

SINDROME DE FREY POR SUBMAXILECTOMIA Y TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULINICA

ALEJANDRA BAEZ, JULIETA PALEARI¹, MARIA NÖEL DURAN[†], TAMARA RUDY,
INES CALIFANO², NICOLAS BARBOSA, IGNACIO CASAS PARERA

División Neurología, Instituto de Oncología Angel H. Roffo, ¹Departamento de Cirugía, Hospital Zonal de Agudos Dr. Carlos Bocalandro, ²Servicio de Endocrinología, Instituto de Oncología Angel H. Roffo, ³Instituto de Morfología J.J. Naón, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen El síndrome de Frey (SF) se caracteriza por rubor, calor y sudación en la región maseterina y geniana durante las comidas. El SF se observa en el 20-60% de los pacientes sometidos a parotidectomía. Presentamos un caso con SF secundario a la ablación de la glándula submaxilar en un varón de 30 años de edad, sin antecedentes patológicos, que consultó en el año 2000 por adenopatía cervical izquierda. La misma fue biopsiada y la anatomía patológica informó carcinoma medular de tiroides. El paciente presentaba múltiples metástasis hepáticas y pulmonares, motivo por el cual recibió tratamiento quimioterápico con cisplatino plus doxorubicina (seis ciclos) con respuesta completa, finalizando dicho esquema en marzo del 2002. En julio del 2002 se realizó tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar izquierdo con resección de la glándula submaxilar. Durante la cirugía se lesionó la rama mentoniana del nervio cervicofacial, rama del VII par craneal. En septiembre del 2004 consultó por episodios de sudación durante las comidas en la región submaxilar izquierda. Se realizó prueba de Minor y luego se procedió a aplicar toxina botulínica tipo A en la región afectada, a razón de 2.5 UI por punto (cm²), a un total de 17 puntos. El control a los 21 días demostró más de un 95% de efectividad en la resolución del SF. El efecto duró un año, y una segunda reinfiltración mostró similar respuesta. No hallamos descripciones anteriores de SF en región submaxilar; se presenta su tratamiento satisfactorio con toxina botulínica tipo A.

Palabras clave: síndrome de Frey, toxina botulínica, submaxilectomía

Abstract *Frey syndrome secondary to submaxillectomy and botulinic treatment.* A case of Frey syndrome (FS) secondary to submaxillary gland exeresis is presented and the results of the treatment with botulinum toxin (BTX) type A. FS is a condition of sweating cheek and preauricular area during mealtime as a sequel detected in about 20-60% of patients after parotidectomy. The clinical symptoms include swelling, flushing and hyperhidrosis. The treatment choice for this condition is intracutaneous injection of BTX type A which blocks acetylcholine release at the sweat glands. A 30-year-old man, with thyroid medullar carcinoma diagnosed in 2002 received 6 cycles of cisplatin plus doxorubicin previous to the thyroidectomy with anterolateral neck dissection. During surgery the left *ramus marginalis mandibulae* was damaged. Two years later the patient referred sweating in submaxillary region during meals. CT scan demonstrated the absence of left submaxillary gland. Minor's test disclosed the affected area and BTX type A was injected (2.5 U/cm²/17 points). A twenty-one-day control showed a 95% reduction of the affected skin area. Persistent efficacy was observed up to one year follow-up time when he was reinjected. The FS, also known as "gustatory hyperhidrosis", was probably first reported by M. Duphenix in 1757. Lucja Frey considered its physiopathology as a disorder of both sympathetic and parasympathetic innervation. In our case the FS was caused by a misdirected regeneration of postganglionic parasympathetic nerve fibers that arrived from the *nervus lingualis rami ganglionares* of the *nervus trigeminus*. After nerve injury the cholinergic parasympathetic fibers seek out cholinergic receptors –sympathetic receptors of the skin– innervating sweat glands and small skin vessels. All previous cases were located at masseter region post-parotidectomy. We have not found any description of FS in the submaxillary region. The self-assessed efficacy of the treatment with a hyperhidrosis disease severity scale revealed a very satisfied patient at 20 months follow-up after being injected twice with BTX type A.

Key words: Frey syndrome, botulinum toxin, submaxillectomy

El síndrome de Frey (SF) es también conocido como síndrome de Dupuy, de Baillarger o como "hiperhidrosis gustatoria" o síndrome auriculotemporal. Se observa durante las comidas y se caracteriza por rubor, calor y sudación, especialmente en la región maseterina y geniana. Este síndrome se observa en el 20-60% de los pacientes sometidos a parotidectomía¹.

Presentamos un caso con SF en región submaxilar secundario a la ablación de la glándula submaxilar.

Caso clínico

Varón de 30 años de edad, sin antecedentes patológicos, que consultó en el año 2000 por adenopatía cervical izquierda. La misma fue biopsiada y la anatomía patológica reveló carcinoma medular de tiroides. El paciente presentaba múltiples metástasis hepáticas y pulmonares, motivo por el cual recibió 6 ciclos de tratamiento quimioterápico con cisplatino



A



B

Fig. 1 A-B.— A. Prueba de Minor. Reacción química provocada por la mezcla del sudor con la solución de Minor y el almidón. B) Control a los 21 días post aplicación de toxina botulínica.

100 mg/m² plus doxorribina 60 mg/m², con respuesta completa, finalizando dicho esquema en marzo del 2002. En julio del 2002 se realizó tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar cervical radical modificado izquierdo. El vaciamiento ganglionar del grupo I, que incluye los ganglios submentoniano y submandibulares supone el vaciamiento de la celda submaxilar incluyendo la glándula salival². Durante la cirugía se lesionó la rama mentoniana del nervio cervicofacial (nervio de Jaffé), rama del VII par craneal, lo que le ocasionó parálisis de los músculos mentonianos homolaterales. En septiembre del 2004 consultó por episodios de sudación durante las comidas en la región submaxilar izquierda; esto le ocasionaba molestias dado que llegaba a humedecer la ropa. Se realizó prueba de Minor utilizando solución de aceite de castor 100 ml, yodo 15 g y alcohol 900 ml; se pintó la piel afectada con la solución y luego se colocó polvo de almidón³. Se estimuló la salivación con manzana verde y se iconografió la zona afectada (Fig. 1A). Una vez lavada la zona y previa asepsia se procedió a aplicar toxina botulínica (TxB) tipo A en la región afectada (como guía se utilizaron las fotos), a razón de 2.5 UI por punto (cm²), a un total de 17 puntos intradérmicos. El control a los 21 días demostró más de un 95% de efectividad en la resolución del SF (Fig. 1 B).

Se investigó por neuroimágenes la región submaxilar, y la TC de cuello demostró la ausencia de la glándula submaxilar izquierda.

El efecto beneficioso se observó durante un año. Se infiltró nuevamente previa prueba de Minor a fin de determinar el área afectada actual, obteniéndose similar respuesta clínica. Se evaluó en las dos ocasiones la calidad de vida con la escala de gravedad de hiperhidrosis modificada⁴, mostrando grados 3 y 1 preaplicación y a los 21 días postaplicación de TxB tipo A, respectivamente (Grado 1 a 4. Grado 1: la sudación es imperceptible. No interfiere con las actividades de la vida diaria. Grado 3: Sudación escasamente tolerable. Interfiere frecuentemente con las actividades de la vida diaria)⁴.

Discusión

El síndrome de Frey (SF) fue descrito por primera vez en 1757 por M. Duphenix⁵. Se presenta a la hora de comer y es una condición desagradable para el paciente. Lucja Frey intentó la primera explicación fisiopatológica y la describió como un desorden en la inervación de las fibras autonómicas⁶. Como causa principal de este síndrome se postula la participación de una regeneración nerviosa aberrante de las fibras parasimpáticas lesionadas durante el acto quirúrgico. Se produciría una alteración en la dirección de estos axones que se dirigen en forma errática a las terminales simpáticas colinérgicas, inervando las glándulas sudoríparas y los vasos subcutáneos de la piel. Esto ocasiona que, durante la fase cefálica de la alimentación y la masticación, se estimulen estas fibras regeneradas, con la consiguiente sudación y vasodilatación de los vasos subcutáneos^{3, 7}.

El caso de SF aquí presentado se halla relacionado a la ablación quirúrgica de la glándula submaxilar (no se halló descripción de otros casos) secundaria al vaciamiento ganglionar cervical, con especial referencia al primer nivel ganglionar cervical²; el SF se hizo evidente 22 meses posteriores a la cirugía, teniendo presente que el tiempo varía en los parotidectomizados entre 6 sema-

nas (tiempo necesario para que el nervio lesionado se regenere) hasta años, habiéndose documentado casos de 14 y 22 años de latencia⁸.

Las fibras parasimpáticas que inervan la glándula submaxilar se originan en el ganglio salival superior y transcurren por el nervio intermediario del facial, ganglio geniculado y cuerda del tímpano; este último se anastomosa con el nervio lingual (rama del V par) y llega al ganglio submaxilar distribuyendo sus fibras autonómicas a las glándulas submaxilar y sublingual. Creemos que las fibras afectadas fueron aquellas procedentes del nervio lingual, sean pre o postganglionares en el caso que existiera el ganglio nervioso submaxilar.

Es muy probable que el SF por ablación de la glándula submaxilar (cualquiera sea el motivo de la misma) esté subdiagnosticado. Para su tratamiento se utilizó TxB tipo A, que actúa bloqueando químicamente y en forma reversible las terminales colinérgicas presinápticas de las fibras nerviosas estimuladoras de las glándulas sudoríparas u otro órgano blanco^{9, 10}. Las dosis son variables, aunque, de acuerdo con algunos autores, utilizamos 2.5 UI cada 0.1 ml por punto^{3, 11, 12}.

La mayoría de los pacientes con SF experimentan un deterioro significativo en su calidad de vida, teniendo un impacto negativo sobre las relaciones sociales e interpersonales^{13, 14}. En nuestro caso utilizamos una escala de gravedad de hiperhidrosis (modificada), observándose una marcada mejoría y reducción de grados en las dos aplicaciones⁴.

Es interesante destacar la duración del efecto, que en este y otros pacientes alcanza o excede el año, tiempo mucho más prolongado que lo observado en otras afecciones (p. ej., espasmo hemifacial, blefaroespasma e hiperhidrosis de otras localizaciones)¹⁵.

El SF en región submaxilar es al menos de raro diagnóstico; el caso aquí presentado tuvo una respuesta muy satisfactoria al tratamiento con TxB. El tener presente este síndrome servirá para proveer información y tratamiento, y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Agradecimientos: Al Prof. Dr. Horacio Conesa por sus consejos. (Director del Instituto de Morfología J.J. Naón de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires).

Bibliografía

1. Eckardt A, Kuettner C. Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A. *Head & Neck* 2003; 25: 624-8.
2. Andersen PE. Cervical metastases. In: Garth Close L, Larson DL, Shah JP (eds). *Essentials of head and neck Oncology*. New York: Thieme Publisher, 1998, Chapter 24, p 256-65.
3. Rodopoulou S, Keramidas E, Metaxotos N, Tagaris G, Tsati E, Ioannovich J. Treatment of Frey's syndrome using botulinum toxin type A. *Eur J Plast Surg* 2001; 24: 297-302.
4. Kowalski JW, Eadi N, Dagget S, Lai P-Y. Validity and reliability of the hyperhidrosis disease severity scale (HDSS). *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: P51.
5. Duphenix M. Observations sur les fistules du canal salivaire de Stenson. I. Sur une playe compliquée à la joue où le canal salivaire fut déchiré. *Mémoires de l'Académie Royale de Chirurgie*, 1757; III: 431-9.
6. Frey L. Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev Neurol* 1923; II: 97-104.
7. Glaister DH, Hearnshaw JR, Heffron PF, Peck AW. The mechanism of post-parotidectomy gustatory sweating (The auriculo-temporal syndrome). *Br Med J* 1958; II: 942-6.
8. Santos RC, de Salles Chagas JF, Freire Pinto Bezerra T, et al. Frey syndrome prevalence after partial parotidectomy. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72: 112-5.
9. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve* 1997; Suppl 6: 146-68.
10. Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clin Dermatol* 2004; 22: 40-4.
11. Kymizakis DE, Pangalos A, Papadakis CH, et al. The use of botulinum toxin type A in the treatment of Frey and crocodile tears syndromes. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 840-4.
12. Cavalot AL, Palonta F, Preti G, et al. Post-parotidectomy Frey's syndrome. Treatment with botulinum toxin type A. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000; 20: 187-91.
13. Conley J. Gustatory sweating syndrome in salivary glands and the facial nerve. Stuttgart: George Thieme Publishers, 1975, p 51-6.
14. Clayman MA, Clayman SM, Seagle MB. A review of the surgical and medical treatment of Frey Syndrome. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 581-4.
15. Laskawi R, Dobrik C, Schönbeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* 1998; 108: 381-4.

The prudent man may direct a state; but it is the enthusiast who regenerates it, or ruins it.

Los hombres prudentes pueden regir un Estado; pero únicamente los entusiastas son los que lo pueden regenerar, o arruinar.

Edward Bulwer-Lytton (1803-1873)