

Desaparición completa de la automutilación con estimulación cerebral profunda bilateral del globo pálido interno en un caso de síndrome de Lesch-Nyhan. Tres años de seguimiento

Complete disappearance of self injurious behavior with bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in a case of Lesch Nyhan syndrome. Three years follow up.

Fabián Piedimonte, MD;^{1,2} Leandro Piedimonte, MD;¹ Federico Micheli, MD;³ Juan Carlos Andreani, MD;^{1,4} Pablo Graff, MD¹



Fabián C. Piedimonte, MD
Neurocirujano
fabian@piedimonte.com.ar

¹ *Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias, Buenos Aires, Argentina.*

² *Instituto de Morfología "J.J. Naón", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.*

³ *Programa de Parkinson y Movimientos Anormales, Hospital de Clínicas "José de San Martín",*

⁴ *Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. Instituto de Neuro-rehabilitación en Argentina (INEUREA), Buenos Aires, Argentina.*

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Lesch Nyhan (SLN) es una condición mórbida hereditaria caracterizada por hiperuricemia, automutilación, retardo del desarrollo y movimientos anormales tales como espasticidad y distonía. La falta de conocimiento sobre la intimidad de esta disfunción neurológica ha obstaculizado el desarrollo de terapias conservadoras eficientes. Presentamos nuestra experiencia con un paciente afectado por esta patología tratado por estimulación cerebral profunda (ECP).

Material y método: Presentamos un paciente de 29 años con SLN tratado por medio de ECP bilateral simple del globo pálido interno (GPi) utilizando el método de Taira.

Resultados: Observamos una significativa y progresiva mejoría tanto en la conducta automutilante como en los síntomas distónicos.

Discusión: Este caso agregado a la experiencia de Taira sugiere fehacientemente que la automutilación en el SLN estaría relacionada a una disfunción de los circuitos de los ganglios basales y que la ECP del GPi es una alentadora modalidad de tratamiento para esta condición.

Conclusiones: Debido a que los resultados obtenidos por algunos grupos de trabajo por medio de estimulación bilateral simple del GPi son similares a aquellos logrados por otros profesionales utilizando estimulación bilateral doble en ambos componentes, límbico y motor del GPi, recomendamos el primer método por ser menos invasivo y de similar eficacia.

Palabras clave: automutilación; estimulación cerebral profunda; globo pálido interno; neuromodulación; síndrome de Lesch Nyhan

ABSTRACT

Introduction: Lesch–Nyhan syndrome (LNS) is a hereditary disease characterized by hyperuricemia, self-mutilation, developmental retardation, and movement disorders such as spasticity and dystonia. The lack of a precise understanding of the neurological dysfunction has precluded the development of useful conservative therapies. We present our experience treating a patient suffering from such a deleterious condition by deep brain stimulation (DBS).

Materials and Methods: We present a 29 years old patient suffering from LNS treated by means of bilateral single globus pallidus internus (GPi) DBS using Taira's method.

Results: We observed a progressive remarkable improvement on both, self aggressive behavior and dystonic symptoms.

Discussion: This case along with Taira's experience, strongly suggests that automutilation in LNS might be related to dysfunction of the basal ganglia circuits and that bilateral GPi-DBS is a promising treatment modality for this condition.

Conclusions: Given the fact that the results obtained by some working teams by means of single bilateral GPi stimulation are similar to those achieved by other professionals using double bilateral stimulation on both, limbic and motor compounds of GPi, we recommend the former method as it is less invasive and similarly efficacious.

Key words: deep brain stimulation; globus pallidus internus; Lesch Nyhan syndrome; neuromodulation; self-mutilation

INTRODUCCIÓN

En 1964, M. Lesch y W. Nyhan publicaron el caso de dos hermanos con una alteración del metabolismo del ácido úrico y disfunción neurológica.¹ El síndrome de Lesch Nyhan (SLN) es un desorden del metabolismo de las purinas ligado al cromosoma X y heredado de forma recesiva. Este síndrome se debe a una deficiencia completa de la actividad de la hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGFRT) y el retardo mental se pone en evidencia dentro de los 3 a 6 meses luego del nacimiento, con retraso en la adquisición de la actividad motora. La automutilación es un rasgo típico y la mordedura de labios y/o dedos se puede presentar desde la emergencia dentaria.² Existen también variantes parciales en la deficiencia de la HGFRT involucrando pacientes con gota y diferentes grados de compromiso neurológico. Los hombres son afectados, las mujeres portadoras y la sobreproducción de ácido úrico puede tratarse con allopurinol.² La falta de conocimiento sobre la intimidad de esta disfunción neurológica ha obstaculizado el desarrollo de terapias conservadoras eficientes. Taira y colaboradores han descrito la ECP del GPi para tratar los síntomas refractarios en el SLN.³ Presentamos un paciente tratado exitosamente por la misma técnica con mejoría consecuente de la distonía y la conducta automutilante.

REPORTE DEL CASO

Un paciente de 29 años que fue diagnosticado de retraso del desarrollo neurológico durante su primer año de vida manifestó trastornos de la marcha a la edad de cinco años. Su hermano mayor había sufrido similares trastornos en el desarrollo. Nuestro paciente fue diagnosticado de SLN a la edad de 14 años por medio de análisis de laboratorio que mostraron menos de 1% de la actividad HGFRT y elevados niveles de adenina-fosforribosiltransferasa (APRT). Durante varios años fue tratado con diferentes esquemas farmacológicos en forma individual o combinada sin mejoría de su distonía de miembros inferiores, su retardo mental moderado, ni de su comportamiento automutilante. En los últimos cuatro años del período preoperatorio el paciente desarrolló una espasticidad generalizada impidiéndole la marcha y confinándolo a una silla de ruedas. El comportamiento automutilante también empeoró forzando a sus asistentes a restringir sus movimientos por medio de medidas de contención de sus brazos y el uso continuo de guantes para evitar que dañe sus ojos. Los párpados del paciente aún tienen cicatrices que son estigmas de autoagresión (Figura 1). Debido a la gravedad del cuadro clínico y al fracaso del tratamiento conservador decidimos tratarlo por medio de ECP del GPi.



Fig. 1. Rostro del paciente mostrando estigmas del comportamiento automutilante.

MATERIAL Y MÉTODO

El paciente fue evaluado en forma previa y posterior a la intervención quirúrgica y se empleó la escala de Burke-Fahn-Marsden para la valoración de la distonía (BFMDRS, del inglés Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale). Se realizaron evaluaciones posquirúrgicas dentro de las primeras 24 horas posteriores a la cirugía, también a las 3 semanas, a los 3, 6, 9 y 12 meses durante el primer año y cada seis meses en lo sucesivo. El blanco quirúrgico fue ubicado en la porción posteroventrolateral extrema del GPi, exactamente rostral al borde externo del tracto óptico y en estrecha relación con el ansa lenticularis. La localización del GPi se realizó empleando un marco estereotáctico (Micromar®) y las imágenes provinieron de un resonador magnético nuclear (RNM) de 1,5 Tesla (Philips®) y fueron obtenidas mediante cortes contiguos de 2 mm sin espacios intermedios; campo de visión (FOV, del inglés field of view): 290; matriz de adquisición: 512 x 512 mm. Se realizó fusión entre las secuencias de volumen 3D (80 imágenes) y la de inversión recuperación (IR, del inglés inversión recovery) (40 imágenes de cortes de los ganglios basales). Empleamos el software de planeamiento estereotáctico WinNeus v 2,0 (Nuclemed®) que nos permitió efectuar un cálculo rápido y preciso de las coordenadas del blanco y la trayectoria utilizándose como referencia un atlas de anatomía cerebral estereotáctica (Figura 2). El blanco anatómico se ubicó 20 mm lateral a la línea media, 6 mm inferior a la línea intercomisural (CA-CP) y 3 mm anterior al punto medio intercomisural. Con el uso de un dispositivo mecánico (microdriver) se hizo avanzar un electrodo de



Fig. 2. Imágenes de resonancia magnética nuclear, coronal (izquierda) y axial (derecha), y superposición del atlas estereotáctico que identifica el GPi como blanco y estructuras anatómicas relevantes: a) GPi; b) cintillas ópticas; c) GPe d) putamen; e) cápsula interna.

microrregistro de tungsteno recubierto de teflón cada 200 micras. Se efectuó el microrregistro a partir del estriado y se continuó con el segmento externo del globo pálido (GPe), el segmento interno GPi y la sustancia blanca ubicada por debajo del mismo. La estimulación de alta frecuencia (0,1–100 mAmp, 300 Hz, 100 ms) se realizó a través del mismo electrodo. Una vez que el blanco fue identificado desde el punto de vista neurofisiológico, se implantó el electrodo tetrapolar permanente (modelo 3387; Medtronic®, Minneapolis, MN). Los parámetros de la estimulación inicial fueron: frecuencia 180 Hz, amplitud 3 Volts y ancho de pulso 240 microsegundos (ms). Luego de los controles postoperatorios notamos que los parámetros requeridos para lograr un efecto óptimo fueron los siguientes: 180 Hz, 2,5 Volts y 300 ms.

RESULTADOS

En el postoperatorio se observó una progresiva

mejoría del comportamiento de automutilación, permitiendo la discontinuación del uso de restricción braquial y de guantes protectores, logrando una desaparición completa del mismo luego de la optimización de los parámetros de estimulación. Los síntomas distónicos mostraron una notoria mejoría en base a la BFMDRS cuyo puntaje disminuyó de 111 a 49 y a la escala de discapacidad que disminuyó de 27 a 10 puntos al cumplirse tres años de seguimiento (Figura 3), mientras el retardo mental observado previo a la cirugía permaneció sin modificaciones.

DISCUSIÓN

La automutilación y la distonía en el SLN están relacionadas con alteraciones del sistema dopaminérgico,⁴ pero su sustrato fisiopatológico y la relación entre el metabolismo aberrante de las purinas y las alteraciones neurológicas y del comportamiento per-



Fig. 3. Intensas manifestaciones distónicas y mímicas en el preoperatorio (izquierda). Mejoría en la postura (centro) y actividad motora (derecha) luego de la cirugía.

manecen desconocidos.⁵ Los estudios de imágenes y los exámenes posmortem de cerebros de pacientes con SLN no han revelado ninguna anomalía morfológica en particular, por ende se postula como mecanismo subyacente una alteración funcional más que morfológica.^{6,7} Los datos clínicos sugieren que los movimientos involuntarios incluyendo la distonía, al igual que los disturbios del comportamiento son signos de disfunción de los ganglios basales.⁸ Varios cambios en los neurotransmisores parecen estar implicados en la fisiopatología del SLN. Análisis neuroquímicos de tejidos cadavéricos y de líquido céfalo raquídeo (LCR) mostraron niveles disminuidos de dopamina y de su metabolito ácido homovalínico, mientras que los niveles de serotonina y de ácido 5-hidroxindolacético han mostrado resultados dispares.^{9,10} Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y ligandos que se unen a proteínas relacionadas a la dopamina confirmaron una alteración en el sistema dopaminérgico en pacientes con SLN.^{11,12} La deficiencia de dopamina en el estriado ha sido confirmada en modelos animales con deficiencia de HPRT,^{13,14} y parece estar relacionada con un fenómeno de "up regulation".¹⁵

La automutilación es un síntoma catastrófico, a menudo observado en desórdenes psiquiátricos como la depresión,¹⁶ la esquizofrenia,¹⁷ el abuso de sustancias,¹⁸ y trastorno bipolar.¹⁹ Ciertas condiciones orgánicas tales como la neuroacantocitosis²⁰ y enfermedad de Gaucher^{21,22} también son descritas como responsables de auto agresión y en el SLN este síntoma se encuentra solo presente cuando los pacientes presentan un defecto enzimático completo.²³ Debido a que los síntomas distónicos son habitualmente mejorados por estimulación del GPI, permanece el interrogante de por qué el comportamiento autoagresivo también mejora; sin embargo, nuestros resultados sustentan los reportes previos de la aplicación exitosa de ECP para el control de los síntomas del SLN.³ En el año 2003 Taira y colaboradores³ utilizaron ECP bilateral simple del GPI a través del implante de un solo electrodo en

cada hemisferio cerebral en un caso refractario de SLN, logrando la desaparición del comportamiento de automutilación junto a una notoria mejoría del cuadro distónico. En el 2007, Cif y colaboradores²⁴ emplearon una doble estimulación bilateral y simultánea en el GPI límbico y motor (dos electrodos en cada hemisferio) en un paciente afectado por esta enfermedad para controlar los trastornos del comportamiento y motores respectivamente, obteniendo como resultado la desaparición de las compulsiones autoagresivas y una disminución de la distonía y la disquinesia. Del mismo modo, basado en alentadoras experiencias iniciales,^{3,24-26} Konstantin Slavin realizó ECP bilateral en un paciente con SLN implantando dispositivos en el globo pálido.²⁷ Como se mencionó anteriormente, aunque reportes previos sugieren el uso de dos electrodos en cada GPI para el control de los síntomas motores y límbicos en forma independiente, la edad joven y el pequeño tamaño corporal del paciente en este último caso impidieron que el cirujano utilice un dispositivo de dos canales para cada hemisferio y se procedió con generadores de canales individuales conectados a un solo electrodo en cada lado del cerebro del paciente. Dentro de los tres meses luego del inicio del tratamiento con ECP se notó una mejoría en la distonía conjuntamente con una completa remisión de la conducta autoagresiva. Dos años y medio después del implante de ECP el paciente continuó con la mejoría en los síntomas distónicos y la ausencia completa de conductas automutilantes.²⁷

CONCLUSIÓN

Nuestro caso fue tratado por ECP bilateral simple del GPI al igual que método de Taira, obteniendo buenos resultados tales como otros logrados por diferentes autores con la misma modalidad. Otros grupos obtuvieron resultados similares utilizando estimulación bilateral doble en ambos componentes, límbico y motor de cada GPI. Recomendamos el primer método por demostrar la misma eficacia y ser menos invasivo.

REFERENCIAS

1. Lesch M, Nyhan L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964, 36: 561-70.
2. Torres R.J, Puig J.G. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007, 2: 48.
3. Taira T, Kobayashi T, Hori T. Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with lesch-nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. *Case report. J Neurosurg.* 2003 Feb; 98(2):414-6.
4. Bavaresco CS, Chiarani F, Duringon E, Ferro MM, Cunha CD, Netto CA. Intrastratial injection of hypoxanthine reduces striatal serotonin content and impairs spatial memory performance in rats. *Metab Brain Dis* 2007; 22(1): 67-76.
5. Pralong E, Pollo C, Coubes P, Bloch J, Roulet E, Tétreault MH, et al. Electrophysiological characteristics of limbic and motor globus pallidus internus (GPI) neurons in two cases of Lesch-Nyhan syndrome. *Neurophysiol Clin* 2005, 35(5-6): 168-73.
6. Watts, R.W., Spellacy, E., Gibbs, D.A., Allsop, J., McKeran, R.O., Slavin, G.E. Clinical, post-mortem, biochemical and therapeutic observations on the Lesch-Nyhan syndrome with particular reference to the neurological manifestations. *Q J Med* 1982, 51(201): 43-78.

7. Harris, J.C., Lee, R.R., Jinnah, H.A., Wong, D.F., Yaster, M., Bryan, R.N. Craniocerebral magnetic resonance imaging measurement and findings in esch-Nyhan syndrome. *Arch Neurol* 1998, 55(4): 547-53.
8. Visser, J.E., Bar, P.R., Jinnah, H.A. Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. *Brain Res Rev* 2000, 32(2-3): 449-75.
9. Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, Shannak K, Farley I, Goldstein M, et al. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981, 305(9): 1106-11.
10. Silverstein, F.S., Johnston, M.V., Hutchinson, R.J., Edwards, N.L. Lesch-Nyhan syndrome: CSF neurotransmitter abnormalities. *Neurology* 1985, 35(6): 907-11.
11. Jankovic, J., Caskey, C.T., Stout, J.T., Butler, I.J. Lesch Nyhan syndrome: a study of motor behavior and cerebrospinal fluid neurotransmitters. *Ann Neurol* 1988, 23(5): 466-9.
12. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Jons PH, Hardy K, et al. Presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan disease. *N Engl J Med* 1996, 334(24): 1568-72.
13. Breese, G.R., Criswell, H.E., Duncan, G.E., Mueller, R.A. A dopamine deficiency model of Lesch-Nyhan disease—The neonatal-6-OHDA-lesioned rat. *Brain Res Bull* 1990, 25(3): 477-84.
14. Jinnah, H.A., Wojcik, B.E., Hunt, M. et al. Dopamine deficiency in a genetic mouse model of Lesch-Nyhan disease. *J Neurosci* 1994, 14(3, Pt. 1): 1164-75.
15. Jinnah HA, Visser J, Harris JC, Verdu A, Larovere L, Ceballos-Picot I, et al. Delineation of the motor disorder of Lesch-Nyhan disease. *Brain* (May 2006) 129 (5): 1201-1217.
16. Muehlenkamp, J.J. (2005), "Self-Injurious Behavior as a Separate Clinical Syndrome", *American Journal of Orthopsychiatry* 75 (2): 32.
17. Vivanco A., Nancy; Parada Allende, Rafael; Acuña Rojas, Julia. Automutilación en pacientes esquizofrénicos: análisis de 6 casos: comprensión estructural/ Self-mutilation in 6 schizophrenic patients: structural analysis. *Rev Chil Neuro-psiquiatr* 1991; ;29(2):104-13.
18. Hawton, K., Cole, D., O'Grady, J., Osborn, M. Motivational Aspects of Deliberate Self Poisoning in Adolescents, *British Journal of Psychiatry* 1982;141 (3):286-291.
19. Blumer D. The Illness of Vincent van Gogh. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):519-26.
20. Shin, H. Ki CS, Cho AR, Lee JI, Ahn JY, Lee JH, et al. "Globus pallidus interna deep brain stimulation improves chorea and functional status in a patient with chorea-acanthocytosis. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 2012;90(4):273-7.
21. Rana HQ, Balwani M, Bier L, Alcalay RN. Age-specific Parkinson disease risk in GBA mutation carriers: information for genetic counseling. *Genet Med.* 2013 ;15(2)146-9. doi: 10.1038/gim.2012.107. [Epub ahead of print].
22. Becker JG, Pastores GM, DiRocco A, Ferraris M, Graber JJ, Sathe S. Parkinson's disease in patients and obligate carriers of Gaucher disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Jan;19(1):129-31.
23. Nyhan WL, Wong DF. New approaches to understanding Lesch-Nyhan disease. *N Engl J Med.* 1996; 334(24):1602-4.
24. Cif L, Biolsi B, Gavarini S. Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease. *Movement disorders.* 2007;22 N 14, 2126-9.
25. Pralong E, Pollo C, Coubes P, Bloch J, Roulet E, Tétreault MH, et al. Electrophysiological characteristics of limbic and motor globus pallidus internus (GPI) neurons in two cases of Lesch-Nyhan syndrome. *Neurophysiol Clin.* 2005;35:168-173.
26. Pralong E, Pollo C, Villemure JG, Debatisse D. Opposite effects of internal globus pallidus stimulation on pallidal neurones activity. *Mov Disord.* 2007;22:1879-1884.
27. Deon LL, Kalichman MA, Booth CL, Slavin KV, Gaeber-Spira DJ.. Pallidal deep-brain stimulation associated with complete remission of self-injurious behaviors in a patient with Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *J Child Neurol.* 2012;;27(1):117-20.