

# Estimulación cerebral profunda para el tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette refractario

## *Deep brain stimulation in refractory Gilles de la Tourette syndrome*

Leandro Piedimonte, MD



Leandro Piedimonte, MD

*CENIT, Centro de Neurociencias, Investigación y Tratamiento.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Tourette (ST) es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por tics motores y fónicos. En casos severos y refractarios el tratamiento quirúrgico se convierte en una opción racional.

**Materiales y métodos:** Presentamos dos pacientes con diagnóstico de ST basado en el TS Study Group Criteria y DSM IV. La evaluación prequirúrgica incluyó evaluaciones neuropsicológica, neurológica y psiquiátricas utilizando la YGTSS, YBOCS, HDRS, HARS y GAF. Se implantaron electrodos tetrapolares bilateralmente en el globo pálido externo (GPe) y se conectaron al generador de pulso en el mismo procedimiento. Los puntajes prequirúrgicos se compararon con los postquirúrgicos.

**Resultados:** Los pacientes experimentaron una notable mejoría de sus síntomas subjetivamente reportada por ellos, sus familias y el equipo médico, y apreciada objetivamente por las escalas de evaluación.

**Discusión:** Vilela Filho fue un pionero en postular que el ST es la expresión clínica de la hiperactividad en el GPe y evaluó la efectividad ECP-GPe bilateral en pacientes refractarios obteniendo muy buenos resultados. Los casos presentados aquí fortalecen aún más la hipótesis de Vilela Filho y la importancia de GPe como blanco en pacientes con ST severo y refractario.

**Conclusiones:** Estos casos son parte de una serie de pacientes reportada por Vilela Filho con resultados similares, que fortalecen la eficacia de ECP bilateral del GPe para el ST refractario. Se necesitan más estudios controlados para validar aun más la eficacia de esta técnica.

**Palabras clave:** Síndrome de Tourette; la estimulación cerebral profunda; globo pálido externo

### ABSTRACT

**Introduction:** Tourette's syndrome (TS) is a neuro-psychiatric disorder characterized by motor and phonic tics. In severe and refractory cases surgical treatment becomes a rational option.

**Materials and Methods:** We present two patients diagnosed with TS based on the TS Study Group Criteria and DSM IV. Pre-surgical evaluation included neuropsychological, neurological, and psychiatric evaluations utilizing YGTSS, YBOCS, HDRS, HARS and GAF. Tetrapolar electrodes were implanted bilaterally in the globus pallidus externus (GPe) and connected to the pulse generator in the same procedure. To determine the clinical response to deep brain stimulation (DBS) the scores obtained preoperatively were compared to those obtained postoperatively.

**Results:** The patients experienced a marked improvement of their symptoms subjectively reported by themselves, their families and the medical team, and objectively appreciated by the clinical scales.

**Discussion:** Vilela Filho was a pioneer in postulating that TS is the clinical expression of hyperactivity in the GPe and evaluated the effectiveness of bilateral GPe -DBS in refractory patients obtaining very good results. The cases presented here further strengthen Vilela Filho's hypothesis and the importance of GPe as a target in patients with severe and refractory TS.

**Conclusions:** These cases are part of a series of patients reported by Vilela Filho with similar results, which further strengthen the efficacy of GPe bilateral DBS for the treatment for refractory TS. Although, more experiences and control studies are needed to additionally validate the effectiveness of this technique.

**Key words:** Tourette's syndrome; deep brain stimulation; globus pallidus externus

El Síndrome de Gilles de la Tourette (ST) se presenta frecuentemente como una condición autolimitada, pero existen casos persistentes en un alto porcentaje de pacientes de los cuales aproximadamente un 30% son refractarios a los tratamientos conservadores y muchos de ellos permanecen discapacitados durante su vida adulta a pesar de recibir un adecuado tratamiento conservador. En dichos casos se puede contemplar la intervención quirúrgica como una opción razonable.

La cirugía ablativa para esta enfermedad usando una variedad de blancos, tanto motores como límbicos, comenzó en los años 60' y en una revisión realizada por Vilela Filho de 56 pacientes reportados en la literatura entre los años 1962 y 1994, se observó que se logró una mejoría significativa y moderada en el 49% y 12% de los casos respectivamente, a un costo de morbilidad neurológica del 28%.<sup>1,2</sup> En el año 1999, Vanderwalle fue el primero en realizar estimulación cerebral profunda (ECP) para el ST<sup>3</sup> utilizando el mismo blanco abordado por Hassler y Dickmann en 1970<sup>4</sup> para realizar lesiones, el complejo centro mediano parafascicular (CM/pf).

Los resultados reportados fueron muy buenos con un 70% a 90% de reducción de los tics y luego pudieron ser replicados por otros grupos de neurocirujanos. La ECP bilateral del globo pálido interno (GPi), evaluada por otros grupos desde el año 2002, también parece una modalidad alentadora, mientras que la estimulación bilateral de la cápsula interna sólo proveyó resultados modestos para el tratamiento de este síndrome.<sup>2,5,6</sup>

Vilela Filho fue pionero en postular que el ST es la expresión clínica de una hiperactividad en el globo pálido externo (GPe) y el área prefrontal y probablemente también otras estructuras tales como la corteza motora y el área de Broca.<sup>1,2</sup> En base a esta hipótesis y considerando la inexistencia de modelos animales confiables para estudiar esta entidad patológica y que la ECP de una estructura nuclear produce su inhibición funcional, comenzó un estudio prospectivo controlado doble ciego para evaluar la efectividad de la ECP bilateral del GPe en pacientes con ST refractario al tratamiento conservador. Debido a sus conexiones con el área sensoriomotora del núcleo subtalámico (NST), se eligió como blanco primario la parte central del GPe.<sup>2</sup> El diagnóstico de ST se estableció en base al TS Study Group Criteria y al DSM IV.

La opción quirúrgica sólo fue considerada para pacientes refractarios al manejo conservador, lo que significa fracaso en mejorar los síntomas y la calidad de vida con farmacoterapia y psicoterapia optimizadas, o para pacientes con efectos colaterales

inaceptables. La evaluación prequirúrgica incluyó RMN, SPECT o PET-scan, evaluaciones neuropsicológicas, neurológicas y psiquiátricas utilizando escalas validadas para tics (YGTSS) y trastorno obsesivo compulsivo (YBOCS) y pruebas de inyección intracarotídea de propofol diseñadas para determinar si los tics podían ser reducidos por una desactivación hemisférica unilateral. Las coordenadas del blanco se obtuvieron con cortes coronales y axiales de RMN IR (inversión-recuperación) y tomografía axial computada.

El mapeo fisiológico se llevó a cabo por medio de estimulación por macroelectrodo. Se implantaron electrodos tetrapolares de ECP y se conectaron al generador de pulso durante el mismo procedimiento. Para determinar la respuesta clínica a la ECP, las escalas clínicas de evaluación YGTSS y YBOCS obtenidas en el preoperatorio fueron comparadas con las obtenidas en la fase postquirúrgica. En el período postquirúrgico, se realizó la evaluación con la estimulación en "on" y "off" en una modalidad doble ciego y se compararon los puntajes obtenidos. Los resultados reportados en este estudio, incluyendo las anomalías observadas en el PET-scan, proveyeron sustento a esta hipótesis y fueron al menos tan buenos como aquellos obtenidos con la estimulación de otros blancos quirúrgicos actualmente en evaluación como el CM/pf y el GPi.<sup>1,2,8</sup>

Nuestro grupo, con el uso de semimicroregistro en un caso, realizó el mismo procedimiento en dos pacientes con ST en los cuales se pudo observar una objetiva reducción de los síntomas a los tres y seis meses de seguimiento, siendo beneficiados por una marcada mejoría tanto en la frecuencia como en la intensidad de los tics.

Deberá considerarse que en el segundo caso el paciente presentaba un estado premórbido más favorable que el del primero, quien mostraba mayor deterioro cognitivo, social, familiar y laboral, así como también menor nivel de escolaridad, vida socioeconómicamente más precaria, menor red de contención y menor indemnidad psicológica. Sin embargo, se observó una respuesta similar al tratamiento en ambos casos (Figuras 1-4).

En el primer caso, debido a factores sociales, luego de la evaluación postquirúrgica a los 6 meses el seguimiento no pudo ser continuado hasta dos años posteriores al procedimiento, cuando el paciente se presentó con la batería del generador de pulso agotada y una subsecuente significativa pérdida parcial del efecto terapéutico preservando así un beneficio residual de esta modalidad de tratamiento.<sup>9</sup> La disminución parcial de los efectos terapéuticos con el agotamiento de la batería, así como los efectos

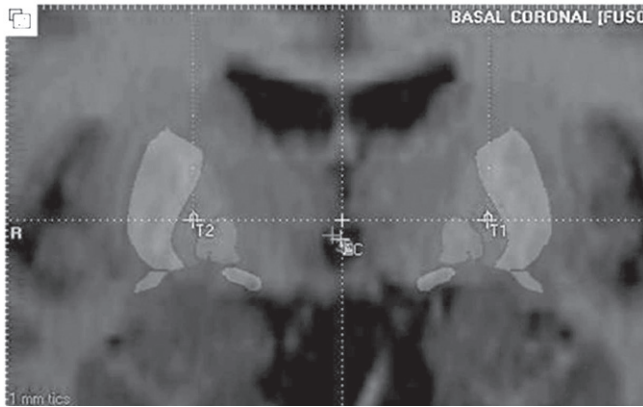


Fig. 1. Caso 1: Corte coronal de resonancia magnética (RMN) y superposición con el atlas estereotáctico identificando al globo pálido externo (GPe) como blanco quirúrgico para el implante bilateral de electrodos tetrapolares de estimulación cerebral profunda (ECP) crónica con el propósito de tratar a un paciente con síndrome de Tourette (ST) refractario a terapias conservadoras. (T1-T2).

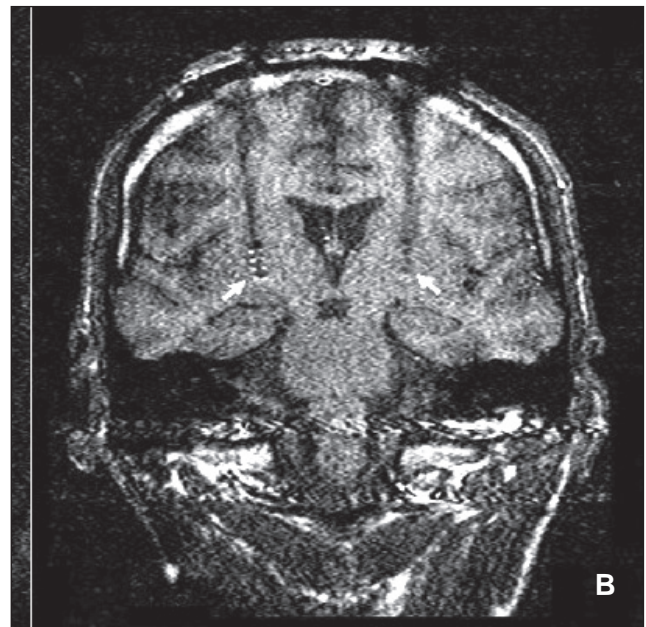
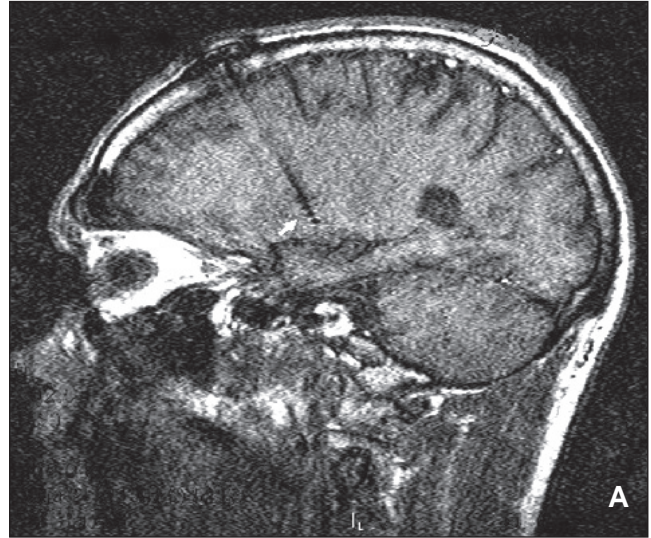


Fig. 2. Caso 1: RMN parasagital (A) y coronal (B) mostrando la trayectoria y la ubicación de los electrodos tetrapolares implantados bilateralmente en el globo pálido externo (GPe) para el tratamiento del síndrome de Tourette (ST) por medio de estimulación cerebral profunda (ECP) bilateral crónica en un caso refractario a las terapias conservadoras. Las flechas blancas indican la ubicación de los electrodos.

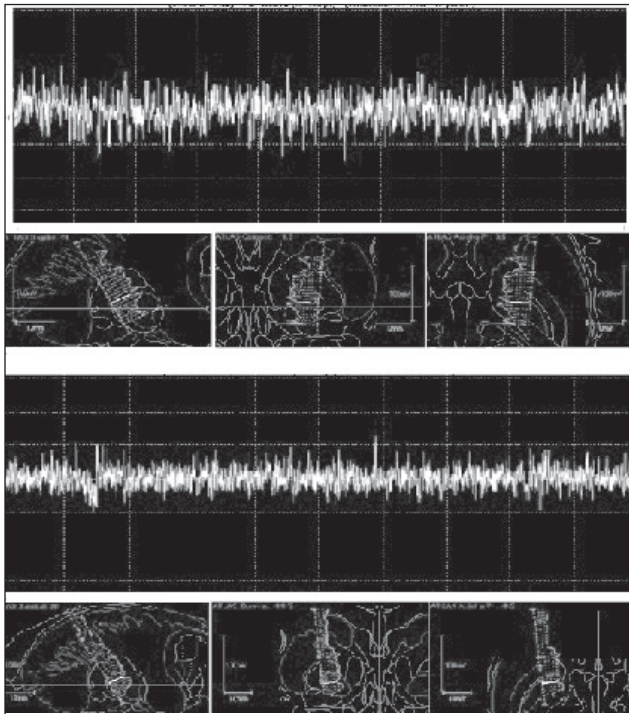


Fig. 3. Caso 2: Imágenes de semimicroregistro para la precisa identificación neurofisiológica del globo pálido externo (GPe) con el propósito de realizar el implante bilateral de electrodos de estimulación cerebral profunda (ECP) crónica en un caso de síndrome de Tourette (ST) refractario a terapias conservadoras. Esta técnica aporta mayor confiabilidad y exactitud a la identificación del blanco quirúrgico por medios anatómicos mostrada en la figura 7. Superior: hemisferio izquierdo; inferior: hemisferio derecho.

beneficiosos residuales observados, sustenta adicionalmente la eficacia de la ECP del GPe y la idea de que éste es un blanco altamente prometedor de la ECP para el ST refractario y asimismo fortalece el hecho de que la acción beneficiosa de este método se debe a la estimulación eléctrica, sugiriendo que la conservación de un beneficio residual podría ser consecuencia de un efecto tipo "carry over" (Figura 5).

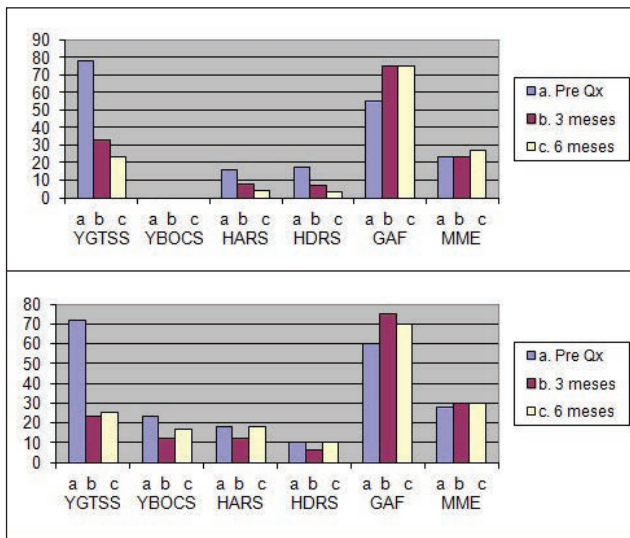


Fig. 4. Casos 1 y 2: Escalas de evaluación mostrando las diferencias en la fase prequirúrgica y a los 3 y 6 meses durante el periodo postquirúrgico en dos casos tratados con estimulación cerebral profunda (ECP) bilateral crónica del globo pálido externo (GPe) para el tratamiento del síndrome de Tourette (ST) refractario a terapias conservadoras (superior: caso 1; inferior: caso 2). Los puntajes de las escalas obtenidos previos a la cirugía fueron comparados con aquellos obtenidos a los 3 y 6 meses luego de la intervención en ambos pacientes, los cuales, en base a estas escalas, mostraron una objetiva y marcada mejoría de sus síntomas.

## REFERENCIAS

- Vilela Filho O, Souza JT. Tourette syndrome: The clinical expression of GPe hyperactivity (Abstr.). Rev Psiquiat Clin 1996; 22 (4): 138.
- Vilela Filho O, Ragazzo PC, Silva DJ, Souza JT, Olivera PM, Rivero TM. Bilateral GPe-DBS for Tourette's Síndrome. NeuroTarget. Vol. 3 N1 (2008): 66. Abstract.
- Vanderwalle V, van der Linden C, Groenwegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. Lancet. 1999 Feb 27;353(9154):724
- Hassler R, Dieckmann G. Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease. Rev Neurol (Paris). 1970 Aug;123(2):89-100.
- Ackermans L, Temel Y, Cath D, van der Linden C, Bruggeman R,

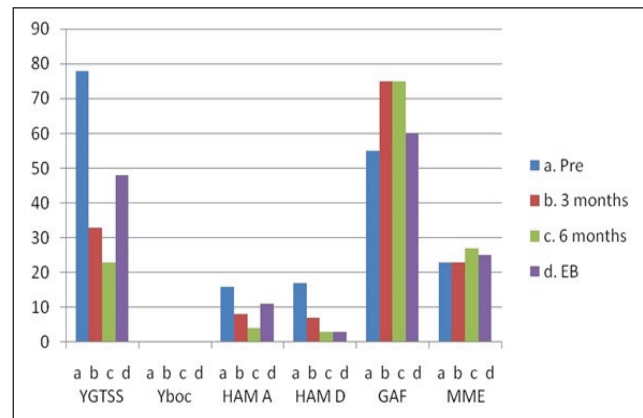


Fig. 5. Caso 1: Escalas de evaluación clínica mostrando las diferencias de puntaje en el período prequirúrgico, a los 3 y 6 meses en la fase postquirúrgica, y el último seguimiento con el agotamiento de la batería del generador de pulso (GP) 2 años luego de la cirugía en un caso de estimulación cerebral profunda (ECP) bilateral crónica del globo pálido externo (GPe) para el tratamiento del síndrome de Tourette refractario a tratamientos conservadores, evidenciando la disminución parcial del efecto terapéutico y la conservación de un beneficio residual de la estimulación eléctrica.

- Kleijer M, Nederveen P, Schruers K, Colle H, Tijssen MA, Visser-Vanderwalle V. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets?. Mov Disord. 2006 May;21(5):709-13.
- Neurer I, Podoll K, Janouschek H, Mitchel TM, Sheldric AJ, Schneider F. From psychosurgery to neuromodulation: deep brain stimulation for intractable Tourette syndrome. World J Biol Psychiatry, 2009;10(4 Pt 2):366-76.
- Vilela Filho O, Careiro Filho O, Souza HA, Machado DC, Rodrigues Filho S, Campos JA. SPECT-based tailoring of psychosurgical procedures: is it possible? Stereotact. Funct. Neurosurg. 76 (2001) 256– 261.
- Servello D. et al. Long-Term Post Deep Brain Stimulation. Management of a Series of 36 Patients Affected with Refractory Gilles de la Tourette Syndrome. Neuromodulation Vol. 13 N° 3 pp 187-194.
- Piedimonte F., Andreani J.C.M, Piedimonte L., Graff P., Bacaro V., Micheli F., Vilela Filho O. Behavioral and Motor Improvement After Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus Externus in a Case of Tourette's Syndrome. Neuromodulation. 2013; 16: 55-58.