

Temblores esenciales: ¿un trastorno de degeneración cerebelosa?

Elan D. Louis

El temblor esencial (TE) es una enfermedad cerebral crónica cuyo signo más reconocible es un temblor cinético con un rango de frecuencia de 4-12 Hz (es decir, temblor que se produce durante el movimiento voluntario) de los brazos; también puede producirse temblor de la cabeza [1]. La enfermedad está presente en el 4% de los sujetos \geq 40 años de edad [2], y quizá en el 20% de los ancianos más mayores (\geq 95 años de edad) [3]. La incidencia aumenta con la edad [4,5]. Por lo tanto, a medida que la población envejece, se espera que el número de personas con TE aumente de forma notable. Aunque, a veces, se le concede a la enfermedad la etiqueta de 'benigna', este término es engañoso. El temblor suele ser progresivo [6], dando lugar a discapacidades en relación con las actividades diarias básicas, como, por ejemplo, comer, escribir, el cuidado corporal y conducir [7].

Los estudios que investigan la anatomía patológica y que mejoran nuestra comprensión de la fisiopatología del TE son muy importantes, ya que no existe cura para el TE, y se calcula que los medicamentos de primera línea (sólo hay dos) son ineficaces en el 50% de los pacientes [8,9]. Hay una gran cantidad de datos clínicos que sugieren que el TE es un trastorno que tiene sus orígenes en una disfunción cerebelosa [8,9]. El temblor intencional (es decir, 'cerebeloso') de las manos (además del temblor cinético más típico del TE) se produce, aproximadamente, en el 44% de los pacientes con TE [10] y, en el 10% de los pacientes con TE, el temblor intencional también afecta a la cabeza [11]. Los problemas de tipo cerebeloso, con anomalías en la marcha en tándem y el equilibrio, se han descrito repetidas veces en los pacientes con TE [12-14], y los pacientes con TE con temblor intencional también pueden presentar otros signos cerebelosos (por ejemplo, disdiadococinesia) [15]. Se han descrito anomalías de los movimientos oculares, que indican disfunción cerebelosa, en el TE; estos movimientos incluyen una alteración del inicio del seguimiento ocular uniforme e inhibición patológica de la constante de tiempo del reflejo vestibuloocular mediante incli-

naciones de la cabeza [16]. Se han descrito casos en los cuales el infarto cerebeloso unilateral pone fin súbitamente al temblor en el brazo ipsolateral en el TE [17], y las vías cerebelosas eferentes (dentatorrubrolámicas) son el objetivo de la cirugía de estimulación cerebral profunda, que es eficaz a la hora de tratar el TE [18,19]. Numerosos estudios de neuroimagen han proporcionado pruebas de que hay anomalías funcionales, además de estructurales, del cerebelo en el TE. Estos estudios han utilizado una variedad de técnicas, entre las que se incluyen la resonancia magnética funcional [20], la tomografía por emisión de positrones [21,22], la espectroscopia de resonancia magnética [23,24], las imágenes con tensor de difusión [25], y la morfometría basada en vóxeles [26].

Estos datos clínicos y de neuroimagen, que implican todos un trastorno del cerebelo, concuerdan con los hallazgos realizados en estudios *post mortem* más recientes, que se revisarán más adelante. Históricamente, la primera autopsia de TE publicada fue en 1903 [27]. Durante los 100 años posteriores, sólo se publicaron 15 exámenes *post mortem* más [28], y, en muchos de ellos, el diagnóstico clínico era ambiguo (por ejemplo, los pacientes tenían corea u otros signos atípicos) [28]. En 2004, se publicó un estudio sobre 14 cerebros adicionales [29]; sin embargo, ese estudio, junto con algunos estudios anteriores, no cuantificaba la patología cerebelosa (número de torpedos o células de Purkinje) ni incluía cerebros de control para realizar comparaciones. Aunque en cuatro de estos casos se hicieron comentarios cualitativos sobre la pérdida 'leve' a 'importante' de células de Purkinje, no había cerebros de control para realizar comparaciones y, por consiguiente, esta afirmación resultaba difícil de interpretar [28]. Desde 2004, se han publicado los resultados de dos series de casos y controles más grandes. La primera serie es del *Essential Tremor Centralized Brain Repository* de la Universidad de Columbia [30-35]; se han notificado los datos de 33 cerebros con TE. En esa serie, hay cambios degenerativos en todos los cerebros estudiados hasta la fecha [28,31]. Mientras

Centro GH Sergievsky, Departamento de Neurología e Instituto Taub para la Investigación de la Enfermedad de Alzheimer y del Envejecimiento Cerebral. Colegio de Médicos y Cirujanos. Universidad de Columbia. Departamento de Epidemiología. Escuela Mailman de Salud Pública. Universidad de Columbia. Nueva York, NY, EE.UU.

Correspondencia:

Dr. Elan Louis. Unit 198. Neurological Institute. 710 West 168th Street. New York, NY, 10032, USA.

Fax:

(212) 305-1304.

E-mail:

EDL2@columbia.edu

Financiación:

R01 NS039422 y R01 NS42859 del Instituto Nacional de la Salud (Bethesda, Maryland), el Fondo para la Investigación del Temblor Esencial Arlene Bronstein (Universidad de Columbia) y la Fundación para la Enfermedad de Parkinson.

Aceptado tras revisión externa:

26.05.09.

Cómo citar este artículo:

Louis ED. Temblor esencial: ¿un trastorno de degeneración cerebelosa? Rev Neurol 2010; 50: 47-9.

English version available in www.neurologia.com

© 2010 Revista de Neurología

que una proporción modesta (aproximadamente el 25%) de cerebros mostraba una gran abundancia de cuerpos de Lewy, confinados principalmente al *locus coeruleus*, la gran mayoría de cerebros mostraba cambios estructurales evidentes en el cerebelo [28,31]. Estos cambios han sido de varios tipos. Primero, el número de torpedos se multiplica por seis o siete en los cerebros con TE en comparación con los cerebros de control de la misma edad [28,31,34]. Los torpedos son hinchazones de la porción proximal del axón de las células de Purkinje, y se cree que representan una respuesta celular a la lesión. En la microscopía electrónica, estas hinchazones fusiformes consisten en acumulaciones masivas de neurofilamentos desorientados que desplazan las estructuras neuronales normales [35]. Los torpedos se producen en las células de Purkinje en proceso de degeneración; también pueden ser un signo de recuperación de las células de Purkinje en respuesta a la lesión [35]. Se han descrito en procesos patológicos caracterizados por la degeneración de tejido cerebeloso, incluyendo ataxias cerebelosas, daño cerebeloso debido a la toxicidad del mercurio y ataxia cerebelosa paraneoplásica [34,35]. Además de esta abundancia relativa de torpedos, hay una disminución modesta, aunque significativa, del número de células de Purkinje en el TE (una disminución de aproximadamente el 40% en comparación con los cerebros de control), lo que indica muerte neuronal [30,31]. En dos cerebros, se describió una destrucción cerebelosa más extensa (cambios marcados en el núcleo dentado, con pérdida neuronal, acumulaciones de células microgliales y disminución de las fibras eferentes) [33]. Otros cambios en esta serie de cerebros fueron las heterotopias de las células de Purkinje y las inflamaciones dendríticas de las células de Purkinje [31], otras indicaciones estructurales más de que el cerebelo no es normal en el TE. En una segunda serie, de Arizona [36], se compararon 24 cerebros con TE con cerebros de control. Siete cerebros presentaban signos de patología cerebelosa (pérdida de células de Purkinje, esclerosis cortical cerebelosa y proliferación de la glía de Bergmann); sin embargo, el número de células de Purkinje, junto con los torpedos, no se cuantificó ni en estos cerebros, ni en los otros cerebros con TE, ni en los cerebros de control [36].

Tal como se ha indicado anteriormente, se han observado cambios estructurales en los cerebros de casos de TE en series de casos y controles más modernas, y parece que dichos cambios son de naturaleza degenerativa (por ejemplo, pérdida de células de Purkinje) [28]. En general, las enfermedades neurodegenerativas se han definido tradicionalmente

como enfermedades que empiezan de manera insidiosa, continúan con una evolución progresiva y gradual durante muchos años, y se caracterizan por la afectación selectiva de sistemas de neuronas relacionados anatómicamente y fisiológicamente debido a procesos intrínsecos en lugar de una influencia externa identificable (por ejemplo, vascular, autoinmunitaria). Muchos consideran que la pérdida neuronal es también un signo significativo de estas enfermedades [37]. Además, su aparición suele aumentar notablemente con la edad. Muchas de estas características son signos de TE. De hecho, la idea de que el TE podría ser neurodegenerativo no es nueva. En 1948, Critchley y Greenfield escribieron lo siguiente: 'Aunque todavía faltan pruebas anatómicas, hay al menos una serie de aspectos clínicos que hacen plantearse la cuestión de si el TE, por lo menos a veces, no puede representar una variante incompleta o prematura de una de las atrofas cerebelosas' [38]. Con el pasado como telón de fondo, se espera que en los próximos años nuestra comprensión de los mecanismos patológicos que subyacen a esta enfermedad neurológica común siga esclareciéndose a través de los ensayos clínicos, además de los estudios histológicos. El trabajo realizado durante los últimos años sugiere que estos estudios histológicos deben centrar más su atención en los cambios degenerativos descritos hasta ahora en el cerebelo.

Bibliografía

1. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005; 4: 100-10.
2. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003; 61: 1804-6.
3. Louis ED, Thawani SP, Andrews HF. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, NY. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 208-14.
4. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005; 64: 1721-5.
5. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 466-70.
6. Critchley M. Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain* 1949; 72: 113-39.
7. Busenbark KL, Nash J, Nash S, Hubble JP, Koller WC. Is essential tremor benign? *Neurology* 1991; 41: 1982-3.
8. Hubble JP, Busenbark KL, Koller WC. Essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 453-82.
9. Findley LJ, Koller WC. Essential tremor: a review. *Neurology* 1987; 37: 1194-7.
10. Louis ED, Frucht SJ, Rios E. Intention tremor in essential tremor: prevalence and association with disease duration. *Mov Disord* 2009; 24: 626-7.
11. Leegwater-Kim J, Louis ED, Pullman SL, Floyd AG, Borden S, Moskowitz CB, et al. Intention tremor of the head in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 2001-5.

12. Singer C, Sánchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord* 1994; 9: 193-6.
13. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-86.
14. Parisi SL, Heroux ME, Culham EG, Norman KE. Functional mobility and postural control in essential tremor. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 1357-64.
15. Koster B, Deuschl G, Lauk M, Timmer J, Guschlbauer B, Lucking CH. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 400-5.
16. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, Sprenger A, Rambold H, Wenzelburger R, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126: 1319-32.
17. Dupuis MJ, Delwaide PJ, Boucquoy D, Gonsette RE. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord* 1989; 4: 183-7.
18. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, Van Someren EJ, De Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-8.
19. Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 58: 39-44.
20. Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 41: 32-40.
21. Colebatch JG, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990; 336: 1028-30.
22. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34: 82-90.
23. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002; 333: 17-20.
24. Pagan FL, Butman JA, Dambrosia JM, Hallett M. Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2003; 60: 1344-7.
25. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 151-3.
26. Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Novellino F, Lanza P, Condino F, et al. Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1240-3.
27. Frankl-Hochwart. La degenerescence hepato-lenticulaire (maladie de Wilson, pseudo-sclerose). Paris: Masson; 1903.
28. Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord* 2007; 23: 174-82.
29. Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62: 932-6.
30. Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, Flores I, Ross GW, Pahwa R, et al. Reduced purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol* 2008; 65: 101-7.
31. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297-07.
32. Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP, Maraganore DM, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1004-7.
33. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Lawton A, Moskowitz C, Ford B, et al. Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum. *Arch Neurol* 2006; 63: 1189-93.
34. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 1756-9.
35. Louis ED, Yi H, Erickson-Davis C, Vonsattel JP, Faust PL. Structural study of Purkinje cell axonal torpedoes in essential tremor. *Neurosci Lett* 2009; 450: 287-91.
36. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008; 70: 1452-5.
37. Adams RD, Victor M. Principles of neurology. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 1989.
38. Critchley M, Greenfield J.G. Olivo-pontocerebellar atrophy. *Brain* 1948; 71: 343-64.