateral en pacientes con Distonía Primaria Generalizada, Distonía Coreoatética, parálisis cerebral y distonía cervical. En el año 2013, Cao⁸ publicaron una mejoría del 79% en los puntajes para la escala BFMDRS-M, luego de tres a diez años de seguimiento clínico en pacientes con ECP-NST bilateral, lo cual sugiere que el NST puede ser también un buen blanco para el tratamiento de la distonía primaria. Una prueba clínica cruzada que comparaba ECP-NST con ECP-GPi para tratamiento de la distonía, encontró una tendencia a mayor mejoría con NST comparado con GPi, pero sin un resultado estadísticamente significativo.³³ Sin embargo, los datos en relación a NST para DCC fueron dispersos. Sería destacable e interesante investigar cuál blanco es mejor para tratar la DCC.

Evolución clínica y factores pronósticos

La distonía generalizada primaria ha demostrado responder dramáticamente a la ECP-GPi.^{34,35} Treinta y un pacientes estudiados por Coubes et al³⁶ demostraron 79% y 65% de mejoría en los puntajes de movimientos y discapacidad de la BFMDRS, respectivamente, dos años después del implante. Kupsch et al³⁷ reportaron

una serie de 40 pacientes con distonía generalizada primaria y segmentaria, tratados por medio de implante para ECP bilateral y el promedio de mejoría fue de 45% y 41% en el puntaje de discapacidad y movimiento, respectivamente, para la escala BFMDRS, luego de seis meses de tratamiento. En el presente estudio, una mejoría promedio de 66,7% y 56,1% para la escala de BFMDRS para el movimiento y para la discapacidad se hallaron en la última evaluación del seguimiento, luego de la ECP del GPi o del NST para la DCC. Estos pacientes exhibieron respuestas similares a aquellas observadas en Distonía Generalizada Primaria en respuesta a la ECP, e incluso mejores, que las señaladas en algunas publicaciones. Varios estudios han tratado de determinar los factores pronósticos que influyen en el devenir de la ECP para tratamiento de la distonía, por ejemplo, Markun et al³⁸ e Isaias et al³⁹ hallaron que una menor duración de la enfermedad se correlacionaba con la mejoría a largo plazo de la ECP-GPi, tanto en pacientes con distonía de comienzo juvenil como en aquellos con distonía primaria. Los mismos resultados fueron hallados en un metaanálisis⁴⁰ de 137 pacientes con distonía primaria y secundaria. Un metaanálisis de 68 pacientes con Parálisis Cerebral Diskinética,⁴¹ no encontró correlación entre la edad al momento de la cirugía y la mejoría clínica, más aún, los autores hallaron que el puntaje de la escala BFMDRS-M se correlacionaba negativamente con el porcentaje de mejoría postoperatoria, lo cual implicaba que a mayor severidad de la Distonía antes de la ECP, menor era el porcentaje de mejoría postoperatoria. En el presente análisis de la DCC, tanto la duración de la enfermedad como la edad al momento de la cirugía no se hallaron asociadas con el porcentaje de mejoría en la escala BFMDRS-M postoperatoria. De modo inesperado, la escala BFMDRS-M preoperatoria, fue encontrado en correlato positivo con el porcentaje de mejoría postoperatoria, lo cual señala que los pacientes con DCC refractaria son candidatos destacados para la terapia de ECP, sin relación a la severidad de sus síntomas en el preoperatorio. Publicaciones previas indican que los pacientes con movimientos fásicos mejoran más rápido y mejor que aquellos con síntomas tónicos o deformidades esqueléticas fijas.^{35,39} Los movimientos fásicos, tales como el Blefaroespasma o la distonía oromandibular, que por otra parte son los síntomas más discapacitantes de la DCC, responden bien a la ECP.^{15,17,21,25} Una explicación posible para esto es el denominado "efecto suelo", es decir que los pacientes con síntomas más atenuados tienen menos espacio clínico para mejorar que aquellos con cuadros más severos. Llamativamente, hallamos un correlato positivo entre los puntajes preoperatorios para la escala BFMDRS-D, y el porcentaje de mejoría al momento

de la última evaluación de control, lo que sugiere que aquellos pacientes con más severas discapacidades preoperatorias o déficits funcionales, pueden recuperarse de modo más manifiesto luego de la terapia por medio de la ECP. Los déficits funcionales más marcados de la DCC se producen por los espasmos fásicos de los músculos orbicularis o periorales, los cuales a menudo conllevan a una ceguera funcional, dificultad de la marcha, o severos trastornos del habla. Cuando se encuentran porcentajes en la escala de BFMDRS-D más elevados, eso sugiere que estos síntomas fásicos son más severos, lo que explica una mayor respuesta al tratamiento, al recuperar estas condiciones anormales. Las principales limitaciones de este estudio corresponden a la calidad de la evidencia obtenida a través de los estudios incluidos en él, pues éstos fueron todos de reporte de casos aislados, y muchos de ellos, incluyendo nuestros cuatro pacientes, no fueron evaluados de modo sesgado. Debido a que el tiempo de seguimiento postoperatorio variaba entre los diversos trabajos que incluimos, dividimos los lapsos de seguimiento en seis categorías temporales, y los puntajes de la BFMDRS en cada categoría fueron comparados con los correspondientes puntajes basales preoperatorios, usando los tests de Student.

CONCLUSIÓN

En conclusión, hallamos que la ECP GPI/NST es un tratamiento efectivo para pacientes con DCC médicamente refractaria, incluyendo aquellos pacientes con síntomas preoperatorios severos. Ni la edad al comienzo de la distonía ni la duración de la enfermedad, predicen la mejoría en los puntajes de evaluación del movimiento. Estudios randomizados y controlados se requieren para proveer evidencia más concluyente de la eficacia del tratamiento por medio de la ECP en la DCC.

Declaración de Autoría

Kai Zhang diseñó el la prueba clínica. Xiu Wang and Chao Zhang prepararon el manuscrito. La colección de datos y el análisis fueron realizados por Xiu Wang, Chao Zhang, Yao Wang, Chang Liu, Baotian Zhao, Jian-guo Zhang, Wenhan Hu, Kai Zhang, y Xiaoqiu Shao. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Tolosa E, Kulisevsky J, Fahn S. Meige syndrome: primary and secondary forms. *Adv Neurol* 1988;50:509-15.
2. Tolosa ES, Klawans HL. Meiges disease: a clinical form of facial convulsion, bilateral and medial. *Arch Neurol* 1979;36:635-37.
3. Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin A injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42:254-61.
4. Mauriello JA Jr, Dhillon S, Leone T, Pakeman B, Mostafavi R, Yezpe MC. Treatment selections of 239 patients with blepharospasm and Meige syndrome over 11 years. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1073-6.
5. Blomstedt P, Tisch S, Hariz MI. Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome. *Acta Neurol Scand* 2008;118:198-202.
6. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:1029-38.
7. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:875-84.
8. Cao C, Pan Y, Li D et al. Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: a long-term follow-up study. *Mov Disord* 2013;28:1877-82.
9. Fonoff ET, Campos WK, Mandel M et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for generalized dystonia after bilateral pallidotomy. *Mov Disord* 2012;27:1559-63.
10. Ostrem JL, Marks WJ Jr, Volz MM et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 2007;22:1885-91.
11. Foote KD, Sanchez JC, Okun MS. Staged deep brain stimulation for refractory craniofacial dystonia with blepharospasm: case report and physiology. *Neurosurgery* 2005;56:E415.
12. Hebb MO, Chiasson P, Lang AE et al. Sustained relief of dystonia following cessation of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1958-62.
13. Muta D, Goto S, Nishikawa S et al. Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced from Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. *Mov Disord* 2001;16:774-7.
14. Vercueil L, Pollak P, Fraix V et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001;248:695-700.
15. Capelle HH, Weigel R, Krauss JK. Bilateral pallidal stimulation for blepharospasm-oro-mandibular dystonia (Meige syndrome). *Neurology* 2003;60:2017-8.
16. Houser M, Waltz T. Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005;20:1203-5.
17. Lohr TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A et al. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol* 2008;255:881-4.
18. Berman BD, Starr PA, Marks WJ et al. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:37-44.
19. Sensi M, Cavallo MA, Quatrone R et al. Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. *Mov Disord* 2009;24:1829-35.
20. Woehrle JC, Blahak C, Kekelia K et al. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87:379-384.
21. Ghang JY, Lee MK, Jun SM et al. Outcome of pallidal deep brain stimulation in Meige syndrome. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48:134-8.
22. Inoue N, Nagahiro S, Kaji R, Goto S. Long-term suppression of Meige syndrome after pallidal stimulation: a 10-year follow-up study. *Mov Disord* 2010;25:1756-8.
23. Lyons MK, Birch BD, Hillman RA et al. Long-term follow-up of deep brain stimulation for Meige syndrome. *Neurosurg Focus* 2010;29:E5.
24. Markaki E, Kefalopoulou Z, Georgiopoulos M et al. Meige's syndrome: a cranial dystonia treated with bilateral pallidal deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:344-6.
25. Romito LM, Elia AE, Franzini A, Bugiani O, Albanese A. Low-voltage bilateral pallidal stimulation for severe meige syndrome in a patient with primary segmental dystonia: case report. *Neurosurgery* 2010;67 (3 Suppl. Operative):onsE308, discussion onsE.

X. WANG ET AL. LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TRATAMIENTO DE LA DISTONÍA CRÁNEOCERVICAL (SÍNDROME DE MEIGE) NEUROTARGET 2017; 11(4): 54-61

26. Reese R, Gruber D, Schoencker T et al. Long-term clinical outcome in meige syn- drome treated with internal pallidum deep brain stimulation. *Mov Disord* 2011;26: 691-8.
27. Sako W, Morigaki R, Mizobuchi Y et al. Meige syndrome: bilate- ral pallidal deep brain stimulation in primary Meige syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:123-5.
28. Tai CH, Wu RM, Liu HM et al. Meige syndrome relieved by bilateral pallidal stimula- tion with cycling mode: case report. *Neurosurgery* 2011;69:E1333-E-7.
29. Ostrem JL, Markun LC, Glass GA et al. Effect of frequency on subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:432-8.
30. Sobstyl M, Zabek M, Mossakowski Z et al. Meige Syndrome: pallidal deep brain stim- ulation in the treatment of Meige syn- drome. *Neurol Neurochir Pol* 2014;48:196-9.
31. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral, pallidal, deep- brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007;6:223-229.
32. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia- choreoathetosis cerebral palsy: a prospec- tive pilot study. *Lancet Neurol* 2009;8:709-17.
33. Schjerling L, Hjerlind LE, Jespersen B et al. A randomized double- blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neu- rosurg* 2013;119:1537-45.
34. Ostrem JL, Starr PA. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. *Neurother* 2008;5:320-30.
35. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral deep-brain sti- mulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459-67.
36. Coubes P, Cif L, El Fertit H et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101:189-94.
37. Kupsch A, Benecke R, Muller J et al. Pallidal deep-brain stimu- lation in primary gener- alized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-90.
38. Markun LC, Starr PA, Air EL et al. Shorter disease duration corre- lates with improved long-term deep brain stimulation outcomes in young-onset DYT1 dystonia. *Neuro- surgery* 2012;71:325-30.
39. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008;131 (Pt 7): 1895-902.
40. Holloway KL, Baron MS, Brown R et al. Deep brain stimulation for dystonia: a meta- analysis. *Neuromodulation* 2006;9:253-61.
41. Koy A, Hellmich M, Pauls KA et al. Effects of deep brain stimula- tion in dyskinetic cer- ebral palsy: a meta-analysis. *Mov Disord* 2013;28:647-54.

COMENTARIO

El síndrome de Meige es muy difícil de tratar, la farmacoterapia es a menudo ineficaz, y las series de casos en la literatura médica suelen ser reducidas en número de pacientes. Este estudio representa un excelente resumen de los efectos de la Estimulación Cerebral Profunda. Los autores demuestran la eficacia del método por lo que la ECP debe ser considerada una opción terapéutica válida para esta enfermedad.

*Alexander Green, MD, BSc, MBBS
Oxford, United Kingdom*

Los comentarios no estaban incluidos en la versión temprana de esta publicación.