

Παράλυση του BELL: διάγνωση, αρχές αντιμετώπισης

Ε.-Μ. ΝΤΗΤΡΙΧ¹, Κ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ²

Εργαστήριο Στοματικής Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

Bell's palsy

Ε.-Μ. DIETRICH¹, Κ. ANTONIADIS²

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School Of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki

Περίληψη

Ο όρος «παράλυση του Bell» αναφέρεται σε βλάβη του προσωπικού νεύρου που εντοπίζεται άνω του γεφυρικού πυρήνα και εμφανίζεται με τη μορφή σύστοιχης αδυναμίας των μιμικών μυών. Ο όρος παράλυση χρησιμοποιείται καταχρηστικά, δεδομένου ότι στην πραγματικότητα πρόκειται για πάρεση του νεύρου. Αναπτύσσεται εντός δύο ημερών και κορυφώνεται εντός των πρώτων 5 ημερών. Παλαιότερες θεωρίες υποστήριζαν ότι η βάση της παθολογίας της νόσου ήταν κάποιο οίδημα στην έξοδο του νεύρου από τον πόρο του προσωπικού αγνώστου αιτιολογίας. Νεότερες απόψεις υποστηρίζουν ότι η αναζωπύρωση λοίμωξης από HSV-1, VZV, HHV-6, αλλά πιθανώς και άλλων ιών, μπορεί ενδεχομένως να αιτιολογήσει την εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο ακόμα και ιδιοπαθείς παράγοντες όπως και αυτοάνοσες αντιδράσεις φαίνεται να σχετίζονται με τη νόσο. Ένα μεγάλο ποσοστό (71-94%) των ασθενών αυτοιάται και συνεπώς η αντιμετώπιση της ομάδας αυτής είναι συντηρητική. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που προτείνονται για τους ασθενείς είναι η φαρμακευτική αγωγή με στεροειδές και ακυκλοβίρη ή βαλακυκλοβίρη, ενώ η εφαρμογή χειρουργικής επέμβασης για αποσυμπίεση του νεύρου αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα. Η αντιμετώπιση της πάρεσης έγκειται στην έγκαιρη διάγνωσή της και στην εκτίμηση του βαθμού σοβαρότητάς της, με βάση τα οποία θα επιλεγεί η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των σύγχρονων προβληματισμών αναφορικά με την αιτιολογία της παράλυσης του Bell και τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Ακυκλοβίρη, αναζωπύρωση HSV και VZV, παράλυση του Bell, πρεδνιζόνη.

Summary

The aim of this review is to present actual concerns related to the aetiology of Bell's palsy and its treatment approaches. «Bell's palsy» implies a dysfunction of the facial nerve due to an injury distal to its nucleus in the pons and is characterized by ipsilateral weakness of the muscles of expression. The term paralysis is used improperly to describe in actual fact the latecomer paresis. Paresis may be of central or peripheral pattern. In case of a paresis due to an injury of the nerve above its nucleus the lesion is described as upper motor neurone lesion and the paresis affects the muscles of expression of the lower face of the opposite side. On the other hand a lower motor neurone lesion causes Bell's palsy and affects all muscles of expression at the side of the lesion. In case of Bell's palsy, paresis peaks within the first 5 days after symptoms appear. The condition is characterized primarily by muscular weakness and the other symptoms depend on the location of the lesion. If the later is located above the chorda tympani the additional symptoms that appear are reduction of saliva excretion and hypogeusia. The report of retroauricular pain which precedes the paresis may be a negative predictor factor having a higher prognostic potential compared to altered taste. The previous theories advocate that an edema at the exit of the nerve from the Falopian canal of unknown origin may explain the pathology. Actual assessments report that reactivation of an infection induced by HSV-1, VZV, HHV-6 or infections induced by other viruses may provide an excellent explanation for Bell's palsy. Still, other factors such as idiopathic or autoimmune responses seem to be related to the pathology of the disease. 71-94% of the patients convalesce without treatment, thus the treatment of choice is the conservative approach. Patients convalesce within 3 months after the firsts symptoms and according to scientists amelioration may commence within the first 3 weeks and this period is even shorter for young patients under 14

KEY WORDS: Acyclovir, Bell's palsy, HSV and VZV reactivation, prednisone.

Στάλθηκε στις 26.5.2008. Εγκρίθηκε στις 24.9.2008.

¹ Φοιτήτρια

² Καθηγητής

Receiver on 26th May, 2008. Accepted on 24th Sept., 2008.

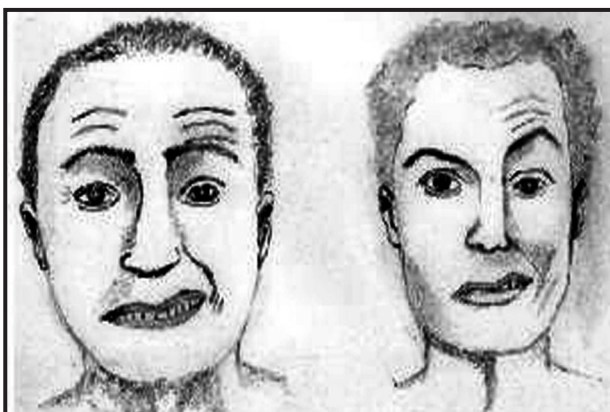
¹ Student

² Professor

years. Administration of a steroid and acyclovir is the treatment of choice in all other cases. At present the administration of valacyclovir or famcyclovir is also suggested because of the higher bioavailability. The surgical approach implying decompression of the nerve is controversial. It is advocated that better results in addition with less discomfort may be achieved through a pharmaceutical management. Although in case of paresis due to ischaemia, microvascular decompression can be the treatment of choice. The evaluation of the degree of muscular weakness is mainly assessed via an Electroneurography and in case of a degeneration of 90 or more percent within the first 3-14 days a decompression can be planned as a treatment of choice. Prompt diagnosis and assessment of severity are the keys for the management of Bell's palsy and the choice of the appropriate treatment.

Εισαγωγή

Ο όρος «παράλυση του Bell» αναφέρεται σε πάρεση του προσωπικού νεύρου που εκδηλώνεται με μερική έκπτωση της κινητικότητας των μμικών μυών και περιγράφει την εμφανιζόμενη μυϊκή αδυναμία. Υπάρχουν δύο είδη πάρεσης του προσωπικού νεύρου: η κεντρικού και η περιφερικού τύπου. Στην κεντρικού τύπου πάρεση η βλάβη είναι υπερπυρηνική και εντοπίζεται στον φλοιό του εγκεφάλου ή στην πορεία της φλοιοπρομηκικής δεσμίδας και εκφράζεται με πάρεση των ετερόπλευρων μμικών μυών του κατώτερου προσωπικού (Εικόνα 1). Το ανώτερο προσωπικό δεν προσβάλλεται, δεδομένου ότι το ραχιαίο τμήμα του πυρήνα του προσωπικού, το οποίο νευρώνει το άνω τμήμα του προσώπου, δέχεται αμφοτερόπλευρη υπερπυρηνική νευρώση. Σε υποπυρηνική βλάβη, τα κλινικά σημεία ποικίλλουν ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης. Εάν αυτή εντοπίζεται πριν την έκφυση της χορδής του τυμπάνου πλην της πάρε-



Εικόνα 1. Αριστερή εικόνα: Ασθενής με κεντρικού τύπου πάρεση. Διακρίνεται η ρυτίδωση όλου του μετώπου και πάρεση του κατώτερου προσωπικού δεξιά, λόγω βλάβης στο αντίθετο ημισφαίριο. Δεξιά εικόνα: Περιφερικού τύπου πάρεση, όπου διακρίνεται η απουσία ρυτίδωσης του μετώπου δεξιά και η πάρεση του κατώτερου προσωπικού δεξιά, λόγω σύστοιχης βλάβης του προσωπικού νεύρου². (Τροποποίηση από Gilden²)

σης του προσωπικού και της υπερακουστότητας, εμφανίζεται ελάττωση της έκκρισης σιέλου και υπογευσία. Στην περιφερικού τύπου πάρεση, που οφείλεται σε ομόπλευρη βλάβη του προσωπικού νεύρου ή του πυρήνα του ή ακόμα και σε βλάβη του νεύρου στη γέφυρα, προσβάλλονται όλοι οι μμικοί μύες του συστοίχου ημιμορίου του προσώπου^{1,2} (Εικόνα 1).

Κλινική εικόνα

Ήδη από το 1950, ο Cawthorne προσπάθησε να κατηγοριοποιήσει τις περιπτώσεις περιφερικής πάρεσης του προσωπικού νεύρου ή «παράλυσης του Bell». Από τότε η νόσος αντιστοιχούσε σε πάρεση του προσωπικού νεύρου αγνώστου αιτιολογίας και αναφερόταν επίσης ως ιδιοπαθής παράλυση. Αποτελεί την πιο κοινή αιτία πάρεσης και αφορά τα $\frac{3}{4}$ των περιπτώσεων οξείας πάρεσης του προσωπικού στις ηλικίες 15-45 ετών¹.

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αιφνίδια εγκατάσταση σύστοιχης με τη βλάβη μυϊκής αδυναμίας των μμικών μυών, που στο 50% των ασθενών αναπτύσσεται εντός των πρώτων 2 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και εξελίσσεται ταχέως κορυφούμενη εντός των πρώτων 5 ημερών³, ενώ σύμφωνα με τους Holland και Weiner εντός των πρώτων 2 ημερών. Οι ασθενείς αναρρώνουν μέσα σε 3 μήνες, ωστόσο γρηγορότερη ανάρρωση εντός 3 εβδομάδων παρατηρείται σε μερική εκφύλιση, ενώ είναι παραδεκτό ότι παιδιά κάτω των 14 ετών εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση⁴. Παράλληλα εμφανίζεται υπερακουστότητα, μειωμένη έκκριση δακρύων και σιέλου, αλλοίωση ή απώλεια της γεύσης, πτώση του κάτω βλεφάρου και της γωνίας του στόματος, όπως και δυσκολία σύγκλισης της βλεφαρικής σχισμής και του στόματος με έξοδο σιέλου, αδυναμία επίδειξης των οδόντων και πρόκλησης σφυρίγματος. Ενδέχεται να εμφανιστεί ωταλγία και ήπιος οπισθοωτιαίος πόνος που προηγείται της πάρεσης¹⁻³. Επιπλέον δεν εμφανίζεται επιλεκτική προσβολή του ενός από τα δύο φύλα, και η ασθένεια δεν εμφανίζεται σε συγκεκριμένη εποχή του χρόνου³ και δεν προσβάλλει επιλεκτικά μία από τις δύο πλευρές του προσώπου⁵.

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα πάρεσης μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (10% των ασθενών με πάρεση του Bell) και εγκύων γυναικών⁵. Πλέον περιπλέκεται περισσότερο η έρευνα αναφορικά με την αιτιολογία της παράλυσης, συμπεριλαμβάνοντας τον ιογενή και τον ανοσολογικό παράγοντα ως πιθανές αιτίες εμφάνισής της.

Αιτιολογία

Η παλαιότερη θεωρία για την αιτιολογία της πάρεσης τόνιζε ότι οφειλόταν σε εκδήλωση οιδήματος αγνώστου αιτιολογίας του συνδεδετικού ιστού, στην περιοχή εξόδου του προσωπικού νεύρου από τον προ-

σωπικό πόρο, πλησίον του βελονομαστοειδούς τρήματος^{6,7}. Έτσι ακόμα και η έκθεση στο κρύο ενοχοποιούνταν για την εκδήλωση οιδήματος στη συγκεκριμένη περιοχή και για την εκδήλωση της πάρεσης. Το 1932 οι Balance και Duel παρατήρησαν εμφανές οίδημα του προσωπικού νεύρου κεντρικότερα του βελονομαστοειδούς τρήματος σε ασθενείς με πάρεση του Bell. Ο Cawthorne το 1950 περιέγραψε περιφερικά του οιδήματος λέπτυνση του νεύρου και εμφάνιση στο σημείο της λέπτυνσης αιμορραγικών γραμμώσεων, παράλληλων με τον επιμήκη άξονα του νεύρου. Αυτή η παρατήρηση τονίζει ότι, αν και η βλάβη είναι γαγγλιακή, υφίστανται μορφολογικές μεταβολές στο έλυτρο του νεύρου, το οποίο ομοιάζει όπως παρατηρήθηκε από τον Macbeth⁸ σαν «οιδηματώδες μακαρόνι».

Σήμερα, προβάλλεται ο ιογενής παράγοντας ως αιτιολογικός για την εκδήλωση της πάρεσης με αναφορές κυρίως στους ιούς HSV-1, VZV και HHV-6, ενώ οι EBV, το μυκόπλασμα της πνευμονίας και η *Borrelia Burgdorferi* ενοχοποιούνται επίσης για την εκδήλωση της πάρεσης⁹. Ο ρόλος των ερπητοϊών, ωστόσο, ως αιτιολογικών παραγόντων αναζωπύρωσης δεν είναι σαφώς καθορισμένος. Η παρατήρηση ότι HSV-1 αναζωπύρωση προκλήθηκε πολύ εύκολα σε κλινικά περιστατικά από τραυματισμό κατά την επέμβαση στο τρίδυμο γάγγλιο εισάγει την υπόθεση ότι η προσβολή του προσωπικού νεύρου και η επανενεργοποίηση του HSV-1 μέσω παρόμοιου μηχανισμού μπορεί πιθανώς να αιτιολογήσει την πάρεση με βάση τον ιογενή μηχανισμό³.

Η προτεινόμενη θεωρία μπορεί να εξηγήσει την παθογένεση της πάρεσης μόνον εφόσον υποστηριχθεί ότι η λοίμωξη από HSV αφορά ως επί το πλείστον το νευρικό σύστημα και όχι το δέρμα, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση¹⁰. Η HSV αναζωπύρωση ως αιτιολογικός παράγοντας αμφισβητείται δεδομένου ότι, παρότι ο HSV-1 ανιχνεύτηκε σε μεγαλύτερη αναλογία στο γάγγλιο του τριδύμου απ' ό,τι στο γονάτιο γάγγλιο³, και αν και το γονιδίωμά του ανιχνεύτηκε σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών της ομάδας ελέγχου πολλών ερευνών¹¹, δεν εκδηλώθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα νευροπάθεια άλλων κρανιακών νεύρων και πάρεση του Bell.

Η περιγραφή του πιθανού εκλυτικού μηχανισμού της πάρεσης ξεκινάει με τη λοίμωξη του ξενιστή από τον ιό του απλού έρπητα. Η ανάπτυξη φλεγμονής, συντελεί στη μηχανική συμπίεση του προσωπικού νεύρου μέσα στο λιθοειδές οστό¹². Βέβαια ο συγκεκριμένος μηχανισμός δε διαφέρει από τον αντίστοιχο που παρουσιαζόταν ως πιθανός το 1950. Συγκεκριμένα, τότε έχοντας ως βάση τη θεωρία της συμπίεσης του νεύρου ως εκλυτικού παράγοντα, οδηγούνταν στο συμπέρασμα ότι η επακόλουθη ισχαιμία^{3,6} λόγω σπασμού των αρτηριολίων (ένεκα έκθεσης στο κρύο, αυτοάνοσου νοσήματος, ιικής λοίμωξης) προκαλούσε οίδημα^{6,13} με ταυτόχρονη λέπτυνση και νέκρωση του αντίστοιχου τμήματος του οστού⁶. Η παρατηρούμενη

φλεγμονή οφείλεται στην απελευθέρωση ισταμίνης¹⁴.

Στην ομάδα των αιτιολογικών παραγόντων για την εμφάνιση της πάρεσης περιλαμβάνονται συνεπώς οι τραυματισμοί, η συμπίεση κάθε αιτιολογίας, οι λοιμώξεις, οι φλεγμονές, οι μεταβολικές διαταραχές, οι μικροαγγειακές διαταραχές των αγγείων των νεύρων, η ισχαιμική νευροπάθεια, οι αυτοάνοσες αντιδράσεις και ιδιοπαθείς παράγοντες. Οι παραπάνω παράγοντες συντελούν στην εκδήλωση της πάρεσης λόγω πίεσης του νεύρου ή της αγγείωσής του¹³.

Για την υποστήριξη της σύγχρονης άποψης περί του ιογενούς παράγοντα υπολείπεται η πειραματική διαπίστωση της λοίμωξης σ' αυτούς τους ασθενείς, αλλά και της δυνατότητας του ιού του απλού έρπητα αλλά και άλλων ιών να προκαλούν πάρεση του προσωπικού νεύρου. Σημαντική βοήθεια κατά την προσπάθεια διάγνωσης, αλλά και παρακολούθησης της πάρεσης προσφέρουν η ηλεκτρονευρογραφία (ENoG) και η ηλεκτρομυογραφία (EM). Η συγκεκριμένη ηλεκτροδιαγνωστική μέθοδος (ENoG) καταγράφει το αθροιστικό ηλεκτρικό δυναμικό των μιμικών μυών μετά από ερεθισμό τους σε θέση περιφερικά του βελονομαστοειδούς τρήματος⁴. Κατά την εφαρμογή της μεθόδου το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετείται γύρω από το κυρίως στέλεχος του νεύρου πάνω από το βελονομαστοειδές τρήμα, ενώ το καταγραφικό στη ρινοχειλική αύλακα της διεγερόμενης πλευράς¹⁵. Τέλος, EM εφαρμόζεται μετά την πάροδο 3 εβδομάδων από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων, διότι νωρίτερα δεν μπορεί να συνδράμει στη διάγνωση εκφύλισης.

Πολλές φορές, ωστόσο, ως πάρεση του Bell μπορεί να εκληφθεί κάποια άλλη παθολογική κατάσταση, όπως ο έρπης ζωστήρας στα C1 και C2 νευροτόμια ή στην περιοχή κατανομής του τριδύμου. Ενδιαφέρον λοιπόν παρουσιάζει το γεγονός ότι συμπτώματα όμοια με την πάρεση του Bell μπορούν να προκληθούν και διαμέσου μετάδοσης της ιογενούς λοίμωξης από το μείζον ωτιαίο νεύρο στο προσωπικό¹⁴.

Επιπλέον, συμπτώματα όμοια με την πάρεση του Bell μπορεί να εμφανιστούν σε βλάβες του ωτός ή της παρωτίδας (χολοστεάτωμα, καρκίνος της παρωτίδας), σε πολυνευροπάθειες (σαρκοειδωση), όπου, όμως, η προσβολή είναι αμφοτερόπλευρη, και όγκους, όπου η εξέλιξη των συμπτωμάτων είναι βραδεία, ενώ ταυτόχρονα παρατηρούνται διανοητικές διαταραχές, ενώ στη νόσο του Lyme υπάρχει ιστορικό παραμονής σε περιοχή όπου η νόσος ενδημεί⁵.

Ο ρόλος του ιογενούς παράγοντα

Οι ιοί HSV-1, HSV-2 και VZV διατηρούνται σε λανθάνουσα κατάσταση στο περιφερικό νευρικό σύστημα και το γονιδίωμά τους στα περιφερικά αισθητικά γάγγλια, διατηρώντας τη δυνατότητα αναζωπύρωσης μετά την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων και καταστάσεων³, όπως φυσική αδυναμία, ψυχολογικό stress, το

κοινό κρουολόγημα, η έκθεση στο ψύχος ή η διενέργεια κάποιας οδοντιατρικής επέμβασης^{9,16}. Ως αναζωπύρωση θεωρείται η παρουσία anti-HSV ή anti-VZV IgM ή το θετικό αποτέλεσμα της real-time PCR⁷. Συνεπώς η αναζωπύρωση λοίμωξης από το γονάτιο γάγγλιο, όπου ο HSV ή ο VZV, που εμφανίζει δυσμενέστερη έκβαση, βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση, προτείνεται ότι συνδέεται αιτιολογικά με την πάρεση του Bell^{7,17}.

Στοιχείο υπέρ του ιογενούς παράγοντα ήταν η ανίχνευση με PCR του γονιδιώματος του HSV στο ενδο-νευρικό υγρό του προσωπικού νεύρου στο 79% ασθενών με πάρεση του προσωπικού¹⁷ και η απομόνωσή του από τον οπίσθιο ωτιαίο μυ σ' αυτούς τους ασθενείς¹⁸. Η διαπίστωση του τίτλου των αντισωμάτων με ELISA έδειξε αύξηση των anti-HSV IgM σε ασθενείς με πάρεση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ η real-time PCR, που αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική, οδήγησε στην ανεύρεση του ιικού DNA στο σάλιο των ασθενών⁷.

Επιπλέον, σε ομάδες ασθενών με πάρεση του Bell έχει διαπιστωθεί η εμπλοκή του VZV λόγω ανίχνευσης anti-VZV IgG⁷ και ιικού γονιδιώματος μέσω της real-time PCR³. Η ανίχνευση anti-VZV IgG σε αντίθεση με τα anti-VZV IgM είναι πιο αποτελεσματική, δεδομένου ότι η εμφάνιση των τελευταίων καθυστερεί 2-4 ημέρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων¹⁹. Διαπιστώθηκε ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς με VZV λοίμωξη αυτή ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας της πρόκλησης περιφερικής πάρεσης του προσωπικού κυρίως στις ηλικίες 6-15 χρόνων².

Ωστόσο, προσοχή απαιτείται στην αξιολόγηση της ανίχνευσης ιικού DNA σε δείγματα ληφθέντα από τα πτύελα ή το σίελο, δεδομένου ότι, όπως υποστηρίζουν οι Furuta και συν, δεν αποτελεί αποδεικτικό στοιχείο της εμπλοκής του HSV στην πάρεση, αφού στην έρευνά τους το DNA του ιού ανιχνεύτηκε σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Η συμμετοχή των παραπάνω ιών στην παθογένεια της πάρεσης του Bell δεν είναι η ίδια και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα, ωστόσο ο HSV ανιχνεύτηκε στο 19,3% των περιπτώσεων, ενώ ο VZV στο 18,7% των ασθενών με πάρεση του Bell³.

Αν και η τεκμηρίωση της θεωρίας περί ιογενούς παράγοντα μπορεί να θεωρηθεί επαρκής λαμβάνοντας υπόψη τα ερευνητικά αποτελέσματα, δεν έχει εξακριβωθεί η δυνατότητα των ιών να μεταναστεύουν από τα αισθητικά γάγγλια στις κινητικές ίνες συντελώντας σε πάρεση του προσωπικού, δεδομένου ότι οι κινητικές ίνες του προσωπικού δεν εμφανίζουν συνάψεις στο γονάτιο γάγγλιο, όπου βρίσκονται τα σώματα των αισθητικών νευρώνων¹¹. Οι Kawaguchi και συν διατύπωσαν ότι κατά την πορεία του HSV-1 στις αισθητικές ίνες προσβάλλει κύτταρα Schwann και εισέρχεται στους κινητικούς νευρώνες. Σημαντική ήταν επιπλέον η παρατήρηση του Ugolin²¹ ότι η μετάδοση του HSV-1 γίνεται σε όλα τα είδη των περιφερικών αξόνων ξεκινώντας από τους μικρούς αμύελους δερματικούς και

συμπαθητικούς νευρώνες, επεκτεινόμενος σε δερματικούς νευρώνες με μυελίνη και στους κινητικούς των μυϊκών ινών. Η συγκεκριμένη παρατήρηση συνετέλεσε στην κατανόηση της ύπαρξης διανευρωνικής σύνδεσης που επιτρέπει τη μετάδοση του ιού από τις αισθητικές στις κινητικές ίνες. Συγκεκριμένα, σε έρευνα των Mata²² και συν διαπιστώθηκε η κατανομή των υποδοχέων της ιϊκής γλυκοπρωτεΐνης D(gD) κυρίως στους αισθητικούς νευρώνες στην οπίσθια ρίζα του νωτιαίου μυελού και στις περιφερικές τους αποφυάδες, σε αντίθεση με τους κινητικούς νευρώνες του NM και τις νευρομυϊκές συνάψεις όπου δεν ανιχνεύθηκαν οι συγκεκριμένοι υποδοχείς (Hncv ή nectin-1). Συνεπώς, η μετάδοση της λοίμωξης από τους αισθητικούς στους κινητικούς νευρώνες πιθανώς συντελείται μέσω διανευρωνικής επικοινωνίας.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Σύμφωνα με τις περισσότερες κλινικές μελέτες οι περισσότεροι ασθενείς αναρρώνουν χωρίς τη χορήγηση οποιασδήποτε θεραπείας. Οι ασθενείς αναρρώνουν μέσα σε 3 μήνες, ωστόσο γρηγορότερη ανάρρωση εντός 3 εβδομάδων παρατηρείται σε μερική εκφύλιση, ενώ είναι παραδεκτό ότι παιδιά κάτω των 14 ετών εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση⁴. Από τους ασθενείς που αναρρώνουν το 71% αναρρώνει πλήρως ή, σύμφωνα με τους Grogan και συν, το 84% σχεδόν πλήρως, ενώ κατά τους Holland και Weiner αναρρώνει το 94% των ασθενών με μερική πάρεση. Στο σύνολο των μελετών σ' ένα 10% των ασθενών παρατηρήθηκαν μόνιμες παραμορφωτικές αλλοιώσεις, ενώ το ποσοστό αυτό σε άλλες μελέτες ήταν μεγαλύτερο (15%)³. Επιπλέον στο 34% των μη θεραπευθέντων ασθενών με πλήρη πάρεση παρατηρήθηκε απονεύρωση με σχετιζόμενη μόνιμη συγκινησία²³.

Πολλοί ερευνητές διατύπωσαν ότι η γρήγορη εμφάνιση σημείων ανάρρωσης είναι ενδεικτική της πιθανής πλήρους ανάρρωσης, ενώ ο Cawthorne τόνισε ότι η πλήρης ανάρρωση είναι πιθανή εφόσον σημεία της εμφανίζονται εντός του πρώτου μήνα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ως κακοί προγνωστικοί παράγοντες ερμηνεύονται η μονόπλευρη απώλεια της γεύσης στα πρόσθια^{2/3} της γλώσσας κατά τις πρώτες 14 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ή ο περιορισμός της αντίδρασης στο ερέθισμα επί γαλβανοθεραπείας²⁴.

Στα πλαίσια της θεραπείας της πάρεσης του Bell προτάθηκαν ανά τις δεκαετίες πολλά θεραπευτικά πρωτόκολλα σχετιζόμενα με συντηρητική, χειρουργική ή φαρμακευτική αντιμετώπιση. Παλαιότερα δινόταν έμφαση στην αντιμετώπιση της κατάστασης με φυσιοθεραπεία μέσω καθημερινών μαλάξεων της περιοχής, ενώ στη συνέχεια προτάθηκε η χειρουργική διάνοιξη του ελύτρου του προσωπικού νεύρου με στόχο την άμεση αποσυμπίεσή του, μετά την αναμονή ενός μήνα

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

Προτεινόμενα θεραπευτικά πρωτόκολλα για την παράλυση του Bell.

Φάρμακο	Ημερήσια δόση	ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ	ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ
Πρεδνιζόνη ή Πρεδνιζολόνη	70mg	6 ημέρες	35mg X 2	Grogan et al, 2001
	60mg	5 ημέρες	Στη συνέχεια η δόση περιορίζεται στα 30 mg/ημέρα για τις ημέρες 6-8 και στα 10mg/ημέρα για τις ημέρες 9-10	Hato et al, 2007
	80mg	5 ημέρες	Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται αυξάνεται η χορηγούμενη δόση για τις επόμενες 4 ημέρες και συνολικά δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 530 mg	Ramsey et al, 2000
	80mg	1 εβδομάδα		Holland et al, 2004
	200mg	7 ημέρες		Kawaguchi et al, 2006
Ακυκλοβίρη	1000mg	5 ημέρες	Η δόση των 2400 mg/ημέρα για 10 ημέρες προτείνεται σε περιπτώσεις ασθενών που δεν ανταποκρίνονται σε χαμηλότερες δόσεις	Grogan et al, 2001
	2000mg	7 ημέρες	500 mg X 4	Tiemstra et al, 2007
	4000mg		Προτείνεται για ασθενείς με VZV αναζωπύρωση	Hato et al, 2003
Βαλακυ-κλοβίρη	1000mg	5 ημέρες	500mg X 2	Kawaguchi et al, 2006
Φαμισκυ-κλοβίρη	1500mg	10 ημέρες	500mg X 3	Ramsey et al, 2000

εντός του οποίου μπορεί να είχε συντελεστεί αυτόματη ανάρρωση. Επιπλέον, προτάθηκε η εφαρμογή γαλβανικών ερεθισμάτων(ηλεκτροθεραπεία) που προκαλούσαν 90 συστολές σε τρεις συνεδρίες, διάρκειας 100msec, μέχρι την ανάληψη της εκούσιας κινητικότητας και η εφαρμογή υπερύθρων για 10 min²⁵.

Σήμερα προτείνονται πολλά πρωτόκολλα φαρμακευτικής αντιμετώπισης με τη χρήση στεροειδούς ή/και ακυκλοβίρης ή βαλακυκλοβίρης. Συγκεκριμένα, λόγω του περιορισμού της φλεγμονής επί χορήγησης πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης προτείνεται (Πίνακας Ι) η χορήγηση 1mg/kg per os πρεδνιζόνης, συνολικής δόσης πάνω από 70mg/ημέρα, σε δύο δόσεις για 6 ημέρες και σε μικρότερη δόση για 4 ημέρες¹². Ανάλογο πρωτόκολλο εφαρμόστηκε και σε μελέτη των Hato και συν, όπου χορηγήθηκαν 60mg/ημέρα πρεδνιζολόνης για 5 ημέρες, 30 mg/ημέρα για 3 ημέρες και 10 mg/ημέρα για 2 ημέρες. Οι Ramsey και συν πρότειναν τη χορήγηση δόσης 80 mg/ημέρα για 5 ημέρες και στη συνέχεια τη δόση των 530 mg κατανεμημένη σε 4 ημέρες, εάν η πάρεση δε βελτιωνόταν ή εξελισσόταν. Εφόσον είχε εγκατασταθεί πλήρης πάρεση συνεχιζόταν η θεραπεία για 7 ημέρες χορηγώντας συνολικά 680 mg. Όμοιο πρωτόκολλο προτάθηκε από τους Holland και Weiner με δόση όχι μεγαλύτερη των 80mg/ημέρα (1 mg/kg/ημέρα) για την πρώτη εβδομάδα, ελαττούμενη στη συνέχεια τη 2η εβδομάδα. Σε έρευνα ωστόσο των Kawaguchi και συν, χορηγήθηκε η δόση των 200 mg/ημέρα ΕΦ πρεδνιζολό-

νης για 7 ημέρες μειούμενη σταδιακά, στα πλαίσια μίας πιο επιθετικής αντιμετώπισης.

Με βάση ερευνητικά δεδομένα, αν και δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι τα στεροειδή βελτιώνουν την κατάσταση των ασθενών με πάρεση, η χρήση τους πιθανώς να βοηθήσει ένα 14% επιπλέον του 80% των ασθενών που αναρρώνουν χωρίς την παροχή θεραπείας. Η χορήγησή τους ωστόσο ενθαρρύνεται, και λόγω της μη εμφάνισης στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις παρατηρούμενες παρενέργειες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου¹².

Με στόχο το συνδυασμό των δράσεων των στεροειδών και του φαρμάκου ακυκλοβίρη αρχικά και βαλακυκλοβίρη μετέπειτα, συντελέστηκαν κλινικές μελέτες με χορήγηση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης και ακυκλοβίρης ή βαλακυκλοβίρης. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε στις κλινικές έρευνες, ανέφερε τη χορήγηση από 1000 mg/ημέρα ακυκλοβίρης για 5ημέρες μέχρι και 2400 mg/ημέρα για 10ημέρες ανάλογα με την περίπτωση¹². Οι Tiemstra και Khatkhaté πρότειναν τη χορήγηση 400 mg ακυκλοβίρης πέντε φορές ημερησίως (συνολικά 2000 mg) για επτά ημέρες. Οι Hato και συν πρότειναν τη χορήγηση δόσεων της τάξης των 4000 mg/ημέρα σε ασθενείς με VZV αναζωπύρωση και φλύκταινες.

Ωστόσο, το γεγονός ότι η ακυκλοβίρη στρέφεται ενάντια σε αναπτυσσόμενους ιούς αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό του DNA τους φανερώνει την ανάγκη

χορήγησής της στο αρχικό στάδιο της πάρεσης. Η χορήγηση του συνδυασμού AP μετά την 4η ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων δεν ήταν πιο αποτελεσματική (86,2%) από τη χορήγηση μόνο πρεδνιζολόνης (87,3%)¹⁷. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις πλήρους πάρεσης, έναρξη της θεραπείας εντός των πρώτων 24²³ ή 72¹ ωρών εμφάνισε θετικά αποτελέσματα. Παρόμοιο δοσολογικό σχήμα πρότειναν και οι Holland και Weiner οι οποίοι συνέστησαν την έναρξη της θεραπείας εντός των πρώτων 72 ωρών.

Η χορήγηση βαλακυκλοβίρης αντί ακυκλοβίρης προτείνεται λόγω της καλύτερης βιοδιαθεσιμότητας της τελευταίας έναντι της ακυκλοβίρης. Το πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε σε ερευνητική μελέτη των Kawaguchi και συν ήταν 1000mg/ημέρα για 5 ημέρες στην περίπτωση HSV-1 λοίμωξης, ωστόσο δε φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας των ασθενών που λάμβανε μόνο πρεδνιζολόνη και της ομάδας που λάμβανε και βαλακυκλοβίρη. Η βαλακυκλοβίρη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη έχει προσφέρει καλύτερο αποτέλεσμα σε ηλικιωμένους ασθενείς με ποσοστό ανάρρωσης 86%, εφόσον η χορήγηση της θεραπείας άρχισε εντός των πρώτων 72 ωρών¹. Η δόση που προτάθηκε από τους Tiemstra και συν ήταν 1 gr, τρεις φορές ημερησίως για επτά ημέρες.

Εκτός της βαλακυκλοβίρης προτάθηκε η χορήγηση φαμσικυκλοβίρης όσο το δυνατόν γρηγορότερα στη δόση των 500 mg, 3 φορές τη μέρα για 10 ημέρες. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο πέτυχε να οδηγήσει στην ανάρρωση επιπλέον του 40% των ασθενών με πλήρη πάρεση που αναρρώνουν αυτόματα, ένα 17%.

Σ' ό,τι αφορά τον ιό VZV, η ενοχοποίησή του στην εκδήλωση πάρεσης του Bell συνδέθηκε με δυσμενέστερη έκβαση της νόσου συγκριτικά με την HSV λοίμωξη. Η επιθετικότητα του VZV εξηγείται λόγω του γεγονότος της εγκάρσιας μεταβίβασής του ιού μεταξύ των νευρικών ιών με τη βοήθεια δορυφόρων κυττάρων¹. Γι' αυτό το λόγο η εμφάνιση ZSH (zoster sine herpete), που συγχέεται με τις περιπτώσεις παράλυσης του Bell και αφορά σε λοίμωξη από VZV χωρίς εμφάνιση ερπητικού εξανθήματος, ιλίγγου και απώλειας της ακοής, συνδέθηκε με ευνοϊκότερη έκβαση της παράλυσης^{7,17} και ενοχοποιήθηκε για το 1/3 των περιπτώσεων που είχαν διαγνωσθεί ως ιδιοπαθείς¹.

Η χειρουργική αντιμετώπιση της πάρεσης με την εφαρμογή αποσυμπίεσης είχε ήδη από το 1973 απορριφθεί ως λύση πρώτης γραμμής, δεδομένου ότι η φαρμακευτική αντιμετώπιση είχε δείξει επιτυχή αποτελέσματα και δεν υπέβαλλε τον ασθενή σε επιπρόσθετη καταπόνηση. Ωστόσο οι Gantz²⁶ και συν σε έρευνά τους εφάρμοσαν τη χειρουργική αποσυμπίεση στις περιπτώσεις οξείας πάρεσης, οι οποίες κατά το διάστημα 3-14 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων εμφάνισαν >90% εκφύλιση στη δοκιμασία της ENoG. Τα αποτελέσματά τους ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για τους ασθενείς, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε στο

91% των ασθενών πολύ καλό αποτέλεσμα, σε σύγκριση με το 42% των ασθενών που δέχτηκαν θεραπεία μόνο με στεροειδή. Ωστόσο, καθώς η χειρουργική αποσυμπίεση σχετίζεται στο 3-15%⁵ των περιπτώσεων με απώλεια της ακοής, προτείνεται η εφαρμογή της μόνο εφόσον μη επεμβατικές μέθοδοι δεν έχουν αποδώσει.

Νέότερες προσεγγίσεις

Η εφαρμογή νεότερων φαρμάκων, όπως της βαλακυκλοβίρης ή της φαμσικυκλοβίρης, δοκιμάζεται πειραματικά με στόχο την καλύτερη αποτελεσματικότητά τους συγκριτικά με την ακυκλοβίρη, εφόσον έχει αποδειχτεί ότι η φαμσικυκλοβίρη εμφανίζει πέντε φορές μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα συγκριτικά με την ακυκλοβίρη¹⁰.

Έχοντας ως βάση το γεγονός ότι τα δεδομένα σχετικά με την πάρεση του Bell μεταβάλλονται συνεχώς, γίνεται κατανοητό ότι τροποποιούνται και οι στόχοι της μελλοντικής έρευνας, οι οποίοι στρέφονται σε πιο ειδικά και συγκεκριμένα πεδία. Συγκεκριμένα, η δελεαστική ιδέα της εφαρμογής νευροτροφικών αυξητικών και νευροπροστατευτικών παραγόντων¹ έστρεψε την έρευνα στην πειραματική δοκιμή με στόχο την πιθανή εφαρμογή τους σε ασθενείς με πάρεση του Bell.

Η περαιτέρω εξακρίβωση της παθογονικότητας του HSV ή οποιονδήποτε άλλων ιών και της δυνατότητας αυτών να προκαλούν πάρεση του Bell ενδέχεται να οδηγήσει στον σχεδιασμό προγραμμάτων εμβολιασμού. Επιπλέον, δελεαστική είναι η διαπίστωση της πιθανότητας χορήγησης μορίων με στόχο την καταστροφή του ιού όσο αυτός βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση στο γονάτιο γάγγλιο¹⁰. Έτσι πειραματικές μελέτες στρέφονται στη διαπίστωση της δυνατότητας ανοσοποίησης έναντι του HSV. Στα πλαίσια αυτά προτείνεται ότι η εντός 3 ωρών από τη λοίμωξη χορήγηση anti-HSV αντισωμάτων και T-κυττάρων ανοσοποιημένων μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη πάρεσης του Bell²⁷.

Συζήτηση

Αν και ο ιογενής παράγοντας προβάλλει ως ο πιθανότερος εκλυτικός παράγοντας της πάρεσης του Bell, υφίστανται ακόμη προβληματισμοί που δεν επιτρέπουν την κατηγορηματική υποστήριξη αυτής της άποψης. Ο μηχανισμός πρόκλησης της πάρεσης συνεπώς δεν μπορεί να περιγραφεί μόνο με την υπόθεση της αναζωπύρωσης της ιογενούς λοίμωξης από το αισθητικό γάγγλιο του νεύρου. Συγκεκριμένα, έχει υποστηριχθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται η αναζωπύρωση της HSV-1 λοίμωξης να έχει επαχθεί από την εγκατάσταση πάρεσης του Bell, ερμηνεύοντας έτσι την καθυστερημένη ανίχνευση ιϊκού DNA στις περιπτώσεις πάρεσης του Bell⁷, όπου η εμφάνιση της πάρεσης προηγήθηκε της αναζωπύρωσης.

Συνεπώς, αν και οι μηχανισμοί που φαίνεται να εμπλέκονται είναι αρκετά πολύπλοκοι, οι Linder και συν επιχείρησαν να ερμηνεύσουν την ιδιομορφία αυτή στη συχνότητα της εμφάνισης πάρεσης του Bell μέσω της παρατήρησης του Gacek²⁸ ότι στο λαβυρινθικό τμήμα του νεύρου υφίσταται συστάδα γαγγλιακών κυττάρων με διαφορετικά πρότυπα έκφρασης μεταξύ των ατόμων, ερμηνεύοντας έτσι τη μικρότερη σε συχνότητα εμφάνιση πάρεσης του Bell συγκριτικά με τη μεγαλύτερη σε αναλογία παρουσία του ιικού γονιδιώματος στο γονάτιο γάγγλιο.

Η αποδοχή της ιογενούς θεωρίας στηρίζεται ως επί το πλείστον στις ερευνητικές εργασίες οι οποίες υποστηρίζουν ότι το ποσοστό anti-HSV αντισωμάτων είναι αυξημένο στην ομάδα των ασθενών με πάρεση του Bell. Η άποψη αυτή αμφισβητείται, διότι πολλοί ερευνητές απέτυχαν να ανιχνεύσουν αυξημένο τίτλο αντισωμάτων σε ασθενείς με πάρεση του Bell²⁷.

Η δυνατότητα του HSV-1 ή άλλων ερπητοϊών να μεταναστεύουν από τις αισθητικές στις κινητικές ίνες, έχοντας ως βάση τα σύγχρονα δεδομένα περί της παθογένεσης της πάρεσης, είναι η πιο πειστική εξήγηση για το πώς ένας λανθάνων ιός μπορεί να οδηγήσει σε πάρεση. Ωστόσο αυτή δεν έχει παρατηρηθεί πειραματικά. Πιθανώς η μετάδοση της λοίμωξης συντελείται χωρίς τη συνδρομή συναπτικών μηχανισμών, σε ανώτερο τμήμα του ΚΝΣ, στη νευρογλοία του οπισθίου τμήματος της λευκής ουσίας του ΝΜ²⁹ (με σημαντικό το ρόλο του ισχνού δεματίου), αν και μέχρι τώρα η νευρογλοία θεωρήθηκε ανασταλτικός του ιικού πολλαπλασιασμού παράγοντας.

Η συντηρητική αντιμετώπιση της πάρεσης του Bell δεν περιλαμβάνει την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπείας, δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί αυτοίαση ακόμα και στο 94% των ασθενών ερευνητικών μελετών¹. Συγκεκριμένα, συνιστάται σε περιπτώσεις ασθενών όπου λόγω των κλινικών εκδηλώσεων η πρόγνωση της ασθένειας κρίνεται ευνοϊκή. Έτσι, η ηλικιακή ομάδα κάτω των 40 ετών εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά ανάρρωσης συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας 40-59 ετών⁷. Θετικοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται επιπλέον η διατήρηση της μερικής πάρεσης για διάστημα 6 ημερών χωρίς την εκδήλωση πλήρους πάρεσης²⁴ και η απουσία οπισθοωτιαίου πόνου. Ωστόσο, ακόμα και η απώλεια γεύσης στα πρόσθια 2/3 της γλώσσας ή η μεγαλύτερη ευαισθησία στις αυξημένες συχνότητες ήχου δεν αποτελούν μόνες τους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες³⁰. Περιπτώσεις όπου η πλήρης ανάρρωση δεν είναι πιθανή χωρίς τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ή άλλης αγωγής είναι, σύμφωνα με το σύνολο των ερευνητών, εκείνες όπου εμφανίζεται πλήρης πάρεση και λοίμωξη από VZV.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της πάρεσης του Bell εφαρμόζεται σε όλες τις άλλες περιπτώσεις και περιλαμβάνει το συνδυασμό στεροειδούς και αντιικού, ακολουθώντας διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα ανά-

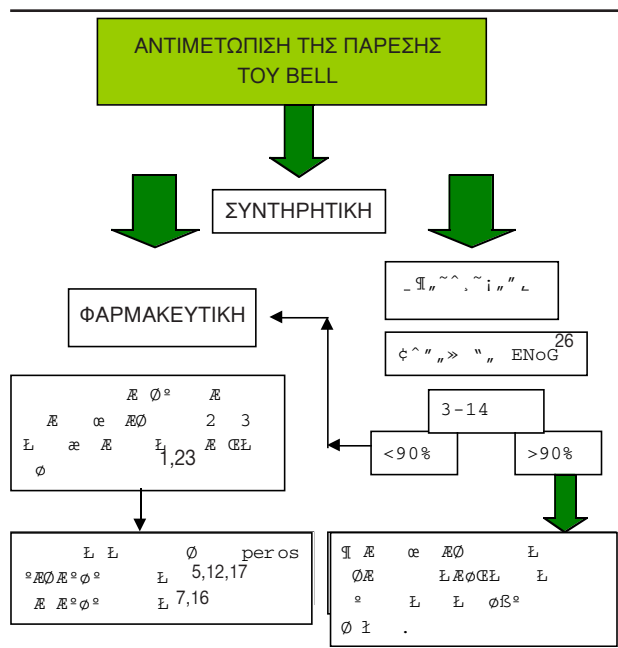
λογα με την περίπτωση και έναρξη χορήγησης εντός των πρώτων 3 ημερών από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων¹⁷. Μετά την παρέλευση της 4ης ημέρας, το χορηγούμενο αντικό αδυνατεί να καταπολεμήσει τους ήδη ανεπτυγμένους ιούς.

Η εφαρμογή χειρουργικής αποσυμπίεσης πριν την παρέλευση του πρώτου μήνα από την έναρξη των συμπτωμάτων δε συνιστάται, ενώ η εφαρμογή της αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα, δεδομένης της πληθώρας των διαφορετικών ερευνητικών αποτελεσμάτων και της καταπόνησης του ασθενούς σε συνδυασμό με τα φτωχά αποτελέσματα. Ωστόσο, στην περίπτωση πάρεσης ισχαιμικής αιτιολογίας, όπου το νεύρο δεν έχει υποστεί μηχανική βλάβη, η χειρουργική αποσυμπίεση του προσωπικού αποτελεί μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση της παθολογικής οντότητας.

Η σωστή επιλογή της αντιμετώπισης (Πίνακας II) έγκειται στη συνεκτίμηση παραγόντων, όπως η ηλικία του ασθενούς, τα συμπτώματα, η παρουσία παράλυσης ή πάρεσης, μερικής ή πλήρους παράλυσης, η παρουσία οπισθοωτιαίου πόνου, καθώς και ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι τη διάγνωση και την έναρξη της θεραπείας.

ΠΙΝΑΚΑΣ II

Στρατηγική αντιμετώπισης της πάρεσης του Bell.



Συμπέρασμα

Στις περιπτώσεις με πάρεση του Bell κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση και η διαπίστωση του βαθμού σοβαρότητας, με στόχο τη γρήγορη έναρξη της θεραπευτικής φαρμακευτικής αγωγής. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο που κυρίως προτείνεται είναι ο συνδυασμός στεροειδούς και ενός αντιικού. Η χειρουργική

αποσυμπίεση δεν είναι θεραπεία εκλογής. Η έρευνα στρέφεται στο σχεδιασμό εμβολίων κατά των ενοχοποιούμενων ιών, αλλά και ανασταλτικών παραγόντων της νευρωνικής εκφύλισης, καθώς και αυξητικών παραγόντων.

Βιβλιογραφία

- Holland N J. Recent developments in Bell's palsy. *BMJ* 2004; 329(7465):553-7
- Gilden DH. Clinical practice. Bell's Palsy. *N Engl J Med*. 2004; 351(13):1323-31.
- Steiner I, Mattan Y. Bell's palsy and herpes viruses: to (acyclo)vir or not to (acyclo)vir?. *J Neurol Sci*. 1999; 170(1):19-23.
- Yeo S W, Lee D H, Jun B C, Chang K H, Park Y S. Analysis of prognostic factors in Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2007; 34(2):159-64.
- Tiemstra J D, Khatkhate N. Bell's Palsy. Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2007; 76(7):997-1002.
- Cawthorne T. The pathology and surgical treatment of Bell's palsy. *Proc R Soc Med*. 1951; 44(7): 565-72.
- Kawaguchi K, Inamura H, Abe Y, Kosu H, Takashita E, Muraki Y et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus and therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and valacyclovir in patients with Bell's palsy. *Laryngoscope*. 2007; 117(1):147-56.
- Macbeth R. Bell's palsy and herpes. *Br Med J*. 1970; 4(5731):368.
- Rath B, Linder Th, Cornblath D, Hudson M, Fernandopulle R, Hartmann K et al. "All that palsies is not Bell's" - The need to define Bell's palsy as an adverse event following immunization. *Vaccine*. 2007; 26(1):1-14.
- Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection. *J Infect Dis*. 2002; 186 Suppl 1:S71-7.
- Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and Herpes simplex virus: fact or mystery?. *Otol Neurotol*. 2005; 26(1):109-13.
- Grogan P, Gronseth G S. Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56(7):830-6.
- Fitzgerald M J T, Law M E. Bell's palsy. *Br Med J*. 1956; 1(4975):1087.
- Mason R. The nature of Bell's palsy. *Br Med J*. 1954; 2(4889):679-81.
- Chow L C K, Tam R C N, Li M F. Use of electroneurography as a prognostic indicator of Bell's palsy in Chinese patients. *Otol Neurotol*. 2002; 23(4):598-601.
- Hato N, Yamada H, Kohno H, Matsumoto S, Honda N, Gyo K et al. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otol Neurotol*. 2007; 28(3):408-13.
- Hato N, Matsumoto S, Kasaki H, Takahashi H, Wakisaka H, Honda N et al. Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol*. 2003; 24(6):948-51.
- Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell Palsy and Herpes Simplex Virus: Identification of Viral DNA in Endoneurial Fluid and Muscle. *Ann Intern Med*. 1996; 124(1 Pt 1):27-30.
- Furuta Y, Fukuda S, Suzuki S, Takasu T, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the polymerase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpete. *J Med Virol*. 1997; 52(3):316-9.
- Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, Fukuda S, Kawabata H, Bergstroem T. Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(2):97-101.
- Ugolini G. Transneuronal transfer of herpes simplex virus type 1 (HSV 1) from mixed limb nerves to the CNS. I. Sequence of transfer from sensory, motor, and sympathetic nerve fibres to the spinal cord. *J Comp Neurol*. 1992; 326(4):527-48.
- Mata M, Zhang M, Hu X, Fink DJ. HveC (nectin-1) is expressed at high levels in sensory neurons, but not in motor neurons, of the rat peripheral nervous system. *J Neurovirol*. 2001; 7(5):476-80.
- Ramsey M J, DerSimonian R, Holtel M R, Burgess L P A. Corticosteroid treatment for idiopathic facial nerve paralysis: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2000; 110(3 Pt 1):335-41.
- Jewesbury E C O. Treatment of Bell's palsy. *Br Med J*. 1971; 4(5788):679-80.
- Mosforth J, Taverner D. Physiotherapy for Bell's palsy. *Br Med J*. 1958; 2(5097):675-7.
- Gantz B J, Rubinstein J T, Gidley P, Woodworth G G. Surgical management of Bell's palsy. *Laryngoscope*. 1999; 109(8):1177-88.
- Hato N. Immunological determinants and the spread of viral infection in facial nerve paralysis induced by herpes simplex virus in mice. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 1996; 99(4):544-51.
- Gacek R R. On the duality of the facial nerve ganglion. *Laryngoscope*. 1998; 108(7):1077-86.
- Engel J P, Madigan T C, Peterson J M. The transneuronal spread phenotype of herpes simplex virus type 1 infection of the mouse hind footpad. *J Virol*. 1997; 71(3):2425-35
- Dalton G A. Bell's palsy: some problems of prognosis and treatment. *Br Med J*. 1960; 1(5188):1765-70.