



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

TEMBLOR COMO MANIFESTACIÓN MOTORA DE MÚLTIPLES ENFERMEDADES, COMPRESIÓN DE SUS MECANISMOS Y MANEJO INTEGRAL

**TREMOR AS A MOTOR MANIFESTATION OF MULTIPLE
DISEASES, COMPRESSION OF ITS MECHANISMS AND
COMPREHENSIVE MANAGEMENT**

Jenner Samir Quintero Manzano
Universidad de Pamplona

Ninoska Nivana Mejía Toro
Universidad Libre

Yusneht Grein Castrillon Moscote
Universidad de Santander UDES

Ricardo Andres Angulo Medina
Universidad Industrial de Santander

Claudia Lorena Trejos Marín
Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales

Daniel Alfonso Porras Albarracín
Universidad de Pamplona

Leidy Fernanda Rueda Gomez
Universidad de Pamplona

Idanna Carolina Hernandez Alemán
Universidad de Santander UDES

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rem.v9i1.16284

Temblor como Manifestación Motora de Múltiples Enfermedades, Compresión de sus Mecanismos y Manejo Integral

Jenner Samir Quintero Manzano¹

Jennerquintero17@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0487-4149>

Medico General

Universidad de Pamplona

Ninoska Nivana Mejía Toro

ninomtoro40@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-5594-7658>

Medico General

Universidad Libre, Barranquilla

Yusneht Grein Castrillon Moscote

yusnethestrln@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4689-249X>

Medico General

Universidad de Santander UDES

Ricardo Andres Angulo Medina

ricardoandresangulomedina@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-6931-7696>

Medico General

Universidad Industrial de Santander

Claudia Lorena Trejos Marín

clore88@icloud.com

<https://orcid.org/0009-0007-9381-8176>

Medico General

Universidad de Ciencias Aplicadas y
Ambientales UDCA

Daniel Alfonso Porras Albarracín

daniel.5albarracin@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-1155-1012>

Medico General

Universidad de Pamplona

Leidy Fernanda Rueda Gomez

lruedagomez@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-0717-3584>

Medico General

Universidad de Pamplona

Idanna Carolina Hernandez Alemán

idanna.carolina25@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-0944-400X>

Medico General

Universidad de Santander UDES

RESUMEN

El temblor es el trastorno del movimiento más frecuente en la práctica clínica. Una amplia gama de patologías puede manifestarse con temblor como síntoma de presentación o predominante. Considerando la marcada heterogeneidad etiológica y fenomenológica, sería deseable desarrollar una clasificación de los temblores que refleje su fisiopatología subyacente. El grupo de trabajo sobre temblores de la Sociedad Internacional de Enfermedades de Parkinson y Trastornos del Movimiento ha trabajado hacia este objetivo y ha propuesto un nuevo sistema de clasificación. Este sistema ha seguido siendo un tema principal de las comunicaciones científicas sobre el temblor en los últimos tiempos. La nueva clasificación se basa en dos ejes: 1. en función de las características clínicas, la historia y el temblor y 2 en función de la etiología del temblor. En este artículo, discutimos los aspectos clave de la nueva clasificación,

Palabras clave: temblor, temblor esencial plus, temblor de acción, temblor de reposo, temblor distónico

¹ Autor principal

Correspondencia: Jennerquintero17@gmail.com

Tremor as a Motor Manifestation of Multiple Diseases, Compression of its Mechanisms and Comprehensive Management

ABSTRACT

Tremor is the most commonly encountered movement disorder in clinical practice. A wide range of pathologies may manifest with tremor either as a presenting or predominant symptom. Considering the marked etiological and phenomenological heterogeneity, it would be desirable to develop a classification of tremors that reflects their underlying pathophysiology. The tremor task force of the International Parkinson Disease and Movement Disorders Society has worked toward this goal and proposed a new classification system. This system has remained a prime topic of scientific communications on tremor in recent times. The new classification is based on two axes: 1. based on the clinical features, history, and tremor characteristics and 2 based on the etiology of tremor. In this article, we discuss the key aspects of the new classification, review various tremor syndromes, highlight some of the controversies in the field of tremor, and share the potential future perspectives.

Keywords: tremor, essential tremor plus, action tremor, rest tremor, dystonic tremor, neuropathic tremor, myorhythmia, orthostatic tremor

*Artículo recibido 16 diciembre 2024
Aceptado para publicación: 20 enero 2025*



INTRODUCCIÓN

El temblor es un movimiento involuntario, rítmico y oscilatorio que puede involucrar una o varias partes del cuerpo (1, 2). Después del síndrome de estereotipia de las piernas (3), el temblor es el trastorno del movimiento observado con mayor frecuencia en adultos (4, 5). El temblor puede ser una manifestación aislada de una enfermedad como el temblor esencial (TE) o puede ser parte de otros trastornos neurológicos. El grupo de trabajo sobre temblor de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (IPMDS) propuso un esquema de clasificación basado en dos ejes; eje 1- enfatizar las características clínicas, la historia y el temblor y el eje 2- enfatizar las posibles etiologías del temblor (1). Uno de los principales objetivos era redefinir el TE ("temblor de acción bilateral de las extremidades superiores" de "al menos 3 años de duración") e introducir el concTPEo de TE plus (TE con signos neurológicos leves adicionales como distonía, ataxia, parkinsonismo) (1). La publicación generó una gran controversia sobre la definición de TE y síndromes relacionados. Dado que el temblor tiene un espectro etiológico muy heterogéneo, es importante apreciar completamente la fenomenología del temblor en varios síndromes de temblor y otras características neurológicas asociadas con esos síndromes.

El objetivo principal de este artículo es proporcionar una revisión actualizada de varios síndromes de temblor con especial referencia al nuevo sistema de clasificación biaxial. También destacamos algunas de las controversias en el campo del temblor y compartimos nuestras perspectivas para la investigación futura.

DESARROLLO

Tipos de temblor según el patrón de activación

Según el patrón de activación, el temblor se clasifica ampliamente en temblor de reposo o temblor de acción (Tabla 1) (1). Como es evidente por el nombre, el temblor de acción se manifiesta solo durante cualquier actividad. Se divide además en temblor postural, temblor cinético y temblor isométrico. El temblor postural puede ocurrir en posiciones específicas (temblor dependiente de la posición) o puede ocurrir independientemente de cualquier posición específica (temblor independiente de la posición). El temblor cinético se divide además en temblor cinético simple (no específico de ninguna actividad), temblor específico de una tarea (mientras se realiza una tarea específica: escribir, tocar instrumentos



musicales, etc.) y temblor de intención (mientras se realizan actividades dirigidas a un objetivo, como prueba del dedo a la nariz). El temblor isométrico ocurre durante la contracción muscular sostenida sin ningún movimiento grueso de la parte del cuerpo que no sea el temblor.

Tabla 1. Síndromes de temblor basados en la manifestación predominante del temblor (Eje-1).

Categoría de temblor basada en activación/posición	Subcategorías de temblor	Características clave
Temblor de acción/reposo	Temblor esencial	Partes del cuerpo afectadas: la afectación bilateral de las extremidades superiores durante 3 años es obligatoria para el diagnóstico. La voz, la cabeza, las extremidades inferiores pueden estar involucradas. Características principales: temblor de acción de 4 a 12 Hz
	Temblor esencial plus	Temblor que cumple los criterios de ET junto con signos neurológicos adicionales (disonía, temblor de reposo, alteración de la marcha en tándem)
	Temblor fisiológico mejorado	Partes del cuerpo involucradas: Manos y dedos bilaterales Características clave: Temblor de baja amplitud y alta frecuencia (8–12 Hz). Puede precipitarse o exacerbarse por la ansiedad, la cafeína y los estados hipermetabólicos.
Temblor focal	Síndromes de temblor de reposo o de acción aislada	Deben explorarse características clínicas adicionales en el eje 1 para llegar al diagnóstico. El temblor de reposo aislado suele afectar a las extremidades superiores y puede evolucionar hacia la enfermedad de Parkinson.
	Temblor de voz	Partes del cuerpo involucradas: Cuerda vocal, laringe, orofaringe, paladar, lengua, labio) Características clave: Rango de frecuencia 3,8–5,5 Hz
Temblor de cabeza	Temblor de cabeza	Partes del cuerpo involucradas: Cabeza/cuello Características clave: Sí-sí o no-no o dirección diagonal del temblor, a menudo asociado con disonía cervical o temblor esencial
	Temblor palatino	Parte del cuerpo involucrada: paladar blando (puede estar asociado con mioclonía en otras partes del cuerpo) Características clave: temblor rítmico de 0,5 a 5 Hz, puede estar presente durante el sueño, puede estar asociado con chasquidos audibles

Categoría de temblor basada en activación/posición	Subcategorías de temblor	Características clave
Temblor específico de la tarea	Temblor de escritura primario	Parte del cuerpo involucrada: Mano utilizada para escribir Características clave: Temblor solo al escribir (tipo-A) o al adoptar la mano en posición de escritura (tipo-B)
	Otros temblores en músicos y deportistas	Parte del cuerpo involucrada: Mano utilizada para la tarea específica Características clave: puede estar asociada con distonía focal y una postura compensatoria
Temblor ortostático	Temblor ortostático primario	Parte del cuerpo involucrada: piernas y tronco Características clave: 13–18 Hz, temblor de baja amplitud solo mientras está de pie, asociado con inestabilidad subjetiva
	Temblor pseudo ortostático	Parte del cuerpo involucrada: piernas Características clave: <13 Hz temblor de baja amplitud, solo mientras está de pie, asociado con inestabilidad subjetiva
Temblor con signos neurológicos prominentes adicionales	Temblor reemergente	Partes del cuerpo involucradas: Extremidades superiores, rara vez lengua. Características clave: Forma de temblor postural (3–5 Hz) que surge después de una latencia de unos segundos cuando las manos se mantienen en una postura antigraavedad. Típicamente presente en la enfermedad de Parkinson
	Temblor distónico	Partes del cuerpo involucradas: Cualquiera de las partes del cuerpo con distonía Características clave: Temblor espasmódico e irregular; empeora al resistir el tirón distónico y cede o se resuelve en la postura distónica máxima ("punto nulo").
	Temblor de holmes	Partes del cuerpo involucradas: Extremidad superior bilateral Características clave: Presente en reposo, empeora al mantener una postura, se intensifica durante la acción
	Miorritmia	Partes del cuerpo involucradas: Músculos craneofaciales y de las extremidades. Características clave: Movimientos lentos, rítmicos y repetitivos (1–4 Hz); asociado con lesiones del tronco encefálico y/o estructuras diencefálicas
	Temblor de aleteo	Partes del cuerpo involucradas: Extremidades superiores Características clave: Temblor proximal de gran amplitud cuando los brazos están en posición de abducción; puede estar presente en la enfermedad de Wilson o en las vías de salida del cerebelo

Categoría de temblor basada en activación/posición	Subcategorías de temblor	Características clave
Otros	Temblor funcional	Partes del cuerpo involucradas: Cualquier parte del cuerpo Características clave: Comienzo abrupto, variable en frecuencia y amplitud, distraído, entrenable; incongruente con los temblores orgánicos.

Estos temblores tienen una marcada heterogeneidad etiológica y el grupo de trabajo sobre temblores de IPMDS recomienda buscar esas etiologías como se indica en la clasificación del eje 2 (Tabla 2). La siguiente discusión se centra en gran medida en los aspectos clave de varios síndromes de temblor del eje 1 y algunas de las nosologías comunes del eje 2 que pueden presentarse con temblor en el fondo de otras características neurológicas.

Tabla 2. Un resumen de enfermedades/etiologías comunes que se manifiestan predominantemente con temblor.

Neurodegenerativo
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Parkinson • Temblor esencial • Síndrome corticobasal • Parálisis supranuclear progresiva • Atrofia multisistémica
Enfermedades genéticas/enfermedades mitocondriales
<ul style="list-style-type: none"> • Mutación de ANO3 (Anoctamin) o DYT24 • Ataxia espinocerebelosa tipo 12, tipo 40 • Síndrome de Klinefelter • Síndrome de ataxia con temblor X frágil • Temblor de mentón hereditario • Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth • Enfermedad de Leigh • Mutación gamma de la polimerasa mitocondrial
Enfermedades metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Wilson • Hipertiroidismo

Drogas y toxinas

- Medicamentos anticonvulsivos: Fenitoína, valproato
- Agonistas beta-2
- Reemplazo de la hormona tiroidea
- Bloqueadores de los receptores de dopamina: Neurolepticos, metoclopramida
- Litio
- Amiodarona
- Agentes quimioterapéuticos: Tacrolimus, vincristina, cisplatino, metotrexato
- Toxinas: Mercurio, plomo, manganeso, arsénico, cianuro, monóxido de carbono, naftalina, tolueno, lindano

Neuropático

- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
- Polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda
- Polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica
- Neuropatía multifocal con bloqueo de conducción
- Gammopatías monoclonales

Otras causas

Cualquier lesión que ocupe espacio, accidente cerebrovascular en los ganglios basales o en la red cerebelo-tálamo-cortical puede provocar temblor, aunque junto con otros déficits neurológicos focales

Descripción general de los síndromes de temblor del Eje-I

Temblor de acción y reposo

Temblor Esencial y Temblor Esencial Plus

Una de las propuestas clave del grupo de trabajo sobre temblores fue la introducción de una nueva definición de TE. En consecuencia, el TE se define como un síndrome de temblor aislado que se manifiesta como un temblor de acción de las extremidades superiores bilaterales durante un mínimo de 3 años, en ausencia de otros signos neurológicos como parkinsonismo, ataxia o distonía (1). Esto puede o no estar asociado con temblor que involucra la voz, la cabeza y las extremidades inferiores. Anteriormente, varios signos neurológicos leves, como el deterioro de la marcha en tándem, las posturas distónicas sutiles y los problemas de memoria, se consideraban en el espectro clínico de la TE. Sin embargo, de acuerdo con el nuevo esquema de clasificación, los pacientes con TE con cualquiera de estos signos neurológicos leves ahora se clasifican como "TE plus". La validez de esta nomenclatura ha

sido un tema de debate en los últimos tiempos y hemos desarrollado este tema en la última parte de este artículo (6, 7).

No hay estudios de prevalencia sobre este recién definido “TE” o “TE plus”. Sin embargo, de acuerdo con los criterios diagnósticos anteriores, TE era uno de los trastornos del movimiento comúnmente observados entre los adultos. Varios centros de trastornos del movimiento han reclasificado a sus pacientes con TE utilizando los nuevos criterios de diagnóstico y han informado que TE plus supera en número a los pacientes con TE aislados (puros) después de dicha reclasificación (8-10).

Como se mencionó anteriormente, una de las características centrales de TE es el temblor de acción (cinético > postural) de ambas extremidades superiores. Posteriormente, los pacientes pueden desarrollar temblor vocal, temblor de la lengua, temblor de la cabeza y temblor de las extremidades inferiores. La frecuencia habitual del temblor de acción de las extremidades superiores en TE es de 4 a 12 Hz. El temblor postural se examina convencionalmente extendiendo las manos frente al cuerpo o con los brazos abducidos a la altura de los hombros y flexionados a la altura de los codos con las manos en pronación frente al tórax (posición de "batido de alas"), mientras que el temblor cinético se evalúa mejor durante la maniobra nariz-dedo, dibujando espirales en un papel, o vertiendo agua entre dos tazas (11). Mientras que las extremidades superiores en pacientes con TE tienen frecuencias de temblor similares (12), varios estudios, basados tanto en evaluaciones objetivas (12) como subjetivas (13), han informado que puede haber asimetría en la amplitud del temblor entre las extremidades superiores. Aunque puede no estar universalmente presente, la sensibilidad al alcohol es una de las características bien conocidas del temblor en pacientes con TE (14). Si bien la capacidad de respuesta al alcohol y los antecedentes familiares se han considerado tradicionalmente características importantes de TE, no se incluyeron en la definición de TE de acuerdo con la "declaración de consenso" (1). El temblor en TE puede ser difícil de diferenciar del temblor de manos distónico, especialmente cuando la distonía es sutil. En tales casos, ciertas pistas clínicas que incluyen irregularidad del temblor con un componente espasmódico, postura anormal de la mano, truco sensorial, fenómeno de punto nulo y falta de un eje claro al dibujar espirales pueden ser útiles, ya que se observan comúnmente en el temblor distónico(15). El temblor en los pacientes con TE tiende a empeorar con el tiempo en términos de gravedad, así como en el número de partes del cuerpo involucradas y, como se analiza más adelante, puede asociarse con



parkinsonismo, distonía, ataxia y otros trastornos motores (16). Además del temblor, los pacientes con TE pueden desarrollar varios síntomas no motores (SNM), como deterioro cognitivo, ansiedad, depresión, apatía y trastornos del sueño (17). Por lo tanto, los clínicos deben evaluar a todos los pacientes con TE tanto motor como SNM.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con TE, cuando se les hace un seguimiento longitudinal, desarrollan EP (10, 18, 19). Con base en muchos estudios clínicos, epidemiológicos, de imágenes, genéticos y patológicos, un subconjunto de pacientes con TE parece tener un alto riesgo de desarrollar EP. Además de EP con antecedente de ET, la ET puede seguir al inicio de la EP (ET con antecedente de EP). Estos pacientes con EP-TE parecen tener una progresión más lenta y un pronóstico más favorable que la EP en general, similar a la EP con temblor dominante en comparación con el subtipo de EP con inestabilidad postural y dificultad para la marcha (20). Los neurólogos deben ser conscientes de la diferencia en el perfil de SNM de los pacientes con TE y EP. Si bien el NMS mencionado anteriormente en el contexto de TE también se puede observar comúnmente en pacientes con EP, existen varios otros NMS que son relativamente más específicos para la EP. Estos incluyen hiposmia, trastorno del comportamiento del sueño con movimientos oculares rápidos (RBD), disautonomía, alucinaciones visuales, trastorno del control de los impulsos y estreñimiento (21). Por lo tanto, la aparición de estos NMS debe impulsar una evaluación detallada para explorar la posibilidad de EP o EP coexistente. La relación exacta entre TE y EP no se comprende bien, pero una mejor comprensión de la etiopatogenia de TE y EP y sus subtipos debería conducir a una mejor comprensión de las relaciones entre estos dos trastornos del movimiento comunes, pero no bien definidos (10, 18).

Además de un vínculo entre TE y EP, existe un vínculo bien reconocido entre el fenotipo similar a TE y la distonía (consulte a continuación la discusión sobre el temblor asociado con la distonía). Varios estudios iniciales han demostrado que alrededor del 25% de los pacientes con distonía cervical tenían temblor en las manos que es fenomenológicamente similar a TE (22). En un estudio más reciente de 2362 pacientes inscritos en el proyecto Dystonia Coalition, el 53,3 % tenía temblor, principalmente en la cabeza, seguido de las extremidades superiores y otras regiones del cuerpo (23). El temblor distónico (TD) ocurrió en 36,9 a 48,4% de los pacientes, pero otros tenían temblores similares a TE. La coexistencia frecuente de distonía y temblor similar a TE, y los antecedentes familiares de ambos



sugieren que los dos trastornos comparten algunos mecanismos fisiopatológicos, pero la naturaleza de la relación aún no se comprende bien.

Patogenia del Temblor Esencial

Aunque aún se desconoce la patogenia exacta de TE y su discusión detallada está más allá del alcance de esta revisión, la creciente cantidad de evidencia sugiere una alteración en el circuito cerebelo-tálamo-cortical (24 - 26). Si bien se pensó que la oliva inferior desempeñaba un papel importante en la patogenia de TE, un estudio histopatológico de 14 pacientes con TE no reveló ninguna anomalía en comparación con 15 cerebros de control (27). De manera similar, se han observado anomalías de las células de Purkinje en algunos (24, 25) pero no (28) todos los estudios patológicos cerebrales post-mortem. Por lo tanto, el modelo cerebeloso y olivar de TE sigue siendo controvertido. Los estudios avanzados de neuroimagen han proporcionado información valiosa sobre los supuestos correlatos neuroanatómicos de TE. La mayoría de los estudios basados en neuroimagen estructural o funcional han identificado anomalías en los componentes de la red cerebelo-tálamo-cortical, lo que sugiere que TE podría no ser una enfermedad asociada a una región cerebral en particular, sino más bien asociada a anomalías a nivel de la red neuronal (29).

Dado que la mayoría de los pacientes con TE tienen antecedentes familiares de TE que sugieren una transmisión autosómica dominante, se han realizado intentos para identificar las anomalías genéticas asociadas con la TE. Aunque no se ha encontrado que ningún gen único esté relacionado causalmente con TE, varios genes (ETM1, ETM2, ETM3, ETM4, ETM5, SORT1, SCN4A, SCN11A, HTRA2, CACNA1, SCNA, MTHFR, LINGO1, LINGO2, LRRK2, MAPT, TREMT, HMOX1, HMOX2; BACE2, LRRN2, DHRS13 y LINC00323) se han identificado en las últimas 3 o 4 décadas como posiblemente relacionadas con la TE (30). Se necesitan más enlaces, secuenciación del genoma o del exoma completo, estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y otros estudios genéticos para dilucidar los mecanismos genéticos de TE.

Otros síndromes de temblor de acción aislada

Según la declaración de consenso, es posible que ciertos síndromes de temblor no cumplan los criterios de ninguno de los síndromes de temblor establecidos y tales casos deben llevar la etiqueta de "síndrome de temblor indeterminado" durante el período de observación (1). Por ejemplo, el temblor de acción



aislada de ambas extremidades superiores con una duración <3 años (que de lo contrario cumple los criterios para TE) debe etiquetarse como "temblor indeterminado" durante el período de observación. Algunos de los síndromes de temblor de acción aislada que reciben la etiqueta de "temblor indeterminado" pueden evolucionar posteriormente y cumplir con la definición de TE o pueden desarrollar signos neurológicos adicionales y cumplir con los criterios de diagnóstico de otras enfermedades. Por ejemplo, el gen de la anoctamina 3 (ANO3) mutación que se sabe que causa una distonía craneocervical autosómica dominante (DYT24) puede presentarse inicialmente solo con temblor de acción de las extremidades superiores (31). El temblor en DYT24 comúnmente afecta las extremidades superiores y la cabeza bilaterales; el temblor en las extremidades suele ser asimétrico. Como DYT24 se identificó hace menos de una década, los detalles sobre el curso natural del temblor y los correlatos neuronales exactos siguen siendo difíciles de alcanzar. Los pacientes con ciertos subtipos de ataxias espinocerebelosas (SCA), especialmente SCA12 y SCA 40, pueden presentar inicialmente temblor de acción de las extremidades, seguido de la aparición de ataxia (32 – 34) (descrito en detalle en un último apartado). Es posible que los temblores observados en pacientes con DYT24, SCA12 y SCA40 no estén completamente "aislados" durante las etapas iniciales, ya que los pacientes pueden tener distonía sutil y/o ataxia. Por lo tanto, los diversos síndromes de temblor deben investigarse a fondo utilizando acelerometría y electromiograma (EMG), ya que la distinción precisa de estas condiciones no siempre es posible únicamente mediante exámenes clínicos.

Temblor de reposo aislado

El temblor de reposo se ha descrito clásicamente en pacientes con EP; sin embargo, también se ha informado en pacientes con TE, especialmente en aquellos con una enfermedad de larga duración y una variedad de trastornos parkinsonianos. La supresión del temblor de reposo durante el inicio de los movimientos voluntarios de la parte del cuerpo afectada suele indicar un estado de deficiencia dopaminérgica como la EP. En un estudio de 44 pacientes con EP y 22 pacientes con TE, se observó supresión del temblor en reposo en 39/44 pacientes con EP y en 2/22 pacientes con TE (35). Dado que muchos de los pacientes con temblor de reposo aislado desarrollan EP en el futuro, varios grupos utilizaron en el pasado el término "parkinsonismo tembloroso benigno" (36, 37). El temblor de reposo aislado de al menos 2 años de duración se denominó temblor de reposo monosintomático en la primera



declaración de consenso sobre el temblor del IPMDS (38). Estos pacientes deben ser seguidos de cerca porque muchos desarrollan posteriormente signos adicionales de EP en el futuro (36). Cabe señalar que el temblor reemergente (discutido a continuación) es visto por algunos como una variante del temblor de reposo. Los pacientes con distonía pueden mostrar temblor de reposo en partes del cuerpo que no están obviamente afectadas por la distonía. Aunque esto posiblemente represente una forma de temblor distónico, cuando dicho temblor de reposo aparece en una mano puede conducir a un diagnóstico erróneo de EP.

En un estudio de 473 pacientes consecutivos con distonía primaria de inicio en la edad adulta, el 55,4 % presentaba temblor y, de ellos, el 40,7 % presentaba temblor de reposo (unilateral > bilateral asimétrico) (39). Esta observación destaca el hecho de que los pacientes con temblor de reposo aislado deben examinarse minuciosamente en busca de signos adicionales de EP, TE y distonía.

Es importante tener en cuenta que para etiquetar el temblor de reposo como "aislado", la presencia de un temblor postural sutil debe descartarse objetivamente a través de acelerometría o EMG de superficie. En ausencia de un examen objetivo, sería preferible utilizar el término "temblor de reposo clínicamente aislado".

Temblor fisiológico

Como sugiere el nombre, se puede observar un aumento del temblor fisiológico en individuos normales durante el aumento de la actividad muscular, como durante el ejercicio o inmediatamente después, probablemente relacionado con el aumento de la actividad simpática. Esta es una forma de temblor de acción que puede no ser visible a simple vista debido a su baja amplitud y alta frecuencia (8-12 Hz, más lento en niños y ancianos) (1). El temblor fisiológico intensificado por lo general involucra ambas manos y todos los dedos simétricamente y es quizás el temblor postural observado con mayor frecuencia. Se informó temblor postural unilateral que simulaba un temblor fisiológico intensificado en pacientes con distrofia simpática refleja (40). Si no es muy evidente a simple vista, se puede colocar una hoja de papel sobre las manos extendidas para amplificar el temblor y hacerlo más evidente (41). El ejercicio vigoroso, la fatiga, la ansiedad, el estrés, el consumo excesivo de cafeína y las condiciones asociadas con un estado hipermetabólico como el hipertiroidismo pueden hacer que el temblor fisiológico intensificado sea más evidente (42). El diagnóstico de temblor fisiológico intensificado

depende del hecho de que se excluyan otras etiologías (clasificación del eje 2 de la declaración de consenso) del temblor. Teniendo en cuenta la naturaleza benigna, este temblor no molesto generalmente no justifica ninguna farmacoterapia. Sin embargo, si es molesto, los pacientes pueden beneficiarse del propranolol (2, 43). De manera similar a los síndromes de temblor aislado descritos anteriormente, la acelerometría y la EMG se pueden usar para confirmar la naturaleza del temblor de manera objetiva. La confirmación objetiva de un temblor fisiológico requiere la demostración de la presencia de temblor tanto en la acelerometría como en la EMG (actividad muscular mejorada a través de un reclutamiento del asa refleja mecánica, es decir, compromiso tanto central como periférico) que no puede demostrarse únicamente mediante la observación clínica.

Temblor isométrico

Esta forma de temblor de acción se observa cuando el músculo se contrae con fuerza sin mover la extremidad o la parte del cuerpo afectada. Por ejemplo, se nota al sostener un objeto pesado, al cerrar el puño o apretar fuertemente el dedo del examinador, o al contraer los músculos abdominales y del tronco cuando el paciente mientras está sentado flexiona las caderas y sostiene las piernas contra la gravedad (1). El temblor isométrico puede aislarse o notarse en ciertos trastornos del movimiento, como la EP, TE, el temblor ortostático y el temblor distónico (44). Por lo tanto, las personas que presentan temblor isométrico deben examinarse minuciosamente para explorar los trastornos antes mencionados. Hay dos reportes de casos de temblor de “bolsa de compras” que fenomenológicamente es similar al temblor isométrico (45, 46).

Temblores Focales

Los temblores focales informados comúnmente incluyen temblor de la voz, temblor de la cabeza y temblor del paladar, aunque este último también se conoce como mioclono del paladar, ya que generalmente es causado por contracciones rítmicas del tensor del velo palatino o del elevador del velo del paladar, en lugar de un movimiento oscilatorio producido por contracciones antagonistas (ver más abajo).

Temblor de voz/voz

El temblor vocal o temblor de la voz (TV) se produce debido al temblor de cualquiera de los componentes anatómicos del aparato vocal. TV sin distonía del componente afectado del aparato vocal

o temblor en cualquier otra parte del cuerpo se denomina TV aislado. Varios estudios han explorado si TV aislado es una categoría única de temblor o un tipo de TE focal o una manifestación de temblor distónico laríngeo (47, 48). TV produce fluctuaciones periódicas en el tono y el volumen de la voz, incluidas las pausas sin voz; este último ocurre típicamente como un fenómeno compensatorio cuando los músculos vocales se contraen voluntariamente en un intento de suprimir TV. Este último es particularmente común y problemático cuando la TV evoluciona o se combina con distonía laríngea, también conocida como disfonía espasmódica. Con base en análisis objetivos de la TV de 160 sujetos, un estudio informó que el rango de frecuencia normativo de la TV es de 3,8 a 5,5 Hz (49). Un sistema de puntuación de TV (VTSS), que se utiliza para documentar la gravedad de TV según una escala de 0 a 3 (puntuación máxima de 18), evalúa seis componentes diferentes del aparato vocal (paladar, base de la lengua, paredes faríngeas, laringe, supraglotis, cuerdas vocales verdaderas) (50). Además de TE y la distonía laríngea, TV puede ocurrir en el contexto de la distonía orofacial y el temblor esencial de cabeza (TC), pero es relativamente raro en pacientes con EP a menos que también tengan TE coexistente (51, 52). Un estudio reciente basado en el análisis acústico de la voz de 240 sujetos reveló la presencia de TV en varias enfermedades neurológicas con la siguiente frecuencia: enfermedad de Huntington: 65 %, ET: 50 %, atrofia multisistémica (MSA): 40 %, ataxia cerebelosa-40%, esclerosis lateral amiotrófica-25%, parálisis supranuclear progresiva-25%, EP-20%, distonía cervical-10% y esclerosis múltiple-8% (53).

Temblor de cabeza

TC se ve comúnmente en el contexto de ET y distonía cervical. TC en ausencia de una distonía cervical obvia o cualquier temblor de otras partes del cuerpo se describe como aislado. Varios estudios han encontrado que TC a menudo se asocia con distonía cervical, dolor de cuello, temblor de manos y antecedentes familiares de temblor u otros trastornos del movimiento, lo que sugiere una marcada heterogeneidad de los mecanismos subyacentes (54, 55). En una serie de 241 familiares de primer grado de pacientes con TE, se observó TC transitoria aislada en el 21% (frente al 2% de los controles), lo que respalda la observación de que la TC con o sin temblor de manos puede ser una manifestación de TE (56). En TE, según la dirección del movimiento de la cabeza, TC puede ser de 3 tipos: "Sí-Sí" (afirmación), "No-No" (negación), un tipo mixto o "redondo-redondo" (diagonal) (57). En una serie de



234 pacientes, TC fue la característica de presentación en más de dos tercios de los pacientes (58). En el mismo estudio, los pacientes TE con TC parecen tener características distintas, ya que TC se observó a menudo en pacientes mujeres, especialmente en aquellas mayores de 50 años (con un pico unimodal de distribución por edad), y los pacientes con HT tuvieron un inicio más tardío de temblor (58). Si bien esta información respalda a TC como un "rasgo" diferente, la mayor prevalencia de TC en pacientes con TE de larga duración también favorece el concepto de que podría ser una característica dependiente tanto del "estado" como del "rasgo" (59).

Varios estudios han llamado la atención sobre TC en pacientes con distonía cervical. Pal et al en una serie de 114 pacientes con distonía cervical observaron HTA en aproximadamente dos tercios de los pacientes; en un tercio la HTA fue el síntoma de presentación (55). TC en la distonía cervical puede estar asociada con la dirección del tirón resultante de la distonía y también con la duración de la distonía. Existe discordancia en los resultados de estudios que exploraron la asociación de subtipos de distonía cervical con la presencia de HTA. Mientras que un estudio sobre 185 pacientes con distonía cervical informó que los pacientes con retrocollis/anetrocollis tenían una mayor probabilidad de desarrollar TC (60), otro estudio con 293 pacientes informó que la variedad torticaput de distonía cervical tiene más probabilidades de estar asociada con TC (61). La duración de la distonía fue el factor común relacionado con TC en ambos estudios. Similar a TE, hay evidencia que sugiere que TC en la distonía cervical tiene algunas características únicas. En un gran estudio multicéntrico que comparó las características clínicas de pacientes con distonía cervical trémula (TC al inicio de la enfermedad) y no trémula, el primer grupo afectó con mayor frecuencia a mujeres mayores, tuvo una mayor prevalencia de características atáxicas y distonía más leve (62). Un estudio de imágenes estructurales que reveló una mayor atrofia vermiana del cerebelo en pacientes con distonía cervical con TC en comparación con aquellos sin TC refuerza aún más el hecho de que TC representa un fenotipo cerebeloso único de distonía cervical (63). Un rasgo característico que ayuda a diferenciar entre TC debido a distonía cervical y TE es la presencia de un "punto nulo", una posición de la cabeza y el cuello cuando el temblor de la cabeza disminuye o se resuelve cuando se permite que la cabeza y el cuello asuman la máxima tensión. posición distónica (64). La evaluación del temblor en posición supina puede proporcionar una pista sobre la naturaleza de la TC. La HTA en pacientes con TE tiende a desaparecer en decúbito supino mientras que la HTA asociada

a distonía cervical persiste en decúbito supino y puede estar asociada a la postura distónica anormal (65)

Temblor palatal

Esta es una forma rara de temblor que involucra el paladar blando. Anteriormente se conocía como "mioclono palatino", pero se le cambió el nombre a "temblor palatino" durante el primer Congreso Internacional de Trastornos del Movimiento en 1990, ya que el término "temblor" representa la naturaleza continua y rítmica del movimiento palatino (66).

Sin embargo, el término mioclono aún puede aplicarse, ya que el movimiento se produce por contracciones de solo los músculos agonistas (ya sea tensor del velo del paladar o elevador del velo del paladar), en lugar de contracciones antagonistas oscilatorias alternas que producen el movimiento oscilatorio típico que caracteriza al temblor. Además, en contraste con el temblor típico, este trastorno del movimiento focal a menudo tiene un componente espasmódico y arrítmico, particularmente cuando se presenta como un trastorno del movimiento funcional (psicogénico) (67, 68).

Con base en la ausencia o presencia de signos y síntomas neurológicos adicionales, el temblor del paladar se clasifica en dos grupos, el temblor del paladar esencial (TPE) y el temblor del paladar sintomático (TPS). El TPE, en un sentido real, es un temblor focal aislado, ya que la única manifestación de esta entidad es el temblor del paladar, a menudo con chasquidos audibles. Se presume que los chasquidos son secundarios a la contracción rítmica del músculo tensor del velo del paladar. No se encuentra una etiología demostrable en pacientes con TPE. La frecuencia de TPE puede variar de <1 a 7 Hz (69). TPS, que se informa con más frecuencia en comparación con TPE, se refiere a las condiciones en las que el temblor del paladar coexiste con otros signos y síntomas neurológicos. Se informa que la TPS tiene una frecuencia más baja que la de la TPE, en el rango de 1,5 a 3 Hz, y puede estar asociada con miorritmia (ver más abajo) que involucra otras estructuras de la cabeza y el cuello (69). Si bien TPE puede cesar por completo durante el sueño, la TPS generalmente persiste durante el sueño, aunque con una frecuencia más baja (69, 70).

Además del temblor palatino funcional (psicogénico) (71), existen muchas otras etiologías. Series de casos anteriores han documentado anomalías vasculares (accidentes cerebrovasculares de la circulación posterior, aneurismas, malformación arteriovenosa), anomalías genéticas (enfermedad mitocondrial



relacionada con la polimerasa gamma, SCA tipo 20, enfermedad de Alexander) y lesión cerebral traumática como las etiologías más comunes de TPS (67), 72). Además, hay informes de una serie de enfermedades neurodegenerativas (ataxia progresiva con temblor palatal), infecciosas (enfermedad de Whipple, tuberculosis, toxoplasmosis), inflamatorias/desmielinizantes (neurosarcoidosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Behcet) y neoplásicas (tumores de fosa posterior) asociadas con TPS (67,72,73).

Aunque no es universal, la RMN del cerebro a menudo revela degeneración hipertrófica de la oliva y otras lesiones focales en el triángulo de Guillain-Mollaret (formado por el núcleo rojo ipsolateral, el núcleo olivar inferior y el núcleo dentado contralateral).

Temblor específico de la tarea

El temblor específico de la tarea es un tipo de temblor de acción que surge al realizar o intentar realizar tareas motoras específicas, como escribir y tocar instrumentos musicales. El temblor primario de escritura (TPE) es uno de los temblores específicos de tareas más comunes. Se describe como un temblor de la mano solo al escribir o al intentar escribir (74). Según el momento del temblor, TPE se divide en dos categorías: tipo A (temblor mientras se escribe activamente) o tipo B (temblor mientras se adopta la posición de la mano utilizada para escribir). Por lo tanto, el TPE tipo B es un temblor específico de la posición en lugar de un verdadero temblor específico de la tarea (74). Aunque TPE afecta a la mano utilizada para escribir, que suele ser la mano dominante, posteriormente también puede afectar a la otra mano (75). El movimiento o posición anormal en la mano opuesta, no afectada, puede observarse como una distonía o temblor en espejo (76). La frecuencia de TPE es de 5 a 7 Hz y, a menudo, tiene un componente desigual (77). La etiopatogenia de TPE sigue siendo esquiva. Varios estudios de neuroimagen estructural y funcional han sugerido un papel putativo del cerebelo en la génesis de TPE (78, 79). Aunque se ha categorizado como “temblor”, existe controversia sobre si el TPE es realmente un temblor aislado o es un temblor distónico asociado con el calambre del escritor (80, 81). La evaluación electrofisiológica que compara varias características de TPE y el temblor distónico (TD) proporcionó evidencia de una marcada similitud de estas dos condiciones en varios índices electrofisiológicos, incluido el aprendizaje de condicionamiento clásico de parpadeo reducido, la inhibición reducida del ciclo de recuperación del parpadeo y la falta de efecto de la plasticidad



asociativa pareada en la inhibición intracortical de intervalo largo (82). Si bien se justifican estudios adicionales para confirmar y establecer estos hallazgos, estos hallazgos ciertamente refuerzan la noción de que TPE es un fenotipo de distonía específica de la tarea.

Se han informado muchos ejemplos de temblores específicos de tareas, incluidos temblores específicos de tareas en músicos (83, 84), temblor orolingual solo mientras beben (85, 86), temblor de barbilla solo mientras se cepillan los dientes (87), temblor de dedos en jugadores de carrom (88) y muchos otros. Se debe realizar un seguimiento periódico de los pacientes con temblor específico de la tarea para evaluar la aparición de signos neurológicos adicionales. Esto es importante ya que hay informes que sugieren que algunos de estos pacientes desarrollan EP posteriormente (89, 90). En una serie de casos publicada recientemente, 11 pacientes con varios tipos de temblor específico de la tarea del brazo desarrollaron EP con una duración media entre el inicio del temblor específico de la tarea y el inicio de la EP de $13,66 \pm 14,36$ años (89).

Temblor ortostático

El temblor ortostático (TO) se refiere a un temblor de alta frecuencia (13 a 18 Hz) de las piernas al ponerse de pie. En raras ocasiones, el tronco y el abdomen pueden estar involucrados. Cuando el TO es la única característica clínica, es decir, un síndrome de temblor aislado, se denomina TO primario. Las características fenomenológicas clave incluyen temblores de alta frecuencia y baja amplitud cuando el individuo se pone de pie y el temblor se resuelve inmediatamente después de sentarse o acostarse (91). La amplitud muy baja y la frecuencia alta de TO pueden no ser evidentes para los ojos y, en tales casos, la EMG de superficie puede ser útil. Por lo tanto, para una clasificación precisa y correcta del eje I de TO, se debe realizar una evaluación fisiológica objetiva. La palpación de los músculos de las piernas puede revelar la presencia de un frémito y un ruido sordo continuo (signo del helicóptero), respectivamente (91). La mayoría de los pacientes con TO reportan inestabilidad subjetiva y/o calambres en las piernas distales al ponerse de pie y estudios recientes también proporcionan evidencia objetiva de ataxia en pacientes con TO (92). El mecanismo de inestabilidad subjetiva en TO no se comprende bien, pero se ha atribuido a una interrupción trémula de la retroalimentación propioceptiva de las extremidades inferiores (93). No está claro si la interrupción se ve alterada por la estimulación de corriente continua transespinal, que recientemente se descubrió que proporciona una mejora modesta

en TO (94). El término “TO plus” se usa para describir una situación en la que TO se manifiesta conjuntamente con afecciones neurológicas adicionales como parkinsonismo, ataxia o demencia. En una serie recientemente publicada de 27 pacientes con TO, las comorbilidades neurológicas anteriores al inicio de la TO estaban presentes en el 30% de los pacientes (95). La etiopatogenia exacta de la TO no está clara y se han propuesto varias hipótesis que incluyen alteración del circuito cerebelo-tálamo-cortical, neurodegeneración cerebelosa, déficit dopaminérgico y presencia de un oscilador central (91). El TO debe diferenciarse de otros temblores en las piernas, incluidos los temblores en las piernas presentes en pacientes con TE o EP (96).

Aunque el temblor de 13 a 18 Hz es característico de OT, hay varios informes de OT con una frecuencia <13 Hz (OT lento). Hay informes de TO lento como síndrome aislado, así como en el contexto de otros trastornos neurológicos (97, 98). Un análisis retrospectivo de 28 pacientes reveló la presencia de OT lento (<13 Hz) en 14 pacientes y entre 8 de los que tenían OT lento tenían una frecuencia de temblor de <10 Hz (97). Curiosamente, la frecuencia baja (<10 Hz) e intermedia (10–13 Hz) de OT en el mismo estudio se asoció con más inestabilidad subjetiva, examen anormal de la marcha y caídas (97). El OT lento también se conoce como pseudo OT y además del OT rápido (99), también se ha informado en pacientes con TE y EP (100, 101).

Temblor en el entorno Características neurológicas adicionales

Temblor asociado con parkinsonismo

Temblor en reposo

El temblor en reposo es una de las características clínicas distintivas de la EP. En un estudio sobre casos de EP confirmados por autopsia, el 69 % tenía temblor de reposo en el momento de la presentación y el 75 % lo tenía durante el curso de la enfermedad (102). El temblor de reposo en la EP suele ser asimétrico, tiene una frecuencia de 4 a 6 Hz, comúnmente involucra las manos, en un patrón de "pastillas rodantes", pero puede involucrar otras partes del cuerpo y, a menudo, se exagera al caminar o al realizar actividades físicas o mentales. Tareas. La inhibición del temblor durante los movimientos voluntarios es un rasgo característico del temblor de reposo en la EP (103). Hay varios aspectos paradójicos del temblor de reposo en la EP, incluida la falta de correlación con el grado de degeneración nigroestriatal, aparición ocasional en el lado contralateral a las características parkinsonianas predominantes



(bradicinesia/rigidez), resolución del temblor de reposo en algunos pacientes con progresión de la enfermedad y respuesta a la levodopa (104,105). Aunque los correlatos neuroanatómicos precisos del temblor de reposo aún no se conocen por completo, existen pruebas que sugieren que tanto los circuitos de los ganglios basales como los cerebelo-tálamo-corticales están implicados en la generación del temblor de reposo (104).

Temblor reemergente

El término “temblor reemergente” fue acuñado por Jankovic et.al (106) para describir una forma de temblor postural en pacientes con EP que surge después de una latencia de unos segundos cuando las manos y los brazos se mantienen en posición horizontal antigraavedad. Postura (107). Aunque la mayoría de las veces el temblor reemergente coexiste con el temblor de reposo observable, rara vez puede surgir de forma independiente en pacientes con EP sin temblor de reposo (108). Estudios transversales previos han documentado temblores reemergentes en el 20-25% de los pacientes con EP (109, 110). Un estudio de EMG que exploró la naturaleza del temblor postural en la EP reveló dos grupos fisiopatológicamente distintos: el 81 % tenía un temblor reemergente y el 19 % tenía un temblor postural puro (111). Los correlatos neurales exactos del temblor reemergente siguen siendo esquivos; sin embargo, hay evidencia que sugiere que se superpone con el temblor de reposo parkinsoniano en términos de frecuencia (ambos son de 3 a 5 Hz), la dirección del movimiento (supinación-pronación ocasional) y la respuesta a los medicamentos dopaminérgicos (106, 111, 112).). Un estudio reciente basado en la estimulación magnética transcraneal demostró que el temblor reemergente y el temblor de reposo tienen mecanismos fisiopatológicos comunes en los que la corteza motora juega un papel importante (113). Se demostró que la amplitud del temblor reemergente y la duración de la pausa del temblor (latencia) tienen una relación inversa y ambos también son modulados por la levodopa (114). La amplitud y la latencia también se ven afectadas por medidas de provocación o distracciones, como se observa en el aumento de la amplitud y la disminución de la latencia cuando los pacientes cuentan en voz alta hacia atrás desde 100 (115). Los pacientes con EP rara vez pueden presentar temblor reemergente de la lengua (116 - 118). También se ha informado temblor de lengua reemergente en condiciones distintas a la EP (119, 120). El temblor reemergente de la mandíbula se informó tanto en la EP idiopática (121) como en el parkinsonismo vascular (122). También se describió temblor reemergente al dibujar una espiral (123).



Temblor distónico y temblor asociado con distonía

El temblor distónico (TD) representa una condición en la que la distonía es la característica neurológica predominante y el temblor se manifiesta en la parte del cuerpo asociada con la distonía. Si un paciente con distonía tiene un temblor en una parte del cuerpo no distónica, el temblor se describe como “temblor asociado con distonía” (TACD) (15). Por ejemplo, un temblor de manos en un paciente con distonía cervical se clasificaría como TACD. Ocasionalmente, los pacientes pueden desarrollar TD además de TACD (124). Si bien el TD puede afectar cualquier parte del cuerpo, se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con distonía cervical (como temblor de cabeza) (124-126). El inicio de TD suele coincidir con el inicio de la distonía u ocurre después. En raras ocasiones, TD puede preceder al inicio de la distonía (127). Una de las características clave de TD es la irregularidad y la variabilidad en la frecuencia y amplitud. El TD puede ser de naturaleza postural, cinética o de reposo y puede manifestarse con variada combinación de estas fenomenologías (39). El TD puede reducirse o eliminarse por completo mediante una maniobra de alivio (128, 129), también denominada "truco sensorial", "geste antagonista", y cuando la parte del cuerpo afectada se coloca en la dirección de la distonía y el movimiento, el temblor o la postura anormal parada, esto se conoce como “punto nulo” (64). Por el contrario, la gravedad de TD empeora con la orientación voluntaria de la parte del cuerpo afectada en contra de la dirección principal de la distonía (p. ej., un paciente con tortícolis derecha puede tener un aumento de la DT al girar la cabeza hacia la izquierda o al tratar de mantener la dirección primaria). posición de la cabeza) (130).

Temblor de Holmes

El temblor de Holmes fue descrito por primera vez por Gordon Holmes en referencia a un temblor de 3 a 4 Hz que suele ser de gran amplitud, irregular, presente en reposo, empeora con la postura y además se intensifica con la acción (131). El temblor de Holmes afecta predominantemente a las extremidades superiores proximales de forma unilateral o asimétrica. Hay varios sinónimos para el temblor de Holmes, incluidos el temblor rubral, el temblor talámico, el temblor del mesencéfalo, el temblor mesencefálico y el temblor de salida del cerebelo (131, 132). El temblor de Holmes casi siempre ocurre en el contexto de patologías en el tronco encefálico o el diencefalo. Un estudio reciente basado en la conectividad analizó el patrón de la patología estructural en informes de casos publicados anteriormente



y sugirió que las regiones cerebrales afectadas están conectadas a un circuito cerebral común con nodos en el núcleo rojo, el tálamo, el globo pálido y el cerebelo (133). Según la nueva clasificación de temblor de "consenso" (1), es uno de los síndromes de temblor que se asocia con signos neurológicos adicionales.

En una serie de 29 pacientes, las anomalías neurológicas coexistentes comunes fueron hemiparesia (62 %), ataxia (51,7 %), hipoestesia (27,6 %) y distonía (24,1 %) (132). Si bien los accidentes cerebrovasculares y las lesiones cerebrales traumáticas son las principales causas del temblor de Holmes (132), también se ha informado en pacientes con esclerosis múltiple (134), tumor cerebral (135), hipotensión intracraneal (136) e infecciones del SNC (137). Puede haber una latencia de algunas semanas a algunos años entre los eventos precipitantes y el inicio del temblor. El temblor de Holmes puede estar asociado con miorritmia. Un estudio publicado recientemente sobre 17 pacientes con temblor de Holmes sugirió la existencia de dos tipos fenotípicamente distintos de temblor de Holmes, es decir, el temblor de Holmes del mesencéfalo y el temblor de Holmes talámico (138). Mientras que el primero se caracterizó por temblor de reposo miorrítmico con o sin postura distónica distal, el segundo tenía movimientos coreoatetoides distales, postura distónica marcada y déficits sensoriales propioceptivos.

Miorritmia

Según el documento de consenso, la miorritmia se clasifica como un síndrome de temblor con signos adicionales destacados (1). El término "miorritmia" fue acuñado por primera vez por Herz en 1931 en referencia a un temblor lento en un paciente con distonía. Este es un trastorno del movimiento poco común que se caracteriza por movimientos lentos, rítmicos y espasmódicos repetitivos de 1 a 4 Hz de frecuencia, que involucran los músculos del cráneo o de las extremidades (1, 70). Con frecuencia se asocia con otros signos neurológicos, como distonía, temblor palatino y anomalías en el movimiento de los ojos, y puede afectar los músculos craneales, branquiales y de las extremidades junto con los signos neurológicos adicionales (70). En raras ocasiones puede manifestarse como un movimiento rítmico lento facial aislado (139).

El mecanismo neural preciso de la miorritmia sigue siendo esquivo, pero la principal importancia de reconocer este trastorno del movimiento es que casi siempre se asocia con una patología identificable

que generalmente afecta la parte superior del tronco encefálico y el tálamo. La mióritmia tiene una marcada heterogeneidad etiológica. Ha sido reportada frecuentemente como mióritmia oculomasticatoria en el contexto de la enfermedad de Whipple, causada por la infección del sistema nervioso central por *Tropheryma whipplei* (140).

Otras condiciones en las que se ha informado mióritmia son accidente cerebrovascular (139), encefalitis anti-NMDA (141, 142), enfermedad anti-IgLON5 (143), uso de interferón alfa-2a (144), encefalopatía de Hashimoto (145) y distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X (146). Como la mióritmia a menudo se asocia con condiciones que son potencialmente tratables, es importante estar familiarizado con esta fenomenología y sus diagnósticos diferenciales.

Temblor de aleteo

Esta forma de temblor a menudo se superpone con el temblor de Holmes. Se ha descrito clásicamente en pacientes con enfermedad de Wilson (EW), pero existen muchas otras formas de temblor asociadas con la EW. El temblor de aleteo es un temblor postural de baja frecuencia y gran amplitud que generalmente se desencadena por la abducción sostenida de los brazos con los codos flexionados y la palma hacia abajo (147). Teniendo en cuenta la asociación frecuente con EW, los pacientes con esta forma de temblor deben investigarse a fondo para EW. Suele coexistir con varios otros signos neurológicos como distonía, anillo de Kayser-Fleischer en la córnea, deterioro cognitivo en pacientes con EW (148). El temblor de aleteo se informó recientemente en un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) (149).

Temblor funcional

El temblor funcional o psicógeno es el trastorno del movimiento funcional informado con mayor frecuencia y representa aproximadamente la mitad de los casos (150, 151). No existen criterios de diagnóstico establecidos para el temblor funcional y el diagnóstico se basa en una historia cuidadosa y un examen neurológico. Entre las características comúnmente descritas del temblor funcional se encuentran la variabilidad, la distracción, la capacidad de entrenamiento y la coherencia; y mayor prevalencia en las mujeres en comparación con los hombres (152). El inicio del temblor suele ser repentino y hay variabilidad en la amplitud, frecuencia y dirección del temblor. En un estudio diseñado para determinar qué características clínicas ayudan a distinguir el temblor funcional de TE, un evaluador

"cegado" evaluó segmentos de video de sujetos usando un protocolo estandarizado con especial atención a la distracción, sugestionabilidad o arrastre (153). Los pacientes con temblor funcional fueron significativamente más propensos a tener un inicio repentino, remisiones espontáneas, menor duración del temblor y menor prevalencia de antecedentes familiares de temblor.

Además, los pacientes con temblor funcional tenían más distracción con golpecitos alternados con los dedos y concentración mental, sugestionabilidad con un diapason y exacerbación con hiperventilación. Si bien los temblores funcionales pueden afectar a cualquiera de las partes del cuerpo, las manos son el cuerpo que más comúnmente se ve involucrado en el temblor funcional. Un temblor en múltiples partes del cuerpo que ocurre con frecuencias similares (coherencia) es un indicio de un temblor funcional. La evaluación cuidadosa de estas características puede ayudar a distinguir el temblor funcional de otras enfermedades comunes que se presentan con temblor, incluidas TE y la EP (152). La evaluación electrofisiológica, mediante un sistema de puntuación, puede proporcionar información adicional para respaldar el diagnóstico de temblor funcional (150, 154). Sin embargo, es necesario enfatizar que los signos positivos en el examen clínico mencionado anteriormente son la clave para el diagnóstico de temblor funcional. Se remite a los lectores a dos artículos publicados con demostración en video del examen del temblor funcional (152, 155).

Otras formas raras de temblor

En esta sección, describimos algunos de los raros síndromes de temblor del eje 2 que es probable que se encuentren en la práctica general de neurología y trastornos del movimiento, a menudo en el contexto de otros problemas neurológicos o trastornos del movimiento.

Temblor neuropático

Un temblor neuropático es una forma de temblor que se observa en algunos pacientes con neuropatías periféricas graves en ausencia de otros trastornos del movimiento (156). Ciertas neuropatías periféricas, en especial las polineuropatías desmielinizantes, tienen una mayor predilección que otras neuropatías por el temblor neuropático. La frecuencia del temblor comúnmente descrita es de 3 a 6 Hz, generalmente afecta los brazos y/o las manos y no varía con la carga de peso (156). En una serie de 89 pacientes con polineuropatía, se observó que el 59,5 % durante la evaluación clínica y el 74 % durante la evaluación objetiva a través del registro de EMG de superficie tenían temblor (157). El temblor postural (70%) fue



el más común, seguido del temblor de reposo (51%) y el temblor cinético (32%). Un estudio de 43 pacientes con neuropatías inflamatorias reveló que el temblor era más común en las neuropatías paraproteínicas IgM, seguido de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) y la neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (158).

Varios estudios han informado que los pacientes con un subtipo específico de PDIC que está asociado con la presencia de anticuerpos IgG4 de neurofascina155 (nfasc155) desarrollan temblor de acción incapacitante de baja frecuencia y gran amplitud en las extremidades superiores (159, 160). También se han informado temblores de cabeza, voz y lengua en este subtipo de PDIC (161, 162). Hay varios informes de una alta prevalencia de temblor en pacientes con diversas formas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), anteriormente denominada síndrome de Roussy-Levy (163, 164). En una encuesta de 201 pacientes, el 40 % de los pacientes con CMT informaron la presencia de temblor en las manos (164). Debido a la frecuente afectación de las manos, la presencia de temblor postural, la presencia de antecedentes familiares de ET y la falta de correlación de la gravedad del temblor con la gravedad de la neuropatía, se supuso que el temblor en la CMT puede superponerse fisiopatológicamente con el de TE. Sin embargo, un estudio basado en la evaluación neurofisiológica no encontró ninguna evidencia de disfunción cerebelosa en pacientes con CMT con temblor (165).

Temblor en las ataxias espinocerebelosas

Varias ataxias también pueden estar asociadas con el temblor. Por ejemplo, SCA 12 es una ataxia degenerativa progresiva autosómica dominante que se informa comúnmente entre la comunidad "Agarwal" en el norte de la India (32). SCA 12 se debe a la expansión anormal de repeticiones CAG en la región 5' no traducida del gen PPP2R2B en el locus 5q32. El síntoma de presentación más común de SCA 12 es el temblor de acción de ambas extremidades superiores, a menudo mal diagnosticado como TE. Posteriormente, los pacientes desarrollan ataxia apendicular y de la marcha. En una serie de 21 pacientes consecutivos, se observó temblor postural en 17 pacientes (81%), seguido de temblor de cabeza en 13 (62%), temblor de intención en 12 (57%) y temblor de reposo en 10 (48%) (34). El temblor de las extremidades superiores en SCA12 es lento en comparación con el de TE y tiene una afectación más proximal. Un estudio reciente observó la presencia de temblor de acción en todos y una asimetría de la amplitud del temblor en el 91 % de los pacientes con SCA12 (166). Se informó que un paciente

con SCA40 tuvo un síndrome similar a TE durante años, que requirió tratamiento con estimulación cerebral profunda, antes de que se confirmara la causa genética (33).

Síndrome de ataxia por temblor X frágil

FXTAS es un trastorno neurodegenerativo que resulta debido a la expansión de la repetición CGG en el rango de premutación (55–200) en el gen 1 del retraso mental X frágil (gen FMR1) (167). El temblor y la ataxia son las características clínicas predominantes junto con un repertorio de otros síntomas que incluyen disfunciones cognitivas, parkinsonismo, neuropatía periférica, ansiedad, depresión y apatía (168). Aunque el temblor de acción en ambas extremidades superiores es el tipo común de temblor en FXTAS, los pacientes también pueden tener temblor de reposo (169). Debido a una fenomenología mixta de temblor junto con signos parkinsonianos leves, FXTAS puede confundirse con TE o EP. Sin embargo, la presencia de ataxia temprana y deterioro cognitivo suele diferenciarlo de TE o EP. Estudios previos han informado una correlación de la longitud de repetición CGG con el inicio de los síntomas motores.

Otras formas genéticas de temblor

El síndrome de Klinefelter (47, XXY) (KS) es una variación cromosómica que conduce a la presencia de un cromosoma X extra en los hombres (170). Los pacientes suelen tener una variedad de síntomas relacionados con las funciones endocrinas, metabólicas y reproductivas. Las características comúnmente reportadas incluyen estatura alta, microorquidismo, ginecomastia, azoospermia, vello corporal escaso y osteoporosis (170). Hay varios informes de una alta prevalencia de temblor en pacientes con KS. En una serie de 44 pacientes con SK, más de la mitad (51 %) de los pacientes reportaron temblor, y el 10 % había sido diagnosticado previamente como ET (171). Aunque el temblor de acción bilateral o unilateral de las extremidades superiores se informa comúnmente, algunos pacientes pueden presentar temblor de reposo (172). La patogenia exacta del temblor en el KS no se comprende por completo.

La atrofia muscular espinal y bulbar o enfermedad de Kennedy, una rara enfermedad neuromuscular ligada al cromosoma X causada por una expansión repetida de CAG en el primer exón del gen del recTPEor de andrógenos, se manifiesta por síntomas bulbares, calambres musculares, debilidad en las

piernas y temblores (173). Los pacientes tienen evidencia de neuropatía de fibra nerviosa pequeña o grande y, por lo tanto, el temblor observado puede ser un temblor neuropático.

El temblor de mentón hereditario (TMH), también conocido como genioespasmo hereditario, temblor de mentón hereditario, mioclono de mentón hereditario esencial, es una afección genética benigna que se manifiesta solo con temblor de mentón. TMH está vinculado al cromosoma 9q13-q21 (174). Sigue la transmisión autosómica dominante y tiene alta penetrancia. El temblor del mentón puede ser visible en pacientes con TMH desde la infancia y alcanza su punto máximo durante la edad adulta temprana. Una de las características clave de HCT es la naturaleza intermitente del temblor que se desencadena por el estrés emocional o la ansiedad y dura de unos segundos a unas pocas horas. La frecuencia de TMH varía de 2 a 11 Hz (175). Esta enfermedad generalmente no es progresiva y no tiene complicaciones a largo plazo. Se puede tratar eficazmente con inyecciones locales de toxina botulínica (176).

Hay varios otros trastornos genéticos que pueden tener temblor como una de las características clínicas (177), pero la discusión detallada de todos esos síndromes está más allá del alcance de este artículo.

Controversias actuales

ET Plus: la categoría controvertida

Uno de los temas debatidos más recientemente en el campo del temblor es la introducción del término TE plus por parte de la declaración de "consenso" (1). Como se discutió anteriormente, la TE con signos neurológicos leves adicionales ahora se etiqueta como TE plus, según la nueva clasificación de temblores. Esta categorización tiene sus propios méritos y limitaciones (10). La clasificación define la TE aislada que es útil para estudios genéticos y para la selección de una población homogénea de pacientes en ensayos de intervención. Sin embargo, la presencia de "signos blandos" mal definidos es problemática. Por ejemplo, la "disonía cuestionable" evaluada por un neurólogo puede no ser clínicamente obvia, lo que genera el riesgo de variabilidad entre evaluadores (178, 179). Por lo tanto, un "signo suave" para un examinador puede ser un "no signo" para otro examinador o un trastorno separado y distinto para otro examinador. Esta incertidumbre acerca de la presencia y la relevancia de tales signos "suaves" hace que la clasificación sea un desafío. Por lo tanto, en ausencia de biomarcadores objetivos confiables, puede que no sea posible una distinción clínica precisa entre TE y TE plus, solo



sobre la base de estos signos sutiles/cuestionables. Si bien debe ser confirmado por estudios adicionales, un estudio post-mortem reciente que comparó ciertos cambios patológicos en el cerebelo de pacientes con TE y TE plus no encontró ninguna diferencia significativa entre las dos condiciones (180). La introducción del grupo TE plus tendrá un impacto sustancial en los estudios epidemiológicos. De hecho, desde la publicación de la declaración de Consenso, muchos estudios han demostrado que TE Plus es más frecuente que TE (6 - 10). En tales escenarios, la importancia de los estudios clínicos y epidemiológicos previos en los que una gran proporción de pacientes con TE plus se clasificaron como TE será relativamente incierta (8). Además, dado que TE plus es un marcador de posición de diagnóstico sensible al tiempo, asesorar a los pacientes sobre el diagnóstico y el curso clínico esperado será un desafío.

TE- ¿una “enfermedad” o un “síndrome”?

Antes de la introducción de la nueva clasificación de temblores por parte del IPMDS, la TE se consideraba una “enfermedad” o una “familia de enfermedades” (181, 182). Sin embargo, la nueva clasificación describe la TE como un “síndrome” de temblor. Este cambio ha estimulado debates científicos sobre si la TE debe considerarse como una "enfermedad" o un "síndrome" o si las diversas variantes de la TE deben considerarse simplemente subtipos, como TE-PE, TE-distonía, TE-ataxia, y otro, ya que uno puede evolucionar con el tiempo en otro (10, 183 – 185). Un estudio reciente que utilizó investigaciones multimodales, incluida la evaluación objetiva de la marcha, la evaluación neuropsicológica y la tomografía de coherencia óptica (TCO) para medir el grosor de la retina, proporcionó evidencia objetiva de la existencia de dos subtipos de TE (186). Usando el análisis de conglomerados, un subtipo, caracterizado por temblor en la línea media, deterioro cognitivo y capa interna retiniana delgada, sugiere que este subtipo de TE tiene más probabilidades de estar asociado con la neurodegeneración. Por lo tanto, estudios adicionales que exploren y confirmen la existencia de dichos subtipos de TE proporcionarían una visión más científica de esta controversia de "enfermedad versus síndrome".

Perspectivas futuras

Si bien ha habido un progreso sustancial en la investigación sobre la fisiopatología de la TE, el correlato neural exacto sigue siendo difícil de alcanzar. La mayoría de los estudios, como se mencionó



anteriormente, indican anomalías estructurales y funcionales en el cerebelo (especialmente en las células de Purkinje) y en el circuito cerebelo-tálamo-cortical.

Sin embargo, estos estudios no han arrojado ningún biomarcador objetivo para TE que pueda complementar el diagnóstico clínico a nivel individual. Por lo tanto, los estudios futuros deben explorar un enfoque más basado en datos para utilizar imágenes multimodales y electrofisiología para complementar el diagnóstico clínico de TE.

La introducción del término “TE plus” por la “declaración de consenso sobre la clasificación de los temblores” (1) generó mucha controversia y numerosas publicaciones. Cuando se aplica en la práctica clínica, muchos (quizás la mayoría) de los pacientes con diagnóstico previo de TE ahora tienen que ser reclasificados como “TE-plus”. Además, cuando se realiza un seguimiento prospectivo, muchos pacientes con TE evolucionan a “TE plus”. Por lo tanto, se necesitan estudios longitudinales de pacientes con TE aislada ("pura") para determinar qué características del temblor, o "signos leves" asociados, predisponen a algunos pacientes a la transición a "TE plus".

La investigación futura también debe abordar otros temas relacionados con el diagnóstico y la clasificación de los síndromes de temblor. Por ejemplo, dos características comunes de ET, la presencia de antecedentes familiares de TE y la sensibilidad al alcohol, no se incluyeron en los criterios diagnósticos de TE en la nueva clasificación de temblor (1). Sería interesante ver si estas dos características predicen un resultado futuro o un subtipo particular de TE. Por lo tanto, la entidad de TE aislada debe considerarse un marcador de posición de diagnóstico sensible al tiempo.

TE plus debería ser otra área fructífera de investigación en el futuro. Se ha debatido durante mucho tiempo si se trata de una entidad distinta o una variante de TE o temblor distónico. Como se discutió anteriormente, un estudio reciente ha proporcionado pruebas convincentes que respaldan el importante componente distónico de esta forma de temblor (82). Si se confirma mediante intervenciones diagnósticas multimodales adicionales, términos como "temblor distónico de escritura" o "temblor distónico de los escritores" reflejarían con mayor precisión la distonía subyacente. Dado que se informaron anomalías cerebelosas en estudios sobre TE plus (91), el concepto de que TE plus es de origen distónico allanaría el camino para investigaciones adicionales sobre el papel del cerebelo en la patogenia de la distonía y el temblor distónico (187, 188).



Uno de los síndromes de temblor que necesita más claridad y consenso en la nomenclatura es el “temblor palatino”.

Aunque actualmente se describe como “temblor”, claramente no encaja en todas las características del temblor y se superpone fenomenológicamente con el mioclono segmentario y la miorritmia. En última instancia, una mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos, genéticos, patológicos y otros mecanismos biológicos es fundamental para el desarrollo de biomarcadores de diagnóstico que facilitarían la clasificación y subtipificación de los temblores y eventualmente conducir a terapias dirigidas a la patogenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, 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) 33:75–87. 10.1002/mds.27121 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Louis ED. Tremor. *Contin Lifelong Learn Neurol.* (2019) 25:959–75. 10.1212/CON.0000000000000748 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Lotia M, York MK, Strutt AM, Jankovic J. Leg stereotypy syndrome: phenomenology and prevalence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2018) 89:692–5. 10.1136/jnnp-2017-317057 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Barbosa MT, Caramelli P, Cunningham MCQ, Maia DP, Lima-Costa MFF, Cardoso F. Prevalence and clinical classification of tremor in elderly-A community-based survey in Brazil. *Mov Disord.* (2013) 28:640–6. 10.1002/mds.25355 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* (2010) 25:534–41. 10.1002/mds.22838 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, Fahn S, Frucht SJ, Jankovic J, et al.. Essential tremor-plus: a controversial new concTPE. *Lancet Neurol.* (2020) 19:266–70. 10.1016/S1474-4422(19)30398-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



7. Louis ED. Rising problems with the term “et-plus”: time for the term makers to go back to the drawing board. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2020) 10:1–2. 10.5334/tohm.555 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Prasad S, Pal PK. Reclassifying essential tremor: implications for the future of past research. *Mov Disord.* (2019) 34:437. 10.1002/mds.27615 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Huang H, Yang X, Zhao Q, Ning P, Shen Q, Wang H, et al.. Clinical characteristics of patients with essential tremor or essential tremor plus. *Acta Neurol Scand.* (2020) 141:335–41. 10.1111/ane.13209 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Bellows S, Jankovic J. Phenotypic features of isolated essential tremor, essential tremor plus, and essential tremor-Parkinson's disease in a movement disorders clinic. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2021) 11. 10.5334/tohm.581 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Louis ED. Essential tremor: a nuanced approach to the clinical features. *Pract Neurol.* (2019) 19:389–98. 10.1136/practneurol-2018-002183 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Farkas Z, Csillik A, Szirmai I, Kamondi A. Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and essential tremor. *Park Relat Disord.* (2006) 12:49–55. 10.1016/j.parkreldis.2005.07.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol.* (1998) 55:1553–9. 10.1001/archneur.55.12.1553 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Mostile G, Jankovic J. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord.* (2010) 25:2274–84. 10.1002/mds.23240 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Sarma N, Pandey S. Dystonic tremor: definition, clinical spectrum, pathophysiology, and treatment. *Ann Mov Disord.* (2018) 1:2–7. 10.4103/AOMD.AOMD_6_18 [CrossRef] [Google Scholar]
16. Louis ED, Gerbin M, Galecki M. Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. *Eur J Neurol.* (2013) 20:949–54. 10.1111/ene.12123 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



17. Jhunjhunwala K, Pal PK. The non-motor features of essential tremor: a primary disease feature or just a secondary phenomenon? *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2014) 2:255. 10.5334/tohm.230 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Tarakad A, Jankovic J. Essential tremor and parkinson's disease: exploring the relationship. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2018) 8. 10.5334/tohm.441 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. The relationship between parkinson's disease and essential tremor: review of clinical, epidemiologic, genetic, neuroimaging and neuropathological data, and data on the presence of cardinal signs of PARKINSONISM in essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2012) 2:1–10. 10.5334/tohm.118 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* (2014) 71:499–504. 10.1001/jamaneurol.2013.6233 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Giorelli M, Bagnoli J, Consiglio L, Lopane M, Bosco Zimatore G, Zizza D, et al.. Do non-motor symptoms in Parkinson's disease differ from essential tremor before initial diagnosis? A clinical and scintigraphic study. *Park Relat Disord.* (2014) 20:17–21. 10.1016/j.parkreldis.2013.09.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology.* (1991) 41:1088–91. 10.1212/WNL.41.7.1088 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Shaikh AG, Beylergil SB, Scorr L, Kilic-Berkmen G, Freeman A, Klein C, et al.. Dystonia and tremor: a cross-sectional study of the dystonia coalition cohort. *Neurology.* (2021) 96:e563–74. 10.1212/WNL.0000000000011049 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Louis ED, Babij R, Lee M, Cortés E, Vonsattel JPG. Quantification of cerebellar hemispheric purkinje cell linear density: 32 ET cases versus 16 controls. *Mov Disord.* (2013) 28:1854–9. 10.1002/mds.25629 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



25. Grimaldi G, Manto M. Is essential tremor a purkinjopathy? The role of the cerebellar cortex in its pathogenesis. *Mov Disord.* (2013) 28:1759–61. 10.1002/mds.25645 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Lenka A, Bhalsing KS, Panda R, Jhunjhunwala K, Naduthota RM, Saini J, et al.. Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor. *Neuroradiology.* (2017) 59:157–68. 10.1007/s00234-016-1771-1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Louis ED, Babij R, Cortés E, Vonsattel JPG, Faust PL. The inferior olivary nucleus: a postmortem study of essential tremor cases versus controls. *Mov Disord.* (2013) 28:779–86. 10.1002/mds.25400 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Rajput AH, Robinson CA, Rajput A. Purkinje cell loss is neither pathological basis nor characteristic of essential tremor. *Park Relat Disord.* (2013) 19:490–1. 10.1016/j.parkreldis.2012.11.019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. van der Stouwe AMM, Nieuwhof F, Helmich RC. Tremor pathophysiology: lessons from neuroimaging. *Curr Opin Neurol.* (2020) 33:474–81. 10.1097/WCO.0000000000000829 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Deng H, Wu S, Jankovic J. Essential tremor: genetic update. *Expert Rev Mol Med.* (2019) 21:1–4. 10.1017/erm.2019.7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Stamelou M, Charlesworth G, Cordivari C, Schneider SA, Kägi G, Sheerin UM, et al.. The phenotypic spectrum of DYT24 due to ANO3 mutations. *Mov Disord.* (2014) 29:928–34. 10.1002/mds.25802 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Kumar D, Srivastava A, Faruq M, Gundluru V. Spinocerebellar ataxia type 12: an update. *Ann Mov Disord.* (2019) 2:48–57. 10.4103/AOMD.AOMD_5_19 [CrossRef] [Google Scholar]
33. Emamikhah M, Aghavali S, Moghadas F, Munhoz RP, Lang AE, Alavi A, et al.. Spinocerebellar ataxia 40: another etiology underlying essential tremor syndrome. *Mov Disord Clin Pract.* (2021) mdc3.13251. 10.1002/mdc3.13251. [Epub ahead of print]. [CrossRef] [Google Scholar]
34. Choudhury S, Chatterjee S, Chatterjee K, Banerjee R, Humby J, Mondal B, et al.. Clinical characterization of genetically diagnosed cases of spinocerebellar ataxia type 12 from India. *Mov*



- Disord Clin Pract. (2018) 5:39–46. 10.1002/mdc3.12551 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Papengut F, Raethjen J, Binder A, Deuschl G. Rest tremor suppression may separate essential from parkinsonian rest tremor. *Park Relat Disord.* (2013) 19:693–7. 10.1016/j.parkreldis.2013.03.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Chen W, Hopfner F, Becktepe JS, Deuschl G. Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. *Transl Neurodegener.* (2017) 6:1–8. 10.1186/s40035-017-0086-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Selikhova M, Kempster PA, Revesz T, Holton JL, Lees AJ. Neuropathological findings in benign tremulous Parkinsonism. *Mov Disord.* (2013) 28:145–52. 10.1002/mds.25220 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Deuschl G, Bain P, Brin M, Agid Y, Benabid L, Benecke R, et al.. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. *Mov Disord.* (1998) 13:2–23. 10.1002/mds.870131303 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Erro R, Rubio-Agusti I, Saifee TA, Cordivari C, Ganos C, Batla A, et al.. Rest and other types of tremor in adult-onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2014) 85:965–8. 10.1136/jnnp-2013-305876 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Deuschl G, Blumberg H, Lüicking CH. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol.* (1991) 48:1247–52. 10.1001/archneur.1991.00530240051018 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Jankovic J, Fahn S. Physiologic and pathologic tremors. Diagnosis, mechanism, and management. *Ann Intern Med.* (1980) 93:460–5. 10.7326/0003-4819-93-3-460 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Donaldson I, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP. Chapter 16: Physiological and exaggerated or enhanced physiological tremor. In: *Marsden's Book of Movement Disorders*. New York, NY: Oxford University Press; (2012). [Google Scholar]



43. Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. *Semin Neurol.* (2011) 31:65–77. 10.1055/s-0031-1271312 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Nowak DA, Gdymia HJ, Raethjen J. Isometric tremor. In: *Mechanisms and Emerging Therapies in Tremor Disorders.* New York, NY: Springer; (2013). p. 151–66. [Google Scholar]
45. Zesiewicz T, Vu T, Carranza MA, Appelbaum R, Snyder M, Staffetti JS, et al.. Unusual wrist tremor: unilateral isometric tremor? *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2014) 4:1–4. 10.5334/tohm.213 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Robakis D, Louis ED. Another case of “shopping bag” tremor: a difficult to classify action tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2014) 4:269. 10.5334/tohm.221 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Barkmeier-Kraemer JM. Isolated voice tremor: a clinical variant of essential tremor or a distinct clinical phenotype? *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2020) 10:1–8. 10.5334/tohm.535 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Patel A, Frucht SJ. Isolated vocal tremor as a focal phenotype of essential tremor: a retrospective case review. *J Clin Mov Disord.* (2015) 2:1–5. 10.1186/s40734-015-0016-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Paige C, Hopewell BL, Gamsarian V, Myers B, Patel P, Garrett CG, et al.. Characterizing the normative voice tremor frequency in essential vocal tremor. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* (2018) 144:1169–73. 10.1001/jamaoto.2018.2566 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Bové M, Daamen N, Rosen C, Wang CC, Sulica L, Gartner-Schmidt J. Development and validation of the vocal tremor scoring system. *Laryngoscope.* (2006) 116:1662–7. 10.1097/01.mlg.0000233255.57425.36 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Torrecillas V, Dwenger K, Barkmeier-Kraemer JM. Classification of vocal tremor using updated consensus-based tremor classification criteria. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* (2021) 6:261–76. 10.1002/lio2.544 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



52. Wolraich D, Vasile Marchis-Crisan C, Redding N, Khella SL, Mirza N. Laryngeal tremor: co-occurrence with other movement disorders. *ORL*. (2010) 72:291–4. 10.1159/000317032 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Hlavnička J, Tykalová T, Ulmanová O, Dušek P, Horáková D, Ružička E, et al.. Characterizing vocal tremor in progressive neurological diseases via automated acoustic analyses. *Clin Neurophysiol*. (2020) 131:1155–65. 10.1016/j.clinph.2020.02.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Vu JP, Lee HY, Chen Q, Cisneros E, Barbano RL, Goetz CG, et al.. Head tremor and pain in cervical dystonia. *J Neurol*. (2021) 1945–50. 10.1007/s00415-020-10378-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Pal PK, Samii A, Schulzer M, Mak E, Tsui JKC. Head tremor in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci*. (2000) 27:137–42. 10.1017/S0317167100052240 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Louis ED, Meyers JH, Cristal AD, Patel A, Tinaz S, Pullman SL, et al.. Transient, isolated head tremor in “unaffected” individuals: is essential tremor an even more prevalent disease than we suppose? *Front Neurol*. (2018) 9:1–7. 10.3389/fneur.2018.00570 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Robakis D, Louis ED. Head tremor in essential tremor: “Yes-yes”, “no-no”, or “round and round”? *Park Relat Disord*. (2016) 22:98–101. 10.1016/j.parkreldis.2015.11.002 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Lenka A, Bhalsing KS, Jhunjhunwala KR, Chandran V, Pal PK. Are patients with limb and head tremor a clinically distinct subtype of essential tremor? *Can J Neurol Sci*. (2015) 42:181–6. 10.1017/cjn.2015.23 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Louis ED. Essential tremor with head tremor: trait or state? *Can J Neurol Sci*. (2016) 43:443–4. 10.1017/cjn.2015.352 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Chen Q, Vu JP, Cisneros E, Benadof CN, Zhang Z, Barbano RL, et al.. Postural directionality and head tremor in cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. (2020) 10:1–6. 10.5334/tohm.526 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



61. Pandey S, Kreisler A, Druzdz A, Biering-Sorensen B, Sawek J, Tatu L, et al.. Tremor in idiopathic cervical dystonia - possible implications for botulinum toxin treatment considering the col-cap classification. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2020) 10. 10.5334/tohm.63 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Merola A, Dwivedi AK, Shaikh AG, Tareen TK, Da Prat GA, Kauffman MA, et al.. Head tremor at disease onset: an ataxic phenotype of cervical dystonia. *J Neurol.* (2019) 266:1844–51. 10.1007/s00415-019-09341-w [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Mahajan A, Schroder L, Rekhtman A, Dwivedi AK, Wang LL, Espay AJ. Tremor-dominant cervical dystonia: a cerebellar syndrome. *Cerebellum.* (2020) 300–5. 10.1007/s12311-020-01211-w [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Jankovic J, Hallett M, Okun MS, Comella CL, Fahn S. *Principles and Practice of Movement Disorders.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; (2021). [Google Scholar]
65. Agnew A, Frucht SJ, Louis ED. Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2012) 83:79–81. 10.1136/jnnp-2011-300823 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Zadikoff C, Lang AE, Klein C. The “essentials” of essential palatal tremor: a reappraisal of the nosology. *Brain.* (2006) 129:832–40. 10.1093/brain/awh684 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Suriseti BK, Prasad S, Holla V V., Neeraja K, Kamble N, Netravathi M, et al.. Clinical and imaging profile of patients with palatal tremor. *Mov Disord Clin Pract.* (2021) 8:435–44. 10.1002/mdc3.13173 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Mishra A, Pandey S. Cranial functional movement disorders: a case series with literature review. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2020) 10. 10.5334/tohm.352 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Deuschl G, Toro C, Valls-solé J, Zeffiro T, Zee DS, Hallett M. Symptomatic and essential palatal tremor: 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain.* (1994) 775–88. 10.1093/brain/117.4.775 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



70. Baizabal-Carvallo JF, Cardoso F, Jankovic J. Myorhythmia: phenomenology, etiology, and treatment. *Mov Disord.* (2015) 30:171–9. 10.1002/mds.26093 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Vial F, Akano E, Attaripour S, McGurrin P, Hallett M. Electrophysiological evidence for functional (Psychogenic) essential palatal tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2020) 10. 10.5334/tohm.70 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Nagappa M, Bindu PS, Sinha S, Bharath RD, Sandhya M, Saini J, et al.. Palatal tremor revisited: disorder with nosological diversity and etiological heterogeneity. *Can J Neurol Sci.* (2018) 45:243–7. 10.1017/cjn.2017.273 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Bhattacharjee S. Palatal tremor – pathophysiology, clinical features, investigations, management and future challenges. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* (2020) 10:1–12. 10.5334/tohm.188 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, et al.. A study of hereditary essential tremor. *Brain.* (1994) 118:1461–72. 10.1093/brain/118.6.1461 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Jiménez-Jiménez FJ, Cabrera-Valdivia F, Ortí-Pareja M, Gasalla T, Tallón-Barranco A, Zurdo M. Bilateral primary writing tremor. *Eur J Neurol.* (1998) 5:613–4. 10.1046/j.1468-1331.1998.560613.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Sitburana O, Chen Wu LJ, Sheffield JK, Davidson A, Jankovic J. Motor overflow and mirror dystonia. *Park Relat Disord.* (2009) 15:758–61. 10.1016/j.parkreldis.2009.05.003 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Bhidayasiri R, Tarsy D. Primary writing tremor. In: *Movement Disorders.* Totowa, NJ: Humana; (2012). p. 62–3. [Google Scholar]
78. Lenka A, Jhunjhunwala KR, Panda R, Saini J, Bharath RD, Yadav R, et al.. Altered brain network measures in patients with primary writing tremor. *Neuroradiology.* (2017) 59:1021–9. 10.1007/s00234-017-1895-y [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Jhunjhunwala K, George L, Kotikalapudi R, Gupta PK, Lenka A, Stezin A, et al.. A preliminary study of the neuroanatomical correlates of primary writing tremor: role of cerebellum.



- Neuroradiology. (2016) 58:827–36. 10.1007/s00234-016-1700-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Pita Lobo P, Quattrocchi G, Jutras MF, Sangla S, Apartis E, Vidailhet M, et al.. Primary writing tremor and writer's cramp: two faces of a same coin? *Mov Disord.* (2013) 28:1306–7. 10.1002/mds.25340 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Schreglmann SR, Baumann CR, Waldvogel D. Mirror writing tremor: dystonic clues.... *Mov Disord Clin Pract.* (2015) 2:316–7. 10.1002/mdc3.12182 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Latorre A, Rocchi L, Batla A, Berardelli A, Rothwell JC, Bhatia KP. The signature of primary writing tremor is dystonic. *Mov Disord.* (2021). 10.1002/mds.28579. [Epub ahead of print]. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Jankovic J, Ashoori A. Movement disorders in musicians. *Mov Disord.* (2008) 23:1957–65. 10.1002/mds.22255 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Lee A, Furuya S, Altenmüller E. Epidemiology and treatment of 23 musicians with task specific tremor. *J Clin Mov Disord.* (2014) 1:1–8. 10.1186/2054-7072-1-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. O'Gorman CM, Bower JH, Matsumoto JY, Kantarci OH, Kumar N. When drinking makes the tremor worse: a task-specific orolingual tremor. *Mov Disord Clin Pract.* (2014) 1:237–9. 10.1002/mdc3.12041 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Carpentier A, Selfani K, Huot P. Task-specific oro-lingual tremor following gingival grafting surgery. *J Neurol Sci.* (2016) 367:24–5. 10.1016/j.jns.2016.05.043 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Yoo SW, Lee M, Ho SH, Lee KS, Kim JS. Task-specific focal chin tremor in idiopathic Parkinson's disease: is it an isolated phenomenon or a part of parkinsonism? *Neurol Sci.* (2019) 40:649–51. 10.1007/s10072-018-3627-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

