

# Behandling av Freys syndrom med botulinumtoksin

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Freys syndrom kalles også gustatorisk svetting. Dette sjeldne syndromet har vært kjent i 150 år, men det fantes ingen effektiv behandling før i 1990-årene. Botulinumtoksin er en velkjent gift, og behandlingen av for eksempel torticollis og andre former av spastisitet med botulinumtoksin er etablert nevrologisk metode. For omtrent ti år siden begynte man å bruke botulinumtoksin i behandlingen av pasienter med Freys syndrom.

**Materiale og metode.** Det gis en oversikt over Freys syndrom. Diagnostikk med Minors svettetest og behandling med botulinumtoksin belyses ut fra på egen erfaring, og historikken presenteres. Aktuell litteratur ble funnet ved gjennomgang i databasen Medline.

**Resultater og fortolkning.** Intrakutane injeksjoner av botulinumtoksin er en sikker og effektiv behandling ved Freys syndrom. Resultatene av behandlingene er overbevisende og godt dokumentert i litteraturen. Alvorlige bivirkninger med denne metoden finnes ikke.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Gregor Bachmann-Harildstad**

[gregor.bachmann@unn.no](mailto:gregor.bachmann@unn.no)

**Siegfried Wenus**

**Ole Vik**

Øre-nese-hals-avdelingen

Universitetssykehuset Nord-Norge

9038 Tromsø

Freys syndrom er en kjent komplikasjon etter kirurgiske inngrep på ørespyttkjertelen. Synonymer til Freys syndrom er «syndrome du nerf auriculotemporal» (fransk), «gustatory sweating» (engelsk) og «Kauschwitz» (tysk). Syndromet oppstår oftest noen

måneder etter parotiskirurgi, sjelden etter purulent parotitt, trauma, tyfoidfieber eller temporomandibular leddkirurgi (1). Sykdommens karakteristika er at hidrose og rubor oppstår ved smaksstimulering i et område over, foran og under øret. Som differensialdiagnose kommer spyttkjertelfistel eller matallergi i betraktning. Freys syndrom gir ikke alvorlige plager, men det kosmetiske aspektet kan ha stor betydning for pasientens sosiale funksjonsevne. Det er lett å diagnostisere syndromet med svettetest.

Sykdommen kan behandles effektivt med botulinumtoksin. Botulinumtoksinbehandling for torticollis og spastisitet er beskrevet i Tidsskriftet tidligere (2, 3), men bruk av botulinumtoksin ved Freys syndrom har ikke vært tema. Vi gir en oversikt over syndromet og botulinumtoksinbehandling, basert på utvalgt litteratur og egen erfaring.

*Pasient 1. 33 år gammel kvinne. Hun ble operert med superfisiell parotidektomi for pleomorft adenom i 1996. Ett år senere utviklet hun svetting i regio parotideus ved matinntak. Etter undersøkelse med Minors svettetest i 2001 viste det seg et område på 16 cm<sup>2</sup> foran og bak øret med moderat svetting uten renning. Hun ble behandlet med botulinumtoksin A. Ved tredje kontroll ble svettetesten gjentatt, og det viste seg et 0,5 cm<sup>2</sup> stort område bak øret. Behandlingen ble gjentatt pga. dette objektive funnet. Pasienten hadde ikke lagt merke til svetting siden første behandling i 2001 (tab 1).*

*Pasient 2. En 32 år gammel mann som var blitt operert fire ganger for pleomorft adenom. Den første operasjonen ble utført på et kommunelegekontor da han var i 12-årsalderen. Han hadde sekveler i form av ensidig partiell facialisparese med synkinesier. Ved matinntak svettet han så det dryppet fra ansiktet. Ved svettetest ble et område på 44 cm<sup>2</sup> markert, og i 2001 ble han behandlet med botulinumtoksin A der. Dryppingen opphørte og kinnet ble ikke lenger rødt. Etter sju måneder ble svettetesten gjentatt. Svettearealet var mindre farget, men fortsatt på 40 cm<sup>2</sup>. Botulinumtoksindosen ble økt. Han fikk i alt tre nye behandlinger. Ved kontroll i 2004 hadde han veldig lite plager, og det var ikke nødvendig med ny behandling (tab 1).*

## Forekomst

Det finnes ingen prospektive epidemiologiske data som gir grunnlag for beregning av

insidensen av Freys syndrom. At pasienter som har vært operert på eller i nærheten av ørespyttkjertelen kan bli plaget, er derimot beskrevet i flere artikler. Subjektive plager finnes hos 50 % av pasientene etter parotiskirurgi (4). Objektive funn finnes hos 81 % etter parotidektomi (5).

## Historikk

*Lucja Frey.* Syndromet bærer navnet til Lucja Frey, som ble født i 1889 og som mest sannsynlig ble drept av nasjonalsosialistene i ghettoen i Lwów, Øst-Polen, i august 1942 (6, 7). Det har vist seg at det ikke var Frey som beskrev symptomene først, det gjorde Baillarger allerede i 1853 (8). Frey beskrev for første gang den korrekte sammenhengen mellom sykdommen, sympatisk og parasympatisk innervasjon av glandula parotis og n. auriculotemporalis i 1923 (9). Det finnes en tidligere beskrivelse av en liknende tilstand fra Duphenix, men han beskrev en posttraumatisk parotidfistel, ikke Freys syndrom (10).

**Botulinumtoksin.** Botulisme har vært kjent siden antikken. Det latinske «botulus» betyr pølse – man hadde oppdaget at folk ofte ble syke etter at de hadde spist pølser. Behandling av strabisme i 1980 var det første terapeutiske forsøket på å bruke botulinumtoksin i medisinsk sammenheng (11). Senere ble toksinet innført som behandling av for eksempel spastisitet eller torticollis. Bruk av botulinumtoksin for behandling av Freys syndrom ble første gang beskrevet i 1994 (12).

## Patofysiologi

*Freys syndrom.* N. auriculotemporalis er tett forbundet med den parasympatiske innerva-

## Hovedbudskap

- Ved Freys syndrom oppstår det svetting på huden ved ørespyttkjertelen ved smaksstimulering
- Lucja Frey beskrev for første gang den korrekte sammenheng mellom skade av n. auriculotemporalis og gustatorisk svetting
- Botulinumtoksin anbefales i behandlingen av Freys syndrom
- Ved resistens mot botulinumtoksin A kan botulinumtoksin B brukes



**Figur 1** Kolorisk svettetest som beskrevet av Minor i 1927. a) Jodløsning blir penslet på og får tørke. Stivelse pensles deretter på med en myk pensel. b) Etter at pasienten har spist eple, blir svetteområdet farget svart. c) Markering av det aktuelle området og inndeling i kvadrater på  $1,5 \times 1,5 \text{ cm}^2$ . Pasienten har gitt tillatelse til at bildene blir publisert

sjon til glandula parotis. Etter traume med separasjon av nervegreiner fra spyttkjertler begynner nye aksoner å utvikle seg. Ikke alle de nye aksonene kommer i kontakt med de opprinnelige spyttkjertlene, og en del vokser ut til svettekjertler eller blodkar i underhuden. Dermed oppstår det en svettereaksjon (gustatorisk svetting) ved hver smaksstimulering. Freys syndrom finnes også hos barn, spesielt hos barn der det ble brukt tang under forløsningen. Bilateralt Freys syndrom er ekstremt sjelden (13). Matallergi er en mulig differensialdiagnose i disse tilfellene (14).

**Botulinumtoksin.** Botulisme er forårsaket av botulinumtoksin, som er en av de mest potente toksiner i naturen. Botulinumtoksin type A-F produseres av *Clostridium botulinum*, som blant annet kan finnes i konserver eller pølser. Matbotulisme begynner med xerostomi, obstipasjon og økende lammelser i tverrstripet muskulatur og atoni i glatt muskulatur. Botulinumtoksin spalter transportproteiner som trengs for at acetylkolin skal komme fra de motoriske endeplatene til muskelreseptorene. Botulinumtoksin A angriper proteinet SNAP-25, proteinet VAMP blir spaltet av botulinumtoksin B (15).

## Diagnostikk og behandling

**Svettetest.** Svettetesten kan brukes til å synliggjøre og dokumentere Freys syndrom. Victor Minor prøvde å finne en fargemetode for å påvise og kvantifisere kroppssvette. Metoden skulle være ufarlig, sensitiv, brukbar til kvantifisering og fotografering, lett å fjerne og ikke minst billig (16). Den ideelle kombinasjonen bestod av jodløsning og stivelse. Jodløsningen består av 15 deler jod, 100 deler ricinolje og 900 deler alkohol. Løsningen pensles på området som skal undersøkes. Etter at jodløsningen har tørket, tas stivelsepulver på. Deretter begynner pasienten å spise eple (smaksstimulering). Hvorvidt det foreligger en spyttkjertelfistel eller Freys syndrom, kan lett avgjøres ved hjelp av svettetesten. Det rammede arealet

blir farget mørkt, og fargeintensiteten korrelerer med svetemengden (fig 1a, 1b). Farget hudområde markeres med et gitter av kvadrater (fig 1c).

**Botulinumtoksin.** Det finnes to forskjellige preparater med botulinumtoksin type A på markedet: Botox (Allergan, Irvine, USA) og Dysport (Ipsen Limited, Berkshire, Storbritannia). For ikke lenge siden ble i tillegg botulinumtoksin type B innført – MyoBloc (Elan Pharmaceuticals, South San Francisco, USA). Botulinumtoksin B kan brukes hos pasienter som har utviklet resistens mot botulinumtoksin A på grunn av tidligere behandlinger (17). Også botulinumtoksin F er blitt brukt i behandling av Freys syndrom (18).

Etter markeringen med et gitter injiseres i hver kvadrat på  $1,5 \text{ cm}^2$  botulinumtoksin intrakutant. Botox og Dysport bruker samme enhet (mouse units, MU), men styrken er likevel forskjellig. Ved bruk av Botox injiseres 3–6 enheter (MU) per kvadrat, ved bruk av Dysport 10–20 enheter (MU) per kvadrat. For botulinumtoksin B er doseringen 500 enheter (MU) per kvadrat. Ved bruk av Botox fortynnes toksinet til 20 enheter per ml. Det trekkes opp i en 1 ml sprøyte med 0,1 ml-markeringer. Doseringen tilsvarende enheter per 0,1 ml i sprøyten. Per kvadrat injiseres mellom 0,15 og 0,3 ml. Behandlingen må eventuelt gjentas tre til fire ganger. Eneste bivirkning som er beskrevet, er en forbigående svakhet i overleppen i ett tilfelle

(19). Man bør derfor ikke injisere toksinet i m. orbicularis oris.

En ampulle botulinumtoksin koster ifølge Felleskatalogen kr 2002,60. Injeksjonen må tilberedes fersk, da toksinet ikke er holdbart i mer enn fire timer i romtemperatur. Innholdet i en ampulle kan fordeles på flere. Det anbefales derfor at fire pasienter innkalles samtidig til behandling med botulinumtoksin. Dermed kan behandlingskostnadene reduseres betydelig.

Andre behandlingsforsøk av Freys syndrom omfatter farmakologisk behandling lokalt med skopolamin, glykopyrronbromid eller dialuminiumklorid. Operative behandlingsforsøk med å interposisjonere fascia lata i affisert område eller å fjerne n. tympanicus i mellomøret er beskrevet. Ingen av metodene er mye brukt, på grunn av dårlige resultater. Derimot kan en del av m. sternocleidomastoideus transponeres peroperativt som profylakse under parotiskirurgisk inngrep, med god effekt (5).

## Konklusjon

Ved undersøkelsen kan symptomene objektiviseres ved hjelp av Minors svettetest. Behandling med botulinumtoksin ved Freys syndrom har vært gitt siden 1994 (20). Gode effekter er bra dokumentert, og alvorlige bivirkninger er ikke observert (21). Ulik behandling av spastisitet i store muskelgrupper må injeksjonene ikke gjentas regelmessig, og symptomene forsvinner etter tre eller

**Tabell 1** Oversikt over dosering og pasientens subjektive plager. Subjektive verdier fra en visuell analog skala (VAS) mellom 0 = ingen plager og 100 = maksimal svetting ved hver smaksstimulering. I parentes antall måneder etter første behandling. Dosering angitt i enheter som tilsvarende MU (mouse units). Som botulinumtoksin A ble Botox brukt

Pasient	Alder (år)	VAS før	Dosering, botulinumtoksin A i enheter				VAS etter
			1.	2.	3.	4.	
1	33	100 (0 md.)	14 (0 md.)	0 (6 md.)	0 (12 md.)	10 (30 md.)	0 (30 md.)
2	32	80 (0 md.)	40 (0 md.)	54 (7 md.)	27 (11 md.)	42 (30 md.)	8 (30 md.)

fire behandlinger. Behandlingen av Freys syndrom med botulinumtoksin har gitt overbevisende resultater.

Det anbefales å sette opp flere pasienter med Freys syndrom til samme seanse for å redusere kostnadene.

*Manuskriptet ble godkjent 27.5. 2005.*

#### Litteratur

1. Swanson KS, Laskin DM, Campbell RL. Auriculo-temporal syndrome following the preauricular approach to temporomandibular joint surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 680–2.
2. Borgmann R. Behandling av spastisk torticollis med botulinumtoksin A. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 1889–91.
3. Smedal T, Gjelsvik B, Lygren H et al. Botulinumtoksin A – effekt på spastisitet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3277–80.
4. May JS, McGuirt WF. Frey's syndrome: treatment with topical glycopyrrolate. *Head Neck* 1989; 11: 85–9.
5. Sood S, Quraishi MS, Jennings CR et al. Frey's syndrome following parotidectomy: prevention using a rotation sternocleidomastoid muscle flap. *Clin Otolaryngol*. 1999; 24: 365–8.
6. Bennet JD, Pietruski J. Rocznice Ogloszenia Zespolu Uszno-Skroniowego i 50 Rocznice Tragicznej Smierci. *Otolaryngol Pol* 1993; 47: 378–82.
7. Moltrecht M, Michel O. The woman behind Frey's syndrome: the tragic life of Lucja Frey. *Laryngoscope* 2004; 114: 2205–9.
8. Baillarger M. Mémoire sur l'obliteration du canal de sténon. *Gazette medicale de Paris* 1853: 194–7.
9. Frey L. Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev Neurol* 1923; 2: 92–104.
10. Dulguerov P, Marchal F, Gysin C. Frey syndrome before Frey: the correct history. *Laryngoscope* 1999; 109: 1471–3.
11. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87: 1044–9.
12. Drobik C, Laskawi R. Frey-Syndrom: Behandlung mit Botulinum Toxin. *HNO Aktuell* 1994; 2: 142–4.
13. Johnson IJ, Birchall JP. Bilateral auriculotemporal syndrome in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: 83–6.
14. Gonzalez-Mendiola R, Sanchez-Fernandez C, Hoz-Caballer B et al. Auriculotemporal syndrome: differential diagnostic of food allergy. *Allergy* 2003; 58: 1315.
15. Hambleton P, Moore A.P. Botulinum neurotoxins: origin, structure, molecular actions and antibodies. I: Moore P, red. *Botulinum toxin treatment*. Oxford: Blackwell Science, 1995: 16–27.
16. Minor V. Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweissabsonderung. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1927; 101: 302–6.
17. Guntinas-Lichius O. Injection of botulinum toxin type B for the treatment of otolaryngology patients with secondary treatment failure of botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 2003; 113: 743–5.
18. Tugnoli V, Anna AS, Marchese RR et al. Treatment of Frey syndrome with botulinum toxin type F. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 339–40.
19. Arad-Cohen A, Blitzer A. Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 237–40.
20. Laskawi R, Drobik C, Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* 1998; 108: 381–4.
21. von Lindern JJ, Niederhagen B, Berge S et al. Frey syndrome: treatment with type A botulinum toxin. *Cancer* 2000; 89: 1659–63.