

## Tratamiento de un caso de distonía generalizada mediante estimulación subtalámica

J. Pastor-Gómez<sup>a</sup>, V. Hernando-Requejo<sup>b</sup>, A. Luengo-Dos Santos<sup>c</sup>, M. Pedrosa-Sánchez<sup>b</sup>, R.G. Sola<sup>b</sup>

### TREATMENT OF A CASE OF GENERALISED DYSTONIA USING SUBTHALAMIC STIMULATION

**Summary.** Introduction. Generalised dystonia is an entity that does not usually respond well to medical treatment. Different surgical targets have therefore been used in the treatment of dystonia, including several thalamic nuclei or the internal globus pallidus. The subthalamic nucleus plays a fundamental role in the physiology of the basal ganglia. It could therefore be considered to be a good potential target for stimulation. Case report. A patient who was confined to a wheelchair and who had not responded to a number of different medical treatment protocols or to a bilateral thalamotomy was treated with bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. Tetrapolar electrodes were placed in both subthalamic nuclei in two stages. The patient showed a significant improvement from the very beginning of the post-operative period. After six months' progression, the patient was able to walk unaided and the dystonic seizures diminished significantly. Unfortunately, the patient died from choking. We used a bipolar stimulation protocol at 50 Hz with 210  $\mu$ s pulses, which do not reach the levels of maximum charge density that are considered to be harmful. Conclusion. The subthalamic nucleus can be a good surgical target for deep brain stimulation in cases of generalised dystonia; it responds well to stimulation at intermediate frequencies with safe charge densities. [REV NEUROL 2003; 37: 529-31]

**Key words.** Deep brain stimulation. Generalised dystonia. Subthalamic nucleus.

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la distonía, a pesar de existir diversas estrategias terapéuticas complementarias, aporta un beneficio limitado a los pacientes. Aunque recientemente se han incorporado nuevos fármacos, sólo se consiguen mejorías en el 50-60% de los casos [1].

Se han publicado diversas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la distonía focal o generalizada, entre las que destacan la palidotomía bilateral (Gpi) [2,3], la talamotomía-núcleos ventro-intermedio-medial (Vim), ventrooral posterior (Vop) y ventral posterolateral (Vpl) [4,5], la estimulación cerebral profunda [ECP] del globo pálido [6,7] y del tálamo-núcleo ventrooral anterior (Voa) [8]. De estas intervenciones se derivan frecuentes efectos no deseados, entre ellos disartria, inestabilidad, defectos del campo visual y hemiparesia.

Por otro lado, uno de los núcleos más importantes implicados en la regulación de la actividad de salida de los ganglios basales es el núcleo subtalámico (NST) [9,10]. Esto, junto con la existencia de informes preliminares acerca de la posibilidad de utilizar este núcleo en casos de distonía [11] nos impulsaron a considerar la estimulación del NST bilateral en un paciente con distonía generalizada idiopática, refractario a múltiples pautas terapéuticas farmacológicas y a talamotomía bilateral (Vim).

### CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años, diestro, sin antecedentes personales de interés, con dos hermanos y un primo con distonía de diferentes localizaciones, y del que no se dispone de estudios genéticos. En 1978 se le diagnosticó una distonía, que

comenzó con espasmos faciales y cervicales que se extendieron al tronco en 1979. La enfermedad progresó, y en 1981 se añadieron blefaroespasmos, disfagia para líquidos y disfonía. En 1986 se sometió el paciente a talamotomía bilateral (Vim), sin éxito. Entre 1986 y 1989 se extendió la distonía al miembro inferior derecho. Durante el proceso evolutivo de la enfermedad fracasaron diferentes pautas farmacoterapéuticas que incluyeron los siguientes fármacos: baclofeno, clorpromacina, pimocide, haloperidol, zopliclona, biperideno, flunitrepam, tiapride, clonacepam, diacepam, bromocriptina, lisuride, amitriptilina, trihexifenidilo, carbamacepina, piracetam, litio, amantadina, sulpiride, reserpina, 5-hidroxitriptófano, ropirinol, tetracepam y loracepam.

La exploración previa a la cirugía mostró la existencia de disfagia y disfonía, causadas por la hiperextensión y los espasmos cervicales (requería dieta blanda); la extensión del tronco y del miembro inferior derecho imposibilitaban la marcha, por lo que el paciente permanecía en silla de ruedas y en cama durante todo el día.

Para la cuantificación clínica de la distonía se empleó la *rating scale for torsion primary dystonias* [12].

### Procedimientos quirúrgicos

Se obtuvo consentimiento informado para la estimulación cerebral profunda (ECP) del paciente y su familia. En octubre de 2001 se implantó un electrodo Medtronic 3389 cuadripolar (Medtronic, Minneapolis, MN) en el NST izquierdo, y en diciembre de 2001, un dispositivo similar en el NST derecho. Ambos electrodos se colocaron mediante cirugía estereotáctica guiada con ventriculografía, y microrregistro bajo anestesia general. No se comprobó la localización de los electrodos mediante resonancia magnética (RM) craneal posoperatoria.

Los electrodos se conectaron a dos generadores de pulso externo (Solettra). Inicialmente, el estimulador izquierdo se programó con los siguientes parámetros: 50 Hz, 120  $\mu$ s, estimulación bipolar entre los electrodos 0 (ánodo) y 3 (cátodo), a 3,5 V. El paciente experimentó una notable mejoría de sus síntomas: disminuyó la distonía cervicofacial y la disfagia y disfonía asociadas, con una mejoría de la dicción, y era factible la deambulacion. Permanecieron crisis distónicas ocasionales. Dos días después de la implantación del generador, el paciente contrajo una neumonía lobar, que precisó de oxigenoterapia y tratamiento antibiótico (amoxicilina y ácido clavulánico por vía venosa). Tras 20 días, la recuperación fue completa y se dio el alta al paciente, en espera de la segunda fase quirúrgica (implantación del electrodo de ECP en el NST derecho). Ésta se llevó a cabo sin complicaciones. Se programaron ambos generadores con los siguientes parámetros: estimulación monopolar, 50 Hz y 210  $\mu$ s (véase más abajo). No se empleó estimulación bipolar porque las impedancias superaron los 2 k  $\Omega$  en ambos lados.

Durante el seguimiento, el paciente presentó períodos de empeoramiento clínico, asociados a desconexión de los generadores, por una incorrecta utilización del imán. La mejoría sintomática global permitió reducir la medicación (Tabla I). El paciente podía permanecer en bipedestación y era indepen-

Recibido: 29.05.03. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 12.06.03.

<sup>a</sup> Servicio de Neurofisiología Clínica. <sup>b</sup> Servicio de Neurocirugía. <sup>c</sup> Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Rafael G. de Sola. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid. Fax: +34 914 013 582. E-mail: rgsola@retemail.es

Agradecimientos. A la Dra. Inmaculada González Nieto (Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla), por su inestimable colaboración durante el proceso inicial de ajuste de los parámetros de estimulación.

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

**Tabla II.** Evolución de los parámetros eléctricos.

|  | Montaje |       | Amplitud (V) |     | Duración (μs) |     | Frecuencia (Hz) |    | Impedancia (kΩ) |      | Corriente <sup>a</sup> (mA) |      | Densidad de carga (μC/cm <sup>2</sup> ) |       |
|--|---------|-------|--------------|-----|---------------|-----|-----------------|----|-----------------|------|-----------------------------|------|---|-------|
|  | D       | I     | D            | I   | D             | I   | D               | I  | D               | I    | D                           | I    | D                                       | I     |
| Postoperatorio inmediato (2.ª cirugía) | 0+/3-   | 0+/3- | 2,0          | 3,5 | 210           | 210 | 50              | 50 | 1,65            | 1,19 | 1,21                        | 2,94 | 4,24                                    | 10,23 |
| Primer mes                             | C+/3-   | C+/0- | 3,8          | 3,8 | 210           | 210 | 50              | 50 | 1,19            | 1,34 | 3,19                        | 2,84 | 11,18                                   | 9,93  |
| Sexto mes                              | 1+/0-   | 2+/3- | 4,1          | 4,1 | 210           | 210 | 50              | 50 | 1,80            | 1,60 | 2,28                        | 2,56 | 7,97                                    | 8,97  |

C: caja; D: derecho; I: izquierdo. Basal: diciembre de 2001. <sup>a</sup>La corriente se estimó asumiendo linealidad y empleando la ley de Ohm.

diente para la marcha, si bien permanecían discretas posturas distónicas faciales y en el miembro inferior derecho, sin distonía cervical.

Desgraciadamente, el paciente falleció en su domicilio en mayo de 2002, por un atragantamiento durante la ingesta de carne, probablemente por un exceso de confianza, dada la mejoría que había experimentado su disfagia. No se realizó autopsia.

#### Característica eléctricas

Se intentó mantener estimulación bipolar con impedancias menores a 2 k Ω. Por encima de este umbral se cambiaba a monopolar. Si las impedancias en configuración monopolar superaban 2 k Ω, recurríamos a la estimulación bipolar entre electrodos proximales (Tabla II). Otro parámetro importante y rara vez comunicado es la densidad máxima de carga ( $r_{max}$ ); si supera los 30 μC/cm<sup>2</sup>/fase, puede provocar un daño tisular irreversible. En todo momento se ajustaron los parámetros de estimulación para que la  $r_{max}$  se mantuviera por debajo de dicho umbral.

## DISCUSIÓN

Hasta el momento, el NST no se ha usado de forma sistemática como blanco terapéutico para el tratamiento de la distonía [13]. En este trabajo se describe el caso clínico completo de un paciente con un cuadro grave de distonía incapacitante, que respondió de forma excelente al tratamiento con ECP. El paciente mejoró en todos los parámetros clínicos tras la ECP bilateral del NST. Esto sugiere que el subtálamo podría ser una diana potencial para el tratamiento de esta enfermedad. Si consideramos el papel primordial que desempeña el subtálamo en los circuitos cerebrales profundos, puede considerarse una diana idónea para la estimulación en estos pacientes.

Si bien se ha propuesto que la estimulación a baja frecuencia es un parámetro muy importante en la ECP del Gpi para la distonía [7], podemos encontrar algunas discrepancias en la literatura [6]. Además, se ha postulado que una prolongación de la duración del pulso tiene mayor efecto sobre el soma neuronal [14]. Podemos especular que la ECP del NST bloqueará las eferencias de dicho núcleo hacia Gpi/SNpr, inhibiendo por esta vía la inhibición que llega del tálamo. Este mecanismo sería similar al que se

**Tabla I.** Evolución clínica y del tratamiento farmacológico [12].

|                                       | Basal     | Primer mes   | Sexto mes    |
|---------------------------------------|-----------|--------------|--------------|
| Afectación por segmentos (máximo 120) | 80 (100%) | 33,5 (41,9%) | 24,5 (30,6%) |
| Tratamiento (mg/día)                  |           |              |              |
| Loracepam                             | 10        | 8            | 6            |
| Clonacepam                            | 6         | 2            | 3            |
| Ropirinol                             | 27        | 24           | 24           |

observa en la enfermedad de Parkinson [15]. Se han propuesto otras alternativas fisiopatológicas [7]. En todo caso, se requieren más observaciones para dilucidar los mecanismos exactos.

En nuestra opinión, la estimulación bipolar es preferible a la monopolar, porque la corriente debe quedar restringida al territorio entre ambos electrodos y el efecto inhibitorio sería mayor que en la estimulación monopolar. Del mismo modo, los electrodos extremos serían más adecuados que los intermedios. Los parámetros eléctricos que se utilizaron en este caso se eligieron con la intención de lograr una duración del pulso suficiente, con una  $r_{max}$  por debajo de los límites de seguridad indicados por la casa comercial, tal y como se muestra en la tabla II. Hay trabajos que citan parámetros eléctricos muy cercanos a dichos límites [7,8]. Es muy razonable suponer que pulsos de 450 a 1.000 μs son potencialmente peligrosos, e ne special durante la estimulación monopolar crónica, donde las impedancias son menores que en la bipolar.

En conclusión, nuestro paciente mejoró de forma significativa y continua durante seis meses; mostró una clara regresión de los movimientos distónicos, y pasó de permanecer postrado en una silla de ruedas a tener una marcha independiente. Se seleccionaron los parámetros eléctricos descritos para garantizar tanto la respuesta clínica como la seguridad del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jiménez S, Mateo D. Distonía de torsión idiopática. In Jiménez-Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, eds. Tratado de los trastornos del movimiento. Madrid: IMC; 1998. p. 627-74.
- Lozano AM, Kumar R, Gross RE, Lozano AM, Kumar R, Gross RE, et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1997; 13: 693-8.
- Ondo WG, Desaloms JM, J Grossman RG. Pallydotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1998; 13: 693-8.
- Derome PJ, Jedyak CP, Visot A, Delalande O. Traitement des mouvements anormaux par lésions thalamiques. *Rev Neurol (Paris)* 1986; 142: 391-7.
- Tasker RR, Doorly T, Yamashiro K. Thalamotomy in generalized dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 615-31.
- Bereznai B, Steude U, Seelos K, Botzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical and generalized dystonia. *Mov Disord* 2002; 17: 138-44.
- Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999; 53: 871-4.
- Ghika J, Villemure JG, Miklossy J, Temperli P, Pralong E, Christen-Zaech S, et al. Postanoxic generalized dystonia improved by bilateral Voa thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 2002; 58: 311.
- Merello M, Cammarota A. Anatomía funcional de los ganglios basales. *Rev Neurol* 2000; 30: 1055-60.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia II. The place of the subthalamic nucleus and the external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995; 20: 128-54.

11. Benabid AL, Koudsje A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardes S, et al. Deep brain stimulation of the corpus luyi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy: J Neurol 2001; 248 (Suppl 3): S37-47.
12. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology 1985; 35: 73-7.
13. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, et al.

Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. J Neurol 2001; 248: 695-700.

14. Rank JB Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system? Brain Res 1975; 98: 417-40.
15. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. Ann Neurol 1997; 42: 283-91.

#### TRATAMIENTO DE UN CASO DE DISTONÍA GENERALIZADA MEDIANTE ESTIMULACIÓN SUBTALÁMICA

**Resumen.** Introducción. La distonía generalizada es una entidad que no suele responder bien al tratamiento médico. Por ello, se han empleado diferentes blancos quirúrgicos para su tratamiento, entre ellos diversos núcleos talámicos o el globo pálido interno. El núcleo subtalámico desempeña un papel fundamental en la fisiología de los ganglios basales. Por ello, podría considerarse como un buen blanco potencial para la estimulación. Caso clínico. Se trató con estimulación cerebral profunda bilateral en el núcleo subtalámico a un paciente postrado en silla de ruedas, que no había respondido a múltiples protocolos de tratamiento médico ni a una talamotomía bilateral. Se colocaron estimuladores en ambos núcleos subtalámicos, en dos tiempos. El paciente presentó una mejoría significativa, ya desde el período posoperatorio inmediato. Tras seis meses de evolución, el paciente era independiente para la marcha, y disminuyeron significativamente las crisis distónicas. Desgraciadamente, el paciente falleció a causa de un atragantamiento. Se empleó un protocolo de estimulación bipolar a 50 Hz, con pulsos de 210  $\mu$ s, que no alcanzan los niveles de densidad máxima de carga que se consideran lesivos. Discusión. El núcleo subtalámico puede ser un buen blanco quirúrgico para la estimulación cerebral profunda en caso de distonía generalizada; responde bien a la estimulación a frecuencias intermedias con densidades de carga seguras. [REV NEUROL 2003; 37: 529-31]

**Palabras clave.** Distonía generalizada. Estimulación cerebral profunda. Núcleo subtalámico.

#### TRATAMENTO DE UM CASO DE DISTONIA GENERALIZADA MEDIANTE ESTIMULAÇÃO SUBTALÂMICA

**Resumo.** Introdução. A distonia generalizada é uma entidade que habitualmente não responde bem ao tratamento médico. Por este motivo, foram utilizados diferentes alvos cirúrgicos para o tratamento da distonia, entre estes diversos núcleos talâmicos ou o globo pálido interno. O núcleo subtalâmico desempenha um papel fundamental na fisiologia dos gânglios da base. Portanto, poder-se-ia considerar como um bom alvo potencial para a estimulação. Caso clínico. Tratou-se um doente postrado em cadeira de rodas, que não tinha respondido a múltiplos protocolos de tratamento médico nem a uma talamotomia bilateral com estimulação cerebral profunda bilateral do núcleo subtalâmico. Colocaram-se estimuladores em ambos os núcleos subtalâmicos, em dois tempos. O doente apresentou uma melhoria significativa desde o período pós-operatório imediato. Ao fim de seis meses de evolução, o doente era independente para a marcha, e diminuíram significativamente as crises distónicas. Infelizmente, o doente faleceu na sequência de um engasgamento. Utilizou-se um protocolo de estimulação bipolar a 50 Hz, com pulsos de 210  $\mu$ s, que não atingiu os níveis de densidade máxima de carga e que foi considerado lesivo. Discussão. O núcleo do subtalamo pode ser um ótimo alvo cirúrgico para a estimulação cerebral profunda em caso de distonia generalizada; responde bem à estimulação com frequências intermédias com densidades de carga seguras. [REV NEUROL 2003; 37: 529-31]

**Palavras chave.** Distonia generalizada. Estimulação cerebral profunda. Núcleo subtalâmico.