

Estimulación cerebral profunda en distonía primaria: primer paciente pediátrico operado en Uruguay

Brain stimulation in Primary Dystonia: first pediatric Patient operated in Uruguay

Asist. Dr. Federico Salle¹, Ex-Prof. Adj. Dra. Aurana Erman¹, Dr. Pablo Suárez⁴, Prof. Adj. Dr. Ignacio Amorín², Prof. Dr. Gabriel González³, Prof. Dr. Humberto Prinzo.¹

1. Cátedra de Neurocirugía, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Uruguay. /

2. Cátedra de Neurología, Instituto de Neurología (sección Parkinson y movimientos anormales), Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Uruguay. / 3. Cátedra de Neuropediatría, Instituto de Neurología, Hospital Pereira Rossell, Universidad de la República, Uruguay. / 4. Servicio de Neuropediatría, Cooperativa Médica de Paysandú (COMPEA), Uruguay.

RESUMEN

Introducción: La distonía es uno de los trastornos neurológicos del movimiento más comunes en la edad pediátrica. Frecuentemente refractario al tratamiento farmacológico, puede tener un fuerte impacto negativo en la calidad de vida del niño y sus cuidadores. Existe entonces especial interés en el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas, como la estimulación cerebral profunda. El objetivo de este trabajo es presentar el primer caso en Uruguay de un niño con distonía primaria generalizada, confirmado genéticamente, sometido a un implante de neuroestimulador cerebral.

Caso clínico: Presentamos el caso de un escolar de 11 años en quien se diagnosticó distonía primaria generalizada, de inicio precoz (a los 9 años), portador de la mutación DYT1. El cuadro distónico fue diagnosticado como grave e incapacitante. Dada su refractariedad al tratamiento médico, fue sometido a una estimulación del globo pálido interno (GPI) bilateral. La intervención quirúrgica permitió, a los 3 meses de seguimiento, una mejoría del 76% en el score motor de la escala Burke Fahn Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS-M), 70% en el score de discapacidad (BFMDRS-D) y una mejoría sustancial (72%) en la calidad de vida del niño (cuestionario SF36).

Discusión: Los cuadros de distonía aislada, de causa hereditaria y sin neurodegeneración o lesiones estructurales del sistema nervioso central, como el de nuestro paciente, son los que mejor responden a este tipo de intervención. La estimulación del Globo Pálido Interno es un tratamiento realizable en nuestro país, seguro y efectivo en un grupo de niños distónicos seleccionados cuidadosamente.

Palabras clave: distonía; estimulación cerebral profunda; distonía de inicio en la infancia, trastornos distónicos.

ABSTRACT

Introduction: Dystonia is one of the most common neurological movement disorders in children. Often refractory to pharmacological treatment, it may have a profound negative impact in the quality of life of the child and his caretakers. Thus, there is a particular interest in developing new therapeutic approaches, such as deep brain stimulation. The aim of this paper is to present the first case in Uruguay of a child with primary generalized dystonia, confirmed with genetic testing, who underwent implantation of a brain neurostimulator.

Clinical case: 11 year-old boy diagnosed with early-onset (age 9) primary generalized dystonia, carrier of the DYT1 mutation. The dystonic symptoms were deemed severe and disabling. Given its refractoriness to medical treatment, the patient was submitted to bilateral stimulation of the globus pallidus internus (GPI). The surgical intervention, at 3 month-follow-up, led to a 76% improvement in the Burke Fahn Marsden Dystonia Rating Scale motor score (BFMDRS-M), 70% improvement in the disability score (BFMDRS-D), and substantial improvement (72%) in the child's quality of life (SF36 questionnaire).

Discussion: Patients suffering inherited isolated dystonia without neurodegeneration or structural lesions of the central nervous system, as the case of our patient, are the best candidates for this type of surgery. Pallidal stimulation is a feasible treatment in our country, safe and effective in a group of carefully selected dystonic children.

INTRODUCCIÓN

La distonía es un trastorno neurológico en el cual ocurren contracciones musculares involuntarias, sostenidas y repetitivas, que resultan en movimientos o posturas anormales. Clásicamente, la distonía ha sido clasificada según la edad de inicio, los segmentos corporales afectados (focal, segmentaria, generalizada) y su etiología. Las distonías primarias son aquellas en las que la distonía es el único signo clínico y no se encuentra una causa exógena identificable¹. Muchas veces la causa es genética (ej: DYT1, DYT6). Hay un grupo de síndromes conocidos como “distonía-plus”, donde se combinan otros movimientos anormales (ej., mioclonias- DYT11, o parkinsonismo- DYT5), sin evidencia de neurodegeneración. Las distonías heredodegenerativas asocian otros múltiples signos neurológicos y neurodegeneración (ej: enfermedad de Wilson, Hallervorden-Spatz). Finalmente, las distonías secundarias son aquellas en las que existe una causa evidente como una lesión cerebral isquémica, tumoral, infecciosa, traumática, o exposición a fármacos neurolépticos (distonía tardía). En los niños, este es el tipo más común de distonía, fundamentalmente asociado a la parálisis cerebral por encefalopatía hipóxico isquémica².

La distonía primaria que se presenta en este trabajo, conocida como DYT1 y antiguamente llamada “distonía idiopática de torsión” o “distonía de Oppenheim”, es causada por una delección de un triplete GAG en el gen TOR1A (DYT1) localizado en el cromosoma 9q34⁶. Este gen codifica para la proteína torsina-A, localizada en el retículo endoplasmático. La mutación del gen DYT1 provoca distonía generalizada con un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia variable².

El tratamiento farmacológico incluye el uso de anticolinérgicos, benzodiazepinas, baclofeno oral o neurolépticos (antidopaminérgicos). Estos tratamientos son poco eficaces y poco avalados por la evidencia¹. Por otro lado, el uso de toxina botulínica se ve limitado por el gran número de grupos musculares afectados.

Si bien la distonía primaria es una enfermedad considerada como relativamente rara, su prevalencia puede variar desde 11 hasta 300 casos cada 100.000 habitantes, dependiendo de la localización geográfica y el origen étnico de la población¹.

La distonía en la edad pediátrica afecta negativamente el crecimiento, el desarrollo, la educación y actividad del niño, provocando discapacidad progresiva, deformaciones músculo- esqueléticas y raramente la muerte. Exceptuando el uso de toxina botulínica y levodopa en casos seleccionados, el tratamiento farmacológico es poco eficaz y muchas veces mal tolerado². Por este motivo, se hace imprescindible el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas para poder controlar los síntomas en este grupo de pacientes.

La estimulación cerebral profunda es una opción de tratamiento bien establecida para la distonía primaria⁴⁻⁵. La misma consiste en implantar por vía estereotáctica electrodos en determinadas localizaciones en el cerebro, conectados por cables extensores, a un generador de impulsos. En Uruguay, se han realizado ya 25 cirugías de implantes de neuroestimuladores cerebrales, la mayoría en adultos portadores de enfermedad de Parkinson⁶.

El objetivo de este trabajo es comunicar un resultado positivo en un paciente con cuadro grave de distonía y, de este modo, fomentar su empleo más extendido.

En este artículo se presenta el caso del primer paciente pediátrico en recibir la terapia de estimulación cerebral profunda en el Uruguay. Además, es el primer caso nacional que cuenta con confirmación genética del diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Escolar de 11 años, caucásico, de sexo masculino. Sin patología perinatal. Buen crecimiento y desarrollo. Sin antecedentes familiares de la enfermedad. Comienza hace dos años con movimientos

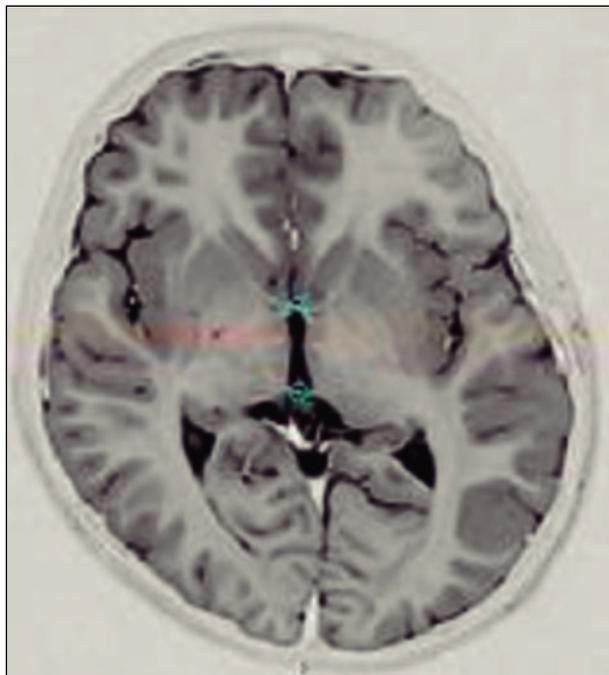


Figura 1. Corte axial de resonancia magnética 1.5T en el plano inter-comisural; secuencia short-tau inversion recovery (STIR). Se observa la planificación del blanco en el GPI posteroventral derecho (cruz) y las comisuras blancas anterior y posterior (círculos).

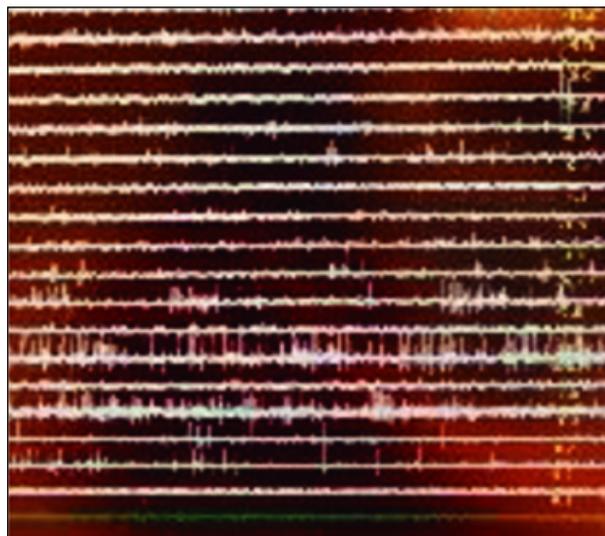


Figura 2. Se observa actividad electrofisiológica característica de las neuronas del GPi con patrón de descarga amplio e irregular entre las posiciones -3.5 y 0.0 del registro.

de torsión involuntarios en el pie izquierdo. Los movimientos anormales se extienden a ambos miembros inferiores y posteriormente al tronco. Aparece distonía en los miembros superiores en acciones específicas como la escritura. El resto del examen neurológico es normal, no hay alteraciones cognitivas.

El puntaje motor en la escala BFMDRS es 54/120. El puntaje de discapacidad (BFMDRS-D) es 10/30, muy limitado para las actividades básicas de la vida diaria (necesita asistencia para vestirse, alimentarse, caminar). La calidad de vida del niño se veía gravemente afectada en los dominios de salud física y de salud mental (cuestionario SF36 42/100).

La evaluación psiquiátrica descartó un origen psicógeno del cuadro. Se estudió con resonancia magnética cerebral que fue normal. Se realizó prueba terapéutica con levodopa que fue negativa, descartando distonía dopa-sensible.

Por último, se realizó secuenciación de nueva generación de ADN genómico detectando la variante c.907_909 del p. en heterocigosis en el gen TOR1A (DYT1), lo cual confirma una causa genética del cuadro. El diagnóstico fue entonces confirmado como distonía primaria generalizada.

El tratamiento instituido al momento de la consulta comprendía baclofeno 50 mg/día y clonazepam 4 mg/día, con escaso efecto. Dada la severidad, refractariedad al tratamiento médico y repercusión funcional de la enfermedad, se decidió proceder a una cirugía de estimulación cerebral profunda.

Se realizó implante de electrodos tetrapolares (Medtronic 3387) en globo pálido interno (GPI) posteroventral bilateral por vía estereotáctica bajo anestesia general. La planificación de los blancos cerebrales se llevó a cabo con el software de navegación estereotáctica Win Neus® 4.0 (Nuclimed, Argentina) mediante la fusión de imágenes de tomografía computada intraoperatoria con resonancia magnética preoperatoria (**Figura 1**).

Se utilizó confirmación neurofisiológica con microregistros cerebrales unitarios que detectaron el patrón de descarga neuronal típico del globo pálido interno en las trayectorias seleccionadas (**Figura 2**). Se realizó además microestimulación intraoperatoria para estimar la posición de la cápsula interna. Una vez en posición, los electrodos se fijaron al cráneo y se conectaron por medio de extensiones a un generador de impulsos recargable (Medtronic, ACTIVA RC) que se implantó en un bolsillo subcutáneo infraclavicular.

En el postoperatorio, el paciente evolucionó sin complicaciones y fue dado de alta a domicilio al tercer día. Luego de una revisión monopolar de contactos e impedancias se inició la estimulación con corriente continua (amplitud 2 mA, frecuencia 130 Hz, ancho de pulso 90 μ s).

Se efectuó una tomografía computada de control que fue procesada con el software SureTune (Medtronic, USA) para corroborar la posición correcta de los electrodos dentro de ambos GPI (**Figura 3**).

Se constataron mejorías inmediatas al encender el estimulador. Actualmente, a menos de 3 meses de la intervención, el paciente tiene una marcha casi normal e independiente, puede andar en bicicleta, remar o correr, participar de actividades sociales, entre otras cosas. El puntaje motor actual en la escala BFMDRS es 13/120 (mejoría 76%) y 3/30 en discapacidad (BFMDRS-D)- mejoría 70%. La calidad de vida evaluada por el niño en el cuestionario SF36 es ahora 83/100 (mejoría global 72%), con mejoría de hasta 92% en su función física (**Figura 4**). Se mantiene una dosis mínima de baclofeno (5-10mg/día) y clonazepam (1mg/día).

DISCUSIÓN

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de la distonía primaria, avalado por un alto nivel de evidencia en adultos (clase I)⁴⁻⁵. y con efectos mantenidos en el tiempo⁷. Un metaanálisis reciente ha demostrado su eficacia en niños⁸. La tasa de complicaciones es también aceptable en este grupo etario, si bien pueden ocurrir infecciones del sitio quirúrgico en hasta 10% de los casos (la mayoría necesitando la ablación completa del material implantado) y el porcentaje de revisiones quirúrgicas del sistema es elevado (la mayoría por recambios de batería)⁹.

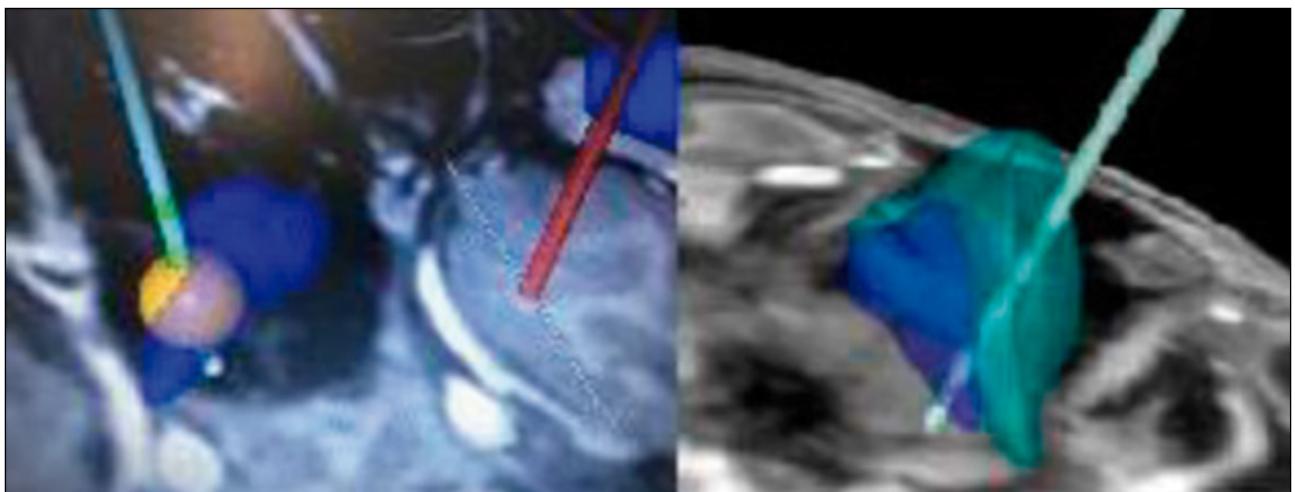


Figura 3. Se observa una reconstrucción 3D del GPI en azul y del globo pálido externo (GPe) en verde. Los electrodos se identifican bien posicionados dentro de la parte posterior del GPI. En amarillo se representa el volumen de tejido activado (VTA) por la estimulación eléctrica con los parámetros seleccionados.

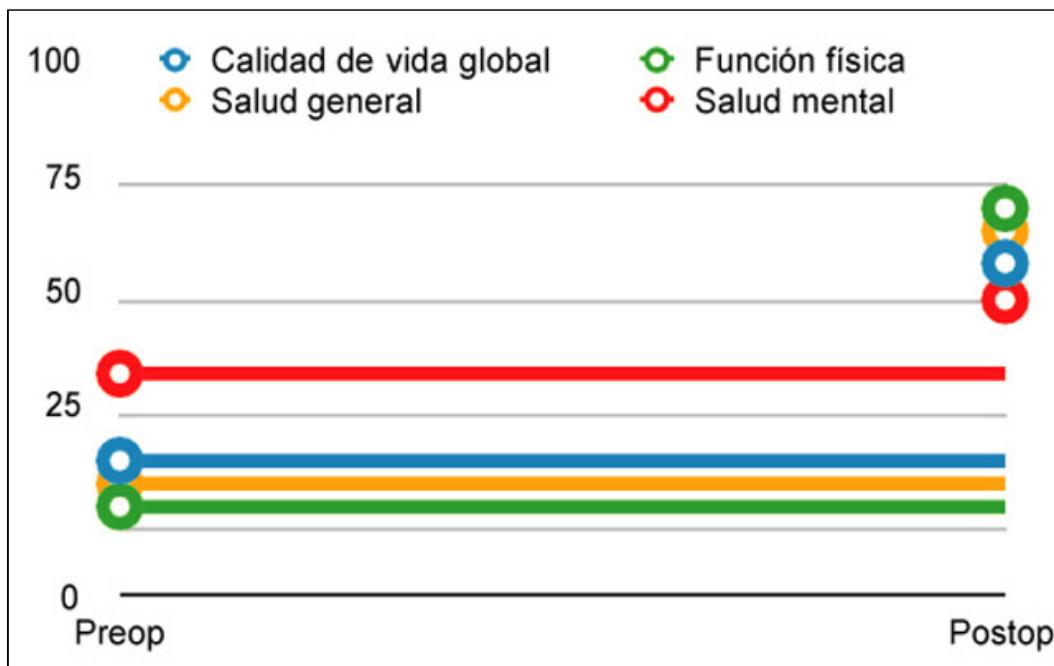


Figura 4. Representación de diferentes dominios del cuestionario SF36 (100% indica el máximo de calidad de vida).

El éxito de la intervención depende en gran medida de la causa y tipo de distonía.

Las distonías primarias responden mucho mejor a la ECP que las secundarias o adquiridas.

Una revisión sistemática de 19 estudios incluyendo 76 niños operados por distonía de distintas causas, mostró una mejoría global de la función motora en la escala BFM de 56% en distonías primarias vs 21% en distonías secundarias.¹⁰ Otro metaanálisis reciente mostró importantes mejorías clínicas en niños con distonía primaria (78% y 70% en función motora y discapacidad respectivamente), mantenidas en el tiempo más allá de 13 meses de seguimiento⁸. Estas mejorías clínicas significativas se ven en pacientes no solo portadores de distonía DYT1 si no también en distonía mioclónica (DYT11) y otras formas hereditarias menos frecuentes (no-DYT1). Por este motivo, si bien el testeo genético tiene un valor pronóstico, el mismo no debe retrasar o limitar la indicación quirúrgica¹¹.

No se han demostrado beneficios consistentes y no se puede recomendar la ECP en niños con parálisis cerebral o kernicterus, salvo excepciones a discreción del clínico². Eventualmente podría considerarse en casos puntuales de niños mayores de 6 años, sin espasticidad, epilepsia ni lesiones palidales¹².

En cuanto a otros factores predictores de la respuesta, se ha visto que cuanto mayor es la duración de la enfermedad, peores son los resultados². Ante cuadros semejantes, el pediatra debe derivar rápidamente al niño a un centro de referencia para ser evaluado por un neuropediatra experto en movimientos anormales. La edad al momento del diagnóstico también se correlaciona en forma negativa con el resultado. Los niños de mayor edad tienden a responder mejor a largo plazo². Es interesante que la severidad de base de la enfermedad no se correlaciona con el resultado quirúrgico en los diferentes estudios²⁻⁸. Tampoco la distribución corporal de la distonía, aunque sí se ha visto que los pacientes con compromiso del tronco tienen mejor pronóstico². Por último, la presencia de deformidades esqueléticas fijas va en contra de una buena respuesta a la ECP²⁻¹⁰.

Nuestro paciente es portador de múltiples factores predictores de buena respuesta como el tipo de distonía (DYT1+) con compromiso de tronco, el acceso relativamente rápido a la cirugía con pocos meses de evolución de la enfermedad generalizada y sin deformidades esqueléticas fijas. Los resultados son muy satisfactorios y acordes a la literatura internacional. ♦

REFERENCIAS

1. Albanese A, Barnes M. P, Bhatia K. P, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433-4
2. Elkaim L. M, De Vloot P, Kalia S. K, Lozano A. M, Ibrahim G. M. Deep brain stimulation for childhood dystonia: current evidence and emerging practice. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2018. DOI: 10.1080/14737175.2018.1523721.
3. Nemeth AH. The genetics of primary dystonia and related disorders. *Brain* 2002; 125 (4): 95-721
4. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J. L, Krystkowiak P, Benabid A. L, Cornu P, et al. Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352: 459-67.
5. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G. H, Poewe W, et al. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355: 1978-90.
6. Prinzo H. Neurocirugía funcional y estereotáxica: conceptos de interés general. 1a ed. Montevideo: Editorial Cuadrado, 2015.
7. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J. L, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007;6:223-29
8. Elkaim L. M, Alotaibi N. M, Sigal A, Alotaibi H. M, Lipsman N, Kalia S. K, et al. Deep brain stimulation for pediatric dystonia: a meta-analysis with individual participant data. *Developmental medicine and child neurology*; 2018. DOI: 10.1111/dmcn.14063
9. Kaminska M, Perides S, Lumsden DE, Nakou V, Selway R, Ashkan K, et al. Complications of Deep Brain Stimulation (DBS) for dystonia in children – the challenges and 10 year experience in a large paediatric cohort. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017; 21:168-75.
10. Hale A, Monsour M, Rolston JD, Naftel RP, Englot D. J. Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg rev*; 2018. DOI: 10.1007/s10143-018-1047-9
11. Jinnah H. A, Alterman R, Klein C, Krauss J, Moro E, Vidailhet M, et al. Deep Brain Stimulation for Dystonia: A Novel Perspective on the Value of Genetic Testing. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124 (4): 417-30.1
2. Wolf ME, Blahak C, Saryyeva A, Schrader C, Krauss JK. Deep brain stimulation for dystonia-choreoathetosis in cerebral palsy: Pallidal versus thalamic stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019.