

Impieghi clinici alternativi della tossina botulinica in chirurgia plastica e ricostruttiva

La sindrome di Frey

G. FERRARO, A. ALTIERI, F. D'ANDREA

ALTERNATIVE CLINICAL USES OF THE BOTULINUM TOXIN IN PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY: FREY'S SYNDROME

Aim. Frey's syndrome is common after parotidectomy or operations on the temporo-mandibular joint. It is characterized by hyperhidrosis and facial erythema during eating.

Methods. A total of 28 patients affected by Frey's syndrome have been studied. The gustatory stimulation was obtained by making the patients sipping lemon juice. The temperature and color of the skin, the quantity of sweat and the interested area have been evaluated on each hemiface, comparing them to the healthy side. The affected area has been marked by painting 1 cm² squares and the botulinum toxin was injected in the derma. Patients from group 1 (light symptoms), had 20 U (0,4 ml) of toxin; patients from the group 2 (with important symptoms) had 75 U (1,5 ml).

Results. All the patients treated showed a disappearance or an improvement of the symptoms. Controls were at the 4th and 7th day, at the 1st and 3rd month and every 3 months for 2 years. No secondary side effects were reported. The duration of symptomatic remission appeared directly dependent on the administered dose. The symptomatic remission was, for the 1st group 9±2 months, while for the patients that received the toxin at high concentration 16±4 months. When the effect disappears, the botulinum toxin may be administered again, with a longer lasting effect achieved with the same initial dose.

Conclusion. The treatment of Frey's syndrome symptoms with botulinum toxin is simple, effective, fast and free from major secondary side effects.

KEY WORDS: Botulinum toxin type A - Frey's syndrome - Surgery, plastic.

La tossina botulinica di tipo A è una delle molte prodotte dal *Clostridium botulinum* ed è anche uno dei veleni più potenti conosciuti, capace di determinare rapidamente la morte per paralisi cellulare. Il meccanismo d'azione si esplica a livello della placca neuromuscolare mediante il blocco della dismissione presinaptica dell'acetilcolina. Vi sono 7 tipi di tossina botulinica conosciuti (da A a G), ma attualmente l'unica commercializzata è la A.

Pervenuto il 20 novembre 2003.

Accettato il 18 maggio 2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. G. Ferraro, Centro Direzionale di Napoli, Isola b/8, 80143 Napoli.

*Servizio di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva
Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*

Esistono in commercio due prodotti di tossina botulinica di tipo A, uno americano il Botox, e uno inglese, il Dysport; un'unità Botox ha una efficacia di 4 unità Dysport¹⁻³.

La tossina botulinica è stata utilizzata per la prima volta da Alan Scott nel 1980 per la terapia dello strabismo e il blefarospasmo, successivamente è diventata terapia standard per curare numerose patologie distoniche e spastiche.

Attualmente la tossina botulinica di tipo A ha differenti impieghi clinici⁴:

1) Strabismo. La tossina viene iniettata direttamente nel muscolo extraoculare interessato utilizzando un ago da elettromiografia. Le dosi inizialmente provocano la paralisi del muscolo iniettato a partire da 1 o 2 giorni dopo l'iniezione, di intensità crescente per la prima settimana. La paralisi perdura per le prime 2-6 settimane e gradualmente si risolve in un pari lasso di tempo.

2) Blefarospasmo. Il farmaco deve essere introdotto nella regione mediale e laterale pretarsale del muscolo orbicolare della palpebra inferiore usando un ago sterile senza guida elettromiografica. Ciascun trattamento dura circa 3 mesi, dopodiché la stessa procedura può essere ripetuta indefinitamente.

3) Torcicollo spasmodico. La tossina di tipo A viene iniettata a seconda della zona interessata nei muscoli sternocleidomastoideo, trapezio, elevatore della scapola, scaleno. Il dosaggio deve essere stabilito sulla base della deviazione del capo e del collo, della localizzazione del dolore, dell'ipertrofia muscolare, del peso corporeo e della risposta del paziente; in generale nel trattamento del torcicollo spasmodico non dovrebbe essere superata una dose totale di 6 U/kg ogni 2 mesi.

4) Paralisi cerebrale infantile. La tossina viene iniettata usando aghi sterili e somministrata entro ciascuna delle 2 aree nella sommità mediale e laterale del muscolo gastrocnemio colpito. La dose totale raccomandata è di 4 U per kg di peso corporeo. In genere, miglioramenti clinici si verificano entro le prime 2 settimane dopo l'inoculo.

5) Iperidrosi palmare e ascellare. Le ghiandole eccrine giocano un ruolo importante nella termoregolazione, sono localizzate in tutto il corpo, ma sono principalmente concentrate nelle ascelle, sul palmo delle mani e pianta dei piedi. Situate profondamente nel derma, secernono una soluzione diluita che contiene urea e acido lattico; esse ricevono un'innervazione simpatica e il neurotrasmettitore coinvolto è l'acetilcolina. L'iniezione di tossina botulinica è un metodo elegante, efficace, innocuo ed economico per trattare l'iperidrosi ascellare e palmare.

6) Impiego cosmetico. Il trattamento consiste nell'iniezione di prodotto all'interno dei muscoli mimici responsabili delle rughe di espressione. Le rughe scompaiono 3 o 4 giorni dopo mentre i risultati durano in genere 5 o 6 mesi, dopodiché il trattamento va ripetuto. I risultati migliori si ottengono a livello del distretto superiore del viso, sulle rughe orizzontali della fronte, su quelle verticali tra le sopracciglia e su quelle perioculari nella zona nota come zampe di gallina.

La tossina botulinica è controindicata in individui con ipersensibilità accertata a ciascun componente della formulazione, in casi di disordini generalizzati dell'attività muscolare (miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton), in pazienti in trattamento con antibiotici aminoglicosidici o spettinomomicina, in presenza di infiammazioni o infezioni a livello del sito/i di inoculazione, in gravidanza e durante allattamento.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati: disfagia, secchezza delle fauci e disfonia, ptosi palpebrale e secchezza delle congiuntive.

La sindrome di Frey

La sudorazione gustatoria, anche conosciuta come sindrome di Frey, è un fenomeno molto frequente dopo parotidectomia totale, caratterizzata da sudorazione e rossore facciale durante il pasto⁵. Sebbene questa sindrome prende il nome da Lucie Frey, fu riportata per la prima volta da Baillarger nel 1853 e non da Duphenix, come comunemente citato.

Il meccanismo con cui il disordine si manifesta è dato dallo smembramento delle fibre parasimpatiche postgangliari destinate alla ghiandola, le quali dopo la perdita dei target parotidici si rigenerano andando a innervare i vasi e le ghiandole sudoripare della faccia. Questa alterazione anatomica produce, il tipico rossore e la sudorazione facciale localizzata^{1, 6-8}.

Sebbene la sindrome di Frey sia un effetto inevitabile della parotidectomia, solo circa il 50% dei pazienti sono sintomatici e di questi solo la metà giudica i loro sintomi come importanti o imbarazzanti⁹. Per questi pazienti numerosi trattamenti medici e chirurgici sono stati proposti per prevenire o trattare questa condizione, alcuni dei quali con successo limitato:

1) sezione di qualche porzione dell'arco efferente, come il nervo auricolo-temporale, la porzione intracraniale del nervo glossofaringeo o il plesso timpanico (neurectomia timpanica);

2) creazione di lembi del muscolo sternocleidomastoideo o interposizione di trapianto della fascia lata dopo parotidectomia¹⁰;

TABELLA I. — Modalità di somministrazione.

N. di pazienti	Diluizione botulinica	Distanza tra le iniezioni	Dose per iniezione (mL)	Dose per paziente (U)	Dose massima impiegata
28	50 U/mL	1 cm	0,1	41±22	75

3) creazione di lembi facciali dell'arteria temporale superficiale (STAFF)^{11, 12};

4) creazione di un lembo muscolo aponeurotico sotto-superficiale (sub-SMAS)¹³;

5) radioterapia;

6) anticolinergici topici.

L'obiettivo della prevenzione chirurgica è di creare una barriera tra le fibre dei nervi parasimpatici postgangliari della parotide e le ghiandole sudoripare dello strato facciale sovrastante.

Materiali e metodi

Ventotto pazienti affetti da sindrome di Frey sono stati inclusi nel nostro studio. Il principale disturbo riferito dai pazienti era una spiccata sudorazione della cute della regine parotide durante i pasti. Dieci di questi pazienti presentavano anche un contemporaneo arrossamento della cute in questa stessa regione in seguito a stimolazione gustatoria.

La stimolazione gustatoria veniva indotta facendo succhiare al paziente uno spicchio di limone. In un secondo momento, 4 parametri (temperatura e colore della pelle, quantità di sudorazione e colore della pelle) venivano misurati su ciascuna emifaccia usando il lato sano come controllo.

La temperatura della cute veniva misurata mediante l'uso di un termometro digitale da contatto, l'eritema locale era valutato con un cromometro digitale, la quantità e la superficie di sudorazione venivano misurate usando rispettivamente una blotting paper (BP) e una iodine-sublimated paper histogram (ISPH), una variante moderna del *test of minor*¹⁴.

Dopo aver demarcato l'area di cute da trattare con una penna demografica, la tossina botulinica veniva iniettata per via intradermica con un ago da mesoterapia. La distanza dei siti di iniezione era di 1 cm e ciascuna iniezione conteneva 0,1 ml (5 U) di tossina botulinica.

I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi in base al dosaggio somministrato e all'estensione della zona trattata, inserendo nel primo gruppo i pazienti con sintomatologia più lieve o comunque limitata a 5 cm² di superficie cutanea, e nel secondo gruppo i pazienti con sintomatologia più marcata. I pazienti del 1° gruppo hanno ricevuto una dose standard di 20 U (0,4 ml) mentre quelli del 2° gruppo una dose compresa, a seconda dei casi, tra 70 e 75 U (1,5 ml), (Tabella I).

Risultati

In tutti i pazienti trattati l'iniezione di tossina botulinica ha indotto una completa scomparsa, o comunque un deciso miglioramento, della sintomatologia tra la 4° e la 6° giornata dopo il trattamento. I controlli sono stati effettuati in 4° e 7° giornata, a 1 mese, a 3 mesi e a ogni trimestre suc-

cessivo, per i due anni consecutivi, non riportando alcun effetto collaterale ai dosaggi impiegati.

La durata della remissione sintomatologica è apparsa direttamente dipendente dal dosaggio somministrato più che dell'intensità dei sintomi manifestati prima del trattamento: per il 1° gruppo, a bassa concentrazione (20 U), 9 ± 2 mesi, mentre per i pazienti che hanno ricevuto la somministrazione della tossina ad alta concentrazione la durata dell'effetto è stata di 16 ± 4 mesi. A distanza di 9 mesi, già l'85% circa dei pazienti del 1° gruppo era positivo ai test di valutazione, mentre nel 2° gruppo la positività è stata inferiore al 3%, nello stesso periodo.

Alla scomparsa dell'effetto, la tossina botulinica può essere nuovamente somministrata, con un effetto alle stesse dosi che è più duraturo della prima volta.

Discussione

La casistica esaminata ci permette di confermare gli evidenti vantaggi che la somministrazione intradermica di tossina botulinica può portare nei pazienti affetti da sindrome di Frey. Si è dimostrata inoltre priva di effetti collaterali, il che rende tale metodica il trattamento di prima scelta per la cura di una patologia essenzialmente iatrogena, pur offrendo una risoluzione solo temporanea dei disturbi, la cui durata ed efficacia risulta essere essenzialmente dose dipendente.

I dosaggi usati sono, in accordo alla letteratura internazionale, compresi nel range terapeutico¹⁵.

Prima di un diffuso assenso all'utilizzo di routine della tossina botulinica per la remissione dei sintomi della sindrome di Frey, andrebbero eseguiti studi su larga scala volti a perfezionare gli aspetti tecnici della metodica, come la diluizione, la distanza dei siti di iniezione e la dose efficace per sito, la dose massima per paziente e in ultimo la durata degli effetti a lungo termine.

Conclusioni

Il trattamento con iniezione intradermica di tossina botulinica di tipo A appare semplice, efficace, attendibile, veloce e totalmente privo dei maggiori effetti indesiderati.

L'intensità e la durata della remissione dai sintomi è dose dipendente.

Ulteriori studi personali sono volti a determinare in maniera meticolosamente precisa la dose minima di iniezione, la massima distanza tra le iniezioni e la durata degli effetti a lungo termine.

Le tecniche ISPH e BP sono metodi topografici accurati e obiettivi per localizzare la sindrome di Frey e valutare la risposta al trattamento.

Riassunto

Obiettivo. La sindrome di Frey è un fenomeno frequente dopo parotidectomia totale o interventi sull'articolazione temporo-mandi-

bolare. È caratterizzata da iperidrosi e rossore facciale alla regione parotidea durante i pasti.

Metodi. Sono stati inclusi nello studio 28 pazienti con sindrome di Frey. La stimolazione gustatoria è stata evocata facendo succhiare succo di limone; sono stati valutati su ciascuna emifaccia, usando la controlaterale come controllo, temperatura e colore della pelle, quantità di sudore e superficie interessata. Dopo aver demarcato l'area di cute interessata, mediante una griglia guida formata da quadrati di 1 cm², la tossina botulinica è stata introdotta per via intradermica. Nei pazienti del 1° gruppo, con sintomatologia lieve, sono stati infiltrate 20 U (0,4 ml) di tossina; nei pazienti del 2° gruppo, con sintomatologia più significativa, 75 U (1,5 ml).

Risultati. In tutti i pazienti trattati, l'iniezione di tossina botulinica ha indotto una completa scomparsa o un deciso miglioramento della sintomatologia. I controlli sono stati effettuati in 4° e 7° giornata, a un mese, a 3 mesi e a ogni trimestre successivo per 2 anni. Non si sono osservati effetti collaterali. La durata della remissione dei sintomi è apparsa direttamente dipendente dal dosaggio somministrato. I pazienti del 1° gruppo hanno riportato una remissione sintomatologica di 9 ± 2 mesi, quelli del 2° gruppo 16 ± 4 mesi. Alla scomparsa dell'effetto, la tossina botulinica può essere nuovamente somministrata con un effetto alle stesse dosi che è più duraturo della prima volta.

Conclusioni. Il trattamento con iniezione intradermica di tossina botulinica di tipo A appare semplice, efficace, attendibile, veloce e totalmente privo dei maggiori effetti indesiderati.

PAROLE CHIAVE: Tossina botulinica - Sindrome di Frey - Chirurgia plastica.

Bibliografia

1. Umstadt HE. Botulinum toxin in oromaxillofacial surgery. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002;6:249-60.
2. Guntinas-Lichius O. Increased botulinum toxin type A dosage is more effective in patients with Frey's syndrome. *Laryngoscope* 2002;112:746-9.
3. Klein AW, Carruthers A. Why devote an issue to botulinum toxin? *Dermatol Surg* 1998;24:1167.
4. Hallett M. One man's poison. Clinical applications of botulinum toxin. *New Engl J Med* 1999;341:118.
5. Novotny GM. Gustatory sweating and related syndromes. *J Otolaryngol* 1976;5:251-5.
6. Drummomd PD. Wechnism of gustatory flushing in Frey's syndrome. *Clin Auton Res* 2002;12:144-6.
7. Laskawi R, Rohrbach S. Frey's syndrome. Treatment with botulinum toxin. *Curr Probl Dermatol* 2002;30:170-7.
8. Cheng LH. Re: Clark M, Koppel DA. Botulinum toxin in the treatment of Frey's syndrome [Letter]. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001;39:483.
9. Bonanno PC, Casson PR. Frey's syndrome: a preventable phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:452-6; discussion 457-8.
10. Sood S, Quraishi MS, Jennings CR, Bradley PJ. Frey's syndrome following parotidectomy: prevention using a rotation sternocleidomastoid muscle flap. *Clin otolaryngol* 1999;24:365-8.
11. Ahmed OA, Kolhe PS. Prevention of Frey's syndrome and volume deficit after parotidectomy using the superficial temporal artery fascial flap. *Br J Plast Surg* 1999;52:256-60.
12. Rubinstein RY, Rosen A, Leeman D. Frey's syndrome: treatment with tempoparietal fascia flap interposition. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:808-11.
13. Taylor M. Frey's syndrome and parotidectomy flaps: a retrospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:201-3.
14. Arad-Cohen A, Blitzer A. Botulin toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:237-40.
15. Dulguerov P. Frey's syndrome treatment with botulin toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:821-7.