

Neuralgia do trigêmeo secundária à invaginação basilar responsiva a toxina botulínica do tipo A. Relato de caso

Trigeminal neuralgia secondary to basilar invagination responsive to botulinum toxin type A. Case report

João Vitor Andrade Fernandes¹, Raissa Nery de Luna Freire Leite², Adriana Meira Tiburtino Nepomuceno³, Maurus Marques de Almeida Holanda⁴, Alex Tiburtino Meira⁴

<https://doi.org/10.5935/2595-0118.20240050-pt>

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Neuralgia do trigêmeo (NT) é uma cefaleia caracterizada por episódios paroxísticos de dores intensas na região da face. A NT pode ocorrer secundariamente a mecanismos estruturais, como a compressão vascular da raiz do nervo trigêmeo. A invaginação basilar (IB) é uma má formação da junção craniovertebral caracterizada por invaginação do processo odontóide do Axis através do forâmen magno na fossa posterior, e 1% dos casos podem apresentar NT associada. Este artigo apresenta um caso clínico de NT secundária a IB e compressão vascular da raiz do nervo trigêmeo, que foi responsiva apenas ao tratamento com toxina botulínica tipo A.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 34 anos de idade com quadro clínico compatível com NT há aproximadamente 12 anos. Os sintomas eram debilitantes e impactavam na qualidade de vida, culminando em insônia constante, depressão

grave e pensamentos suicidas. O tratamento com toxina botulínica tipo A foi fundamental no tratamento da dor deste paciente.

CONCLUSÃO: O caso reportado evidenciou o sucesso terapêutico do tratamento com toxina botulínica tipo A em um caso complexo e refratário de síndrome dolorosa.

Descritores: Invaginação basilar, Neuralgia do trigêmeo, Toxina botulínica do tipo A.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Trigeminal neuralgia (TN) is a headache characterized by paroxysmal episodes of intense pain in the facial region. TN can occur secondary to structural mechanisms, such as vascular compression of the trigeminal nerve root. Basilar invagination (BI) is a malformation of the craniovertebral junction characterized by invagination of the odontoid process of the axis through the foramen magnum into the posterior fossa, and 1% of cases may present associated TN. This article presents a clinical case of TN secondary to BI and vascular compression of the trigeminal nerve root, which responded only to treatment with botulinum toxin type A.

CASE REPORT: A 34-year-old patient with a clinical presentation consistent with TN for approximately 12 years. The symptoms were debilitating and impacted the quality of life, culminating in constant insomnia, severe depression, and suicidal thoughts. Treatment with botulinum toxin type A was fundamental in managing this patient's pain.

CONCLUSION: The case reported here demonstrated the therapeutic success of treatment with botulinum toxin type A in a complex and refractory case of pain syndrome.

Keywords: Basilar invagination, Botulinum toxin A, Trigeminal neuralgia.

INTRODUÇÃO

A invaginação basilar (IB) refere-se a uma anomalia na junção craniovertebral em que o processo odontóide do Áxis se projeta acima do forâmen magno para a fossa posterior. Na radiografia, a medição da distância da ponta do odontóide até linhas de referência específicas - como as linhas digástrica ou bimaistoidea (no plano coronal) ou as linhas McRae, Chamberlain ou McGregor (no plano médio-

João Vitor Andrade Fernandes – <https://orcid.org/0000-0002-0619-4796>;
Raissa Nery de Luna Freire Leite – <https://orcid.org/0000-0001-5657-8838>;
Adriana Meira Tiburtino Nepomuceno – <https://orcid.org/0000-0002-0814-1575>;
Maurus Marques de Almeida Holanda – <https://orcid.org/0000-0003-2217-4434>;
Alex Tiburtino Meira – <https://orcid.org/0000-0002-6685-7491>.

1. Universidade Federal da Paraíba, Graduando em Medicina, João Pessoa, PB, Brasil.
2. Nova Diagnóstica por Imagem, João Pessoa, PB, Brasil.
3. Universidade Federal da Paraíba, Programa de Mestrado Profissional em Gerontologia, João Pessoa, PB, Brasil.
4. Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Medicina Interna, João Pessoa, PB, Brasil.

Apresentado em 14 de abril de 2024.

Aceito para publicação em 05 de agosto de 2024.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DETALHES

- A neuralgia do trigêmeo (NT) pode ocorrer secundariamente à invaginação basilar.
- Em muitos casos, a NT é refratária ao tratamento médico.
- A toxina botulínica tipo A pode ser usada como tratamento em casos complexos e refratários de NT.

Editor associado responsável: Oscar Cesar Pires

<https://orcid.org/0000-0002-7033-0764>

Correspondência para:

Alex Tiburtino Meira

E-mail: alex.meira@academico.ufpb.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

-sagital) - é crucial¹. Essa anormalidade estrutural pode levar a várias manifestações clínicas, incluindo cefaleias crônicas, mielopatia, anormalidades sensoriais, disfunção do tronco cerebral, comprometimento vascular e/ou disfunção dos nervos cranianos inferiores^{1,2}. A neuralgia do trigêmeo (NT) é uma dor facial paroxística grave que se assemelha a choques elétricos^{3,4}. Ocorre em aproximadamente 1% dos casos de IB, sem um consenso definitivo sobre a modalidade de tratamento ideal estabelecido por meio de estudos randomizados^{5,6}. A NT clássica geralmente decorre da compressão neurovascular, frequentemente envolvendo a artéria cerebelar superior que pressiona as raízes do nervo trigêmeo⁷. Essa compressão induz à desmielinização, resultando em disparo anormal do nervo. As alterações subsequentes incluem desmielinização no ponto de entrada do nervo trigêmeo, alterações nos axônios periféricos e lesões às células de Schwann e à mielina periférica⁸. A “Hipótese da Ignição” relaciona essas mudanças estruturais a surtos repentinos de dor, sugerindo que os neurônios danificados se tornam excessivamente excitáveis, levando os neurônios próximos a repetirem o mesmo processo, o que leva ao aumento da atividade elétrica e à intensificação dos sinais de dor devido à proximidade e as lesões às bainhas de mielina⁹.

Além disso, a compressão do processo odontóide na região cervicobulbar pode desencadear sintomas como paresia, espasticidade, vertigem, ataxia da marcha, anormalidades apendiculares e alteração da sensibilidade, embora raramente em conjunto com a NT⁶⁻¹⁰. O controle desses sintomas requer uma abordagem abrangente que englobe farmacoterapia, intervenções cirúrgicas e estratégias de reabilitação com o objetivo de aliviar a dor e otimizar as funções neurológicas comprometidas^{4,11}.

O presente artigo apresenta um cenário clínico desafiador envolvendo um paciente com NT secundária à invaginação basilar e à compressão vascular na raiz do nervo trigêmeo, refratária a fármacos orais otimizados, impossibilitando assim a intervenção cirúrgica. Destacando as complexidades inerentes à tomada de decisões terapêuticas, enfatiza-se o papel fundamental da terapia com toxina botulínica tipo A no controle da dor desse paciente.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino de 34 anos de idade apresentou-se ao ambulatório de neurologia com sintomas clínicos consistentes com neuralgia do trigêmeo (dores paroxísticas semelhantes a choques elétricos no território inervado por V2 e V3 à direita) que persistiam há aproximadamente 12 anos. A neuroimagem revelou invaginação basilar e conflito neurovascular do nervo trigêmeo (Figura 1). Durante o acompanhamento médico regular, foram realizadas tentativas de otimizar o tratamento farmacológico, incluindo algumas combinações de duloxetine (dose máxima alcançada de 120 mg/dia), carbamazepina (1.200 mg/dia), valproato (1.500 mg/dia), lamotrigina (200 mg/dia) e um recente teste com canabidiol, sem melhora significativa. A intervenção cirúrgica não foi considerada apropriada por um neurocirurgião. Essa condição debilitante afetou gravemente a qualidade de vida do paciente, levando-o a ideação suicida, depressão grave, insônia constante e saída do emprego.

Na avaliação inicial no ambulatório de toxina botulínica, o exame físico revelou pescoço curto, alodínia, hiperalgesia nos territórios de V2 e V3 à direita e sinais de autocuidado deficiente. O tratamento



Figura 1. Invaginação basilar e conflito neurovascular em paciente com neuralgia do trigêmeo refratária a fármacos orais otimizados por 12 anos, que respondeu à terapia com toxina botulínica tipo A.

Observa-se malformação de Chiari e siringomielia.

com toxina botulínica tipo A (Botox[®]) (TxBA) foi iniciado em uma dose de 30 unidades, distribuídas por via subcutânea ao longo do território de V2 e V3, de acordo com a figura 2, com uma distância de 2 cm entre cada ponto de aplicação¹². Notavelmente, o paciente apresentou uma melhora de 80% na intensidade da dor (Escala Analógica Visual de 10/10 para 2/10) e na frequência (de ataques constantes para poucos ataques durante o dia) após a primeira dose. Além disso, foram observadas melhoras significativas na qualidade de vida (avaliada pela Escala de Qualidade de Vida da Associação Americana de Dor Crônica), de 0 - significando que o paciente fica na cama o dia todo e se sente sem esperança e desamparado em relação à vida; indo para 10 - significando uma qualidade de vida normal), no sono (avaliado subjetivamente) e no humor

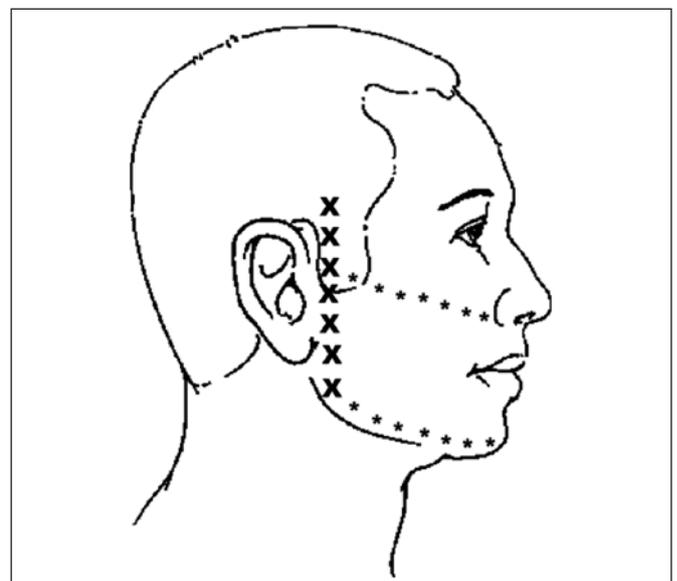


Figura 2. Representação esquemática da distribuição de 30 unidades de toxina botulínica tipo A nos territórios V2 e V3 direitos, com cada injeção espaçada em aproximadamente 1-2 cm.

X = 2 unidades; * = 1 unidade.

(avaliado pelo Inventário de Depressão de Beck, indo de 36 - depressão grave, para 2 - normal), com a ausência de ideação suicida e retomada do emprego. Os resultados foram observados desde o terceiro dia após as injeções, e os benefícios sustentados da terapia com TxBA foram alcançados sem efeitos adversos. As reaplicações são realizadas a cada três meses, e o paciente já foi submetido a três reaplicações no total¹³. O paciente continua em acompanhamento com bom controle clínico, com cada efeito de injeção durando aproximadamente três meses.

DISCUSSÃO

No tratamento da NT, os fármacos convencionais, como a carbamazepina e a gabapentina, são frequentemente empregados em altas doses. No entanto, a resistência ou os efeitos adversos frequentemente exigem modalidades alternativas de tratamento, incluindo canabinoides, lacosamida oral, lidocaína intranasal, toxina botulínica, lesão térmica por radiofrequência e radiocirurgia com bisturi gama¹⁴⁻¹⁶. Nesse caso, a farmacoterapia otimizada não conseguiu obter um controle significativo da dor, ressaltando a natureza refratária de certos casos de NT^{17,18}.

Apesar das intervenções farmacológicas anteriores, o tratamento com TxBA demonstrou excelente eficácia, proporcionando alívio substancial da dor e melhorando o bem-estar, a qualidade de vida e o humor do paciente. Isso destaca a importância de considerar abordagens não convencionais quando os tratamentos padrão se mostram ineficazes¹⁹. Estudos recentes demonstraram que a TxBA reduziu efetivamente a dor em mais de 50% em uma proporção significativa de pacientes com NT nos acompanhamentos de 1 e 3 meses²⁰.

Ademais, a revisão sistemática e a meta-análise de estudos controlados e randomizados apoiam a eficácia e a segurança da TxBA no tratamento da NT²¹. Além disso, as intervenções cirúrgicas podem ocasionalmente levar a complicações graves e muitas vezes intratáveis, que podem ser ainda piores do que a condição primária²². Por fim, um estudo relatou recorrência da dor em cerca de metade dos pacientes dentro de 2 anos após a rizotomia percutânea por radiofrequência²³.

Embora o mecanismo exato da modulação da dor com TxBA permaneça não completamente elucidado, várias vias possíveis incluem a inibição da liberação de neurotransmissores, como a substância P, o glutamato e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, impedindo assim o extravasamento de proteínas e reduzindo a sensibilidade à dor²⁴⁻²⁶. A administração da toxina botulínica também interfere no processo de fusão das vesículas sinápticas e da membrana celular, afetando o transporte de vários receptores, incluindo os responsáveis pela percepção da dor, como o TRPV1 e o TRPA1^{27,28}.

Além disso, a TxBA também pode influenciar os neurônios nos gânglios da raiz dorsal e na medula espinhal, atenuando assim a dor neuropática e alterando a expressão de neuropeptídeos²⁹. A TxBA pode afetar indiretamente as vias de processamento da dor no sistema nervoso central por meio do transporte retrógrado, inibindo a transmissão purinérgica e reduzindo a expressão gênica precoce nos neurônios³⁰⁻³². Por fim, a interação entre a TxBA e as células não neuronais, como as células gliais satélites, sugere um mecanismo analgésico adicional ao inibir a liberação de glutamato e as vias

de sinalização inflamatória^{33,34}. Embora os mecanismos precisos não sejam totalmente compreendidos, a abordagem multifacetada da TxBA oferece caminhos promissores para o alívio da dor em diversas condições³⁵.

CONCLUSÃO

Este caso destacou a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas para o tratamento da neuralgia do trigêmeo. O sucesso da terapia com TxBA no tratamento de síndromes de dor refratárias ressalta seu potencial como uma alternativa terapêutica valiosa no tratamento da NT.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

João Vitor Andrade Fernandes

Conceitualização, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Visualização

Raissa Nery de Luna Freire Leite

Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

Adriana Meira Tiburtino Nepomuceno

Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

Maurus Marques de Almeida Holanda

Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

Alex Tiburtino Meira

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Validação, Visualização

REFERÊNCIAS

- Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics*. 1994;14(2):255-77.
- Goel A. Basilar invagination, Chiari malformation, syringomyelia: a review. *Neurol India*. 2009;57(3):235-46.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017;37(7):648-57.
- de Almeida Holanda MM, Pereira Neto NG, de Moura Peixoto G, Pinheiro Santos RH. Trigeminal neuralgia secondary to basilar impression: a case report. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2015;6(2):76-8.
- da Silva JA, da Silva EB. Basilar impression as a cause of trigeminal neuralgia: report of a case. *Arq Neuropsiquiatr*. 1982;40(2):165-9.
- Jones MR, Urits I, Ehrhardt KP, Cefalu JN, Kendrick JB, Park DJ, Cornett EM, Kaye AD, Viswanath O. A comprehensive review of trigeminal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(10):74.
- Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. *Neurosurgery*. 1994;35(2):299-303.
- Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain*. 2002;18(1):4-13.
- Obrador S, Queimadelos VG, Soto M. Trigeminal neuralgia secondary to asymmetry of the petrous bone. Case report. *J Neurosurg*. 1970;33(5):596-8.
- Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol*. 2021;21(5):392-402.
- Türk Börü Ü, Duman A, Bölük C, Coşkun Duman S, Taşdemir M. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8133.
- Colhado OC, Boeing M, Ortega LB. Botulinum toxin in pain treatment. *Rev Bras Anestesiol*. 2009;59(3):366-81.
- Cruccu G, Truini A. Refractory trigeminal neuralgia. Non-surgical treatment options. *CNS Drugs*. 2013;27(2):91-6.
- Das B, Saha SP. Trigeminal neuralgia: current concepts and management. *J Indian Med Assoc*. 2001;99(12):704-9.

16. Yang AI, Mensah-Brown KG, Shekhtman EF, Kvint S, Wathen CA, Hitti FL, Alonso-Basanta M, Avery SM, Dorsey JF, YK Lee J. Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia provides greater pain relief at higher dose rates. *J Radiosurg SBRT*. 2022;8(2):117-25
17. Jacques N, Karoutsos S, Marais L, Nathan-Denizot N. Quality of life after trigeminal nerve block in refractory trigeminal neuralgia: a retrospective cohort study and literature review. *J Int Med Res*. 2022;50(10):3000605221132027.
18. Thapa D, Ahuja V, Dass C, Verma P. Management of refractory trigeminal neuralgia using extended duration pulsed radiofrequency application. *Pain Physician*. 2015;18(3):E433-5.
19. Xu R, Xie ME, Jackson CM. Trigeminal neuralgia: current approaches and emerging interventions. *J Pain Res*. 2021;14:3437-63.
20. Tereshko Y, Valente M, Belgrado E, Dalla Torre C, Dal Bello S, Merlino G, Gigli GL, Lettieri C. The therapeutic effect of botulinum toxin type a on trigeminal neuralgia: are there any differences between type 1 versus type 2 trigeminal neuralgia? *Toxins (Basel)*. 2023;15(11):654.
21. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraczy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, Mostafa MR, Huy NT, Hirayama K. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin a therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2016;17(1):63.
22. Taylor JC, Brauer S, Espir ML. Long-term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. *Postgrad Med J*. 1981;57(663):16-8.
23. Taha JM, Tew JM Jr. Treatment of trigeminal neuralgia by percutaneous radiofrequency rhizotomy. *Neurosurg Clin N Am*. 1997;8(1):31-9.
24. Mustafa G, Anderson EM, Bokrand-Donatelli Y, Neubert JK, Caudle RM. Anti-nociceptive effect of a conjugate of substance P and light chain of botulinum neurotoxin type A. *Pain*. 2013;154(11):2547-53.
25. Chaddock JA, Purkiss JR, Duggan MJ, Quinn CP, Shone CC, Foster KA. A conjugate composed of nerve growth factor coupled to a non-toxic derivative of Clostridium botulinum neurotoxin type A can inhibit neurotransmitter release in vitro. *Growth Factors*. 2000;18(2):147-55.
26. Chaddock JA, Purkiss JR, Friis LM, Broadbridge JD, Duggan MJ, Fooks SJ, Shone CC, Quinn CP, Foster KA. Inhibition of vesicular secretion in both neuronal and nonneuronal cells by a retargeted endopeptidase derivative of Clostridium botulinum neurotoxin type A. *Infect Immun*. 2000;68(5):2587-93.
27. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia*. 2014;34(11):853-69.
28. Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, Kuroi T, Ebine T, Koizumi K, Suzuki N. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis*. 2012;48(3):367-78.
29. Terenghi G, Chen S, Carrington AL, Polak JM, Tomlinson DR. Changes in sensory neuropeptides in dorsal root ganglion and spinal cord of spontaneously diabetic BB rats. A quantitative immunohistochemical study. *Acta Diabetol*. 1994;31(4):198-204.
30. Marinelli S, Vacca V, Ricordy R, Ugenti C, Tata AM, Luvisetto S, Pavone F. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One*. 2012;7(10):e47977.
31. Huang PP, Khan I, Suhail MS, Malkmus S, Yaksh TL. Spinal botulinum neurotoxin B: effects on afferent transmitter release and nociceptive processing. *PLoS One*. 2011;6(4):e19126.
32. Munoz A, Somogyi GT, Boone TB, Smith CP. Central inhibitory effect of intravenously applied botulinum toxin A in chronic spinal cord injury. *NeuroUrol Urodyn*. 2011;30(7):1376-81.
33. da Silva LB, Poulsen JN, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. Botulinum neurotoxin type A modulates vesicular release of glutamate from satellite glial cells. *J Cell Mol Med*. 2015;19(8):1900-9.
34. Piotrowska A, Popiolek-Barczyk K, Pavone F, Mika J. Comparison of the Expression Changes after Botulinum Toxin Type A and minocycline administration in lipopolysaccharide-stimulated rat microglial and astroglial cultures. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:141.
35. Kumar R. Therapeutic use of botulinum toxin in pain treatment. *Neuronal Signal*. 2018;2(3):NS20180058.