

Actualización en distonías perioculares (Parte I)

Periocular dystonias update (I)

MA. Arcediano, T. Alonso, O. Balaguer, J. García-Arumí

Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Miguel A. Arcediano Sánchez

E-mail: marcediano@vhebron.net

Resumen

Las distonías son un grupo de enfermedades que se engloban dentro de los trastornos hiperkinéticos del movimiento en los cuales existe un balance anormal entre la musculatura agonista y antagonista de un área determinada. En la región periocular los grupos musculares afectados son el músculo orbicular, el corrugador y el procerus o piramidal.

Las causas de las distonías pueden ser múltiples, pero todas presentan en común la existencia de una alteración dinámica de múltiples redes neuronales con afectación de los ganglios basales y también de amplias áreas corticales y subcorticales. Como consecuencia última existe una alteración de la actividad inhibitoria sobre el reflejo del párpado, en el cual parece que existe una predisposición genética y en el caso periocular, la existencia de una patología del segmento anterior podría actuar como desencadenante.

La distonía más frecuente a nivel periocular es el blefarospasmo esencial benigno (BEB). En todas ellas, el diagnóstico es fundamentalmente clínico y la evaluación de la severidad de las mismas es una parte esencial en el manejo de estos pacientes. La necesidad de pruebas de imagen estará siempre indicada en aquellos casos con presentaciones atípicas.

Palabras clave: Distonía periocular. Blefarospasmo. Apraxia apertura palpebral. Espasmo hemifacial. Síndrome de Meige. Toxina botulínica.

Resum

Les distonies són un grup de malalties que s'engloben dins dels trastorns hiperkinètics del moviment en els quals existent un balanç anormal entre la musculatura agonista i antagonista d'una àrea determinada. A la regió periocular els grups musculars afectats són el múscul orbicular, el corrugador i el procerus o piramidal.

Les causes de les distonies poden ser múltiples, però totes presenten en comú l'existència d'una alteració dinàmica de múltiples xarxes neuronals amb afectació dels ganglis basals i també d'àmplies àrees corticals i subcorticals. Com a conseqüència última hi ha una alteració de l'activitat inhibitoria sobre el reflex de la parpella, en el qual sembla que hi ha una predisposició genètica i en el cas periocular, l'existència d'una patologia del segment anterior podria actuar com a desencadenant.

La distonia més freqüent a nivell periocular és el blefarospasme essencial benigne (BEB). En totes elles, el diagnòstic és fonamentalment clínic i l'avaluació de la severitat de les mateixes és una part essencial en el maneig d'aquests pacients. La necessitat de proves d'imatge estarà sempre indicada en aquells casos amb presentacions atípiques.

Paraules clau: Distonia periocular. Blefarospasme. Apràxia obertura palpebral. Espasme hemifacial. Síndrome de Meige. Toxina botulínica.

Abstract

Dystonia are defined as a group of neurological diseases which belong to hyperkinetic movement disorders in which an imbalance among the agonist and antagonist muscles of an area exist. In the case of the periocular region, the affected muscles are the orbicular, the corrugator and the procerus.

The etiology of dystonia is multiple but in all cases a dynamic dysfunction in neuronal network in the basal ganglia as well as diffuse cortical and subcortical areas is found. As a final consequence, there is a disturbance in the inhibitory activity on the blink reflex in which it seems to be a genetic predisposition and specifically in the periocular dystonia, the presence of anterior segment pathology could act as a trigger.

The most common periocular dystonia is the benign essential blepharospasm. However, in all of them the diagnosis is mainly clinical and the evaluation of the severity of symptoms is an essential part in the management of these patients. The need of imaging will be always indicated in those cases with atypical presentations.

Key words: Periocular dystonia. Blepharospasm. Apraxia of lid opening. Hemifacial spasm. Meige syndrome. Botulinum toxin.

Introducción

Las distonías son trastornos *hipercinéticos* del movimiento en los cuales existe un balance anormal entre los músculos agonistas y antagonistas de una región determinada y que presentan un carácter involuntario. El movimiento anómalo se corresponde con contracciones musculares continuadas o intermitentes que dan lugar a posturas o movimientos anómalos, típicamente estereotipados, en torsión o a veces, con temblor. Pueden iniciarse o aumentar su magnitud tras la contracción voluntaria, pudiendo asociar la activación de la musculatura adyacente de la zona afecta¹.

Se caracterizan por una gran *variabilidad* en sus manifestaciones clínicas la cual estará condicionada por el tipo de evolución que tenga la distonía, el momento en el que se realice el diagnóstico de la enfermedad y la presencia de otros fenómenos asociados en la musculatura implicada, que obedecen en algunos casos a patología neurológica causante de la enfermedad.

A grandes rasgos, el diagnóstico de este grupo de patologías es *clínico* y está basado en la historia clínica y la exploración física. Si tenemos en cuenta la variabilidad en su forma de presentación, así como la existencia de patologías neurológicas que simulan distonías, el diagnóstico puede ser, en ocasiones, potencialmente difícil.

Desde el punto de vista etiológico, puede haber causas hereditarias o adquiridas, aunque muchos casos son idiopáticos. Es por ello que pueden afectar a todos los grupos de edad, desde la infancia hasta adultos mayores.

Dentro de la región *periocular*, tenemos 4 distonías principales a tener en cuenta: el blefarospasmo esencial benigno (BEB), la apraxia de apertura palpebral, el síndrome de Meige y el espasmo hemifacial. Los tres primeros casos podemos decir que son "auténticas" distonías puesto que responden a una disfunción con origen en el sistema nervioso central (ganglios basales principalmente). En cambio, el espasmo hemifacial tiene una etiología específica, ya que es debido a una compresión vascular a nivel de la raíz del nervio facial. Todas ellas tienen como común denominador responder en mayor o menor medida al tratamiento con inyecciones intramusculares de toxina botulínica en la musculatura afecta, en este caso los protractores del ojo: orbicular, procerus, corrugador y depresor superciliar. Aunque la regeneración aberrante tras la parálisis facial presenta rasgos de hiperactividad de la musculatura periocular, el patrón de movimiento difiere de las distonías

comentadas, razón por la cual no consideramos incluirla dentro de las distonías perioculares.

El objetivo de esta revisión es repasar a grandes rasgos las características clínicas de las principales distonías perioculares, así como actualizar la investigación médica reciente en el campo de la fisiopatología, clasificación actual de las distonías, escalas de severidad y pruebas diagnósticas.

Epidemiología

La edad de aparición de la distonía tiene una importancia capital en el diagnóstico del tipo de distonía y en el pronóstico de las mismas. Diversos estudios han mostrado una distribución caudalo-cefálica respecto a la edad de inicio de estas, siendo la del calambre del escritor a los 38 años, la distonía cervical a los 41 años y la disfonía espasmódica a los 43 años². En el caso de las distonías perioculares también se sigue esta regla, siendo el síndrome de Meige el más precoz con una edad de inicio de 55 años, el BEB comprendería desde la quinta a la séptima década de la vida, la apraxia de apertura palpebral a la sexta década y el espasmo hemifacial entre los 60 y 70 años. En cuanto a la distribución por sexos existe una clara predominancia entre las mujeres³.

A nivel de prevalencias, el BEB tiene un ratio de 3-13 por 100.000 habitantes, la apraxia de apertura palpebral es de 5,9 por 100.000, el espasmo hemifacial entre 9,8-11 por 100.000. Dentro de las distonías focales, la más prevalente sería la distonía cervical seguida por el blefarospasmo, aunque no todos los estudios están de acuerdo^{3,4}. A continuación exponemos en un gráfico los datos demográficos de la serie de pacientes con distonía atendidos en nuestra unidad en el año 2019 (Figura 1).

Anatomía y fisiología

El BEB es una distonía que afecta al músculo orbicular del párpado, al corrugador y al procerus, todos ellos protractores del párpado. Histológicamente todos ellos son musculatura estriada y en el caso del músculo orbicular podemos dividirlo en tres porciones: una orbitaria y preseptal de contracción voluntaria y una pretarsal que actúa sin control voluntario (Figura 2).

La función del músculo orbicular pretarsal es la que tiene una mayor importancia. Así, en el caso de tener que efectuar una cirugía de miectomía del músculo de orbicular, hay que intentar resear

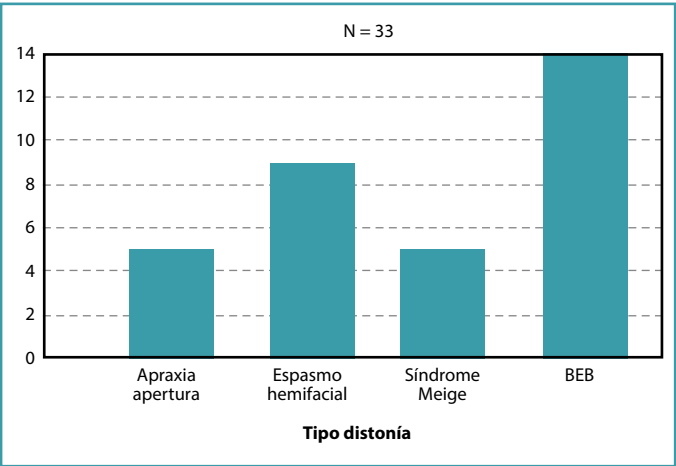


Figura 1. Distonías periorculares visitadas en el servicio de Oftalmología del Hospital Vall d’Hebron 2019.

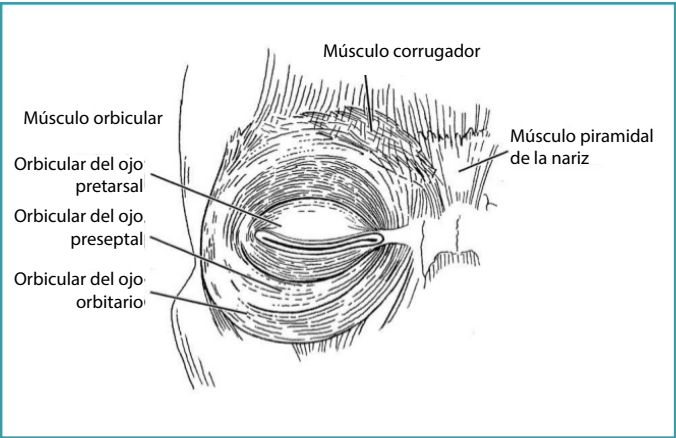


Figura 2. Anatomía de los músculos protractores oculares.

la mayor cantidad de músculo pretarsal si queremos que sea exitosa; por otro lado, en el caso de la apraxia de apertura palpebral es esta porción la que tendremos que bloquear selectivamente con toxina botulínica si queremos mejorar la sintomatología del paciente.

Esta musculatura está implicada en el mecanismo del parpadeo, el cual es el resultado de la actividad antagonista del músculo elevador del párpado superior y del músculo orbicular. En el curso del parpadeo el músculo elevador se relaja, seguida por una contracción del orbicular, causando un rápido descenso del párpado; tan pronto como la actividad del músculo orbicular cede, el músculo elevador reanuda su actividad tónica.

Etiología

Las distonías pueden ser primarias o bien secundarias, siendo éstas mucho menos frecuentes que las primeras. La importancia de estas últimas radica en que nos pueden ayudar a localizar la lesión a nivel anatómico. En la Tabla 1 se exponen causas de blefarospasmo secundario a tener siempre en cuenta.

En el caso del blefarospasmo primario, aunque se trata de un trastorno esporádico, hasta en un 27% de los casos los pacientes tienen un familiar con distonía⁵. Se ha observado un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable en un 20% en algunas familias. Sin embargo, a diferencia de otras distonías, todavía no se ha encontrado una genética específica para el blefarospasmo, aunque recientemente mutaciones en el GNAL (*guanine nucleotide-binding protein G, subunidad alfa*) se han descrito en algunas distonías craneales y cervicales⁶.

Por otro lado, factores ambientales han sido estudiados. El más claro ha sido la asociación de las distonías y el blefarospasmo con las enfermedades del segmento anterior, principalmente con el ojo seco⁷. Así en un estudio japonés un 8,1% de los pacientes con blefarospasmo presentaban sequedad ocular⁸. El consumo de tabaco y el café han sido estudiados con resultados no concluyentes; en el caso del tabaco parece que hay una asociación directa mientras que el café parece tener un factor protector.

Daño cerebral neonatal	
Cerebrovascular	Isquemia, hemorragia, MAV o aneurisma
Daño cerebral	TCE, cirugía craneal, daño eléctrico
Neurodegenerativa	Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Wilson
Patología ocular	Patología segmento anterior (ojo seco), debilidad palpebral (parálisis facial, miastenia gravis)
Fármacos	Antiepilépticos, bloqueantes canales de calcio, agonistas dopaminérgicos, levodopa, neurolepticos/antieméticos
Infecciones	Encefalitis, infección HIV, sífilis, TBC, encefalitis vírica, panencefalitis esclerosante subaguda
Neoplasia	Tumor cerebral, encefalitis paraneoplásica
Tóxicos	Metanol, disulfiram, cobalto, manganeso, ácido 3 nitropropiónico, disulfuro de carbono
Psicógena	

MAV: malformación arteriovenosa; TCE: traumatismo craneoencefálico; HIV: virus inmunodeficiencia humana; TBC: tuberculosis.

Tabla 1. Causas de blefarospasmo secundario.

Fisiopatología

El reflejo del parpadeo, que puede cuantificarse mediante electromiografía (EMG), consiste en una onda inicial o precoz (R1) ipsilateral al estímulo, que precede al parpadeo, y que tiene su origen en la estimulación del área supraorbitaria, y una segunda onda tardía (R2), que coincide con el parpadeo y es bilateral (Figura 3). Este circuito tiene como brazo aferente el nervio trigémino, a través de la rama supraorbitaria (piel por encima de la frente) y nervios ciliares largos (córnea y conjuntiva), y como brazo eferente el nervio facial, que genera la onda R2 mediante una polisínapsis

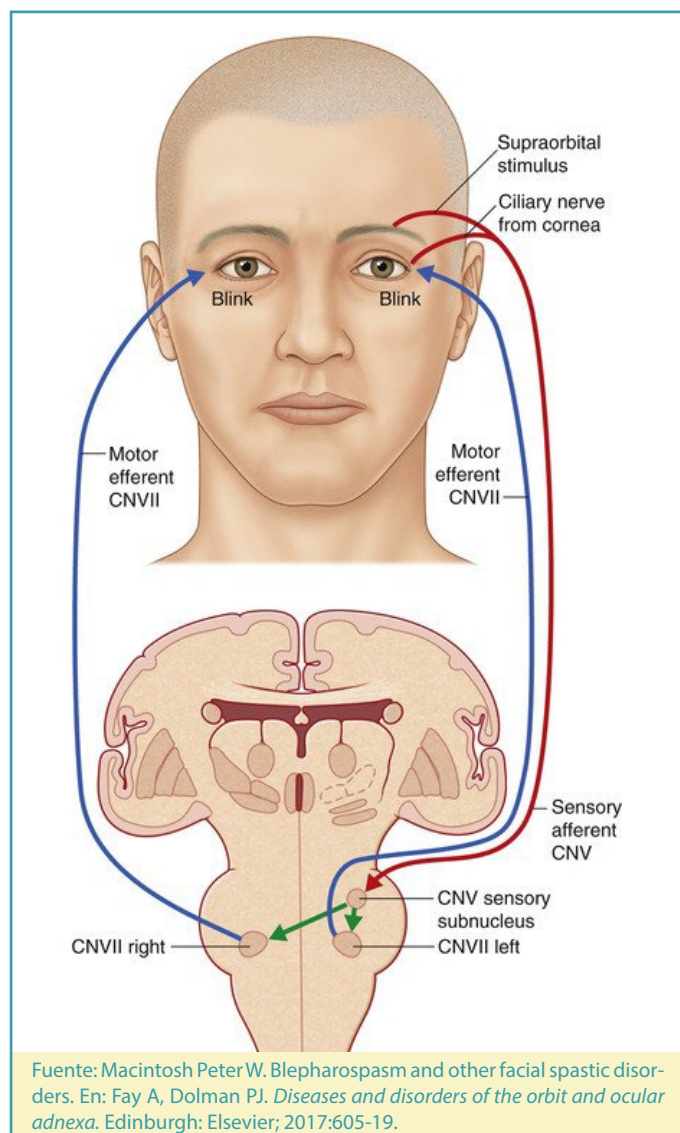


Figura 3. Fisiología del reflejo del parpadeo.

entre el núcleo del trigémino a los núcleos de los nervios faciales ipsilateral y contralateral, a través de la formación reticular del tronco del encéfalo. Todo este arco neuronal está modulado a través de las múltiples redes neuronales provenientes del córtex, ganglios basales y tálamo. En los pacientes con blefarospasmo se ha observado un aumento de la amplitud y la latencia de las ondas R1 y R2, principalmente de esta última cuyo control está desinhibido⁹.

Actualmente la distonía se considera un trastorno *dinámico* como resultado de una función neuronal anormal ante la falta de una lesión neuropatológica evidente. A nivel neuroanatómico, parece que el control del cierre palpebral se origina en el córtex motor primario y en el área del cíngulo. Estudios de neuroimagen recientes mediante resonancia magnética (RM) funcional y tomografía de emisión de positrones (PET) parecen confirmar que estamos ante un *trastorno dinámico de múltiples redes neuronales* en diversas regiones cerebrales a nivel cortical (córtex motor y áreas suplementarias) y subcortical (ganglios basales, cerebelo y médula espinal) en el cual otras estructuras están implicadas, concretamente los circuitos ganglios basales-tálamo-córtex-cerebelo-tálamo-córtex o córtex-estriado-pálido-tálamo^{10,11}. En el caso del blefarospasmo y otras distonías focales los arcos neuronales del reflejo del parpadeo están dentro de la normalidad según los estudios neurofisiológicos, pero un *déficit en el control* del mismo explicaría el desencadenamiento de la distonía.

Una alteración a nivel del sistema de los neurotransmisores dopaminérgicos se ha postulado desde los inicios como uno de los substratos de las distonías. Así, Schicatanó *et al.*¹² describieron en 1997 un modelo para explicar el blefarospasmo esencial en humanos basado en dos factores; un primero, la *disminución de receptores de dopamina* a nivel del núcleo estriado, que provocaría una *mayor permisividad* de los estímulos a nivel del circuito del parpadeo; y un segundo factor que sería la presencia de un estímulo externo a nivel periocular como desencadenante (ojo seco, patología ocular). La edad tendría un papel importante dado que con el envejecimiento se produce una disminución de los niveles de dopamina a nivel de la sustancia negra, lo que favorecería la hiperexcitabilidad del circuito del parpadeo. Esta teoría queda reforzada por la frecuencia de distonías secundarias en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Los estudios electrofisiológicos y de imagen funcional han aportado a la teoría de Schicatanó la existencia de una *alteración de*

la *plasticidad* en las redes neuronales, principalmente a nivel del córtex sensorial en forma de hiperexcitabilidad, que llevaría a una *inadecuada integración sensoriomotora*, con incapacidad de dar una respuesta normal ante los estímulos provenientes del área periorcular^{13,14}. A ello contribuirían: a) retraso en la propagación del estímulo en el circuito tronco encéfalo-tálamo VPN-córtex motor-estriado-substancia negra reticular-tronco del encefalo – loop largo- y b) alteración de los estímulos de entrada y salida a nivel de la substancia negra reticular y el núcleo pálido interno hacia el colículo superior (Figura 4) dando como resultado una *disminución de los mecanismos inhibitorios provenientes de los ganglios basales*.

Se han descrito una *disminución de la conectividad* neuronal dentro de la red sensoriomotora (que incluye el córtex sensoriomotor primario, el área motora suplementaria, córtex premotor y córtex parietal) cuyas funciones son el procesamiento sensorial, así como la planificación y ejecución motoras posterior. Una disminución de las conexiones neuronales a nivel de la región frontal (*gyrus* frontal medio e inferior y córtex prefrontal) y un aumento a nivel de la red de prominencia o “*salience network*” (*gyrus* frontal superior) implicada en la detección y filtrado de estímulos han sido también observados¹⁵.

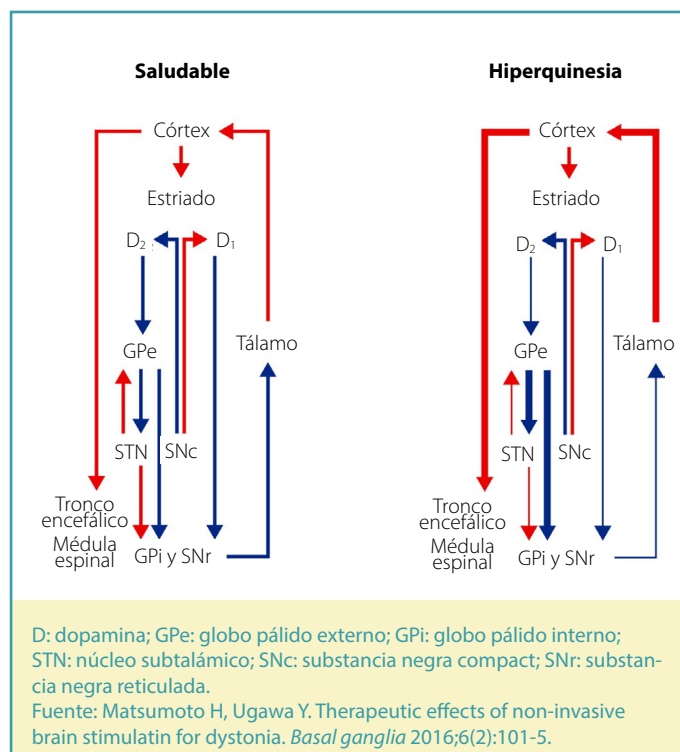


Figura 4. Circuitos neuronales implicados en el control del parpadeo.

Clasificación

La clasificación de las distonías ha ido evolucionando. Clásicamente se han distinguido como primaria (distonía pura sin una base etiológica subyacente) o secundaria (con una causa identificable). La nueva clasificación del 2013 estableció dos ejes a la hora de etiquetar a las distonías¹. Un primer eje que se focaliza en las *características clínicas* de la distonía y así distingue la edad de inicio (desde la infancia a adulto tardía >40 años), distribución (en focal, segmentaria, multifocal, generalizada o hemidistonia), el patrón temporal (persistente, asociada a una acción, diurna o paroxística) y otras asociaciones (aislada, a otros trastornos del movimiento u otros déficits neurológicos o sistémicos). El segundo eje se refiere a la *etiología* de la distonía y deja de lado la distinción entre primaria y secundaria y distingue entre distonía asociada a anomalías estructurales, distonía hereditaria, adquirida o idiopática (Tabla 2).

Desde el punto de vista oftalmológico, *siempre que estemos ante una distonía periorcular en la cual se objetiven alteraciones de la motilidad ocular, anomalías oculares o cambios a nivel retiniano hablaremos de una distonía combinada y no aislada*. También se considerarán distonías combinadas aquellas con clínica de debilidad muscular, ataxia o espasticidad.

Por último, debemos tener en cuenta cuándo nos encontramos con una distonía con características atípicas:

- Distonía focal o segmentaria en infancia o adolescencia.
- Distonía focal en extremidad inferior en un adulto.
- Distonía generalizada en un adulto.
- Distonía que no se modifica con actividad, postura o acción voluntaria.

Clínica

Las distonías se caracterizan por la presencia de contracciones musculares sostenidas e involuntarias que originan en movimientos repetitivos o de torsión o posturas anómalas a los cuales se les pueden sobreponer espasmos musculares. En el caso de las distonías periorculares, podemos diferenciar dos grupos de sintomatología: la motora y la no motora.

Sintomatología motora

Su presencia es la que da entidad a este grupo de enfermedades y se refiere a la presencia de espasmos del músculo orbicular y del

Eje I. Características clínicas
Características clínicas de la distonía
Edad de inicio
– Infancia (nacimiento a 2 años)
– Infancia (3-12 años)
– Adolescencia (13-20 años)
– Adulto joven (21-40 años)
– Adulto (>40 años)
Distribución corporal
– Focal
– Segmentaria
– Multifocal
– Generalizada (con o sin afectación de las piernas)
– Hemidistonia
Patrón temporal
– Curso de la enfermedad
– Estática
– Progresiva
– Variabilidad
– Persistencia
– Acción específica
– Diurna
– Paroxística
Características asociadas
Aislada o combinada con otros trastornos del movimiento
Presencia de otras manifestaciones neurológicas o sistémicas
Eje II. Etiología
Patología del sistema nervioso central
– Evidencia de degeneración
– Evidencia de lesión estructural
– No evidencia de lesión degenerativa o estructural
Hereditaria o adquirida
– Hereditaria (dominante, recesiva, ligada al X, mitocondrial)
– Adquirida (daño cerebral perinatal, infección, fármacos, tóxicos, vascular, neoplásica, daño cerebral, psicógena)
– Idiopática (esporádica, familiar)

Tabla 2. Clasificación de las distonías (consenso 2013).

resto de musculatura protractora del ojo, en concreto los músculos corrugador y procerus (distonía focal). En el caso del espasmo hemifacial estaría implicada la musculatura frontal y de la hemicara inferior, principalmente el músculo zigomático mayor, y en el caso del síndrome de Meige, además de la afectación de ambas hemicaras, pueden observarse contracciones del músculo platisma

Disminuyen distonía	Aumentan distonía
Sueño	Luz brillante
Relajación	Patología del segmento anterior
Tareas con concentración	Estrés
"Sensory tricks"	Contracción muscular voluntaria

Tabla 3. Factores moduladores de las distonías.

del cuello (distonía segmentaria). Cabe destacar la capacidad de *extensión* de la distonía a otras partes adyacentes, concretamente a hemicara inferior, musculatura del cuello y miembros superiores (asociada a temblor), principalmente en los primeros cinco años de aparición de la distonía¹⁶.

Los espasmos del músculo orbicular tienen un carácter involuntario, estereotipado y pueden ser breves o prolongados (>3 segundos). El inicio de los síntomas suele ser inicialmente unilateral para rápidamente pasar a afectar ambos lados. Diversos factores pueden influir en la modulación del espasmo como el sueño, estrés, la luz brillante o la contracción muscular prolongada (Tabla 3). En el caso del espasmo hemifacial, los espasmos no se alteran con el sueño dado que la fisiopatología es diferente al del resto de distonías.

El aumento de la frecuencia de parpadeo es el otro gran signo clínico que podemos observar en estos pacientes y precede siempre a la aparición de los espasmos musculares. Su presencia debe hacernos sospechar el inicio de una distonía periocular.

La presencia de maniobras inhibitorias ("*sensory tricks*") se ha asociado a un aumento de la severidad de la distonía¹⁷. Consiste en desencadenar una estimulación motora o sensorial por parte de los pacientes con la finalidad de reducir transitoriamente la distonía (55-72% en el caso del BEB y un 38,5% en el caso del EHF). Se creen que actúan reduciendo la actividad cortical y por tanto, modulando la respuesta motora¹⁸. Se han descrito ante tareas tales como tocar áreas de la cara (sobre todo ceja lateral, frente y párpado superior), soplar, bostezar, toser, cantar, ajustar las gafas o abrir y cerrar los ojos repetidamente. Parece que su aparición no está influenciada por las dosis de toxina empleadas. Hay que preguntar por su presencia a los pacientes.

Como signos clínicos específicos, caben destacar dos: el *signo de Charcot* (Figura 5) que se observa en casos crónicos de BEB



Figura 5. BEB. Signo de Charcot.

y consiste en la presencia de espasmo con depresión de la cola de la ceja por debajo del reborde orbitario superior y el signo de *Babinski invertido* (Figura 6) propio del EHF que es la elevación de la ceja al mismo tiempo que el paciente cierra el ojo (contracción sincrónica de la musculatura frontal y orbicular).

La apraxia de apertura palpebral tiene una entidad clínica propia y puede asociarse a la presencia del BEB, aunque no es exclusiva, pudiendo observarse en la enfermedad de Parkinson o en la parálisis supranuclear progresiva¹⁹. Se debe sospechar en el caso de una mala respuesta a la toxina botulínica. Consiste en la imposibilidad de poder abrir voluntariamente los ojos, el paciente "lucha" hasta que finalmente lo consigue. Clínicamente, a diferencia del BEB, si miramos atentamente los párpados, no apreciamos espasmos aparentes de la musculatura periorcaria y las contracciones no son tan potentes. Ello hace que tengan la ceja en una posición más alta (Figura 7). Se debe a la contracción involuntaria de la porción pretarsal del músculo orbicular que antagoniza con el elevador del párpado.

El espasmo hemifacial plantea la duda con una parálisis facial sobre todo cuando el paciente no lo presenta en el momento que lo estamos explorando. El grado de paresia es variable y es secundario al grado de compresión del nervio facial. A grandes rasgos, los espasmos no son tan potentes como en el blefarospasmo y dado su carácter más intermitente; ello posibilita en nuestra experiencia que los pacientes sean tratados con menos dosis y frecuencia de toxina botulínica.

El síndrome de Meige puede debutar como un blefarospasmo unilateral que después se hace bilateral o bien una distonía oromandibular, en ambos casos con extensión posterior a toda



Figura 6. EHF. Signo de Babinski invertido.

la musculatura facial (temporal, masetero), cuello (plastismo), musculatura respiratoria o de miembros superiores (Figura 8). La etiología del síndrome de Meige es análoga a la descrita en la tabla previa para las distonías periorcarias, destacando los fármacos neurolépticos pero también otros trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson, atrofia olivopontocerebelosa o enfermedad de los cuerpos de Levy²⁰.

La práctica diaria nos ha enseñado que es aconsejable estar un mínimo tiempo con estos pacientes en la consulta a fin de dar

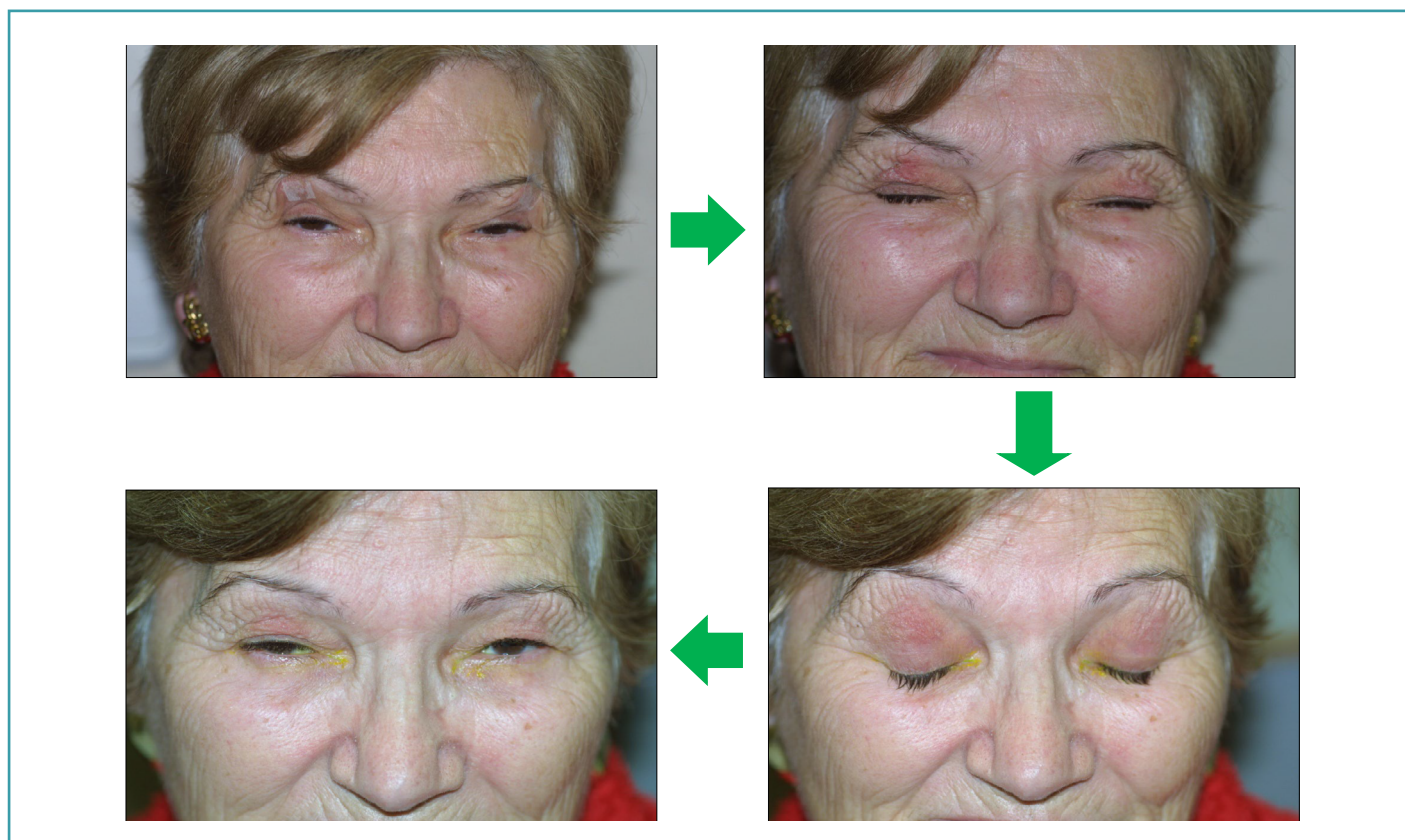


Figura 7. Apraxia de apertura palpebral.

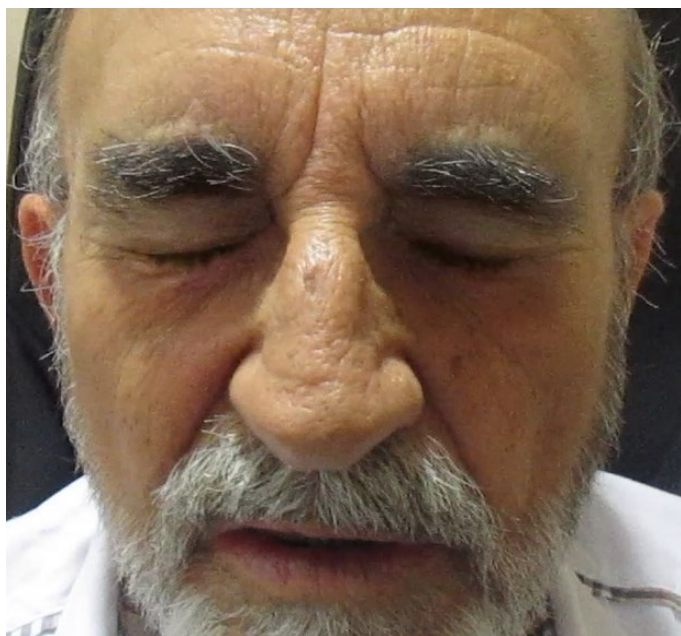


Figura 8. Síndrome de Meigs.

tiempo a manifestarse la distonía y la intensidad de la misma mientras lo exploramos o preparamos las inyecciones de toxina botulínica. También hemos observado que inyectamos menos cantidad de toxina cuando los pacientes vienen del periodo vacacional.

Sintomatología no motora

La afectación sensitiva tiene también una gran importancia, presente en un 22-57% de los pacientes. Estos síntomas pueden preceder meses o años la aparición de los espasmos musculares o son resistentes a los tratamientos locales.

La manifestación más frecuente es en forma de clínica irritativa (escozor, sensación de cuerpo extraño). No parece que la prevalencia de patología del segmento anterior sea mayor que en la población general²¹; su importancia radica en ser un factor desencadenante de la distonía en un paciente predispuesto. La presencia de ojo seco se ha observado en un 8-10% de los casos,

secundario a una alteración de la dinámica palpebral –parpadeo no eficiente- y de la composición de la capa lagrimal.

La fotofobia es el síntoma sensitivo más frecuente, presente en un 80-90% de los casos y es debido a una hipersensibilidad a la luz mayor que en la población general²²; se cree que es debida a una hiperactividad a nivel de los núcleos del tálamo. La modulación fotocromática mediante el uso de filtros de luz azul/verde (FL-41) contribuye a su mejoría al reducir el feedback del circuito del blefarospasmo²³.

Los síndromes depresivos son frecuentes en los pacientes con distonía. A ello contribuye el carácter crónico de la enfermedad, la incerteza sobre su pronóstico y la ausencia de un tratamiento eficaz a largo plazo.

También pueden presentar anomalías del sueño en un 50% de los casos²⁴ y alteraciones psiquiátricas, principalmente trastornos obsesivo/compulsivos²⁵ y depresión²⁶.

Evaluación de la severidad

Determinar la severidad de la distonía es probablemente uno de los aspectos más *difíciles* en su manejo. Ello viene dado por varios factores, principalmente la variabilidad en la presentación de los síntomas y la ausencia de una medida cuantitativa que permita “medir” correctamente la magnitud o severidad de la distonía.

Su importancia radica en poder evaluar el estado de la distonía antes y después del tratamiento, principalmente la infiltración con toxina botulínica. Existen diferentes métodos para poder evaluar la severidad de una distonía (Tabla 4). En la práctica clínica es habitual preguntar cómo se ha encontrado en general el paciente desde la última inyección de toxina y desde cuándo ha empezado a notar los síntomas.

En el caso del blefarospasmo esencial, la distonía más frecuente, Jankovic²⁷ diseñó una escala específica en que incluyó una puntuación para evaluar la severidad y otra para la frecuencia de la aparición de los espasmos, siendo la puntuación global la suma de ambas. Hasta la fecha ha sido la escala patrón, pero como debilidades presenta la ausencia de una definición clara del concepto espasmo muscular lo cual incluye también la duración, frecuencia e intensidad de los mismos (Tabla 5).

Recientemente, Defazio ha desarrollado una nueva escala con una elevada consistencia interna y reproducibilidad²⁸. Incluye

Respuesta subjetiva del paciente
Fuerza del músculo orbicular
Tiempo de respuesta al tratamiento
Registros audiovisuales
Escalas funcionales

Tabla 4. Métodos utilizados en la evaluación de la severidad de una distonía.

Severidad	
0	No síntomas
1	Aumento del parpadeo sólo por estímulos externos (luz brillante, viento, lectura, etc.)
2	Leve, parpadeo espontáneo (sin espasmos) visible claramente, a veces con molestias, pero sin alteración funcional
3	Moderado, espasmo palpebral claramente visible con alteración funcional moderada
4	Severo, espasmo palpebral invalidante con afectación de otros músculos de la cara
Frecuencia	
0	Asintomático
1	Ligero aumento de la frecuencia de parpadeo
2	“aleteo” de los ojos con duración de un parpadeo aislado de menos de un segundo
3	Espasmos de los párpados de más de un segundo de duración; ojos abiertos más del 50% del tiempo
4	Ceguera funcional causada por cierre prolongado de los ojos más de un 50% del tiempo

Tabla 5. Escala de Jankovic para evaluación de la severidad.

la evaluación de seis puntos, focalizándose principalmente en el grado del cierre palpebral, la duración y la frecuencia de los espasmos. Además, incluye la evaluación de la frecuencia del parpadeo, presencia o no de apraxia de apertura palpebral y la existencia de espasmos en musculatura facial (Tabla 6).

Diagnóstico

El diagnóstico de las distonías es fundamentalmente clínico y tiene una gran importancia realizar una correcta historia clínica y exploración física. Haremos una mención especial a la evaluación de la severidad clínica del BEB.

Intensidad	
A1) Tipo de espasmo palpebral	Breve (< 3 s duración) con cierre palpebral completo = 1 pto Prolongado (> 3 s) con cierre palpebral incompleto = 2 pto Prolongado (> 3 s) con cierre palpebral completo = 3 pto
A2) Apraxia de apertura palpebral	Sí = 2 puntos No = 0 puntos
A3) Espasmos del músculo orbicular durante la escritura	Sí = un punto No = un punto
A4) Promedio de duración de un espasmo prolongado con cierre palpebral completo registrado con el paciente en reposo, con los ojos cerrados, durante 2 minutos.	3 a 4 s = 1 pto 4 a 5 s = 2 pto >5 s = 3 pto
Frecuencia	
B1) Contar "número de parpadeos + número de espasmos palpebrales breves por minuto (en paciente en reposo, con los ojos abiertos durante 2 minutos)	1-18 = 1 pto 19 a 32 = 2 pto >32 = 3 pto
B2) Contar "número de espasmos palpebrales prolongados con cierre ocular completo por minuto" (paciente en reposo, ojos abiertos, durante dos minutos)	1-3 /min = 1 pto 3.1-7/min = 2 pto 7 /min = 3 pto
Puntuación total: intensidad + frecuencia = (A1+A2+A3+A4) + (B1+B2)	

Tabla 6. Escala de severidad de Defazio para el blefarospasmo.

Por lo que respecta a la historia clínica haremos énfasis en los siguientes puntos:

- Edad del paciente.
- Tiempo de evolución de la distonía.
- Síntomas de inicio (aumento parpadeo, fotofobia).
- Presencia de historia familiar de distonía.
- Antecedentes personales de patología neurológica (parkinsonismo, parálisis facial, miastenia gravis).
- Fármacos/tóxicos (antiepilépticos, agonistas dopaminérgicos, neurolépticos, antieméticos, bloqueantes de los canales de calcio, levodopa).

La realización de pruebas complementarias las plantearemos en las situaciones previamente comentadas en la sección anterior:

- Presentación atípica.
- Patología sistémica o neurológica presente.
- En todos los casos de espasmo hemifacial.

Para el caso del BEB, se han establecido unos criterios diagnósticos de consenso¹ con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 90% que son:

- Presencia de espasmo del músculo orbicular estereotipados, bilaterales y sincrónicos que provoquen el cierre ocular
- Y al menos uno de los siguientes:
 - Presencia de "sensory tricks".
 - Aumento de la frecuencia de párpado.

Pruebas complementarias

Neuroimagen

Tendremos que solicitar pruebas de neuroimagen mediante resonancia magnética cerebral ante cualquier distonía con presentación atípica o en aquellos casos con sospecha de una etiología hereditaria o adquirida.

Ya de manera más específica, en oftalmología solicitaremos pruebas de imagen en las siguientes situaciones:

- **BEB:** si está asociado a otros déficits neurológicos, patología sistémica o presentaciones atípicas.



Figura 9. Espasmo hemifacial donde se objetiva trayecto ectásico de la arteria cerebelosa superior a nivel de la protuberancia.

- *Espasmo hemifacial*: en todos los casos a fin de objetivar la alteración vascular implicada y poder plantear un tratamiento específico. Se Solicitará una angioresonancia con/ sin angioTC (Figura 9).

Analítica

En aquellos casos con presentación atípica, formas hereditarias o adquiridas. El *screening* consistirá en determinación de:

- Hemograma, ionograma.
- Función hepática y renal.
- ANA.
- Cobre, ceruloplasmina.
- VSG.
- VDRL, TPHA.

Electromiografía (EMG)

La característica paradigmática de una distonía es la co-contracción entre músculos antagonistas en el momento de realizar una determinada acción. Por tanto, uno de los métodos para evaluar las anomalías en la contracción muscular es el registro electromiográfico.

A nivel práctico no se suele pedir casi nunca salvo en los casos de duda diagnóstica, dado que es muy complicado el registro de la actividad del músculo elevador del párpado que requiere la colocación de un electrodo a nivel profundo, lo que lo convierte en una prueba invasiva. En sujetos normales, el parpadeo espontáneo resulta de una activación del músculo orbicular y una relajación del músculo elevador, pero en los pacientes con BEB, la magnitud de la actividad en el EMG en el músculo orbicular está claramente aumentada²⁹ (Figura 10).

El estudio del reflejo del parpadeo es un aspecto importante del estudio de pacientes con trastornos del movimiento. El método más utilizado es la técnica del *shock* pareado (*"paired shock"*) que consiste en aplicar pares de estímulos a nivel del nervio supraorbitario; un primer estímulo o condicionante que induce un cambio transitorio en la excitabilidad del reflejo de parpado y un segundo estímulo o test, aplicada a varios intervalos interestímulo respecto al primero. El resultado de la respuesta del test se expresa como un porcentaje respecto a la respuesta del estímulo condicionante. En sujetos sanos, hasta los 200-300 ms, la respuesta R2 está abolida y a los 1.500 ms está casi completamente recuperada. En los pacientes con blefarospasmo existe una desviación a la izquierda en la curva de excitabilidad que se expresa por la presencia de

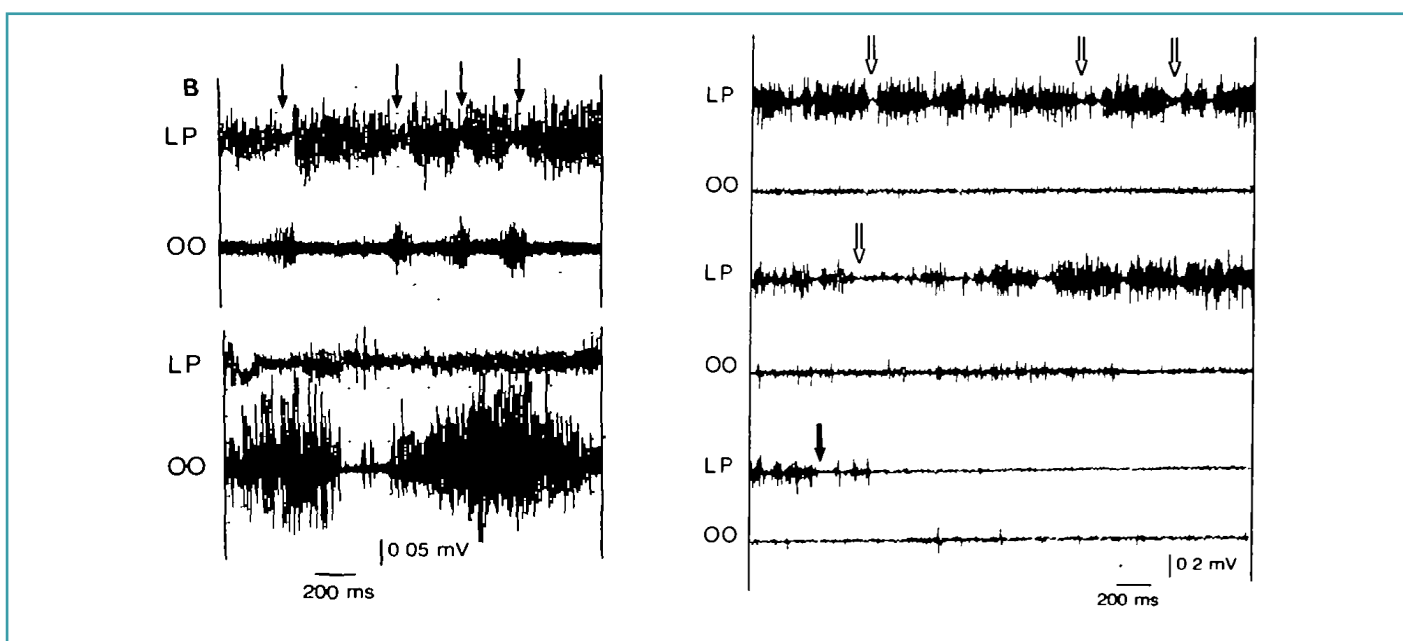


Figura 10. Registro electromiográfico de un paciente con blefarospasmo (derecha) y con apraxia de apertura (izquierda).

respuesta R2 a los 100 ms y claramente aumentada a los 200 ms, que refleja una hiperexcitabilidad del reflejo de parpadeo. En los pacientes con apraxia de apertura, la curva se desplaza a la derecha o está plana con una disminución de la respuesta R2 a los 250-300 ms^{14,29} (Figura 11).

Estudio genético

Podemos solicitar el estudio genético para algún tipo de distonía como la detección de la mutación del gen TOR1A (cromosoma 9) en casos de distonía precoz o ante la sospecha de la misma en los casos con antecedentes familiares. No tenemos en la actualidad un estudio genético específico para el blefarospasmo.

Test de la levodopa

Se aconseja su uso en los casos con distonía focal o generalizada idiopática (distonía tipo RLP). La levodopa puede contribuir en estos casos a la mejoría de los síntomas. Se desconoce su papel en el BEB.

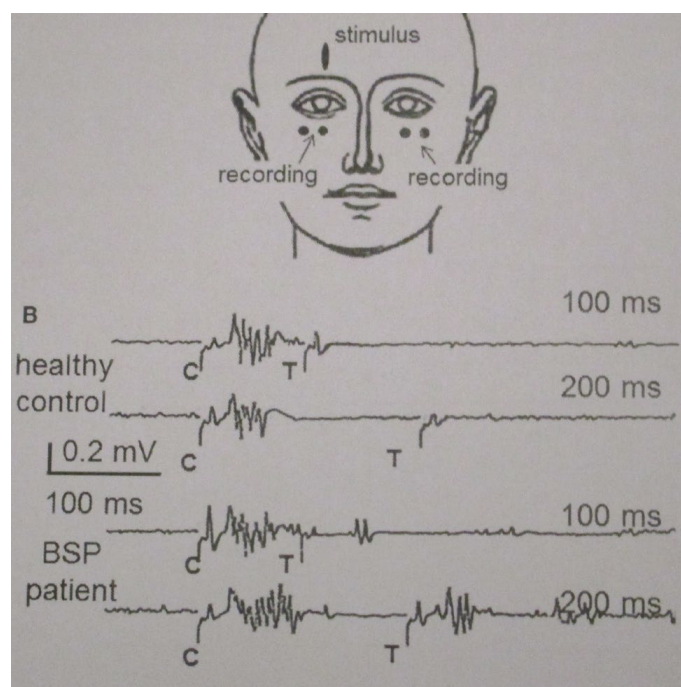


Figura 11. Registro electrofisiológico del test del reflejo de parpadeo tras estimulación repetitiva a nivel supraorbitario (de Valls-Sole J, Defazio G. Blepharospasm: update on epidemiology, clinical aspects, and pathophysiology. *Front Neurosci* 2016;7:1-7).

Test del edrofonio

El edrofonio tiene propiedades colinérgicas y por tanto, produce un aumento de los síntomas de la distonía. Se ha descrito su utilidad en el diagnóstico diferencial de los casos bilaterales (poco frecuentes) de EHF, en los cuales no empeora la clínica, respecto al blefarospasmo esencial, en los cuales sí lo hace³⁰.

Test del hielo

Hemos tenido en la consulta pacientes con orbitopatía asociada al tiroides (OAT) con blefarospasmo esencial. El test del hielo lo hemos utilizado para diferenciarlo de la presencia de una miastenia gravis concomitante, patología que se asocia en un 5-10% con la OAT y que se ha descrito en pacientes con blefarospasmo³¹.

Diagnóstico diferencial

Algunas situaciones pueden presentarse en forma de movimientos anómalos, posturas o espasmos que simulan distonías. En la Tabla 7 se exponen algunas de ellas³².

En el caso del blefarospasmo, el diagnóstico diferencial se tendrá que realizar con otras patologías que pueden dar lugar a cierre palpebral involuntario:

Pseudodistonías

- Subluxación atlantoaxial
- Siringomielia
- Malformación de Arnold-Chiari
- Tortícolis por parálisis del IV par craneal
- Tortícolis vestibular
- Masa en fosa posterior
- Masa a nivel cervical
- Tortícolis muscular congénita
- Síndrome de Klipper-Feil
- Síndrome de Isaacs
- Síndrome de Sandifer (reflujo gastroesofágico)
- Síndrome de Satoyoshi
- Escoliosis
- Hernia ventral
- Otros: camptocormia, síndrome de Stiff-person, dedo en gatillo

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de las distonías.

- Tics palpebrales/faciales.
- Corea facial.
- Ptosis palpebral secundaria a miastenia gravis.
- Apraxia de apertura palpebral.
- Espasmo hemifacial.
- Parpadeo frecuente.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Las fotografías mostradas son de pacientes de nuestra consulta que han dado su autorización para su publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28: 863-73. Doi: 10.1002/mds.25475
2. O'Riordan S, Raymond D, Lynch T, et al. Age at onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia. *Neurology.* 2004;63(8):1423-6.
3. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, et al. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.* 2004;3:673-8.
4. Steevens L, Day J, Dykerman N, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *J Mov Disord.* 2012; 27(14):1789-96.
5. Defazio G, Martino D, Aniello MS, et al. A family study on primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:252-4.
6. Pedrero-Escalas MF, García-López I, Santiago Perez S, et al. Clinical experience with patients with spasmodic dysphonia and primary Meige syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2019;70(1):1-5.
7. Defazio G, Abbruzzese G, Aniello MS, et al. Environmental risk factors and clinical phenotype in familial and sporadic primary blepharospasm. *Neurology.* 2011;77:631-7.
8. Tsubota K, Fujihara T, Kaido M, Mori A, Mimura M, Kato M. Dry eye and Meige's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(6):439-42.
9. Berardelli A, Rothwell KC, Day BL, et al. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain.* 1983;108:593-608.
10. Lehericy S, Tijssen MA, Vidalilh M, et al. The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *Mov Disord.* 2013; 28(7):944-57.
11. Peterson D, Sejnowsky TJ. A dynamic circuit hypothesis for the pathogenesis of blepharospasm. *Front Comput Neurosci.* 2017;11:1-11.
12. Schicatanu E, Basso M, Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *J Neurophysiol.* 1997;77:2842-6.
13. Comella CL. Dystonia: then and now. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;46 Suppl 1:S66-S69.
14. Defazio G, Hallett M, Hyder A, et al. Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord.* 2017;00:1-12.
15. Huang XF, Zhu MR, Shan P, et al. Multiple neural networks malfunction in primary blepharospasm: an independent components analysis. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:1-7.
16. Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, et al. Long-term assessment of risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:392-6.
17. Kilduff CL, Caswell EJ, Salam T, et al. Use of alleviating maneuvers for periorcular facial dystonias. *Jama Ophthalmol.* doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.3277
18. Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, et al. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol.* 2000;47:322-8.
19. Lambert P, De Mari M, Zenzola A, et al. Frequency of apraxia of eyelid opening in the general population and in patients with extrapyramidal disorders. *Neurol Sci.* 2002;23 suppl 2:581-2.
20. Gautam P, Bhatia MS, Kaur J, et al. Meige's syndrome. *Ind Psychiatry J.* 2016;25(2):232-3.
21. Martino D, Defazio G, Allessio G, et al. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: a multicenter case-control study. *Mov Disord.* 2005; 20:1564-70.
22. Adams WH, Digre KB, Patel BC, et al. The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol.* 2006;142: 82-7.
23. lackburn MK, Lamb RD, Digre KB, et al. FL-41 tint improves blink frequency, light sensitivity, and functional limitations in patients with benign essential blepharospasm. *Ophthalmology.* 2009;116: 97-1001.
24. Avanzino I, Martino D, Marchese R, et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: a case control study. *Eur J Neurol.* 2010;17:576-81.
25. Barahona-Correa B, Bugalho P, Guimaraes J, et al. Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia: a controlled study. *Mov Disord.* 2011;26:2274-8.
26. Fabbri G, Berardelli I, Moretti G, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case control study. *Mov Disord.* 2010;25:459-65.
27. Jankovic J, Oman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1987;37:616-23.
28. Defazio G, Hallett M, Jinnah H, et al. Development and validation of a clinical scale for rating the severity of blepharospasm. *Mov Disord.* 2015;30(4):525-30.
29. Valls-Sole J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123:13-20.
30. Matsumoto S, Murakami M, Koizumi H, et al. Edrophonium challenge test for blepharospasm. *Front Neurosci.* 2016;10:1-6.
31. Hara K, Matsuda A, Kitsukawa Y, Tanaka K, et al. Botulinum toxin treatment for blepharospasm associated with myasthenia gravis. *Mov Disord.* 2007;22:1363-4.
32. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, (Eds), *Parkinson's disease and movement disorders*, 3^a ed, Williams and Wilkins 1998, p.513.