

CZU:616.8-009.3+616-071-08

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.24>

TREMORUL ESENȚIAL - CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI MODALITĂȚI DE TRATAMENT

¹Olga GAVRILIUC,²Paula FALA,²Mihail GAVRILIUC³Alexandru ANDRUȘCA

¹Laboratorul științific de neurologie funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

²Catedra Neurologie, ³Catedra Neurochirurgie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

Tremorul esențial (TE) reprezintă cea mai frecventă cauză a tremorului de acțiune întâlnit la adulți. În cele mai multe cazuri, TE poate fi gestionat de medicii de asistență medicală primară, începând cu excluderea cauzelor secundare și urmată de inițierea terapiei cu propranolol sau primidonă dacă tremorul cauzează dizabilitate. Decizia de a trimite la un neurolog depinde de încrederea clinicianului în diagnostic, de nivelul de confort al acestuia cu utilizarea medicamentelor recomandate pentru suprimarea tremorului și de răspunsul pacientului la tratament.

Cuvinte-cheie: tulburări de mișcare, tremor esențial, propranolol.

Резюме. Эссенциальный тремор - критерии диагностики и методы лечения.

Эссенциальный тремор (ЭТ) - самая частая причина тремора действия у взрослых. В большинстве случаев ЭТ может лечить врачи первичной медико-санитарной помощи, начиная с исключения вторичных причин и заканчивая терапией пропранололом или примидоном, если тремор вызывает инвалидность. Решение о направлении у невролога зависит от уверенности врача в диагнозе, его уровня комфорта при использовании лекарств, рекомендованных для подавления тремора, и реакции пациента на лечение.

Ключевые слова: двигательные расстройства, эссенциальный тремор, пропранолол.

Summary. Essential tremor- diagnostic criteria and treatment modalities.

Essential tremor (EE) is the most common cause of action tremor in adults. In most cases, TE can be managed by primary care physicians, starting with the exclusion of secondary causes and followed by initiation of propranolol or primidone therapy if the tremor causes disability. The decision to refer a neurologist depends on the clinician's confidence in the diagnosis, his or her level of comfort with the use of medications recommended for tremor suppression, and the patient's response to treatment.

Keywords: movement disorders, essential tremor, propranolol.

Introducere

În mod clasic, TE afectează membrele superioare, afectând considerabil activitățile zilnice obișnuite, cum sunt scrisul, capacitatea de a bea dintr-un pahar și manipularea ustensilelor în timpul mesei. TE este lent progresiv și poate implica de asemenea capul, vocea și extrem de rar picioarele.

Prevalența TE estimată la nivel mondial este de 1% în total și aproximativ 5% la adulții cu vârsta peste 60 de ani [1,2]. Incidența TE crește odată cu vârsta, deși apar manifestări în copilărie și la vârsta adultă timpurie, mai ales la persoanele cu TE familial [3]. Prevalența TE este similară la bărbați și femei, deși unele studii raportează o ușoară predominanță masculină [4].

Patogenia TE este în mare parte neelucidată, iar eterogenitatea fenotipică și genetică sugerează că TE

ar putea reprezenta un sindrom de tulburări asociate mai degrabă decât o singură boală [5,6]. În studiile post-mortem au fost observate modificări structurale ale celulelor Purkinje cerebeloase și ale populațiilor neuronale învecinate, iar studiile recente au descoperit disfuncție GABA-ergică și dereglarea circuitelor cerebelo-talamo-corticale [7.] Un istoric familial de tremor este prezent la 30 până la 70% dintre pacienții cu TE [8].

Materiale și metode

Am efectuat o revizuire a literaturii care vizează articole, ghiduri și protocoale despre metodele de diagnostic și management a tremorului esențial publicate în ultimii ani, în limba engleză, în bazele de date *PubMed* și *Google Scholar*.

Rezultate şi discuţii

CHARACTERISTICI CLINICE. TE este un tremor de acţiune care afectează în mod clasic membrele superioare, este de obicei bilateral şi uşor asimetric. De asemenea, poate afecta capul, vocea şi, mai rar, faţa sau trunchiul. Tremorul este activat prin mişcare voluntară sau când braţele sunt ținute într-o postură fixă împotriva gravitaţiei şi dispare atunci când partea afectată a corpului este complet relaxată şi sprijinită împotriva gravitaţiei. Frecvenţa tremorului este de obicei moderată până la mare (6 până la 12 Hz), deşi există o variabilitate considerabilă [9]. Tremorul capului la pacienţii cu TE poate fi vertical («da-da») sau orizontal («nu-nu») şi este de obicei asociat cu tremorul mâinilor sau al vocii [10]. Conform criteriilor de diagnostic, tremorul izolat al capului sau al vocii sunt criterii de excludere pentru TE [11]. Tremorul membrelor inferioare este extrem de rar în TE şi sugerează adesea boala Parkinson. Spre deosebire de tremorul fiziologic, TE de obicei nu este exacerbat de cofeină [12]. TE este de obicei ameliorat de alcool [11,12].

Prin definiţie, tremorul ar trebui să fie singura manifestare neurologică a TE. Cu toate acestea, în unele cazuri, pot fi prezente semne neurologice „moi” - dificultăţi la mers în tandem, tulburări cognitive uşoare şi uneori o manifestare a tremorului într-o postură de repaus. Studiile preliminare sugerează că deficitul cognitiv uşor, cu o performanţă redusă la testele de memorie şi funcţie executivă frontală pot fi mai frecvente la pacienţii cu TE decât la subiecţii de control de aceeaşi vârstă [12], respectiv TE poate fi asociat cu un risc crescut de demenţă [13].

Cursul bolii este în general lent progresiv, dar poate fi exacerbat de anxietate, factori de stres medical sau medicamente noi. De asemenea, poate apărea răspândirea tremorului la unele părţi ale corpului neimplicate anterior. Invaliditatea cauzată de tremor este adesea semnificativă, deoarece afectează de obicei scrisul, folosirea uneltelor sau a ustensilelor de mâncare şi ținerea băuturilor.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAT. Deşi TE este cel mai frecvent tremor de acţiune, există un diagnostic diferențial larg pentru tremorul kinetic şi postural. Principalele considerații în diagnosticul diferențial al TE sunt boala Parkinson, tremorul fiziologic accentuat, şi tremorul dtonic.

Boala Parkinson. Diferențierea între un tremor parkinsonian şi TE este cel mai frecvent scenariu cu care se confruntă clinicienii şi este o preocupare principală a pacienților care prezintă tremor.

În forma sa clasică, tremorul datorat bolii Parkinson este un tremor de repaus şi la debut începe de obicei unilateral, ceea ce îl deosebeşte de TE. Absența tremorului de repaus este, în general, liniștitor că

tremorul se datorează TE şi nu bolii Parkinson, mai ales combinat cu un examen neurologic altfel normal (adică, fără bradikinezie sau rigiditate). Cu toate acestea, există unele suprapuneri. Pacienții cu boala Parkinson pot prezenta un tremor postural sau de acţiune rapid, care nu se poate distinge de TE [14]. De fapt, uneori pacienții cu boală Parkinson prezintă un tremor postural cu puțin timp înainte de a prezenta alte semne de boală Parkinson [15]. Prezența bradikineziei subtile, a rigidității sau a micrografiei în cazurile precoce de tremor postural parkinsonian susține diagnosticul de boală Parkinson, deşi aceste semne pot să nu apară decât mai târziu. În plus, un tremor de aceeaşi frecvență şi amplitudine ca şi tremorul de repaus poate apărea după o latență în timpul menținerii posturii (aşa-numitul tremor reemergent). Prin contrast, TE este evident imediat cu o manevră de menținere a posturii. Un tremor de repaus care implică picioarele sugerează aproape întotdeauna un tremor parkinsonian. Evaluarea semnelor motorii clasice ale bolii Parkinson (bradikinezie, rigiditate, mers şi trăsături non-motorii, cum ar fi tulburarea REM şi hiposmia) va distinge şi mai mult boala Parkinson de TE (tabelul 1).

Tabelul 1

Diferențierea tremorului în boala Parkinson şi tremorul esențial.

Caracteristici clinice	Tremorul asociat bolii Parkinson	Tremorul esențial
Vârsta la debut	>50 ani	Bimodal, decada 2 şi 6
Sex	B:F = 2:1	B:F = 1:1
Istoric familial	~10 - 15 procente	~50 procente
Asimetrie	+++	+
Frecvență	4 - 6 Hz	6 - 12 Hz
Caracter	De repaus	Postural, kinetic
	Supinație-pronație	Flexie-extensie
Distribuție	Mâini, picioare, bărbie, limbă	Mâini, cap, voce
Simptome asociate	Bradikinezie, rigiditate, instabilitate posturală	Tulburări uşoare de mers

Tremorul fiziologic accentuat este o cauză comună a tremorului de acţiune şi poate uşor imita TE. Persoanele sănătoase au un tremor de acţiune care este fiziologic, simetric, de amplitudine foarte mică, cu o frecvență înaltă (8 până la 12 Hz) la nivelul membrelor superioare. Tremorul fiziologic nu este de obicei vizibil în circumstanțe obișnuite, deşi unii oameni au o tendință naturală de a demonstra o tremurătură fiziologică uşoară, neinvalidantă. Mulți factori pot creşte tremorul fiziologic până la punctul de detectare, cel mai adesea prin creştere [16] a activității simpatice. Factorii comuni care conduc la tremor fiziologic ac-

centuat sunt stresul, anxietatea, entuziasmul, oboseala musculară, febra, hipoglicemia, sevrajul de alcool sau opioide și o varietate de medicamente (opioide, barbiturați, sterozi ș.a.) [17]. Rezolvarea tremorului fiziologic accentuat la eliminarea factorului de precipitare îl deosebește de TE. Durata tremorului este, de asemenea, utilă, deoarece pacienții raportează de obicei o durată mult mai scurtă a tremorului fiziologic accentuat decât a TE.

Distonia cervicală. Când tremorul capului apare într-o relativă izolare, fără tremor de acțiune la nivelul membrelor superioare sau semne de disfuncție cerebeloasă, ar trebui luată în considerare posibilitatea apariției tremorului capului din cauza distoniei cervicale (torticolis spasmodic).

Distonia cervicală este cea mai frecventă distonie focală izolată și duce de obicei la rotația capului (torticolis), înclinare (laterocolis), flexie sau extensie. Tremorul capului este frecvent în distonia cervicală, în care se poate datora fie unei coincidențe a TE și distoniei cervicale, fie unei manifestări a spasmului muscular distonic. Tremorul capului din cauza distoniei cervicale tinde să fie mai neregulat și mai sacadat decât tremorul capului legat de TE și crește odată cu diferite modificări ale poziției capului, cel mai adesea atunci când se rotește capul de partea torticolisului. Tremorul capului legat de TE scade, de obicei, cu capul sprijinit pe o pernă, în timp ce în distonia cervicală tremorul capului persistă adesea în poziție înclinată. Pentru a distinge tremorul capului în TE de tremorul capului distonic, pacienții trebuie examinați în decubit dorsal, cu capul complet sprijinit și relaxat. Tremorul capului esențial tinde să se rezolve în decubit dorsal, în timp ce tremorul capului distonic persistă în general [18].

STABILIREA DIAGNOSTICULUI. TE este un diagnostic clinic, iar scopul evaluării este de a identifica trăsăturile caracteristice ale TE și de a recunoaște orice caracteristici atipice care pot sugera o cauză alternativă a tremorului.

Istoricul și examinarea neurologică — Istoricul ar trebui să includă informații despre vârsta de debut al tremorului, gradul de progresie în timp, părțile corpului implicate, activitățile care sunt cele mai afectate de tremor, factori de ameliorare, cum ar fi alcoolul și istoricul familial de TE la bunici, părinți sau frați. O examinare neurologică detaliată urmărește să identifice caracteristicile specifice ale tremorului, inclusiv frecvența acestuia (estimată prin inspecție vizuală), amplitudinea, distribuția corpului și condițiile de activare (adică dacă tremorul apare în repaus, cu o postură antigravitațională sau voluntar direcționat către un scop). Este important de a identifica alte constatări neurologice, dacă sunt prezente, în special semne de parkinsonism (rigiditate, bradikinezie, instabilitate

posturală) [19]. La pacienții cu tremor a capului relativ izolat, capul trebuie examinat în decubit dorsal, complet sprijinit.

Examinările de laborator trebuie efectuate pentru a exclude cauzele comune tratabile ale tremorului fiziologic accentuat, inclusiv electroliții (în special calciul seric) și un test al funcției tiroidiene. Studiile de diagnostic pentru a exclude boala Wilson ar trebui luate în considerare la orice persoană sub 40 de ani care are tremor inexplicabil sau alte mișcări involuntare.

Imagistica cerebrală nu este necesară la pacienții cu caracteristici clinice tipice ale TE. Neuroimaginele trebuie urmărite atunci când există constatări ale examinării neurologice focale sau apariția bruscă a simptomelor care sugerează o posibilă cauză structurală a tremorului, cum ar fi accidentul vascular cerebral, boala demielinizantă ș.a.

Diagnosticul TE se bazează exclusiv pe caracteristicile clinice [20]. Criteriile de diagnostic din grupul de lucru International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS) definesc TE prin următoarele patru caracteristici [21]:

1. Tremor de acțiune izolat, bilateral al membrelor superioare (kinetic și postural), fără alte anomalii motorii
2. Durata de cel puțin trei ani
3. Cu sau fără tremor în alte locații (de exemplu, cap, voce sau membre inferioare)
4. Absența altor semne neurologice, cum ar fi distonia, ataxia sau parkinsonismul.

Declarația de consens IPMDS definește, de asemenea, entitatea TE plus, care ar trebui utilizată pentru a diagnostica pacienții cu semne neurologice „moi” care au semnificație și relație incertă cu tremorul, cum ar fi o postură distonică, componenta de repaus a tremorului și tulburări cognitive. În criteriile anterioare pentru TE erau recunoscute antecedentele familiale de TE și răspunsul benefic la alcool ca criterii secundare [22]; chiar dacă acestea sunt frecvente la pacienții cu TE, IPMDS a considerat că nu au fost suficient de consistente pentru a fi incluse în definiție [23].

Imagistica cu transportor de dopamină striatală folosind tomografia computerizată cu emisie de un singur foton (SPECT; DaTscan) este normală la pacienții cu TE și poate distinge TE de tulburările asociate cu degenerarea nigrostriatală, și anume boala Parkinson și alte sindroame parkinsoniene.

TRATAMENTUL TE. Tratamentul medicamentos trebuie oferit pacienților cu TE care au dizabilitate persistentă cauzată de tremor [24]. Atunci când este posibil, unele medicamente sau alte substanțe (de exemplu, cofeina) care ar putea exacerba tremorul trebuie întrerupte uneori, acest lucru va fi suficient pentru a controla tremorul, chiar dacă temporar.

Persoanele cu TE de gravitate ușoară de obicei nu necesită tratament. Pacienții cu dizabilități funcționale sau psihologice persistente, inclusiv jenă sau anxietate, din cauza TE necesită, în general, o medicație zilnică. Propranololul, un blocant beta-adrenergic nesectiv și primidona, un medicament anticonvulsiv, sunt considerate fiecare terapie de primă linie pentru TE și au o eficacitate echivalentă pe baza unor studii comparative mici [25]. Alegerea se bazează pe profilurile efectelor secundare, medicamentele concomitente și comorbidități [26].

Pentru TE care nu răspunde adecvat la monoterapia fie cu propranolol, fie cu primidonă, cele două medicamente pot fi utilizate împreună. Trecerea de la unul la altul este, de asemenea, o strategie rezonabilă dacă oricare dintre agenți este prost tolerat. Câteva medicamente suplimentare sau clase de medicamente au dovezi mai limitate de beneficiu pentru TE, dar pot fi încercate ca agenți de linia a doua, fie singuri, fie în combinație cu o terapie de linia întâi [27]. Acestea includ gabapentina, topiramatul și benzodiazepinele. Opțiuni suplimentare la pacienții cu TE refractar includ diverse dispozitive adaptive, injecții cu toxină botulinică și terapie chirurgicală. Unii pacienți cu ET dezvoltă exacerbări ale tremorului declanșate de ocazii sociale stresante sau spectacole publice. Tratamentul medicamentos intermitent al ET în anticiparea acestor situații poate fi util în astfel de cazuri.

Contribuție: Finanțarea publicației din cadrul proiectului 20.80009.8007.39

Concluzii

- Tremorul esențial (TE) este cea mai frecventă cauză non-fiziologică a tremorului de acțiune, cu o prevalență estimată la nivel mondial de 1% în total și aproximativ 5% la adulții cu vârsta peste 60 de ani.

- Deși patogeniza TE este în mare parte inexplicabilă, există o componentă genetică puternică. Un istoric familial fiind prezent la 30 până la 70 la sută dintre pacienți.

- TE este un tremor de acțiune care afectează în mod clasic membrele superioare, este practic întotdeauna bilateral și este adesea ușor asimetric. De asemenea, poate afecta capul, vocea și, mai rar, fața sau trunchiul. Tremorul afectează activitățile zilnice comune, cum ar fi scrisul, consumarea lichidelor dintr-un pahar și manipularea ustensilelor de mâncare.

- TE este adesea agravat de anxietate sau alte stimulări adrenergice și poate fi ameliorat cu cantități mici de alcool.

- Principalele considerații în diagnosticul diferențial al TE sunt tremorul fiziologic intensificat, boala Parkinson și tremorul distonic al capului. Disfonia spasmodică trebuie luată în considerare și la pacienții cu tremor vocal izolat.

- TE este un diagnostic clinic. Scopul evaluării este de a identifica trăsăturile caracteristice ale TE și de a recunoaște orice trăsături atipice care pot sugera o cauză alternativă a tremorului. Pe lângă tremor, examenul neurologic ar trebui să fie normal.

- Trebuie efectuate teste de laborator de rutină pentru a exclude cauzele comune tratabile ale tremorului fiziologic intensificat, inclusiv electroliții (în special calciul seric) și testele funcției tiroidiene.

- Criteriile de diagnostic definesc TE ca un sindrom de tremor izolat constând din tremor de acțiune bilaterală a membrelor superioare; durata de cel puțin trei ani; cu sau fără tremor de cap, voce sau membre inferioare; și absența altor semne neurologice, cum ar fi distonia, ataxia sau parkinsonismul.

- Tratamentul medicamentos ar trebui să fie oferit pacienților care au dizabilități funcționale sau psihologice cauzate de tremor. Tratamentul TE este simptomatic, iar medicamentele au beneficii și efecte secundare variabile.

- Dintre medicamentele disponibile, dovezile pentru eficacitate sunt cele mai solide pentru propranolol și primidonă.

- Pentru pacienții care eșuează tratamentul farmacologic pentru TE, opțiunile includ intervenția chirurgicală cu stimulare profundă a creierului sau talamotomie pentru a trata tremorul persistent și injecțiile cu toxină botulinică pentru a trata tremorul persistent invalidant al capului sau al corzilor vocale.

- Prognostic – Cursul obișnuit al TE este unul de progresie lentă, graduală. Debutul mai tânăr se corelează adesea cu o rată mai lentă de progresie.

Bibliografie:

1. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, et al. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18:389.

2. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25:534.

3. Louis ED. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology* 2014; 42:81.

4. Hopfner F, Haubenberger D, Galpern WR, et al. Knowledge gaps and research recommendations for essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 33:27.

5. Jasinska-Myga B, Wider C. Genetics of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1:S138.

6. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130:3297.

7. Louis ED, Babij R, Lee M, et al. Quantification of cerebellar hemispheric purkinje cell linear density: 32 ET cases versus 16 controls. *Mov Disord* 2013; 28:1854.

8. Cerasa A, Quattrone A. Linking Essential Tremor to the Cerebellum-Neuroimaging Evidence. *Cerebellum* 2016; 15:263.
9. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33:75.
10. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol* 2020; 19:266.
11. Benito-León J, Louis ED, Sánchez-Ferro Á, Bermejo-Pareja F. Rate of cognitive decline during the pre-motor phase of essential tremor: a prospective study. *Neurology* 2013; 81:60.
12. Pahwa R, Koller WC. Is there a relationship between Parkinson's disease and essential tremor? *Clin Neuropharmacol* 1993; 16:30.
13. Agnew A, Frucht SJ, Louis ED. Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:179.
14. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *N Engl J Med* 2018; 378:1802.
15. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 64:2008.
16. Rajput AH, Rajput A. Medical treatment of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis* 2014; 6:29.
17. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33:75.
18. Thenganatt MA, Louis ED. Distinguishing essential tremor from Parkinson's disease: bedside tests and laboratory evaluations. *Expert Rev Neurother* 2012; 12:687.
19. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol* 2020; 19:266.
20. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001; 248:399.
21. Benito-León J, Louis ED, Sánchez-Ferro Á, Bermejo-Pareja F. Rate of cognitive decline during the pre-motor phase of essential tremor: a prospective study. *Neurology* 2013; 81:60.
22. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 77:1752.
23. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011; 10:148.
24. Elias WJ, Shah BB. Tremor. *JAMA* 2014; 311:948.
25. Nida A, Alston J, Schweinfurth J. Primidone Therapy for Essential Vocal Tremor. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142:117.
26. Zappia M, Albanese A, Bruno E, et al. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol* 2013; 260:714.
27. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanoj M, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999; 56:475.