

11233 7
250



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA

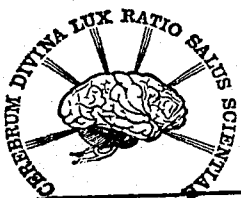
**SINDROME DE MEIGE EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA.**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA
P R E S E N T A E L

DR. GUILLERMO AUGUSTO TAVERA GUITTINS

TUTOR:
DR. ENRIQUE OTERO SILICEO

MEXICO. D. F. 1993



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Definición del problema	Página 1
Aspectos históricos	Página 2
Aspectos clínicos	Página 4
fisiopatológicos	Página 6
de imagen diagnóstica	Página 8
de tratamiento	Página 9
Hipótesis de trabajo	Página 11
MATERIAL Y METODO.	
Metodología	Página 12
RESULTADOS:	
A) Demográficos y clínicos	Página 14
B) Análisis de neuroimagen	Página 16
DISCUSION Y CONCLUSIONES.	
A) Discusión	Página 17
B) Conclusiones	Página 19
BIBLIOGRAFIA.	
Referencias	Página 21
FIGURAS	
Figuras	Anexos

INTRODUCCION.

El Síndrome de Meige es una distonía segmentaria, caracterizada por disquinesia orolingual con blefaroespasmos y distonía laríngea, según se ha señalado en forma clásica [1,9,13,15].

Dentro de las entidades neurológicas que cursan con movimientos anormales, se le ha considerado como una de las menos frecuentes, sin embargo, se ha calculado su incidencia hasta en 25.7 por 100,000 personas a nivel mundial [13,15].

Dada su relativa rareza, y que su evolución es constante y no es mortal, se tienen pocos datos acerca del sitio exacto de la alteración neuroanatómica que pueda desencadenar esta disquinesia [1,3,5,9,13,15,18,26,27,31], de modo que uno de los objetivos del presente trabajo es proponer la posibilidad de que mediante estudios de imagen se pueda establecer la ubicación de las lesiones.

Consideramos también como objetivo del presente trabajo el establecer la prevalencia del Síndrome de Meige en la casuística del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

ASPECTOS HISTORICOS.

La historia del síndrome de Meige se remonta al renacimiento, ya que Pieter Brueghel "el Viejo" (c. 1525-1569) ilustra, en su cuadro llamado "Da Gaper" el rostro de una persona, con una mueca grotesca, que se ha comparado con los casos actuales del síndrome de Meige [13,15,27].

Es en 1910 cuando el neurólogo francés Henri Meige describe las características clínicas que componen a este cuadro ("*Les convulsions de la face, une forme clinique de convulsión faciale, bilaterale et mediane*". *Revue Neurologique* 20:497, 1910), como son: la disquinesia orolingüofacial con blefaroespasmos y distonía laringea, planteando que la lesión causal de este síndrome tuviera relación con el estado mental, comparándolo con el estado mental de los sujetos afectados de torticolis espasmódica, proponiendo cautelosamente que la alteración se encontrara a nivel de tallo encefálico. Sin embargo, al no ser este síndrome fatal en principio, no pudo corroborar la localización de las lesiones anatomopatológicas que él había supuesto [1,13,27,29].

Durante varios decenios, la descripción de Meige se vio relegada al olvido, ya que este síndrome es relativamente raro. Fue hasta 1972 en que Altrocchi [1] describió a dos pacientes con distonía oromandibular aislada, y Paulson [15] describió tres pacientes con blefaroespasmos y distonía oromandibular. Es hasta 1976 cuando Marsden redescubre la descripción original de Meige, y observa la semejanza de ésta con las de Altrocchi y Paulson, así como los rasgos pintados por Pieter Brueghel el Viejo en su obra "De Gaper", dándole al síndrome de blefaroespasmos-distonía oromandibular de inicio en el adulto los nombres de "Síndrome de Meige" y "Síndrome de Brueghel", que actualmente se emplean como sinónimos y epónimos [13]. Sin embargo, actualmente se prefiere utilizar el nombre de disquinesia orolingüofacial con blefaroespasmos para denominar a este

síndrome ^[18].

En los reportes de la literatura mundial, al no ser ésta una enfermedad de curso fatal, solo tres casos de Síndrome de Meige han llegado a autopsia. Mientras que en dos de estos tres casos se han demostrado la disminución del tamaño y celularidad de las cabezas de los núcleos caudados y algunos núcleos del tallo cerebral (pars compacta de la sustancia nigra, locus ceruleus, núcleos del rafe y núcleos pedunculopontinos) similares a los encontrados en pacientes fallecidos con parkinsonismo postencefálico, en el tercero sólo se encontraron hallazgos inespecíficos ^[1,18,30].

Es en fechas recientes, tanto como en 1989 y 1992, cuando se publican, en forma de reportes de caso, dos comunicaciones de alteraciones encontradas por imagen diagnóstica en pacientes con este síndrome, que apenas han servido para establecer en forma indirecta los posibles sitios de las lesiones anatómicas que pueden presentarse en este síndrome, a nivel de cabezas de núcleos caudados.

Henri Meige (1866-1940). Médico francés quien fue estudiante de Charcot, ayudándolo a editar una publicación que mostró la apariencia facial de muchos enfermos con alteraciones neurológicas. Efectuó investigaciones y publicaciones de enfermedades ocurridas en el Antiguo Egipto, y describió los logros artísticos de Charcot.

ASPECTOS CLINICOS.

Desde la descripción original de Meige, se establecieron las características clínicas del síndrome que actualmente lleva su nombre: Disquinesia orolingüofacial bilateral con blefarospasmo, acompañada de distonía laríngea ^[9,13,27,29]. Es a partir de los trabajos de Altrocchi, Paulsen y Marsden ^[1,13,15] que se incluye al temblor de manos como componente de este síndrome. Todos estos datos clínicos tienen presentación constante y variable durante el día, exacerbándose con situaciones de stress emocional y desaparecen casi totalmente durante el sueño ^[7,9,27,29].

La sintomatología se inicia habitualmente al final de la quinta o durante la sexta década de la vida, pudiendo aparecer en edades de hasta 80 años. Las características de los componentes de esta rara variedad de distonía segmentaria son las siguientes: El blefarospasmo es la característica más común, se puede ver precedido de un traumatismo orbitofacial en el 5% de los casos; puede iniciar unilateralmente pero en poco tiempo se hace bilateral; se ha planteado la presencia del signo de Charcot (descenso de las cejas durante el cierre de los párpados), para distinguir al blefarospasmo orgánico del psicógeno; el blefarospasmo puede verse precipitado o agravado por algunos estímulos, como emoción, fatiga, vista forzada hacia arriba, la luz brillante, ver TV o manejar; con frecuencia el blefarospasmo se acompaña de una molestia dolorosa retro-orbitaria; además, quienes sufren de blefarospasmo, aún con agudeza visual normal, se transforman en ciegos funcionales y en reclusos sociales ^[1,4,6,8,9,10,12,13,15,18,20,27,28,29].

El segundo componente en frecuencia, es la distonía oromandibular. Esta es inicialmente unilateral, y cuando se hace bilateral resulta muy asimétrica. Los movimientos incluyen: a) espasmos de retracción bucal; b) contracción del paladar; c) apertura forzada de la mandíbula; d) protrusión labial; e) ensanchamiento nasal; y f) protrusión lingual. Estos espasmos son prolongados,

pudiendo durar 30 segundos o más [1,5,7,9,10,12,13,15,27,28,29]. Estas características de movimientos son fundamentales para establecer el diagnóstico diferencial con la disquinesia tardía. [2,9,29].

El tercer componente es la distonía laríngea, la cual va a dar como signo clínico una disfonía espasmódica, con las siguientes características: a) es una disfonía espástica o distónica, con habla inspiratoria; b) la voz se torna ronca, ruda y con componente tembloroso; y c) se efectúa gran gesticulación al hablar [1,5,9,13,15,27,28,29].

El temblor de ambas manos es un temblor fino de intención de 2-3 cm de amplitud y de 6-8 Hz; este signo suele presentarse en forma tardía, en el desarrollo de la enfermedad. [1,9,13,15,27,28,29].

Algunos autores [4,13] han propuesto que el Síndrome de Meige es componente de la Distonía Musculorum Deformans, sin embargo, la mayoría de los reportes coinciden en señalar que se trata de una entidad distinta, que no progresa hasta convertirse en una distonía generalizada, considerándosele más bien una forma de distonía de torsión de inicio en la edad adulta [1,5,9,19,29].

Desde principios del presente siglo, Meige había señalado que además de los músculos de la cara: 1) otros músculos de la línea media, como los faríngeos y los del cuello, pueden verse también involucrados; 2) frecuentemente se ha considerado que esta enfermedad podría ser psicógena, por las características inusuales de los espasmos; y 3) la enfermedad es incapacitante, fundamentalmente por la ceguera funcional [27].

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS.

Hasta el momento actual, aún se desconoce la fisiopatología del Síndrome de Meige, ya que no se ha logrado establecer la situación exacta de la lesión anatómica. Sin embargo, varios estudios empleando pruebas farmacológicas [5,11,20,23,24,26,28], y con técnicas de electrofisiología [5], han planteado algunas posibilidades para explicar los fenómenos que desencadenan esta disquinesia.

Principalmente los estudios se han efectuado con los mecanismos que intervienen en el reflejo de parpadeo (RP). El análisis de los efectos que tienen las drogas anticolinérgicas en el RP inducido eléctricamente, en los pacientes con síndrome de Meige son prácticamente inexistentes, con lo cual los arcos reflejos faciales en el blefarospasmo y la distonía oromandibular son normales. Sin embargo, hay una conducción excitatoria anormal, posiblemente a nivel de los ganglios basales, a las motoneuronas faciales, y a las interneuronas que median los reflejos faciales en el tallo encefálico [3,11,20,31].

Por otra parte, se ha demostrado con pruebas farmacológicas que el síndrome de Meige está relacionado con las disquinesias hiperquinéticas (v.gr. enfermedad de Huntington), que se han correlacionado más con las vías dopaminérgicas que con las colinérgicas, ya que en algunos estudios los pacientes han mejorado con la aplicación de apomorfina, que funciona como un agonista dopaminérgico parcial [28], el cual se cree que actúa mejorando la transmisión dopaminérgica [5].

Se ha encontrado que la sintomatología del Síndrome de Meige empeora en forma dramática con la administración de carbidopa/levodopa, lo cual es compatible con una predominancia dopaminérgica estriatal, pudiendo ser una forma de hipersensibilidad de los receptores estriatales de dopamina, como se ha propuesto que ocurre en la disquinesia tardía [5,28,30]. La respuesta a medicamentos

SÍNDROME DE MEIGE

anticolinérgicos fué menor que con agonistas dopaminérgicos. Con estos datos, se ha propuesto que la dopamina tiene un papel más importante que la acetilcolina en la fisiopatología del síndrome de Meige, planteándose entonces que la afección pueda estar en las vías dopaminérgicas de los ganglios basales, muy en especial en el cuerpo estriado [5,13,26,29,30].

Se han planteado varias etiologías para el Síndrome de Meige; en primer lugar que se trate de una enfermedad autoinmune, por la pérdida tan específica de neuronas a nivel de cabezas de caudados [1,5,9,11,13,15,19,20,27,28,29]; en segundo lugar que se deba, como ocurre en la Disquinesia tardía, a una reacción adversa o de idiosincrasia a algunos medicamentos [2,5,27,28,29,30], y se ha asociado la aparición de la sintomatología a cuadros de depresión mayor previa (la cual puede ocurrir hasta varios años antes), y con enfermedad o sustitución tiroidea [10,13,27,28,29].

ASPECTOS DE IMAGEN DIAGNOSTICA..

Dentro de lo publicado a nivel mundial, solo se cuenta con dos reportes de pacientes con síndrome de Meige sometidos a estudios de neuroimagen:

En el primero de estos casos, se demostró la presencia de lesiones hipodensas, las cuales reforzaban con el medio de contraste, en ambos núcleos caudados, por Tomografía Computarizada de Cráneo (TAC) ^[18].

En el segundo, estudiado mediante Imágenes de Resonancia Magnética (IRM) se encontró una reducción de la intensidad de la señal en las cabezas de ambos núcleos caudados, siendo mas prominente en el derecho, así como en ambos putámenes ^[16].

En fecha reciente, Schmidt ^[21] ha planteado el empleo de la Imagen por Resonancia Magnética, para evaluar el estado de posibles anomalías patológicas en individuos con síndromes demenciales, tanto de tipo Alzheimer como Multi-Infarto, y diferenciarlos del envejecimiento normal, encontrando que algunos puntos medibles pueden auxiliar en afinar el diagnóstico de tales síndromes demenciales, evitando considerar como patológicos los cambios que acompañan al envejecimiento. Por extensión, se pueden valorar los cambios en pacientes con síndrome de Meige ^[16,18,21].

ASPECTOS DE TRATAMIENTO.

Se ha empleado un gran número de medicamentos y de medidas de intervención en el tratamiento de este síndrome, pero ninguno ha dado resultados curativos.

El tratamiento farmacológico se ha basado fundamentalmente en la administración de agentes anticolinérgicos, como el trihexifenidilo y la tetrabenazina; o bien agonistas dopaminérgicos como la apomorfina, el deanol y el lisuride; y también agentes GABAérgicos, como el litio y el clonazepam, han disminuido los espasmos en algunos pacientes [2,5,9,14,17,20,24,25,26,31].

Otros autores han propuesto el empleo de Valproato [23], Baclofeno [6] y Cannabidiol [22], que no se consideran dentro de los grupos anteriores.

La experiencia con el Cannabidiol, que es el principal alcaloide no-psicoactivo de la marihuana, aún siendo anecdótica, es que sirve como coadyuvante de los demás medicamentos, de modo que es posible manejar dosis bajas, por ejemplo de clonazepam o de trihexifenidilo [22].

Sin embargo, la experiencia de todos los autores citados es que ninguno de los medicamentos empleados logra la curación de la sintomatología, sino tan solo el control de los movimientos, y como ocurre con otras disquinesias, en ocasiones es necesario sustituir o variar, e incluso combinar, varios de estos agentes, para controlar la sintomatología persistente de las alteraciones del movimiento [2,5,6,9,14,17,20,22,23,24,25,26,31].

SINDROME DE MEIGE

Los tratamientos quirúrgicos se han planteado desde los años 70, consistiendo inicialmente en la resección de los músculos faciales, o la sección de algunas de las ramas del facial, para disminuir los movimientos oromandibulares, y en casos extremos hasta practicar agujeros en los párpados, para aumentar el tiempo que el enfermo puede ver ^[29]. En fechas más recientes, se ha propuesto que la resección del elevador superior de los párpados da resultados aceptables, para evitar la ceguera funcional del blefaroespasmio, siendo más eficaz que la resección de las ramas correspondientes del nervio facial ^[8]. A diferencia de lo ocurrido con otras enfermedades que cursan con alteraciones del movimiento, no se ha propuesto efectuar intervenciones sobre el tálamo o los ganglios basales directamente ^[29].

En la actualidad, se considera la aplicación en los músculos afectados de toxina botulínica purificada A (Botox-A) como una alternativa de tratamiento para controlar los espasmos musculares. ya que la botox-A se fija en forma permanente a los receptores colinérgicos a nivel de la placa muscular, se produce una denervación en los musculos así tratados, con lo cual se obtiene una falta de contracción muscular por un tiempo que puede variar de 2 hasta 8 semanas (o más según algunas series), con lo cual disminuyen en forma importante los espasmos y el enfermo puede desarrollar su vida normal ^[11,29,32,33,34]. Existe, empero, el riesgo de una inyección intravascular accidental en la aplicación de la Botox-A, que puede causar un cuadro clínico de botulismo, con toda la gravedad que esto acarrea, y en algunos pacientes la respuesta a la aplicación de la Botox-A no obtiene buen resultado terapéutico ^[32,33,34], además de que la aplicación de este fármaco resulta especialmente dolorosa, al instilarse en los músculos faciales; o bien, tiene interacción con otras alteraciones, como puede ser la Miastenia Gravis, que se ha reportado asociada en algunos casos al síndrome de Meige ^[11]. La experiencia a nivel mundial con el uso de la Botox-A tiene aproximadamente 4 años, por lo cual se desconoce el efecto a largo plazo en los músculos tratados con ella. ^[32,33,34].

HIPOTESIS DE TRABAJO.

Se plantea que la incidencia del INNN es mayor que en la población reportada en la literatura mundial [1,13,27], por las características de la población que controla el Instituto.

Los análisis de los estudios de imagen pueden demostrar que las lesiones se encuentran fundamentalmente en los núcleos caudados y locus coeruleus, además de acompañarse de mínimo grado de atrofia en otras estructuras encefálicas.

PACIENTES Y METODO.

Se procedió a revisar el control de pacientes de la Clínica de Disquinesias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, entre el 1o. de enero de 1986, y el 31 de diciembre de 1992, seleccionándose e incluyéndose la totalidad de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Meige, para obtener sus datos generales, clínicos, y demográficos. Se revisaron además los estudios de gabinete, especialmente tomografías computadas de craneo (TAC) e imágenes por resonancia magnética nuclear (IRM), con examen cuidadoso de los cortes correspondientes a los ganglios basales.

Posteriormente se procedió a entrevistar y examinar clínicamente a todos los pacientes, reinterrogándose toda su sintomatología y la progresión de la misma, así como la medicación administrada, los resultados obtenidos con ésta, y los cambios al tratamiento establecido.

La evaluación de la sintomatología se efectuó de acuerdo a la escala de calificación de la disquinesia segmentaria de la cabeza (DSC), propuesta por Tolosa [28], que califica con la siguiente puntuación a la intensidad de los movimientos: ausente = 0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3, en los siguientes grupos musculares: mitad superior de la cara (parpados), mitad inferior de la cara (boca), músculos de la mandíbula, y músculos del cuello.

Los estudios de imagen se sometieron a la siguiente valoración: El análisis manual de éstos, adaptando el método propuesto por R. Schmidt [21]; el cual consiste en medir los siguientes puntos en los cortes axiales: A) amplitud de las puntas de los cuernos temporales (APCT); B) la longitud anteroposterior de las puntas de los

SINDROME DE MEIGE

cuernos temporales (LAPPCT); C) La amplitud de la cisura de Silvio (ACS), esto es, la distancia entre la punta anterior del lóbulo temporal y el borde de la fisura media; D) la longitud anteroposterior de la cisura de Silvio (LAPCS), esto es, la distancia de la punta del lóbulo temporal al borde inferoposterior del lóbulo frontal. En casos de asimetría estas cuatro mediciones se efectuaron en el lado donde fueron mayores. E) la relación del tercer ventrículo (TVR), esto es la amplitud máxima del tercer ventrículo en comparación con el diámetro intracraneal máximo en la misma línea x 100; F) la amplitud de la cisura interhemisférica frontal (ACIF) a nivel de la cella media; y G) La relación de los cuernos frontales (RCF), esto es, la relación de las distancias máximas entre los bordes de los ventrículos laterales a nivel de los cuernos frontales, en relación al diámetro intracraneal en la misma línea x100. Se compararon los resultados con estudios de pacientes equiparables en edad y sexo, con envejecimiento normal y sin datos de alteraciones del movimiento o de síndromes demenciantes (para los sitios de las mediciones, ver la figura 1).

Los datos obtenidos se analizaron con el paquete estadístico del programa EPI-INFO versión 5.01b de los CDC de Atlanta, EUA, que incluyeron los métodos estadísticos de χ^2 , pruebas de Mantel-Haenzel, corrección de Yates, prueba exacta de Fisher y t de Student.

RESULTADOS.

DEMOGRAFICOS Y CLINICOS.

Se revisó un total de 24,346 expedientes entre el 1 de enero de 1986 y 31 de diciembre de 1991; se obtuvieron 13 casos (prevalencia de 0.053%; incidencia de 53.4:100,000); 5 hombres (38.5%) 8 mujeres (61.5%) (relación 1:1.7) (Tabla I); con rango de edad de 49 a 82 años (media de 62.92 +- 9.0 DS), y duración de la enfermedad con un rango de 4 a 96 meses (media de 37.08 +- 26.77 DS) (Tabla II).

El síntoma inicial fué el blefarospasmo en 7 de los pacientes (53.8%), seguido de la disquinesia orolingual en 2 (15.4%), y de la distonía laríngea en 2 casos (15.4%), asimismo, 2 sujetos refirieron iniciar con la totalidad de la sintomatología (15.4%). En orden de presentación, el segundo síntoma más frecuente fué la disquinesia orolingual en 5 sujetos (38.5%), y el último en aparecer fué el temblor de manos, en 5 pacientes (38.5%) (Tabla III).

Al ingreso, según la clasificación de Tolosa de DSC, nueve pacientes (69.2%) se encontraron con puntuación máxima de 12, tres (23.1%) con 10 puntos y uno (7.7%) con 9 puntos. Dos pacientes se perdieron para el seguimiento, ambos con calificación máxima inicial. El promedio de seguimiento fué de 6 meses, con ajustes de medicamentos según respuesta, encontrándose un paciente (7.7%) con 2 puntos, uno (7.7%) con cuatro puntos, tres (23.1%) con 5 puntos, dos (15.4%) con 6 puntos, uno (7.7%) con 8 puntos, uno (7.7%) con 9 puntos, y dos (15.4%) con 12 puntos. Uno de estos dos últimos pacientes fué el que al ingreso presentaba 9 puntos, y recibió L-dopa como dopaminérgico; estos resultados no tuvieron significancia estadística ($p=0.3202$, por X^2 y T de Student) (Tabla IV).

SINDROME DE MEIGE

De los medicamentos empleados (Tabla V), el más frecuentemente descrito fué el Clonazepam en 5 pacientes (38.5%), Gamibetal en 4 pacientes (30.8%), Biperiden y Haloperidol en 3 pacientes cada uno (23.1%); y en casos únicos ácido valproico, trihexifenidilo, levodopa-carbidopa, primidona, flunarizina, Imipramina y sormodrem (7.7% para cada uno de ellos). un paciente (7.7%) no recibió medicación, siendo de los perdidos para el seguimiento. La mayoría de los pacientes evolucionó a la mejoría, pero solamente tres (23.1%) pudieron controlarse con la monoterapia (uno con clonazepam, otro con gamibetal y el tercero con sormodrem), los restantes ocho pacientes (61.6%) requirieron de al menos dos medicamentos para control de su cuadro, con los datos de mejoría previamente señalados.

Dos pacientes se perdieron para el seguimiento y solo se tiene la DSC de ingreso. que no se tomó en cuenta para el análisis estadístico. En uno de ellos se obtuvo la TAC, la otra no se sometió a ninguno de los estudios.

RESULTADOS DE ANALISIS MANUAL DE IMAGEN.

Se obtuvieron 5 tomografías y 7 resonancias de los pacientes estudiados; una paciente no acudió a ningún examen de neuroimagen; los estudios se compararon con un número similar de estudios (5 tomografías y 7 resonancias), de pacientes de similar edad y sexo, pero sin evidencia de enfermedades demenciantes o alteraciones del movimiento; los resultados se resumen en la Tabla VI, obteniéndose una diferencia en mediciones, siendo mayores en los pacientes con síndrome de Meige, que en las restantes alteraciones. Esto no se había reportado previamente en la literatura mundial, en forma sistematizada [16,18] Las mediciones fueron sometidas a análisis de "t" de Student y χ^2 , resultando estadísticamente significativos, con variaciones de la p de acuerdo a cada uno de los parámetros medidos: A) Para la amplitud de las puntas de los cuernos temporales (APCT) el resultado fué de $p < 0.01$; B) Para la Longitud Anteroposterior de las puntas de los cuernos temporales, el resultado fué de $p < 0.01$; C) Para la amplitud de la cisura de Silvio (ACS) se obtuvo $p < 0.05$; D) La comparación de la medición de la longitud anteroposterior de la cisura de Silvio (LAPCS) dio un resultado de $p < 0.05$; E) La relación del tercer ventrículo (RTV) fue de $p < 0.05$; F) La amplitud de la cisura interhemisférica a nivel frontal (ACIF) dio como resultado $p < 0.001$; y G) La relación de los cuernos frontales (RCF) resuto con $p < 0.01$.

DISCUSION .

En el presente estudio, se ha encontrado que la prevalencia del Síndrome de Meige en el INNN es de 53.4 por 100.000 miembros de la población del INNN; esto duplica los valores más altos reportados [13,15] de 25.7 por 100,000 personas a nivel mundial. Consideramos que esto se deriva de las características del propio INNN, que es un hospital de concentración de patología neurológica seleccionada. Los restantes hallazgos, de la relación 1.8:1 mujeres/hombres y de un promedio de edad de inicio de 62.2 años \pm 9.09 DS, se encuentran concordantes con los reportes de la literatura mundial [1,3,5,9,13,15,18,26,27,31] que han analizado este síndrome. Previamente a esta publicación, no se había reportado la existencia, incidencia y prevalencia de este síndrome en población mexicana.

El inicio y la evolución de la sintomatología, principalmente con blefarospasmo, seguido de disquinesia orolinguoafacial, distonía laringea, y tardíamente el temblor de manos están de acuerdo con lo previamente señalado, en especial por Altocchi [1], Paulson [15], Marsden [13] y Weiner [31]. Esto es, no hay variaciones a nivel de enfermos mexicanos.

La respuesta a los fármacos utilizados ha sido variable, observándose mejores resultados con el Clonazepam, y un empeoramiento de la sintomatología, en forma paradójica, al administrarse L-Dopa, en un paciente. Esto también está en concordancia con los reportes previos del manejo de la enfermedad. En el INNN actualmente no se emplea la Botox-A en este tipo de enfermos, debido fundamentalmente a los efectos colaterales de aplicación del fármaco, de dolor severo a nivel del sitio de aplicación, y a lo limitado de su efecto a nivel muscular, que es de 2 a 6 semanas, con un alto costo para el paciente), además de no tenerse aún evidencia de las alteraciones a largo plazo que pueda tener sobre los músculos así tratados, por lo cual no hacemos mayores comentarios en este tipo de

tratamiento para las alteraciones del síndrome de Meige, a nivel facial [2,7,14,17,20,22,23,24,25,26,32,33,34]. En ninguno de nuestros pacientes se ha requerido de manejo quirúrgico de las alteraciones de movilidad, como ha sido descrito en la literatura previa [8,29,30].

Los hallazgos de imagen son especialmente interesantes en los casos examinados, ya que prácticamente en la totalidad de los pacientes seguidos se contó con imagen diagnóstica, pudiéndose evidenciar, en forma estadísticamente significativa, que existe disminución de las cabezas de los caudados aún en forma mínima para los estudios de TAC, siendo más aparente en los estudios de resonancia. En este aspecto, solo se encuentran referencias anecdóticas de un caso estudiado por TAC [18], y uno de estudio por IRM [16], que solo orientan a la posibilidad de los hallazgos por estudios de neuroimagen, sin que haya, hasta el momento, estudios sistemáticos que evidencien, como en el presente caso, que la lesión principalmente demostrable en este síndrome se encuentra en las cabezas de los núcleos caudados, lo cual está de acuerdo con lo encontrado en dos de los únicos tres casos sometidos a autopsia en este síndrome. [1,18,30].

CONCLUSIONES.

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo, concluimos que el Síndrome de Meige tiene una elevada incidencia en la población de pacientes del INNN, que no puede reflejar la incidencia nacional de esta enfermedad, ya que se trata de una institución de concentración de patología neurológica seleccionada, pudiendo ser, a nivel de población general abierta, una incidencia similar a la del resto del mundo (0.02 por 100,000 hab.), ya que en el resto de los parámetros, como son la distribución por sexo y edad, y el inicio y progresión de la sintomatología, son comparables a los reportes mundiales.

También concluimos que la respuesta a los medicamentos es lo suficientemente aceptable, en nuestros casos, como para no requerir de otro tipo de intervenciones terapéuticas, del tipo de administración de Botox-A, o de manejo quirúrgico del cuadro.

Continúa la incógnita de la etiología exacta del síndrome, prosiguiendo la especulación de que se trate de un fenómeno autoinmune, que sea el responsable de la destrucción de neuronas a nivel de cabezas de caudados. En el presente trabajo, no se ha planteado la investigación etiológica del Síndrome de Meige.

Finalmente, concluimos que se puede demostrar, por estudios de imagen, disminución del volumen de la cabeza de los núcleos caudados, que puede ser el sustrato anatómico de la enfermedad. Este punto no se encuentra registrado en forma sistemática en la literatura mundial, por lo cual puede considerarse al presente trabajo como el primero que efectúa estudios comparativos de las alteraciones de los elementos del cuerpo estriado en el síndrome de Meige, contra

ESTA YESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

SINDROME DE MEIGE

los hallazgos en el estriado de pacientes sin alteraciones del movimiento, corroborado por mediciones cuidadosas en los estudios de neuroimagen, los cuales tienen significancia estadística (con variaciones de p desde < 0.05 hasta < 0.01). El localizar con precisión las alteraciones en las cabezas de los núcleos caudados con una posible afección de los circuitos dopaminérgicos y GABAérgicos, para explicar las alteraciones del movimiento, puede plantear, a largo plazo un manejo más fisiológico y una mejor comprensión de ésta disquinesia.

REFERENCIAS.

1. Altrocchi, P.H: Spontaneous Oral-Facial Dyskinesia. Arch Neurol 1972; 26 (6): 506-512.
2. Annanth, J., Edelmuth, E., Dargan, B: Meige's Syndrome Associated With Neuroleptic Treatment. Am J Psychiatry 1988; 145 (4): 513-515.
3. Berardelli, A., Rothwell, J.C., et al: Pathophysiology of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia. Brain 1985; 108 (2): 593-608.
4. Bruyn, G.W., Ross, R.A.C: Dystonia musculorum deformans; en Vinken y Bruyn: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 49, Extrapiramidal Disorders. Elsevier Science Publishers B.V. 1989: 519-28.
5. Casey, D.E: Pharmacology of blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome; Neurology 1980; 30 (7); 690-695.
6. Fahn S., Bressman, S., et al: Treatment of Blepharospasm with High-Dose Baclofen. Ann Neurol 1983; 14 (1) 156.

7. Fish, D.R., Sawyer, D., et al: The effect of Sleep on the dyskinetic movements of Parkinson's disease, Gilles de la Tourette Syndrome, Huntington disease and torsion dystonia. Arch Neurol 1991; 48 (2); 210-14.

8. Frueh, B.R., Musch, D.C., Bersani, T.A: Effects of eyelid protactor excision for the treatment of benign essential blepharospasm. Am J Ophthalm 1992; 113 (6): 681-686.

9. Jankovic, J., Ford, J: Blepharospasm and Orofacial-Cervical Dystonia: Clinical and Pharmacological Findings in 100 patients. Ann Neurol 1983; 13 (4):402-411.

10. Keane, J.R., Young, J.A: Blepharospasm With Bilateral Basal Ganglia Infarction. Arch Neurol 1985; 42 (12): 1206-1208.

11. Kurlan, R., Jankovic, J., et al: Coexistent Meige's Syndrome and Myasthenia Gravis. A Relationship Between Blinking and Extraocular Muscle Fatigue?. Arch Neurol 1987; 44 (10): 1057-1060.

12. Liversedge, L.A: Involuntary movements; en Vinken y Bruyn: Handbook of clinical neurology; Vol 1: Elsevier Science Publishers B.V. 1968; 277-292.

13. Marsden C.D: Blepharospasm-Oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia?. J Neurol Neurosurg Psychiat 1976; 39 (11) 1204-1209.

SINDROME DE MEIGE

14. Michell, F., Fernandez-Pardal, M.M., Leiguardia. R.C: Beneficial Effects of Lisuride in Meige disease. *Neurology* 1982; 32 (4): 432-4.
15. Paulson G.W: Meige's Syndrome. Dyskinesia of the eyelids and facial muscles. *Geriatrics* 1972; 27 (1): 69-73.
16. Piazza, P., Bettoni, L: MR findings in Meige syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13 (1): 116-8.
17. Quinn, N.P., Lang, A.E., et al: Lisuride in dystonia. *Neurology* 1985; 35 (5): 766-769.
18. Richfield, E.K., Twyman, R., Berent, S: Neurological Syndrome Following Bilateral Damage of the Head of The Caudate Nuclei. *Ann Neurol* 1987; 22: 768-771.
19. Roos, R.A.C., Bruyn, G.W: Symptomatic Dystonias. en Vinken, P.J., Bruyn, G.W: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 5 (49): Extrapyrarnidal Dysorders. Elsevier Science Publishers B.V., 1986: 541-7.
20. Rossi, B., Vignocchi, G., et al: Effects of Anticholinergic agents on the excitability of the Blink Reflex in Meige Syndrome. *Eur Neurol* 1989; 29: 281-283.

21. Schmidt, R: Comparison of Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Normal Aging. *Eur Neurol* 1992; 32; 164-169.

22. Snider, S.R., Consroe, P: Treatment of Meige Syndrome with Cannabidiol: *Neurology* 1984 34 (Suppl 1) PP 93: 147.

23. Snoek, J.W., Van Weerden, T.W., et al: Meige syndrome: double blind crossover study of sodium valproate. *J Neurol Neurosur Psychiat* 1987; 50(11): 1522-1525.

24. Stahl, S.M. Berger, P.A: Bromocriptine, physostigmine, and neurotransmitter mechanisms in the dystonias. *Neurology* 1982; 32 (8): 889-92.

25. Stahl, S.M., Thornton, J.E., et al: Gamma-Vinyl GABA in Tardive Dyskinesia and other movement disorders. *Neurology* 1984; 34 (suppl 1) PP 40; 85.

26. Tanner, C.M., Glantz, R.H., Klawans, H.L: Meige Disease: Acute and chronic cholinergic effects. *Neurology* 1982; 32 (7): 783-5.

27. Tolosa, E.S., Klawans, H.L: Meige's Disease. A clinical form of facial convulsion, bilateral and medial. *Arch neurol* 1979; 36 (10): 635-637.

SINDROME DE MEIGE

28. Tolosa E.S., Lal, Ch: Meige disease: Striatal dopaminergic preponderance. *Neurology* 1979; 29 (8): 1126-1130.

29. Weiner, W.J., Lang, A.E: *Movement Disorders. A Comprehensive Survey.* Futura Publishing Company. Mount Kisco, New York. 1989: 378-403, 645-661.

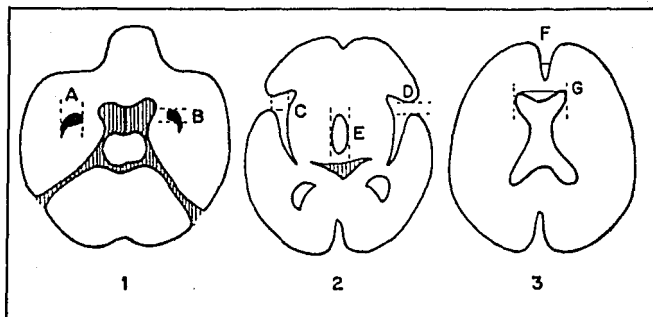
30. Weiner, W.J., Nausieda, P.A., Glantz, R.H: Meige syndrome (blepharospasm-omandibular dystonia) after long-term neuroleptic therapy. *Neurology* 1981; 31 (12): 1555-6.

31. Zweig, R.M., Hedreen, J.C., et al: Pathology in brain stem regions of individuals with primary dystonia. *Neurology* 1988; 38 (5): 702-706.

32. Alderson, K, Holds, J.B., et al: Botulinum induced alterations of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology* 1991; 41: 1800-1805.

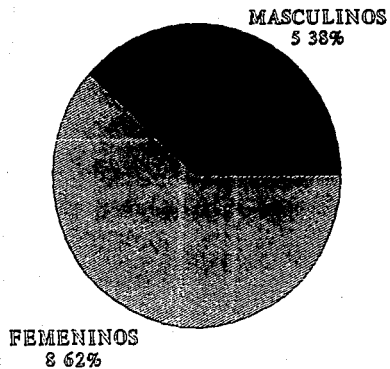
33. Jankovic, J., Brin M.F: Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Eng J M* 1991; 324 (17):1186-1194.

34. Jankovic, J., Schwartz, K: Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 1991; 41: 1185-1188.



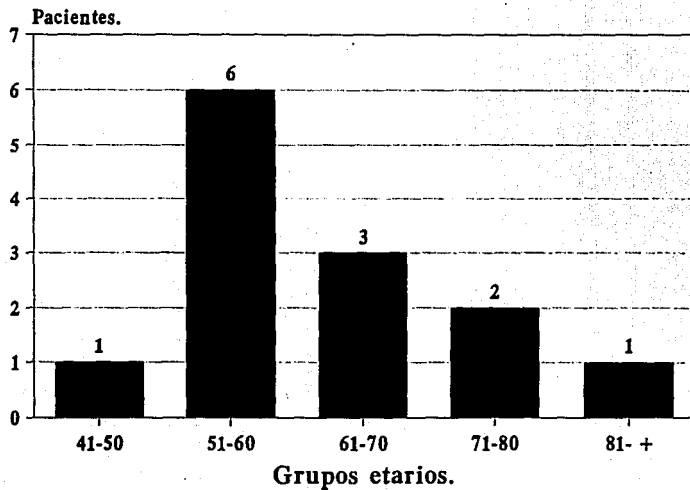
**Fig. 1. Mediciones lineares (A-G)
efectuadas en el presente estudio**

Tabla I.
Distribución por Sexo.



Serie INNN.

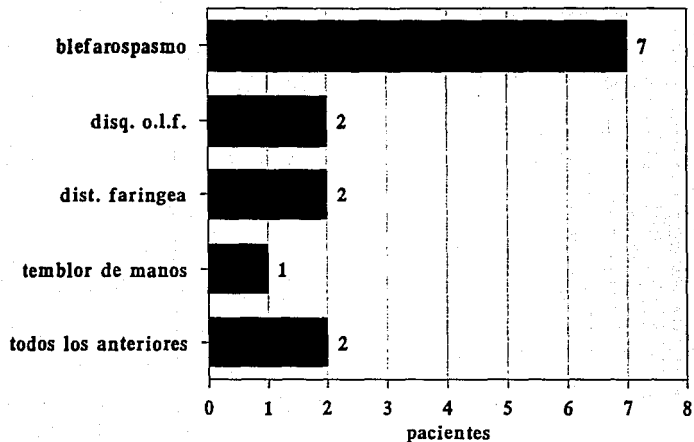
Tabla II.
Distribución por Edad.



Serie INNN.

Tabla III.
Cuadro inicial.

signo inicial



Serie INNN.

Tabla IV.
Disquinesia Segmentaria de la Cabeza (DSC)

<u>PUNTAJE</u>	<u>INGRESO</u>	<u>U.C.*</u>
0	-	-
2	-	1
4	-	1
5	-	3
6	-	2
8	-	1
9	1	1
10	3	-
12	9	2
TOTAL	<u>13</u>	<u>11</u>

Serie INNN.

* Ultima Consulta.

$p = 0.3202$

Tabla V
Medicacion empleada

Medicación	Pacientes
Clonazepam	5
Gamibetal	4
Biperiden	3
Haloperidol	3
Ac. Valpróico	1
Trihexifenidilo	1
L-Dopa/Carbidopa	1
Primidona	1
Flunarizina	1
Imipramina	1
Bornaprina	1
Ninguna	1

Casística INNN.

Tabla VI
Mediciones radiológicas

Medición	Controles (9)	Sx. Meige (9)	Significancia
A) APCT	2.63 (± 1.66)mm	4.62 (± 5.12)mm	t = 4.03 p < 0:01
B) LAPPCT	3.01 (± 1.76)mm	3.77 (± 4.11)mm	t = 3.41 p < 0.05
C) ACS	7.40 (± 0.88)mm	7.00 (± 5.79)mm	t = 2.55 p < 0.05
D) LAPCS	7.74 (± 1.69)mm	6.38 (± 4.70)mm	t = 2.54 p < 0.05
E) TVR	1.77 (± 0.41)%	4.85 (± 4.14)%	t = 6.12 p < 0.001
F) ACIF	5.89 (± 1.08)%	4.92 (± 3.59)%	t = 2.82 p < 0.05
G) RCF	28.24 (± 2.97)%	23.77 (± 17.27)%	t = 4.74 p < 0.05

*Explicación de las abreviaturas
en el texto*

*t de Student para muestras pareadas
A y B: 6 grados de libertad
C-G: 8 grados de libertad*