

SÍNDROME DE FREY TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA TIPO A BOTOX^R. REPORTE DE DOS CASOS

ALONSO, LUISANA*
LAVI-POLAR, JASSON**
GARCÍA-PEÑA, FRANKLIN***

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad del uso de la toxina botulínica tipo A BotoxR en el síndrome aurículo - temporal (síndrome de Frey).

Pacientes y método: Se realizó un estudio experimental en dos pacientes femeninas con síndrome de Frey a quienes se les realizó: parotidectomía superficial bilateral por sialodinitis crónica en una, y parotidectomía superficial derecha en la otra, por carcinoma de células acinares, para objetivar el síndrome se utilizó el test de Minor y se usó toxina botulínica, tipo A BotoxR aplicándola por vía subcutánea, usando una dosis de 3,0 MU/0,1ml/cm².

Resultados: Se realizó el test de Minor en dos pacientes con síndrome de Frey. El tiempo de aparición de los síntomas fue: de 6 meses del lado izquierdo y 12 meses en el lado derecho para la que presentaba síndrome bilateral y 12 meses para la segunda paciente, el test de Minor fue positivo en 100%. Se aplicó toxina botulínica, y con tres meses de seguimiento no se evidenció recidiva objetivado por el test de Minor. No se presentaron efectos adversos tras la administración de la toxina botulínica tipo A Botox^R.

Conclusiones: La toxina botulínica representa un tratamiento efectivo, seguro y fácil de reproducir en el tratamiento del síndrome de Frey, sin evidencia de efectos adversos, y mejora en la calidad de vida de los pacientes

Palabras clave: Síndrome de Frey, test de Minor, toxina botulínica.

ABSTRACT BOTULINUM TOXIN FOR TREATMENT OF FREY'S SYNDROME. REPORT OF TWO CASES

Objective: To evaluate the effectiveness of the use of Botulinum toxin type A. BotoxR in Frey's Syndrome

Patients and method: This is an experimental, study on two female patients with Frey's syndrome by sialodinitis chronic, and acinar cell carcinoma, with superficial parotidectomy, for evaluate syndrome was used the Minor test and use botulinum toxin type A BotoxR, applying subcutaneously, using a dose of 3.0 MU / 0.1 ml/cm².

Results: The Minor test was conducted in two patients. The time of onset of symptoms was 6 months from the left side and 12 months on the right side for presenting bilateral syndrome and 12 months for the second patient. Minor test was positive in 100%. It was applied Botulinum toxin and three-month follow-up without evidenced of recurrence; evaluated by Test Minor. There were no adverse effects after administration of Botulinum Toxin Type A Botox^R.

Conclusions: Botulinum toxin is an effective treatment, safe and easy to reproduce in the treatment of Frey's syndrome, without evidence of adverse effects and improved quality of life of patients

Key Words: Frey's Syndrome, Minor's test, botulinum toxin

* Estudiante de Medicina Universidad de Carabobo
** Residente de 3er año de Cirugía General. Servicio Cirugía IV Hospital Universitario de Caracas.
*** Profesor Asociado Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "D" Servicio Cirugía IV Hospital Universitario de Caracas.

El síndrome de Frey o aurículo-temporal, también conocido como síndrome de sudoración gustatoria, hiperhidrosis gustatoria o sudoración salivatoria, se caracteriza por episodios recurrentes de eritema facial y sudoración en la zona preauricular inervada por el nervio aurículo-temporal, relacionados con la masticación de una amplia variedad de alimentos, aunque predominan los ácidos^{1,2,3,4,5,6}.

Así mismo, se presenta con estimulación independientemente de la masticación⁷; en ocasiones se presenta con dolor^{1,4,8,9}. Descrito inicialmente como un fenómeno neurológico, ahora se implica como complicación de la cirugía parotídea², siendo las primeras descripciones de esta entidad en 1757 por el cirujano Francés Duphenix, cuando describió la sudoración facial, producida por una lesión de la glándula parótida^{1,3,7,9,10,11}. Bailager en 1853, es quien describe por primera vez esta entidad, atribuyéndola a una obstrucción del conducto de Stenon^{1,2,7,10,12,13}, describiendo 5 casos: dos fueron fistulas salivales, otro un absceso de parótida, y dos eran los típicos síndromes de Frey. Lucei Frey 1889 -1943, neuróloga polaca que en 1923 observó sudoración en un soldado herido por un proyectil percutado por arma de fuego, en la región parotídea, y sugirió que estaba implicado el nervio aurículo-temporal^{1,2,3,7,10,11,14}. La doctora Frey nació en Lwow, Polonia, donde inició sus estudios de medicina, y posteriormente se traslada a Varsovia, donde se desarrolla como neuróloga². Los estudios de Laage-Hellman representan los primeros análisis serios de la incidencia de este síndrome. En su evaluación de 123 parotidectomías obtuvieron un 46% de incidencia^{11,15}; sin embargo, este síndrome acontece según estimaciones en un 20% de los niños y un 65,9% de los adultos intervenidos de parotidectomía¹⁶. Correspondiendo así este síndrome como a una complicación inevitable en la cirugía parotídea². Algunos autores sitúan esta prevalencia del 2 al 80%¹⁷, otros

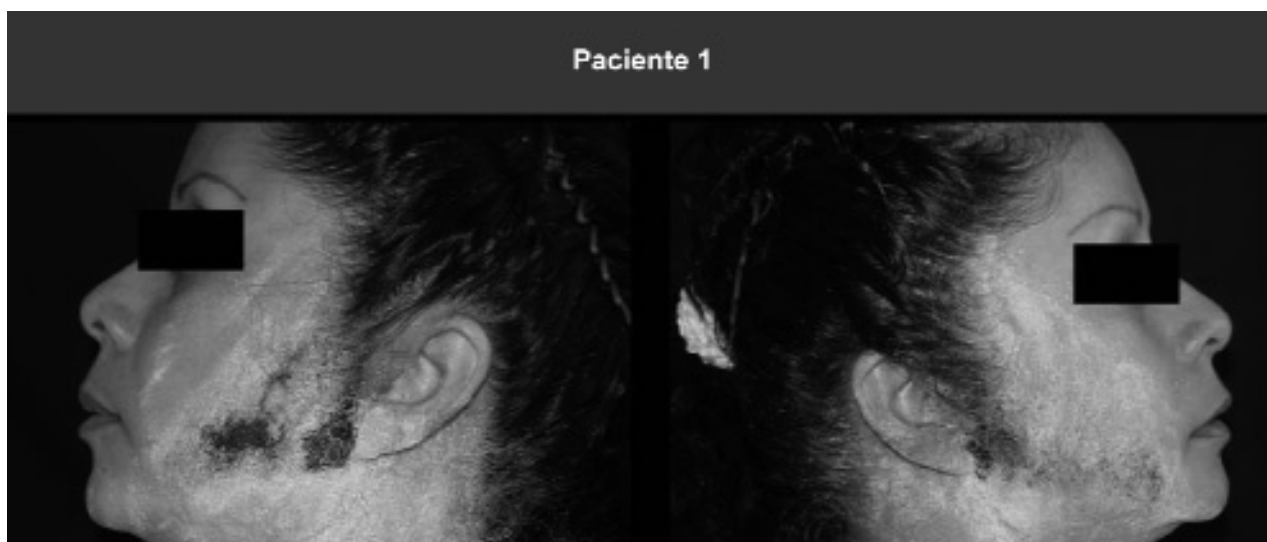
reportan una incidencia de 23,5% en base a sus trabajos¹⁸ y hasta un 100% de incidencia ha sido documentada por algunas investigaciones^{6,11,14}. Numerosos métodos han sido usados para documentar de forma objetiva el síndrome de Frey; de ellos el test de Minor es el método más antiguo y usado, descrito en 1927 por el médico ruso Víctor Minor^{6,11,12,19}.

Este trabajo muestra los efectos del uso de toxina botulínica tipo A BotoxR en el tratamiento de 2 pacientes con síndrome de Frey.

PACIENTES Y MÉTODOS

Caso 1: Paciente femenina de 40 años de edad a quien se le realizó una parotidectomía superficial bilateral por sialoadenitis crónica, presentando en el lado izquierdo síndrome de Frey a los 6 meses posteriores a la cirugía y en el lado derecho a los 12 meses. El test de Minor fue positivo en un área de 18cm² en el lado izquierdo y 15 cm² en el lado derecho, recibiendo 54 y 45 unidades de botox[®] respectivamente, a 3 unidades por centímetro cuadrado de piel afectada (Botox[®] 3,0 MU/0,1ml/cm²), aplicados vía subcutánea en la región marcada previamente con el test de Minor. En un seguimiento de tres meses no se evidencia recurrencia y se esperan resultados en un seguimiento a los 6, 9 y 12 meses (ver gráficos).

Caso 2: Paciente femenina de 40 años a quien se le realizó una parotidectomía superficial derecha por carcinoma de células acinares + tiroidectomía total por bocio multinodular, evidenciándose el síndrome de Frey a los 12 meses posteriores a su cirugía. El test de Minor, fue positivo en un área de 10 cm² y se aplicaron 30 unidades de BotoxR con un seguimiento de 3 meses sin evidencia de recurrencia, esperando realizar seguimientos posteriores a los 6, 9 y 12 meses.



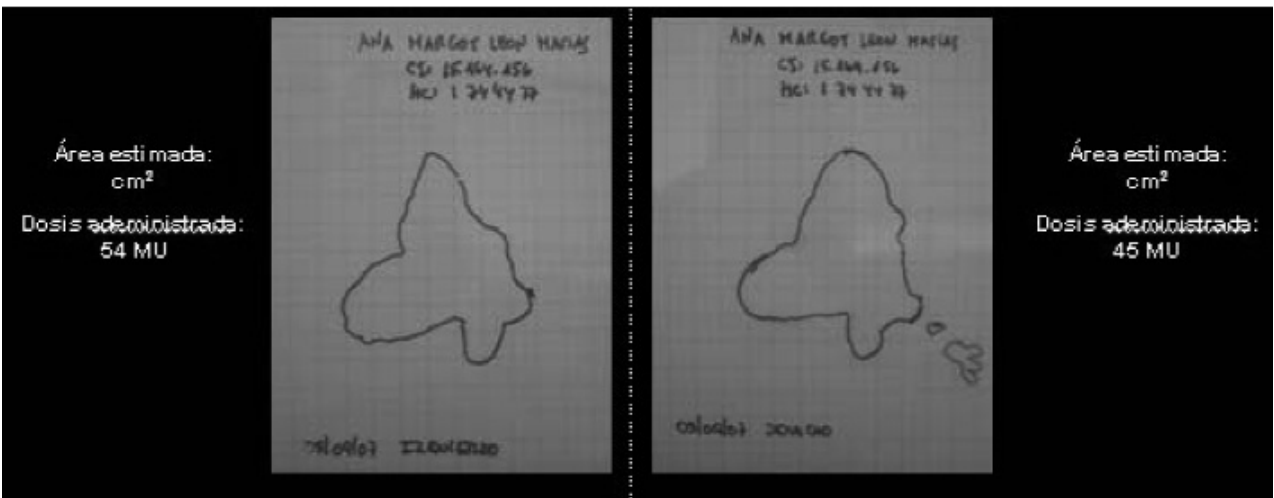
Aplicación del test de Minor

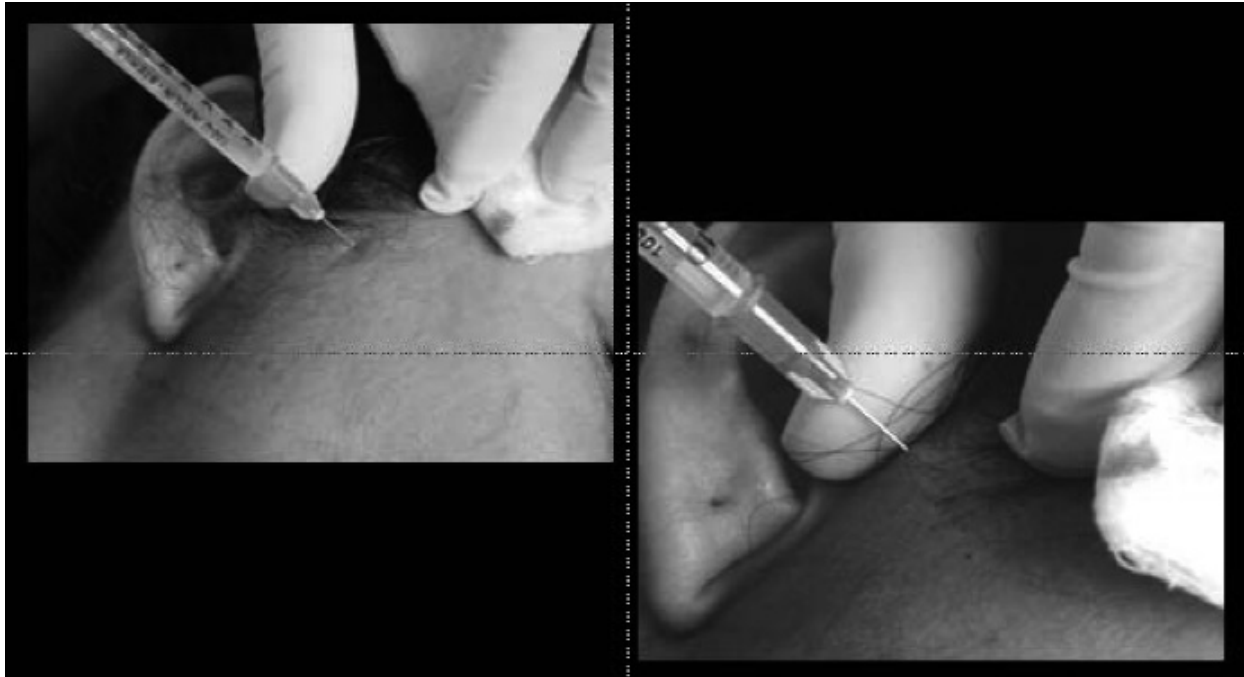


Positividad del test de Minor

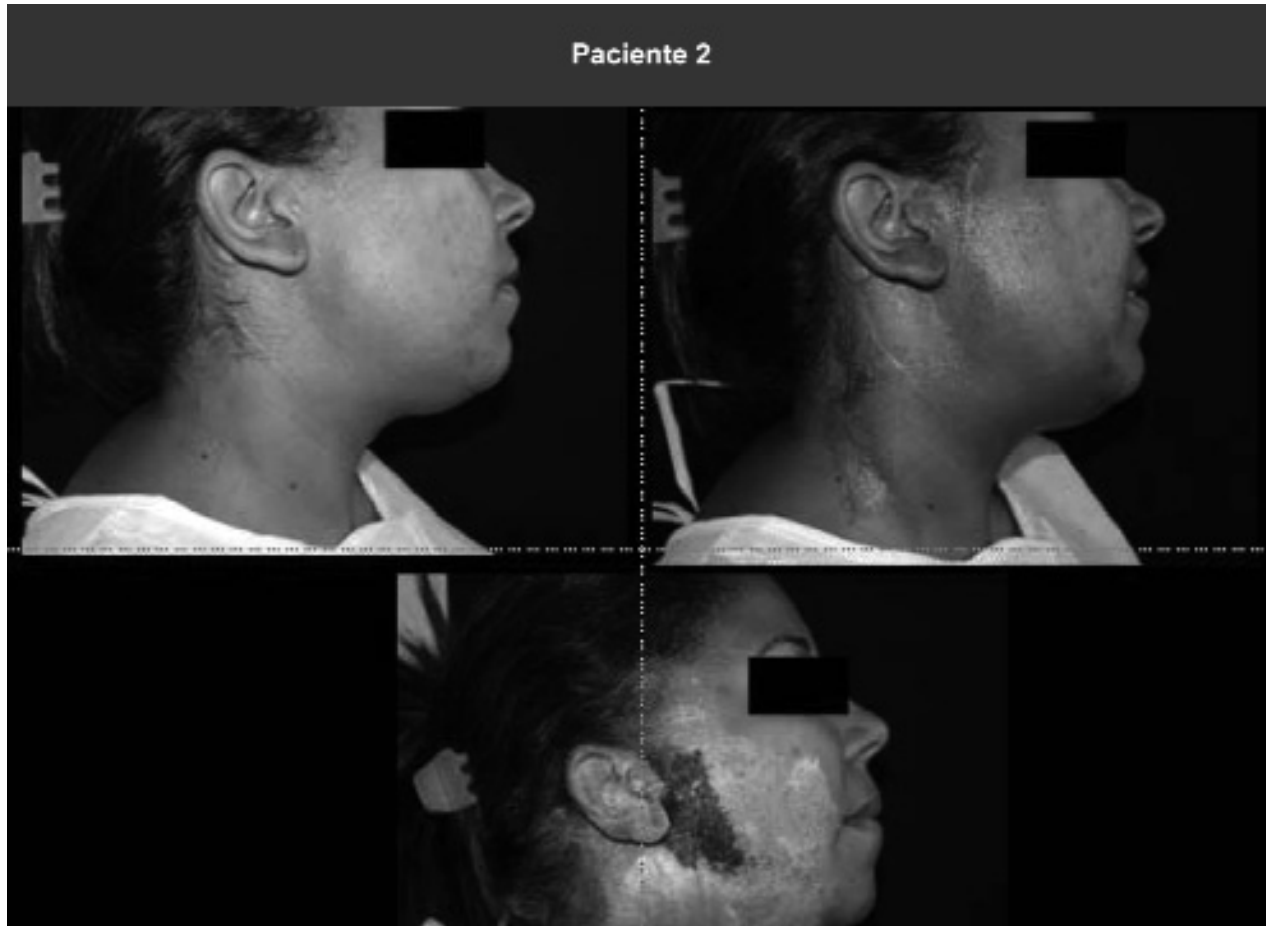


Area en cm²





Aplicación de la toxina botulínica tipo A Botox^R



RESULTADOS

El test de Minor fue positivo en 100% en dos pacientes en tres hemicasas, ya que uno era bilateral.

A los tres meses de seguimiento no se evidenció recidiva objetivado por el test de Minor.

No se presentaron efectos adversos tras la administración de Toxina Botulínica tipo A Botox®.

DISCUSIÓN

La fisiopatología de este síndrome fue descrita por André Thomas, quien postuló la "teoría de la regeneración parasimpática aberrante" cuando se produce la injuria sobre la glándula. Las fibras parasimpáticas posganglionares secretomotoras y vasodilatadoras del ganglio ótico viajan con el nervio aurículo-temporal y cuando éste es seccionado o lesionado se origina un proceso de regeneración aberrante, las fibras parasimpáticas se regeneran en dirección inadecuada y se fusionan a las fibras simpáticas, por lo que ante el estímulo de la masticación, en vez de la secreción salivar mediada por el parasimpático se produce eritema y sudoración en la piel secundarios a la estimulación simpática. Como consecuencia, se produce la hiperhidrosis, localizada^{1,2,6,8,9,10,11,12,14,15,16,19}. En los años 90 se aplicaron tratamientos tópicos como agentes anticolinérgicos, obteniéndose alivio parcial del síndrome de Frey^{6,11,20}; así mismo, se usaron agentes como la clonidina, con resultados no muy satisfactorios y con recurrencia^{11,14,21}. También se usaron el alcohol y la lidocaína para aplicarlo en el ganglio ótico o el nervio aurículo-temporal¹¹. En mayo de 1995 aparecen las primeras aplicaciones de toxina botulínica en el síndrome de Frey, usando una dosis de 0,5 U/cm², publicadas por Drobick y Laskawi en Alemania^{6,13,14,22,23,24}. Naumann en 1997 publica una serie de 45 pacientes tratados con toxina botulínica, esta vez usando de 1 a 2 U/cm²²¹. A partir de aquí múltiples autores describen el uso de toxina botulínica en el tratamiento del síndrome de Frey^{2,6,11,12,13,14,23,24,25}. En cuanto a la prevención del síndrome de Frey, se han descrito el uso de colgajos ya sea de: piel, dermis, grasa, músculo esternocleidomastoideo^{6,11,26}, fascia tèmpero-parietal, platisma y fascia lata entre otras¹¹; así como otros materiales, tales como duramadre liofilizada, polyglactin 910, materiales inertes como politetrafluoroetileno, y también implantes subcutáneos¹¹. Naumann et al. reportaron el efecto de la aplicación de la toxina botulínica en 45 pacientes con síndrome Frey corroborado con el test de Minor. La sintomatología se evidenció entre 4 semanas y 12 meses posterior a la parotidectomía. Se realizó un seguimiento de 2, 4, 12 y 24 semanas posterior a la aplicación de la toxina botulínica usando test de Minor, utilizándose de 1 a 2 (UM) Unidades / 2,25 cm². En 38 pacientes se colocó una segunda

dosis dos semanas después de la primera dosis por persistir la sintomatología. Tres meses después del uso de toxina botulínica el 22% de los pacientes no presentaban síndrome de Frey, a los 6 meses no hubo recidiva, monitorizado con test Minor y no se evidenciaron efectos adversos. Laskawi et al reportaron en su trabajo 19 pacientes, en el cual el intervalo entre la parotidectomía y la aplicación de toxina botulínica fue 55 meses, y el seguimiento entre 11 y 33 meses. A 3 pacientes se les inyectó nuevamente por recurrencia, en un seguimiento de 2 meses; la dosis empleada fue de 2,5 UM, no hubo complicaciones y no se reportaron efectos adversos. Laccourreye et al muestran un estudio, en 14 pacientes con síndrome Frey posterior a parotidectomía, tratado con toxina botulínica Tipo A. No hubo complicaciones y como efecto adversos se evidenció una paresia temporal en labio inferior que duró 3 meses en 2 pacientes. No hubo recurrencia en 7 meses de seguimiento. Arad et al reportaron 7 pacientes tratados con toxina botulínica con síndrome de Frey cuyos signos clínicos fueron mayores a 4 años posterior a la cirugía y a trauma, y en los cuales la calidad de vida había sido mermada por la clínica. Seis pacientes desarrollaron síndrome de Frey posterior a una parotidectomía superficial, y uno después de un trauma en región parotídea, 2 pacientes no tuvieron recurrencia de sus síntomas entre 12 y 24 meses después del tratamiento con 12,5 U. Un paciente estaba libre de síntomas 5 meses después del tratamiento con 25 U. Tres pacientes necesitaron 2 y 3 sesiones para tener remisión total. La segunda sesión fue realizada un mes después y el tercer esquema fue colocado 6 - 8 meses después. Sólo un paciente requirió una cuarta dosis. Ocho meses después de la cuarta dosis se reportó libre de síntomas. Se usó el test de Minor, tanto diagnóstico como de seguimiento. Von Lindern et al reportan 7 pacientes, con síndrome de Frey, los cuales fueron tratados con toxina botulínica tipo A. Se usó el test de Minor como diagnóstico. Diez días después de la aplicación refirieron los pacientes mejoría subjetiva; no se evidenciaron efectos adversos, a 2 pacientes se les inyectó nuevamente la toxina por recidiva y en un seguimiento de 2 - 3 meses no se registró recidiva. Dulgerov et al estudiaron 16 hemicasas de 15 pacientes, ya que uno era bilateral, usando papel yodo con histograma, se infiltró toxina botulínica, y se realizó el test 2 semanas después, para ver los primeros resultados, no reportándose efectos adversos. La incidencia del síndrome de Frey fue del 40% y el dolor tras la aplicación de la inyección fue de 2,5 más o menos 2 en una escala de 0 a 10. El total de dosis por paciente fue 0,3 a 1,5 o 15 a 75 UM. Rodopoulou et al estudiaron 49 pacientes sometidos a parotidectomía, 18 mostraron tener síndrome Frey; de estos, 10 consideraron la clínica como que afectaba su calidad de vida. Los síntomas ocurrieron 1 - 6 meses después de la cirugía. Nueve pacientes estuvieron de acuerdo en realizarse el test de Minor el

cual fue positivo en todos. Un paciente requirió una nueva dosis por presentar recidiva siendo el test positivo nuevamente. Hubo un seguimiento de 1 semana, 2, 6, 12 y 14 meses, estando libres de síntomas sin mostrar efectos adversos. Eckardt et al realizaron un estudio en un total de 83 pacientes operados de parotidectomía, donde sólo 69 estuvieron de acuerdo en participar en el estudio. De ellos, 43 (62%) refirieron síntomas después de la cirugía. Se les realizó el test de Minor 4 semanas después de la aplicación de la toxina, con un seguimiento de 6-18 meses. En 9 pacientes hubo parcial recurrencia visto después de los 12 meses. Una segunda aplicación tuvo lugar en aquellos pacientes con síntomas severos. Hasta el año 2007 varios autores han reportado el uso de la toxina botulinica en el síndrome de Frey con buenos resultados.

REFERENCIAS

- Carpintero, N. Sainz, C. García, M. y Ruiz, V. Síndrome de Frey: tres observaciones clínicas con dos etiopatogenias diferentes. *Doyma*, 2007.
- Mareque, J. González, J. Bassas, C. y Raspall, G. Treatment of Frey's syndrome with botulinum toxin. *Salivary Glands II* 2006; 14: 30 - 15.30
- Teiva, H. Troiano, A. Robert, F. Iwamoto, F. Maniglia, J. Mocellin, M. y Werneck, Lineu. Botulinum Toxin for treatment of Frey's Síndrome. Report a two cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61 (2-A): 256-258
- Labarta, N. Olaguibel, J. Gómez, B. Lizaso, T. García, B. Echechipia, S. y Tabar, A. Síndrome del nervio aurículo-temporal. Diagnóstico diferencial con alergia alimentaria. *Alergol Immunol Clin* 2002; 17: 223-226
- Santa Cruz, R. Muñoz, A. Santa Cruz, P. Gil, M. y Batuecas, C. Síndrome de Frey idiopático bajo la apariencia de una otitis externa recidivante. Tratamiento con neuro-toxina botulínica tipo A. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56: 83-85.
- Meningaud, J. Bertolus, C. Bertrand, J. Parotidectomy: Assessment of a surgical technique including facelift incision and SMAS advancement. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2006; 34 34-37
- Drummond, P. Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome. *Clin Auton Res* 2002; 12:144-146.
- Laucourreye, L. Gutierrez-Fonseca, R. Y Laucourreye, O. Management options for gustatory sweating (Frey Síndrome) *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 8(3) 206-210
- Filho, W. Deditivis, R. Rapaport, A. y Guimaraes, A. Sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey's syndrome following parotidectomy. *World J. Surg.* 2004; 28, 361-364
- Dutau, G y Goldberg, M. Le syndrome de Lucie Frey et ses variants (syndrome des flushs gustatis unilatéraux). *Revue á propos d' une observation pédiatrique. Revue Francaise d' Allergologie et d' Immunologic Clinique* 2006; 46 721-725.
- Nesathurai, S. Clonidine in the management of asymmetrical gustatory facial sweating: an N-of-1 trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(9):906-8.
- Laskawi, R. Drobick, C. y Schonebeck, C. Up-to-date Report of Botulinum Toxin Type A Treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* 1998; 108(3)381-384.
- Sood, S. Bradley, P. Parotid Surgery and Frey Syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(9)1168.
- Laucourreye, O. Bonan, B. Brasnu, D. Laucourreye, H. Treatment of Frey's syndrome with topical 2% diphemanil methylsulfate (Prantal): a double-blind evaluation of 15 patients. *Laryngoscope* 1990; 100(6):651-3.
- Rustermeyer, J. Eufinger, H. y Bremerich, A. The incidence of Frey's syndrome. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2007; 10-1016.
- Naumann, M. Zellner, M. Toyka, K. y Reiners, K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *American Neurological Association* 1997; 42(6) 973-975.
- Bachmann, G. Behandlung A. Frey's syndrome med botulinumtoksin. 2005; *Medisin OG Vitenskap Oversiktsartikkel* 27,5.
- Eckardt, A. y Kuettner, C. Treatment of gustatory sweating (Frey's Syndrome) with botulinum toxin A. *Wiley InterScience Head Neck* 2003; 25: 624-628
- Von Lindern, J. Niederhagen, B. Berge, S. Hagler, G. y Reich, R. Frey's syndrome treatment with type A botulinum toxin. *American Cancer Society.* 2000; 89(8).
- Kreyden, O. y Scheidegger, E. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clinics in Dermatology* 2004; 22:40-44.
- Luna-Ortiz, K. Sansón-RioFrio, J. y Mosqueda-Taylor, A. Frey's syndrome. A proposal for evaluating severity. *Oral Oncology* 2004; 40 501-505.
- Dulguerov, P. Marchal, F. y Gysin, C. Frey's syndrome before Frey: the correct history. *Laryngoscope* 1999; 109 (9) 1471-1473.
- Luna Ortiz, K. Rascon, M. Sanson, J. Villavicencio, V. y Mosqueda, A. Control of Frey's syndrome in patients treated with botulinum toxin type A. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12E79-84.
- Santos, R. Salles, J. Pinto, T. Baptistella, J. Pagani, M. Rocha, A. Frey's syndrome prevalence after partial parotidectomy. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72(1): 112-5.
- Drobik, C. Laskawi, R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol.* 1995; 115(3):459-61.
- Laucourreye, O. Akl, E. Gutierrez-Fonseca, R. García, D. Brasnu, D. y Bonan, B. Recurrent gustatory sweating (Frey's syndrome) after intra-cutaneous injection of botulinum toxin type A: incidence, management, and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(3) 283-286.