

BLEFAROESPASMO. DISTONIA OROMANDIBULAR*

*Por FEDERICO MICHELI, MANUEL FERNANDEZ PARDAL,
RALPH PIKIELNY, MABEL GATTO, ROLANDO GIANNAULA**,
IGNACIO CASAS P., MARIA C. SCORTICATI,
CRISTINA ZURRU y SERGIO DIAZ*

R E S U M E N

El blefaroespasmó es una distonía focal que compromete el orbicularis oculi, que en casos severos produce una ceguera funcional. Hemos evaluado las características clínicas y perfil neurofarmacológico en 100 casos consecutivos estudiados en los últimos 9 años en el Hospital Universitario de Buenos Aires, Argentina. La población estuvo compuesta por 69 mujeres y 39 hombres cuyas edades oscilaron entre 29 y 78 años. El 61% presentó blefaroespasmó mientras que el resto tenía una distonía oromandibular asociada. La gran mayoría comenzó en la 5ta. década y el comienzo fue unilateral en el 12% pero en todos los casos evolucionó a una forma bilateral. Sólo el 60% había sido previamente diagnosticado en forma correcta, mientras que en el 40 % restante el diagnóstico se difirió hasta varios años. El tratamiento más efectivo fue la infiltración del orbicular de los párpados con toxina botulínica (88%) seguido por el lisuride en dosis bajas que benefició al 56% y el trihexifenidilo en el 54,5% de los tratados. Nuestros resultados sugieren que el cuadro puede ser manejado con éxito luego de hacer un correcto diagnóstico. Las infiltraciones con toxina botulínica debieran ser efectuadas por neurólogos con experiencia en movimientos anormales.

S U M M A R Y

Blepharospasm is a form of focal dystonia involving the orbicularis oculi which is apt to produce functional blindness in severe cases. We have evaluated the clinical features and pharmacological profile in 100 consecutive cases studied at the University

* Servicio de Neurología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

** Actualmente en el Hospital Español de Buenos Aires.

Hospital, Buenos Aires, Argentina. The population comprised 69 female and 39 male patients, ages ranging from 29 to 78 years; 61% had isolated blepharospasm while the remainder had associated oromandibular dystonia. Most patients developed symptoms during the 5th decade of life, unilateral in only 12% but progressing to bilateral involvement throughout. Only 60% had an initial correct diagnosis which was delayed up to several years in 40%. The most beneficial treatment was infiltration of the orbicularis oculi with botulinum toxin (88%) followed by low-dose oral lisuride (56%) and tryhexyphenidil (54.5%). Our results suggest that this disorder cannot be successfully treated unless an accurate diagnosis is promptly made. Botulinum infiltration should be performed by neurologists with expertise in movement disorders.

PALABRAS - CLAVE: Distonía focal, blefaroespasm, tratamiento, toxina botulínica.

KEY WORDS: Focal dystonia, blepharospasm, treatment, botulinum toxin.

INTRODUCCION

Las distonías se definen clínicamente por la presencia de posturas y/o movimientos involuntarios secundarios a la contracción sostenida de músculos antagonistas. Cuando esta contracción compromete al orbicular de los párpados se manifiesta clínicamente como blefaroespasm (BE).

A pesar de que inicialmente se generalizó la creencia que el BE era secundario a problemas de índole psiquiátrico se acepta en la actualidad que es una manifestación localizada de una distonía¹ y secundaria a una disfunción de los ganglios basales y tronco del encéfalo.^{2, 3}

Esta evidencia tiene sustento en casos aislados en los cuales se ha comprobado lesiones estructurales, en la observación que las distonías generalizadas pueden también presentar en ese contexto BE, en comprobaciones de trastornos aislados de neurotransmisores o sus metabolitos en LCR y la respuesta terapéutica a drogas que pretenden modular o

modificar el comportamiento de diversos neurotransmisores.

Dado el escaso conocimiento que se tiene sobre la fisiopatología de las distonías, las clasificaciones actuales se basan en la topografía, modo de transmisión y etiología de las mismas.

Las distonías focales han sido clásicamente descritas como esporádicas, no progresivas e idiopáticas, aunque de hecho existen excepciones a esta regla.

Presentamos aquí nuestra experiencia en 100 casos de BE aislado y asociado a distonía oromandibular (DOM) (Síndrome de Meige).

PACIENTES Y METODOS

Durante los últimos 9 años fueron evaluados en el Servicio de Neurología del Hospital de Clínicas, 112 casos de BE aislado o asociado a DOM, analizando las características clínicas y respuestas farmacológicas. De los 112 pacientes iniciales, 12 fueron descartados por falta de seguimiento adecuado. Tampoco fueron incorporados a este estudio aque-

llos pacientes que presentaron BE asociado a otras distonías generalizadas.

De los restantes, ninguno tuvo evidencia clínica, de laboratorio o historia clínica que sugiriera causa alguna para su distonía. Fueron descartados pacientes con antecedentes perinatales patológicos, exposición reciente a drogas bloqueantes, dopaminérgicas u otras que pudieran inducir movimientos anormales, previas a la instalación del cuadro clínico.

Todos tenían funciones intelectuales conservadas y ausencia de compromiso de los tractos piramidales con funciones cerebrales y sensitivas conservadas, excepto un paciente con hemiparesia.

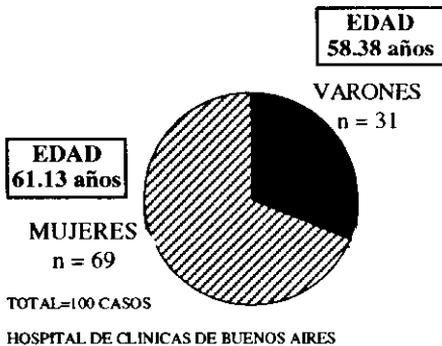
Se interrogó específicamente sobre antecedentes familiares de distonía, y en lo posible fueron evaluados familiares directos.

RESULTADOS

La población estuvo compuesta por 31 hombres y 69 mujeres (relación mujer/varón, 2.2/1) cuyas edades oscilaron entre 29 y 78 años (\bar{x} = 60.28 años) (Fig. 1). El 61% presentó BE mientras que 39% presentaron BE + DOM.

FIGURA 1

**DISTONIA CRANEAL:
DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD**



La edad de comienzo fue de 53.2 años en los hombres y 55.7 años en las mujeres (Fig. 2). En la figura N° 3 se grafican las edades de comienzo de los

FIGURA 2

**DISTONIA CRANEAL:
SEXO Y EDAD DE COMIENZO**

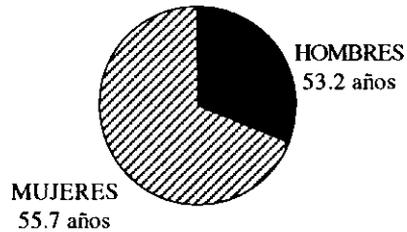
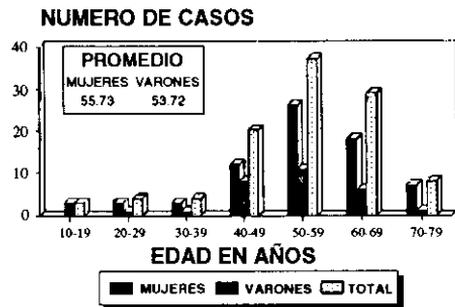


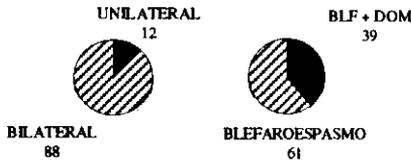
FIGURA 3

**DISTONIA CRANEAL:
EDAD DE COMIENZO**



diversos casos. La forma de comienzo fue unilateral en el 12% de los casos y bilateral en el resto (Fig. 4), sin embargo en todos los casos el cuadro fue en última instancia bilateral aunque no necesariamente simétrico, frecuentemente precedido por síntomas oculares.

FIGURA 4

BLEFAROESPASMO:
MANIFESTACIONES

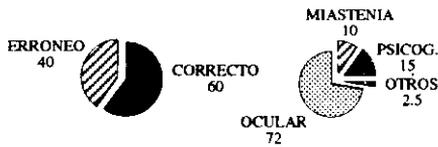
TOTAL= 100 CASOS

Siete pacientes hacían trucos sensoriales para bloquear el BE. El curso fue fluctuante en un paciente, hubo una remisión completa en tres mientras que en el resto fue estacionario.

Diagnóstico: sólo el 60% de los casos fue diagnosticado correctamente tanto como BE o BE + DOM. El 40% fue diagnosticado erróneamente como aumento del parpadeo (n=15), conjuntivitis (n=7), otros trastornos oftalmológicos (n=6), psicógeno (n=6), miastenia gravis (n=4), mientras que en 2 casos se diagnosticó, en uno enfermedad de Wilson, y en otro, aumento idiopático del parpadeo (Fig. 5).

FIGURA 5

DISTONIA CRANEAL



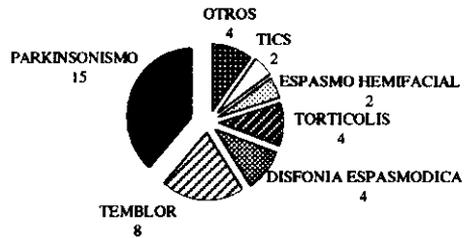
A: DIAGNOSTICO INICIAL B: DIAGNOSTICO INCORRECTO

TOTAL= 100 CASOS

Movimientos anormales asociados: En 39 pacientes coexistieron otros trastornos del movimiento. Los más frecuentes fue-

ron parkinsonismo (n=15), temblor esencial (n=8), distonía (n=8), espasmo hemifacial (n=2), tics (n=2) y otros (Fig. 6).

FIGURA 6

DISTONIA CRANEAL:
MOVIMIENTOS ANORMALES
ASOCIADOS

Tomografía computada: En 11 casos la tomografía computada mostró alguna anomalía, en 5 de los cuales comprometía los ganglios basales. En el resto de los casos fue normal.

Herencia: Ocho casos pertenecientes a 2 familias presentaron antecedentes familiares: en una había 2 pacientes afectados, y en la otra 6. Sin embargo, el modo de herencia no pudo ser determinado con certeza.

Patologías asociadas: La patología que más frecuentemente se asoció a este tipo de distonía fue la hipertensión arterial (n=18), el síndrome de Sjögren (n=6) y en 5 casos se detectó hiperprolactinemia.

Respuesta terapéutica: Los pacientes fueron tratados con múltiples drogas tanto en mono como en politerapia, incluyendo bromocriptina (n=2), sulpiride (n=1), reserpina (n=1), haloperidol (n=2),

tiapride (n=1), lorazepan (n=2), levodopa (n=2), litio (n=1), baclofen (n=1) y en forma aguda se les efectuó tests de apomorfina (n=23). Estos tratamientos produjeron resultados variables mientras que las respuestas más consistentes se lograron con aplicaciones locales de toxina botulínica (respuesta positiva en el 88% de los casos), lisuride (56%) y anticolinérgicos (35%).

Toxina botulínica: Se utilizó toxina botulínica tipo A liofilizada y congelada provista por la Fundación Smith-Kettlewell en un comienzo, y Laboratorios Allergan posteriormente. Se diluyó en solución fisiológica para obtener una concentración de 25 UI/ml. Inicialmente se aplicó 12.5 UI por ojo con la técnica descrita anteriormente⁴ para posteriormente y según la respuesta obtenida elevar la dosis hasta el doble en caso necesario. Los puntos de aplicación fueron extendidos a otros músculos faciales según se requiriera. La mejoría fue marcada en 88% de los casos y los efectos colaterales escasos y poco importantes, que consistieron en ptosis palpebral moderada y transitoria. La duración de la respuesta fue de aproximadamente 3 meses como un máximo de 5 meses.

En dos casos el beneficio de la toxina no fue advertido por los pacientes hasta que no se corrigió en forma quirúrgica los párpados redundantes cuyos efectos eran confundidos con los del BE.

Lisuride: Se utilizó en dosis bajas por vía oral en 23 casos con un 56% de mejoría; lamentablemente en muchos casos la respuesta fue transitoria.⁵ En un caso con pérdida de respuesta se administró lisuride en forma subcutánea por medio de una

bomba de infusión continua logrando buenos resultados durante 7 meses, utilizando bajas dosis.⁶ Posteriormente la paciente fue tratada exitosamente con toxina botulínica.

Anticolinérgicos: Se utilizó el trihexifenidilo en dosis de hasta 20 mg en 22 pacientes. Los resultados fueron positivos en 12 (54.5%) y negativos en 10 (45.5%).

DISCUSION

El BE es un cuadro crónico e incapacitante que puede llevar a la ceguera funcional por oclusión involuntaria y forzada del orbicularis oculi. Se ha reconocido varios tipos de BE; unos con contracciones breves y clónicas, otros más prolongadas y distónicas, otros las presentan con contracciones tónicas y sostenidas, y otros asociados a apraxia de la apertura palpebral.⁷ Se acepta que una disfunción de los ganglios basales o de la región mesencéfalo-diencefálica podría ser la causante de los síntomas.⁷ En nuestros casos, en un 39% se asoció a movimientos involuntarios semejantes en la cara y músculos masticatorios.

En la mayoría de los casos el BE se presentó en forma espontánea aunque en tres de ellos se produjo en forma refleja; en uno de ellos secundaria a la oclusión palpebral y en los otros dos, al estiramiento del orbicularis oculi.

Con alta frecuencia el cuadro fue inicialmente mal diagnosticado y tratado. En nuestro medio evidentemente un error frecuente fue interpretarlo como un cuadro psicógeno (6%), sin embargo en otros casos fue confundido con trastornos oculares que a veces pueden coexistir con el BE pero que no son su causa. Al igual

que en casi todas las series publicadas nuestros pacientes tenían una edad promedio superior a los 50 años y eran en su mayoría mujeres.^{8, 9, 10, 11} La mayor parte de los casos comenzó con aumento del parpadeo que luego se transformó progresivamente en BE y sólo una mínima proporción de ellos refirió un comienzo brusco. En un porcentaje menor, el cuadro fue asimétrico. Varios pacientes aprendieron que utilizando algunos trucos sensoriales podían bloquear el BE. Esto fue interpretado en consultas anteriores como confirmatorio del origen psiquiátrico del cuadro, sin embargo este es un hecho conocido y frecuente en muchos cuadros distónicos.

Muchos de los pacientes consultaron a oftalmólogos y sólo después a neurólogos. En los últimos años, con el mayor conocimiento del cuadro, los errores diagnósticos fueron mucho menores.

La mayoría de los pacientes presentó un cuadro que, si bien fluctuaba por momentos, exacerbándose generalmente con el stress, luz intensa, televisión o ruidos, y mejorando con la tranquilidad, era en general estable. Sólo tres pacientes tuvieron remisiones espontáneas y en un caso, la distonía fluctuó enormemente durante el año con períodos prolongados de remisión y exacerbación.

En 39 casos se detectaron otros movimientos anormales. En 15 pacientes, fueron moderados signos parkinsonianos, aunque ninguno recibía levodopa. Cabe señalarse que el BE puede ser la manifestación de un efecto colateral de la levodopa. En 8 pacientes coexistía un temblor esencial que suele verse asociado a otros tipos de distonía idiopática,^{12, 13} mientras que en otros 8 casos había otras manifestaciones

distónicas que sumadas a las craneales llegan a 39%. Nuestros hallazgos en este sentido contrastan con los de GRANDAS *et al.* quienes en su serie de pacientes hallaron distonía asociada en 78% de los casos.¹⁴

En 2 de nuestros casos el BE se asoció a tics, un hecho curioso ya que ambos cuadros suelen considerarse como diagnósticos diferenciales, pero raramente ocurren en forma concomitante.¹⁵ Sin embargo ELSTON *et al.* publicaron una familia en la que algunos miembros presentaban tics (guiños), otro parpadeo frecuente y otros BE concluyendo que el hecho sugería que estos signos podían interpretarse como manifestaciones de un mismo proceso fisiopatológico cuya expresión variaba según la edad de presentación. Los tics distónicos también aportan evidencia a esta interpretación.¹⁶

A pesar de haber interrogado exhaustivamente sobre la posibilidad de antecedentes hereditarios, sólo pudieron detectarse 2 familias afectadas. Sin embargo, existe la posibilidad de que se haya subdiagnosticado el BE en algunos, debido a: 1) remisión espontánea, que si bien es infrecuente, puede ocurrir; 2) mínima expresión del síntoma; 3) mala interpretación de signos distónicos semejantes pero no idénticos a los del paciente afectado; 4) falta de examen de los familiares.

En los casos familiares no fue posible determinar exactamente el modo de transmisión. Cabe destacar que en la literatura, los casos familiares son excepcionales.^{15, 17}

Si bien en un porcentaje menor de casos la TC fue anormal, sólo en 5 casos las lesiones se localizaban en los ganglios basales mientras que en un paciente se

asoció a hidrocefalia¹⁸ y en otro a un infarto del territorio de la arteria cerebral anterior.¹⁹

Estos dos casos ya fueron comunicados y especulamos que el BE pudo tener relación con las imágenes tomográficas. De todos modos esta mínima proporción de casos en general no justifica el uso de estudios neuro-radiológicos en estos pacientes, salvo en los casos que el examen neurológico demuestre otras alteraciones, ya que el diagnóstico clínico es en general sencillo para el observador advertido.

En 5 pacientes el BE estuvo asociado a Síndrome de Sjögren, tal como ha sido advertido por otros autores.⁹ También se ha registrado casos de BE y tortícolis espasmódica asociados a lupus eritematoso sistémico, analizándose la relación entre estas distonías y trastornos autoinmunes.²⁰ Curiosamente un paciente manifestó la mejoría marcada que experimentaba en el caudal de lágrimas en cada oportunidad que era infiltrado con toxina botulínica.

En 5 casos encontramos valores de prolactina aumentados. Sólo un paciente presentó un adenoma de hipófisis que justificaba esta alteración, mientras que en los otros cuatro, fue imposible detectar su causa. En uno de ellos los niveles de prolactina fluctuaron en el tiempo al igual que la severidad de su distonía, sin embargo no pudimos correlacionar el agravamiento de los síntomas con valores altos de prolactina.

Varios investigadores han pretendido descifrar el perfil farmacológico del Síndrome de Meige^{21, 22, 23, 24} pero los resultados han sido poco consistentes. Se acepta de todos modos que probablemente existe una preponderancia dopaminérgica y colinérgica en el estriado.

Dado que el bloqueo dopaminérgico por los neurolépticos, si bien mejora el cuadro, puede llevar a efectos colaterales distónicos u otros movimientos anormales indeseables,²⁵ por esa razón su uso no es aconsejable.

S. FAHN²⁶ enfatizó el uso de altas dosis de anticolinérgicos en el tratamiento de las distonías, especialmente generalizadas y remarcó la buena tolerancia en niños en los cuales las dosis fue aumentada en forma muy lenta. Posteriormente se generalizó su uso en distonías focales²⁷ y especialmente en el BE.²⁸

Si bien es la droga de elección en niños, los efectos colaterales sobre la memoria y otras funciones cognitivas en adultos y gerontes suelen ser marcados si se emplean dosis altas. En nuestra casuística resultó de utilidad en la mitad de los casos en los que fue empleada, pero en muchos de ellos fue necesario emplear dosis bajas debido a la presencia de efectos colaterales.

Dado que paradójicamente los tests agudos de apomorfina demostraron mejorar el BE,²⁴ comenzamos a utilizar agonistas dopaminérgicos desde hace una década. Los resultados con bromocriptina no fueron alentadores, pero el lisuride demostró tener una acción muy similar a la apomorfina.²⁹ Por esta razón durante algunos años efectuamos tests agudos con apomorfina para luego tratar a los pacientes con lisurid.²⁹ Los resultados fueron relativamente buenos especialmente si se considera que en ese momento no había mayores alternativas terapéuticas. Observamos que la mejoría era obtenida con dosis bajas del fármaco (1,2 mg) y que al aumentar la dosis el efecto revertía empeorando notoriamente la sintomatología. Especulamos en ese momento que tal vez la activación de

autoreceptores dopaminérgicos podía ser responsable de la mejoría y consideramos improbable que fuera por su efecto serotoninérgico.

Lamentablemente, en muchos casos, el efecto beneficioso no perduró en el tiempo.⁴ En un paciente que presentó pérdida de eficacia sustituimos exitosamente el tratamiento con lisuride oral por infusiones continuas subcutáneas del fármaco administrado con una bomba de infusión portátil.⁵

Con la introducción de la toxina botulínica para la corrección del estrabismo por A. SCOTT,³⁰ el uso fue extendido a otros problemas caracteriza-

dos por contracciones musculares anormales tales como el BE, espasmo hemifacial y tortícolis espasmódica.

La experiencia mundial con esta droga es ya amplia. Nosotros comunicamos nuestra experiencia preliminar en 1990 y 1991^{4,31} y desde entonces hemos infiltrado más de 200 pacientes con movimientos anormales con muy buena tolerancia y pocos efectos colaterales. Actualmente la consideramos el fármaco de elección en el tratamiento del BE y sólo estimamos la posibilidad de otro tratamiento en caso que el paciente sea refractario a la toxina botulínica.

R É S U M É

Le blépharospasme est une dystonie focale qui touche l'orbicularis oculi, et dans les cas sévères peut produire une cécité fonctionnelle. Nous avons évalué les caractéristiques cliniques et les profils neuropharmacologiques de 100 cas consécutifs, étudiés il y a 9 ans à l'Hôpital Universitaire de Buenos Aires, en Argentine. La population a été composée par 69 femmes et 39 hommes dont leurs âges varient entre 19 et 79 ans. Le 61% des sujets présentaient un blépharospasme isolé. Chez les autres malades il était associé à une dystonie oromandibulaire. La plupart des cas ont commencé dans la cinquième décennie, le 12% des cas ont eu un début unilatéral, par contre tous les autres ont évolué de manière bilatérale. Seulement le 60% des cas avaient été diagnostiqués préalablement de façon correcte, pendant que l'autre 40% a été diagnostiqué quelques années après. Le traitement le plus effectif a été l'application, à faible dose, de toxine botulinique, du lisuride et du trihexiphénidile, ils ont bénéficié, respectivement, à 88%, 56% et 54,5% des patients traités. Nos résultats suggèrent qu'après d'avoir fait un correct diagnostic, on peut contrôler la maladie avec succès. La toxine botulinique doit être appliquée par des neurologues ayant une expérience en mouvements anormaux.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Blepharoespasmus ist eine fokale Dysthonie, die die orbicularis orbi einbezieht, und sogar die funktionelle Blindheit verursachen kann. 100 Fälle wurden in den letzten 9 Jahren im Universitäts-krankenhaus von Buenos Aires behandelt. Die Evolution der Krankheit wird dargestellt sowie die erfolgreichen Methoden der Behandlung (vorwiegend die Infiltration von botulinischen Toxine), die immer von experimentierten Neurologen gemacht werden soll.

BIBLIOGRAFIA

1. MARSDEN, C. D. (1976): "The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis or axial dystonia)", *Adv. Neurol.* 14: 259-76. — 2. BERARDELLI, A., ROTHWELL, J. C., DAY, B. L. & MARSDEN, C. D. (1985): "Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia", *Brain*, 108: 593. — 3. JANKOVIC, J., HAVINS, W. R., & WILKINS, R. (1982): "Blinking and blepharospasm: mechanism, diagnosis and treatment", *JAMA*, 248: 3160-64. — 4. PIKIELNY, R., MICHELI, F. E., FERNANDEZ PARDAL, M. M. *et al.* (1990): "Tratamiento del blefaroespasmó con toxina botulínica", *Medicina (Bs. As.)*, 50: 129-34. — 5. MICHELI, F. & FERNANDEZ PARDAL, M. M. (1986): "Responses to lisuride in Meige's disease and chorea", *Neurology*, 36:445. — 6. MICHELI, F., FERNANDEZ PARDAL, M. M., GATTO, E. M. & PARADISO, G. (1988): "Continuous dopaminergic stimulation in cranial dystonia", *Clin. Neuropharmacol.* 11:241-49. — 7. TOLOSA, E., & MARTI, M. J. (1988): "Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Meige's syndrome): clinical aspects", *Adv. Neurol.* 49:73-84. — 8. MARSDEN, C. D. (1976): "Blepharospasm-omandibular dystonia syndrome (Brueghe's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39: 1204-09. — 9. JANKOVIC, J. & FORD, J. (1983): "Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia; clinical and pharmacological findings in 100 patients", *Ann. Neurol.* 13:402-11. — 10. TOLOSA, E., KULISEVSKY, J., & FAHN, S. (1988): "Meige syndrome; primary and secondary forms". En *Dystonia 2*, Fahh, S., Marsden, C. D. Calne y, D.; vol. 50:509-15. Raven Press. — 11. JANKOVIC, J. & ORMAN, J. (1984): "Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients", *Ann. Ophthalmol.* 16:371-76. — 12. JEDYNAK, C. P., BONNET, A. M. & AGID, Y. (1991): "Tremor and idiopathic dystonia", *Mov. Disord.* 6:230-36. — 13. ROSENBAUM, F. & JANKOVIC, K. (1987): "Focal task specific tremor and dystonia. Categorization of occupational movement disorders", *Neurology*, 37 (Supl 1): 274. — 14. GRANDAS, F., ELSTON, J., QUINN, N. & MARSDEN, C. D. (1988): "Blepharospasm: a review of 264 patients", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 51:767-72. — 15. ELSTON, J. S., GRANJE, F. C. & LEES, A. J. (1989): "The relationship between eyewinking tics, frequent eye-blinking and blepharospasm", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 52: 477-80. — 16. JANKOVIC, J. & STONE, L. (1991): "Dystonics in patients with Tourette's Syndrome", *Mov. Disord.* 6:248-52. — 17. COMELLO, C. L. & KLAUANS, H. L. (1988): "Meige's syndrome", *Neurology*, 38 (suppl 1):315 (Abst.). — 18. GATTO, E. M., MICHELI, F. & FERNANDEZ PARDAL, M. M. (1990): "Blepharoclonus and Parkinsonism associated with aqueductal stenosis", *Mov. Disorders*, 5:310-313. — 19. MICHELI, F., FERNANDEZ PARDAL, M. M., GATTO, E. M. *et al.* (1992): "Asymmetrical blepharospasm associated with a right anterior cerebral infarct", *Cerebrovasc. Dis.*, 2:308-310. — 20. RAJAGOPALAN, N., HUMPHREY, P. R. & BUCKNALL, R. C. (1989): "Torticollis and blepharospasm in systemic lupus erythematosus", *Mov. Disord.* 4:345-48. — 21. RANSMAYR, G., KLEEDORFER, B., DIERCKT, R. A. *et al.* (1988): "Pharmacological study in Meige's syndrome with predominant blepharospasm", *Clin. Neuropharmacol.* 11:68-70. — 22. MARSDEN, C. D., LANG, A. & SHEENY, M. P. (1983): "Pharmacology of cranial dystonia", *Neurology*, 33:1100-1102. — 23. STAHL, S. M., YESAVAGE, J. A. & BERGER, P. A. (1982): "Pharmacological characteristics of Meige Dystonia: differentiation from tardive dyskinesia", *J. Clin. Psychiatry*, 43:445-46. — 24. TOLOSA, E. S. & CHAI-WAN, LAI (1979): "Meige's disease: striatal dopaminergic preponderance", *Neurology*, 29:1126-30. — 25. MICHELI, F. (1988): "An update on neuroleptic-induced movement disorders", En: *Progress in Clinical Neurosciences*, 2:235-52. Sinha, K. K. Chandra, P. (Editors) Neurological Society of India. — 26. FAHN S. (1983): "High dosage anticholinergic therapy in dystonia", *Neurology*, 33:1255-61. — 27. LANG, A. E., SHEENY, M. P. & MARSDEN, C. D. (1983): "Acute anticholinergic action in focal dystonia", *Adv. Neurol.* 37:193-200. — 28. NUTT, J. G., HAMMERSTAD, J. P., CARTER, J. H. & DEGARMO, P. (1983): "Meige syndrome treatment with trihexiphenidyl", *Adv. Neurol.* 37:201-205. — 29. MICHELI, F., FERNANDEZ PARDAL, M. M. & LEIGUARDA, R. C. (1982): "Beneficial effects of lisuride in Meige disease", *Neurology*, 32:432-34. — 30. SCOTT, A. B., KENNEDY, R. A. & STUBBS, H. A. (1985): "Botulinum A Toxin injection as a treatment for blepharospasm", *Arch. Ophthalmol.* 103:347. — 31. PIKIELNY, R., MICHELI, F., FERNANDEZ PARDAL, M. M. *et al.* (1991): "Tratamiento del blefaroespasmó con toxina botulínica". Presentado en el VIII Congreso Panamericano de Neurología, Montevideo.