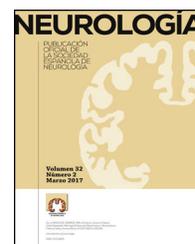


## *Neuralgia del trigémino clásica familiar*

Cortesía



[www.sncpharma.com](http://www.sncpharma.com)



## ORIGINAL

### Neuralgia del trigémino clásica familiar



B. Fernández Rodríguez\*, C. Simonet, D.M. Cerdán, N. Morollón, P. Guerrero, C. Tabernero y J. Duarte

Unidad de Neurología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

Recibido el 9 de julio de 2016; aceptado el 20 de diciembre de 2016  
Accesible en línea el 24 de marzo de 2017



#### PALABRAS CLAVE

Neuralgia del trigémino;  
Familiar;  
Serie de casos;  
Neuralgia del trigémino hereditaria

#### Resumen

**Introducción:** La neuralgia del trigémino clásica es un cuadro habitualmente esporádico, sin asociación familiar. Pero se estima que hasta un 2% de las neuralgias del trigémino podrían ser de tipo familiar. La caracterización de esta entidad es de utilidad para su identificación e incluso podría ser clave para definir las causas subyacentes en la neuralgia del trigémino clásica esporádica. Por esta razón, se aporta una serie de 5 familias en las que al menos existen 2 familiares con este cuadro, constituyendo un total de 11 casos.

**Material y métodos:** Se recogieron casos familiares entre marzo del 2014 y marzo del 2015, interrogando sistemáticamente a los pacientes que acudían a la consulta de Neurología general con el diagnóstico de neuralgia del trigémino.

**Resultados:** La neuralgia del trigémino clásica familiar afecta predominantemente a mujeres, la edad media de inicio es de  $62,9 \pm 13,93$  años, es más frecuente la afectación de V2 y la edad de presentación es más temprana en la siguiente generación. La mayoría responde al tratamiento farmacológico. La respuesta al tratamiento neuroquirúrgico no es efectiva en todos los casos.

**Conclusiones:** Estas agrupaciones familiares apoyan la idea de probables implicaciones genéticas en el desarrollo de este cuadro. Se postulan como posibles causas: conformaciones anatómicas heredadas en la estructura de la base del cráneo que facilitarían la compresión del trigémino por estructuras vasculares; HTA familiar responsable de formar vasos tortuosos que comprimirían el nervio trigémino; o alteraciones genéticas en la codificación de canales de calcio que provocarían su hiperexcitabilidad. Se sugiere una forma de herencia autosómica dominante con fenómeno de anticipación.

© 2017 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [beabeafdez@gmail.com](mailto:beabeafdez@gmail.com) (B. Fernández Rodríguez).

**KEYWORDS**

Familial trigeminal neuralgia;  
 Familial;  
 Case series;  
 Hereditary trigeminal neuralgia

**Familial classic trigeminal neuralgia****Abstract**

**Introduction:** The classic form of trigeminal neuralgia is usually sporadic (no familial clustering). However, around 2% of all cases of trigeminal neuralgia may be familial. Describing this entity may be useful for diagnosing this process and may also be key to determining the underlying causes of sporadic classical trigeminal neuralgia. We report on cases in a series of 5 families with at least 2 members with classic trigeminal neuralgia, amounting to a total of 11 cases.

**Material and methods:** We recorded cases of familial classical trigeminal neuralgia between March 2014 and March 2015 by systematically interviewing all patients with a diagnosis of trigeminal neuralgia who visited the neurology department on an outpatient basis.

**Results:** In our sample, most patients with familial classic trigeminal neuralgia were women. Mean age at onset was  $62.9 \pm 13.93$  years, decreasing in subsequent generations. V2 was the most frequently affected branch. Most of our patients responded well to medical treatment, and surgery was not effective in all cases.

**Conclusions:** These family clusters support the hypothesis that classic trigeminal neuralgia may have a genetic origin. Several causes have been suggested, including inherited anatomical changes affecting the base of the skull which would promote compression of the trigeminal nerve by vascular structures, familial AHT (resulting in tortuous vessels that would compress the trigeminal nerve), and mutations in the gene coding for calcium channels leading to hyperexcitability. Classic trigeminal neuralgia may be an autosomal dominant disorder displaying genetic anticipation.

© 2017 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Neurología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La neuralgia del trigémino (NT), según la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, versión beta<sup>1</sup>, es un cuadro caracterizado por dolor muy intenso de tipo lancinante, comienzo paroxístico, duración de segundos o minutos, a menudo precipitado por factores exógenos y localizado en una o varias ramas del V nervio craneal. Se recogen los criterios diagnósticos en la [tabla 1](#). Además, puede asociar dolor facial persistente de intensidad moderada, pasando a clasificarse como neuralgia clásica del trigémino con dolor facial persistente<sup>1</sup>.

La NT suele presentarse bajo su forma clásica, si bien no es infrecuente su forma sintomática secundaria a tumores de la base del cráneo, esclerosis múltiple y anomalías vasculares compresivas<sup>2,3</sup>. Se considera, dentro de la fisiopatogenia del dolor, que la compresión del trigémino condiciona una desmielinización focal del nervio y que, mediante la aposición de axones, se generan impulsos espontáneos con conducción efáptica a las fibras adyacentes<sup>4</sup>.

A pesar del escaso conocimiento que se tiene de la NT clásica familiar (NTCF), su frecuencia podría llegar al 2% y el patrón de herencia indicado en la literatura es autosómico dominante<sup>5</sup>. En la etiología se barajan diversos factores genéticos, como pueden ser la herencia de una condición de inestabilidad de membrana neuronal, anomalías en la morfología de la base del cráneo o la predisposición a desarrollar arteriosclerosis prematura.

El análisis de las series familiares constituye un buen modelo de investigación etiológica, por lo que en este trabajo se presenta una serie de 5 familias con NTCF.

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de neuralgia del trigémino clásica, según la Clasificación Internacional de Cefaleas, 3.<sup>era</sup> edición, versión beta

A.	Al menos 3 episodios de dolor facial unilateral que cumplen los criterios B y C
B.	Se localiza en una o más ramas de la división del nervio trigémino, sin irradiación más allá de la distribución del trigémino
C.	El dolor presenta al menos 3 de las siguientes 4 características: 1. Ataques paroxísticos recurrentes de entre una fracción de segundo hasta 2 min de duración 2. Intensidad severa 3. Sensación de descarga eléctrica, lancinante, punzante o dolor agudo Se agrava con estímulos inocuos en el lado facial afectado <sup>a</sup>
D.	Sin déficits neurológicos clínicamente evidentes <sup>b</sup>
E.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-II

<sup>a</sup> Algunos episodios podrían ser espontáneos o parecerlo, pero deben producirse al menos 3 precipitados de esta forma para poder cumplir este criterio.

<sup>b</sup> La presencia de hipoestesia o hipoalgesia en la región del trigémino afectada siempre señala un daño axonal. Si alguna de ellas está presente, existe una neuropatía del trigémino, y será necesaria una evaluación médica exhaustiva que descarte los casos sintomáticos. Algunos pacientes padecen hiperalgesia en la región dolorosa, lo que no necesariamente debería señalar un diagnóstico de neuropatía del trigémino puesto que podría reflejar un aumento en la atención del paciente hacia el lado del dolor.

## Metodología

Se trata de un estudio descriptivo, en el que se recogen de forma retrospectiva casos familiares de NTCF. Se interrogó sistemáticamente a los pacientes en seguimiento por NT que consultaron entre los meses de marzo del 2014 y marzo del 2015, si presentaban antecedentes familiares con el mismo cuadro.

En los casos detectados se solicitó el consentimiento para participar en el estudio. La información se obtuvo mediante revisión de las historias clínicas y mediante entrevista telefónica, en el caso de un familiar no perteneciente al área sanitaria de nuestro hospital (caso 4-b).

Se recogieron de forma retrospectiva los datos demográficos, la edad de presentación, la relación familiar, el territorio afectado, la presencia de gatillo, la exploración neurológica, los datos de neuroimagen, tratamiento y evolución clínica. Las imágenes de RM que se realizaron en nuestro centro (todas menos caso 4-b), se obtuvieron gracias a un equipo Philips Achieva 1.5T, con secuencias Balance y T13D, incidiendo con cortes finos en la fosa posterior.

## Resultados

Tras interrogar a los pacientes, se encontraron 5 familias con 2 o más miembros afectados de NT.

La [tabla 2](#) recoge los datos demográficos de los pacientes, las características clínicas de la neuralgia y los resultados de las exploraciones realizadas.

Entre los casos descritos destacó una afectación predominante en mujeres, con una relación mujer:hombre 1,75:1. La edad media de inicio fue  $62,9 \pm 13,93$  años. La relación de parentesco varió de una familia a otra, encontrando en las familias 1 y 4 2 hermanas afectadas, en la familia 2 padre e hijo, en la familia 3 padre e hija y en la familia 5 madre, padre e hija afectados. En las familias 3 y

5 se evidenció una edad de inicio más temprana en las hijas (40 y 49 años), que en sus progenitores (75, 79 y 83 años, respectivamente).

El territorio inervado por la segunda rama del trigémino fue el más frecuentemente afectado y la combinación sintomática más repetida fue V2-V3, suponiendo un 36,3% de los casos. El lado derecho de la cara fue el más afectado, con una relación 2,67:1. La mayoría de los enfermos manifestaron zona gatillo. La exploración neurológica siempre fue normal, así como la RM craneal, a excepción de las imágenes realizadas en el caso de la enferma 5-c, que mostraron, tras la inyección de contraste, una pequeña estructura vascular que discurría adyacente al borde inferior del nervio trigémino. A su vez, cabe añadir que la paciente 4-b refirió un dolor más tenue, de forma continua, sobre las ramas afectadas, que parece corresponder con una forma de NT clásica con dolor facial persistente. Entre los antecedentes personales de los pacientes destaca, tanto en el caso 5-c como en el 5-b, la hipertensión arterial (HTA).

En la [tabla 3](#) se recogen los datos del tratamiento recibido y la evolución del cuadro doloroso.

Todos los pacientes fueron tratados inicialmente mediante monoterapia, siendo la carbamazepina el fármaco más utilizado. Los casos 1-a, 3-a, 3-b, 4-a y 5-a lograron un control satisfactorio del dolor mediante monoterapia. En los pacientes 1-b, 2-a y 4-b hubo que recurrir a la combinación de varios fármacos para controlar la neuralgia y, concretamente, en los casos 1-b y 2-a hubo que mantener la asociación de fármacos antes y después de ser intervenidos. El dolor del paciente 2-b no fue controlado farmacológicamente, pero sí mediante cirugía. La paciente 5-b presentó un dolor de difícil manejo, por lo que se probaron distintos fármacos, con un resultado escasamente satisfactorio.

Cuatro enfermos (1-b, 2-a, 2-b y 5-c) recibieron tratamiento quirúrgico, mediante descompresión microvascular de Janetta. Los pacientes 1-b, 2-b y 5-c recibieron dicho tratamiento tras fracasar el tratamiento farmacológico, pero

**Tabla 2** Datos demográficos, características de la neuralgia y exploraciones

Paciente	Sexo	Edad inicio (años)	Relación familiar	Territorio afectado	Gatillo	EN	Neuroimagen
1-a	M	67		V1 D	Sí	Normal	RM normal
1-b	M	52	Hermana de 1-a	V2 y V3 I	?	Normal	RM normal
2-a	V	56		V1, V2 y V3 D	Sí	Normal	RM normal
2-b	V	52	Padre de 2-a	V1 y V2 D	?	Normal	RM normal
3-a	M	40		V1 y V2 I	Sí	Normal	RM normal
3-b	V	79	Padre de 3-a	V2 D	Sí	Normal	TC atrofia y leucoaraiosis
4-a	M	73		V2 y V3 D	No	Normal	RM normal
4-b	M	66	Hermana de 4-a	V2 y V3 D	No	?	RM informada como normal
5-a	V	83		V2 D	Sí	Normal	RM normal
5-b	M	75		V3 D	Sí	Normal	RM normal
5-c	M	49	Hija de 5-a y 5-b	V2 y V3 I	Sí	Normal	RM pre y poscirugía: estructura vascular adyacente

EN: exploración neurológica; M: mujer; V: varón; V1: primera rama del trigémino; V2: segunda rama del trigémino; V3: tercera rama del trigémino; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

**Tabla 3** Tratamientos y evolución

Paciente	Tratamiento	Evolución
1-a	CBZ	Buen control
1-b	CBZ y GBP	Descompresión microvascular Leve mejoría, pero requiere farmacoterapia
2-a	CBZ y GBP	Descompresión microvascular Presenta mejoría transitoria, recae a los 9 meses
2-b	CBZ, baclofeno y amitriptilina	Descompresión microvascular Asintomático hasta que fallece por enfermedad sistémica no relacionada
3-a	OXC	Buen control
3-b	CBZ, cambio a GBP por leucotrombocitopenia secundaria	Buen control. Fallece por neoplasia de próstata metastásica
4-a	CBZ	Buen control
4-b	PGB, metamizol y OXC	Buen control
5-a	CBZ, cambio a GBP	Buen control
5-b	CBZ, cambio a GBP y después a OXC	Difícil control
5-c	Varios fármacos con múltiples efectos adversos	Dos descompresiones microvasculares Buen control tras la última

CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; OXC: oxcarbacepina; PGB: pregabalina.

el paciente 2-a decidió ser intervenido motu proprio. En los casos 1-b, 2-a y 2-b la indicación de la cirugía puede quedar en entredicho, dado que no se probaron suficientes fármacos antes del tratamiento quirúrgico, pero se trata de una serie retrospectiva, por lo que es difícil juzgar los criterios valorados en aquel momento. La operación fue exitosa en el caso 2-b y después de la segunda intervención en 5-c. Los enfermos 1-b y 2-a presentaron mejoría inicial postquirúrgica pero recayeron posteriormente, precisando farmacoterapia de forma continua.

## Discusión

Se aportan 5 familias con NTCF recopiladas durante un año en la consulta de Neurología general. Probablemente, se trate de una de las series con mayor número de familias con NT clásica publicada hasta la fecha. Esta agregación familiar de NT es poco conocida y no existen datos epidemiológicos sobre su frecuencia. En su serie, Harris<sup>5</sup> encontró 30 casos familiares (algunos de ellos secundarios a esclerosis múltiple y no formas clásicas), en un total de 1.433 pacientes con NT, lo cual representaría aproximadamente el 2% de pacientes con NT. Por lo tanto, la NTCF parece una condición escasamente identificada debido a que generalmente no se investiga en los antecedentes.

En la NT esporádica<sup>4</sup>, así como en los casos de otras series familiares<sup>5-9</sup>, se ha observado esta entidad predominantemente en mujeres, llegando a estimarse una relación 1,6:1<sup>7</sup>, lo que va en consonancia con el resultado obtenido en la serie aportada. Por el contrario, la edad de

inicio descrita en esta serie es superior a 44,4 años, edad encontrada en otros trabajos<sup>10</sup>. A su vez, como en otras series familiares<sup>8,9</sup>, la neuralgia se ha localizado predominantemente en la hemicara derecha. La combinación más frecuente de ramas afectadas encontrada es V2-V3 (36,3%), similar a la definida en las formas esporádicas (32%) y superior al 27% descrito en la revisión de NTCF de Fleetwood et al.<sup>10</sup>.

El análisis de las relaciones familiares de los casos aportados define un patrón de herencia autosómico dominante, igual que en la mayor parte de las otras series familiares<sup>6,7,10-12</sup>. Si bien no se puede descartar la posibilidad de una herencia recesiva en el caso de la familia 5, con ambos padres y una hija afectados. A su vez, destaca el fenómeno de anticipación que se observa en las familias 3 y 5, lo que es de particular interés en esta última, puesto que, como se ha señalado anteriormente, ambos progenitores presentan NT. Harris<sup>13</sup> y otros autores<sup>14,15</sup> definieron este fenómeno de anticipación entre los pacientes con NTCF. Puede tratarse de un mecanismo biológico real o ser un sesgo, resultado de un diagnóstico clínico más temprano debido a que los descendientes afectados consultan antes.

Savica et al.<sup>16</sup> planteó la hipótesis de una posible mutación heredada en los canales de calcio como etiología del cuadro. A su vez, se han descrito anomalías de la base del cráneo de origen genético como posible factor favorecedor de la compresión neurovascular<sup>5,17</sup>. Kirkpatrick propuso la posibilidad de heredar una predisposición para desarrollar arteriosclerosis prematura en vasos de la fosa posterior, con ectasia y consecuente presión sobre el trigémino<sup>9</sup>. La alta variabilidad en la disposición de los vasos elimina la

hipotética herencia de un patrón anatómico concreto que comprima el nervio y dé casos familiares. Smyth et al.<sup>14</sup> descartaron una relación evidente entre la NTCF de etiología vascular y malformaciones o displasias vasculares de herencia autosómica dominante. Otra posible causa de formación de vasos tortuosos, como etiología de NTCF, es la HTA familiar<sup>18</sup>; de hecho, esta posible asociación se observa en la familia 5 de esta serie.

Sea cual sea la causa por la que el trigémino se vea comprimido, la recurrencia que sigue a una mejoría transitoria tras descompresión apunta a que el origen vascular es solo uno de varios factores implicados. En esta serie se ha comprobado este patrón de recurrencia tras cirugía en el caso 1-b, 2-a y 5-c tras la primera descompresión.

## Conclusión

Con esta serie de familias se pretende alertar de la existencia de la NT familiar, si bien se trata de una entidad ya descrita por Patrick en 1914<sup>19</sup>. El patrón de herencia más probable parece ser autosómico dominante, con un fenómeno de anticipación genética. Se plantean etiopatogénias de tipo compresivo, como conformaciones anatómicas heredadas en la estructura de la base del cráneo (que facilitarían la compresión del trigémino por estructuras vasculares) o la HTA familiar responsable de formar vasos tortuosos que comprimirían el nervio. Otra hipótesis consiste en la existencia de alteraciones genéticas en la codificación de canales de calcio que provocarían la hiperexcitabilidad del trigémino. La detección y la descripción de la NTCF podrían ayudar a tipificar los mecanismos fisiopatológicos implicados en la NT.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808.
2. Cruccu G, Leandri M, Feliciani M, Manfredi M. Idiopathic and symptomatic trigeminal pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:1034–423.
3. Cruccu G, Biasiotta A, di Rezze S, Fiorelli M, Galeotti F, Innocenti P, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*. 2009;143:186–91.
4. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia, pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001;124:2347–60.
5. Harris W. An analysis of 1433 cases of paroxysmal trigeminal neuralgia (trigeminal-tic) and the end-results of gasserian alcohol injection. *Brain*. 1940;63:209–24.
6. DiCorato MP, Pierce BA. Familial trigeminal neuralgia. *South Med J*. 1985;78:353–4.
7. Herzberg L. Familial trigeminal neuralgia. *Arch Neurol*. 1980;37:285–6.
8. Nijijima KH, Kondo A, Ishikawa J, Kim C, Itoh H. Familial osteodysplasia associated with trigeminal neuralgia: Case report. *Neurosurgery*. 1984;15:562–5.
9. Kirkpatrick DB. Familial trigeminal neuralgia: Case report. *Neurosurgery*. 1989;24:758–61.
10. Fleetwood IG, Innes AM, Hansen SR, Steinberg GK. Familial trigeminal neuralgia. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2001;95:513–7.
11. Castañer-Vendrell E, Barraquer-Bordas L. Six membres de la même famille avec tic douloureux de trijumeau. *Monatsschr Psych Neurol*. 1949;116:77–80.
12. El Otmani H, Moutaouakil F, Fadel H, Slassi I. Névralgie trigéminal familiale. *Rev Neurol*. 2007;164:384–7.
13. Harris W. Bilateral trigeminal tic. Its association with hereditary and disseminated sclerosis. *Ann Surg*. 1936;103:161–72.
14. Smyth P, Greenough G, Stommel E. Familial trigeminal neuralgia: Case reports and review of the literature. *Headache*. 2003;43:910–5.
15. Gupta V, Singh AK, Kumar S, Sinha S. Familial trigeminal neuralgia. *Neurol India*. 2002;50:87.
16. Savica R, Laganà A, Siracusano R, Calabrò RS, Ferlazzo E, Musolino R. Idiopathic familial trigeminal neuralgia: A case report. *Neurol Sci*. 2007;28:196–8.
17. Auld AW, Buermann A. Trigeminal neuralgia in six members of one generation. *Arch Neurol*. 1965;13:194.
18. Naraghi R, Schuster H, Toka HR, Bahring S, Toka O, Oztekin O, et al. Neurovascular compression at the ventrolateral medulla in autosomal dominant hypertension and brachydactyly. *Stroke*. 1997;28:1749–54.
19. Patrick HT. The symptomatology of trifacial neuralgia. *JAMA*. 1914;62:1519–25.

