

Prikaz primera/Case report

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA: ZDRAVLJENJE FREYEVEGA SINDROMA Z BOTULIN TOKSINOM TIP A

CASE REPORT: TREATMENT OF FREY'S SYNDROME WITH BOTULINUM TOXIN TYPE A

Luka Prodnik, Aleš Vesnaver

Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča *Freyev sindrom je pogost zaplet operacij obušesne slinavke, ki se lahko pojavi tudi kot posledica vnetja ali poškodbe. V literaturi se kot možnost zdravljenja omenja uporaba botulin toksina.*
- Zaključki *Predstavljamo klinični primer prvega tovrstnega zdravljenja na naši ustanovi, ki se je izkazalo za zelo uspešno, enostavno in varno.*

Ključne besede *Freyev sindrom; botulin toksin*

Abstract

- Background *Frey's syndrome is a common side effect of parotid gland surgery. It can also be a sequel of inflammation or trauma. The use of botulinum toxin as a treatment option is described in the literature.*
- Conclusions *This paper presents the first case of Frey's syndrome treated with botulinum toxin at our department, which proved to be very successful, simple and safe.*
- Key words** *Frey's syndrome; botulinum toxin*
-

Uvod

Freyev sindrom, poznan tudi kot gustatorno znojenje ali avrikulotemporalni sindrom, je znan zaplet operacije obušesne slinavke. Lahko pa se pojavi tudi kot posledica vnetja ali poškodbe. Razlog je nepravilna regeneracija ob parotidektomiji poškodovanih postganglijskih parasimpatičnih vlaken, ki oživčujejo obušesno slinavko. Ta holinergična parasimpatična vlakna se po parotidektomiji združijo z živčnimi končiči postganglijskih simpatičnih vlaken, ki oživčujejo žilje in znojnice kože.¹ Tako se ob gustatorni stimulaciji (hranjenju) pojavi znojenje pred ušesom. V literaturi navajajo, da ima kar polovica bolnikov po parotid-

ektomiji gustatorno znojenje, pri okoli 15 % pa je ta simptomatika zelo moteča.²

Prvi je gustatorno znojenje opisal Duphenix leta 1757, vendar mu niso posvečali posebne pozornosti. Freyev sindrom se imenuje po poljski nevrologinji Lucji Frey (1889-1943). Pojav gustatornega znojenja je opisala pri poljskem vojaku z onesnaženo kroglo v obušesni slinavki.³

Botulin toksin je najbolj akutno toksična snov s srednjo letalno dozo 1 ng/kg telesne teže (ob i.v. aplikaciji). Toksin proizvaja zanesljivo anaerobna bakterija *Clostridium botulinum*. Botulin toksin obstaja v 7 različnih antigenskih različicah, za vse pa je značilna preprosta dvoverižna polipeptidna struktura iz težke

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Luka Prodnik, Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

in lahke verige, ki sta med seboj povezani z disulfidno vezjo. Lahka veriga je endopeptidaza, ki prepreči zlitje acetilholinskih mešičkov s terminalno membrano motoričnih nevronov in nevronov avtonomnega živčevja. Zato se dražljaj ne prenese preko holinergične sinapse na tarčno celico. Najpogostejše posledice so tako ohlapna paraliza progastega in gladkega mišičja.⁴ V medicini se toksin uporablja za blokado specifičnega lokalnega živčnega nitja, kot npr. pri spastičnosti, migreni (gladko mišičje žilja), blefarospazmu, nevrogenem mehurju, odstranjevanju obraznih gubic v estetski kirurgiji itd.⁵ Botulin toksin tip A se je izkazal kot zelo učinkovit tudi pri zdravljenju Freyvega sindroma, pri katerem blokira prenos preko sinaps, v tem primeru med parasimpatičnim eferentnim nitjem in znojnicami.^{2,6,7}

V nadaljevanju predstavljamo po naših podatkih prvi primer zdravljenja Freyvega sindroma z botulin toksinom pri nas.

Klinični primer

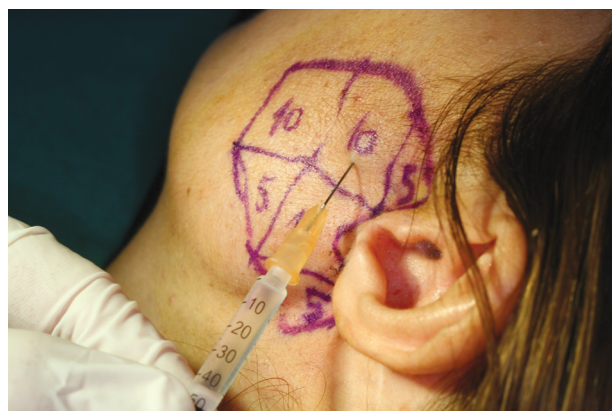
25-letna bolnica je bila aprila 2003 operirana zaradi pleomorfne adenoma leve obušesne slinavke. Narejena je bila klasična suprafacialna parotidektomija. Pooperativni potek je bil brez posebnosti. Bolnica je prihajala na redne ambulantne kontrole. V obdobju 31 mesecev po posegu ni navajala težav, novembra 2005 pa je opisala tipično simptomatiko gustatornega znojenja. Ker so se nam zdele vse pri nas uveljavljene metode zdravljenja Freyvega sindroma preveč agresivne (kirurška vstavev fascije, silikonskih mrežic ali vrinjenje dela mišice sternocleidomastoideus med kožo in pod njo ležeče žlezno tkivo), smo se na osnovi znanstvenih dognanj in opisov zdravljenja v uveljavljenih bolnišnicah aprila 2007 odločili za poskus zdravljenja z botulin toksinom tipa A.

Bolnico smo zdravili ambulantno. Natančno razsežnost in mesto prizadetega področja kože smo najprej določili s testom po Minorju.² Področje pred ušesom smo namazali z jodovo alkoholno raztopino (15 g joda, 100 ml ricinusovega olja, 900 ml etanola). Ko je alkohol izhlapel, smo na isti predel nanesli še škrob. Bolnica je nato začela jesti jabolko, ker sadna kislina močno spodbuja refleks slinjenja, kar pri Freyevem sindromu povzroči gustatorno znojenje. Po 30 sekundah se je prizadeto področje kože pred uhljem začelo znojiti in se zaradi reakcije joda s škrobom začelo barvati temno modro (Sl. 1). Meja področja s Freyevim sindromom se je popolnoma pokazala po približno dveh minutah. Označili smo jo z vodoodpornim pisalom, nato pa smo z obraza umili jodno-škrobno pasto. Prizadeto področje smo razdelili na 2 x 2 cm (površina 4 cm²) velika področja. Zatem smo vzeli eno vialo pripravka Dysport®, ki vsebuje 500 IE botulin toksina tip A, in jo razredčili s 5 ml fiziološke raztopine (1 ml raztopine tako vsebuje 100 IE botulin toksina). Raztopino smo nato potegnili v 1 ml insulinsko brizgo ter nanjo nataknili intradermalno injekcijsko iglo. V vsako od na koži predhodno označenih področij smo v kožo vbrizgali 10 IE preparata Dysport® (0,1 ml raztopine). V manjša področja pa smo vbrizgali po 5 IE Dysporta® (0,05 ml raztopine) (Sl. 2).



Sl. 1. Test po Minorju: prizadeto področje kože se obarva temno modro po reakciji med jodom in škrobom, ki jo povzroči gustatorno znojenje. Področje si označimo in razdelimo na polja velikosti 4 cm² in 2 cm².

Figure 1. Minor's test: the affected skin area turns dark blue after the reaction between iodine and starch caused by gustatory sweating. The area is outlined and divided into areas of 4 cm² and 2 cm².



Sl. 2. Intrakutana uvedba botulin toksina – 10 IE oz. 5 IE Dysporta® v 4 cm² oz 2 cm² področja kože.

Figure 2. Intracutaneous application of Botulinum toxin – 10 IU and 5 IU of Dysport® into skin areas of 4 cm² and 2 cm², respectively.

Bolnico smo po posegu spremljali v naši ambulanti po enem tednu, osmih tednih in osmih mesecih. Na vseh kontrolah je zanikala gustatorno znojenje in kakršne koli stranske učinke. Bolnico smo opozorili na možnost, da se sindrom lahko ponovi in jo seznanili z možnostjo nadaljnjega zdravljenja, to je ponovno obravnavo z botulin toksinom. Do datuma oddaje članka se pri bolnici znojenje še ni pojavilo.

Razpravljanje

Botulin toksin se je pri zdravljenju Freyvega sindroma izkazal zelo dobro. Stranskih učinkov ob pravilni uporabi botulin toksina praktično ni. Pri tem mora zdravnik paziti, da toksin vbrizga natančno v kožo, kjer se nahajajo žleze znojnice. Ob takšnem dajanju ščitita

mišični fasciji maseterično in temporalno mišico pred delovanjem toksina (ohlapno paralizo). Prav tako se toksin ne sme dati anteriorno od sprednjega roba maseterske mišice, kjer se začne mimično mišičje, ki po površju ni omejena s fascijami. S tem se izognemo ohlapni paralizi teh mišic. V literaturi navajajo od 7 do 27 mesecev dolga obdobja brez simptomov po prvem dajanju botulin toksina.^{2,6,7} V tem času se na sinapsah ponovno ustvari zadostno število novih acetilholinskih mešičkov, da se dražljaj prenese do tarčnih celic, ki so v primeru Freyevega sindroma znojnice. Literatura tudi navaja, da se obdobje brez simptomov po vsakem naslednjem dajanju botulin toksina podaljša, kar je najbolj verjetno posledica nedejavnostne atrofije žlez znojnic.^{2,7}

Zaključki

Uporaba botulin toksina tipa A se je tudi pri nas izkazala kot učinkovita, varna, enostavna in poceni metoda zdravljenja Freyevega sindroma. Poudariti je treba, da zdravljenje ni dokončno, vendar časovni presledek pojavljanja ponovitev traja od 7 do 27 mesecev, kar je

za bolnike sprejemljivo.^{2,6,7} Tudi pri ostalih treh bolnikih, zdravljenih na KO za maksilofacialno in oralno kirurgijo UKC v Ljubljani, so rezultati zelo spodbudni, zato predlagamo zdravljenje Freyevega sindroma z botulin toksinom kot zdravljenje izbire. Prav bi tudi bilo, da je plačnik tovrstnega zdravljenja ZZZS.

Literatura

1. O'Neill JP, Condron C, Curran A, Walsh A. Lucja Frey – historical relevance and syndrome review. *Surgeon* 2008; 6: 178-81.
2. Laskawi R, Drobik C, Schönebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A in patients with gustatory sweating (Frey's Syndrome). *Laryngoscope* 1998; 108: 381-4.
3. Jacobsen N, Hopkins C. The bullet that hit a nerve: the history of Lucja Frey and her syndrome. *J Laryngol Otol* 2006; 120: 178-80.
4. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al.; Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon. *JAMA* 2001; 285: 1059-70.
5. Kostrzewa RM, Segura-Aguilar J. Botulinum neurotoxin: evolution from poison, to research tool—onto medicinal therapeutic and future pharmaceutical panacea. *Neurotox Res* 2007; 12: 275-90.
6. A review of the surgical and medical treatment of Frey syndrome. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 581-4.
7. Pomprasit M, Chintrakarn C. Treatment of Frey's syndrome with botulinum toxin. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 2397-402.

Prispelo 2008-10-24, sprejeto 2008-03-11