

Síndrome de Tolosa-Hunt

Tolosa-Hunt Syndrome

Rolando Zamora-Fung^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-1596-4104>

Ariadna Reve-Silot¹ <http://orcid.org/0009-0002-0730-2514>

Roberto Méndez-Cruz¹ <http://orcid.org/0000-0003-3093-6427>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: rolandozf97@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Tolosa-Hunt es la entidad nosológica de causa desconocida y diagnóstico por exclusión caracterizada por oftalmoplejía dolorosa y/o trastornos sensitivos del territorio correspondiente a la rama oftálmica del nervio trigémino del mismo lado.

Presentación del caso: Paciente de sexo femenino de 72 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes *mellitus* tipo 2 que refirió 7 días previos, cefalea hemicraneal izquierda, pulsátil, continua, irradiada a órbita izquierda, sin alivio con analgésicos, asociada a ptosis palpebral izquierda y diplopía al lateralizar la mirada hacia la derecha. Se demostró por estudios de imagen, ocupación inflamatoria en fisura orbitaria superior izquierda y se diagnosticó síndrome de Tolosa-Hunt. Recibió tratamiento esteroideo con evolución satisfactoria y remisión total.

Conclusiones: El síndrome de Tolosa-Hunt presenta como cuadro clínico fundamental la cefalea hemicraneal o periorbitaria asociada a oftalmoplejía, con demostración de inflamación granulomatosa en seno cavernoso, fisura orbitaria superior, ápex orbitario u órbita. Los corticoides sistémicos resultan de elección para su diagnóstico y evolución satisfactoria.

Palabras clave: síndrome de Tolosa-Hunt; nervio oculomotor; nervio trigémino; seno cavernoso; resonancia magnética de imagen.

ABSTRACT

Introduction: Tolosa-Hunt syndrome is the nosological entity of unknown cause and diagnosis by exclusion characterized by painful ophthalmoplegia and/or sensory disorders of the territory corresponding to the ophthalmic branch of the trigeminal nerve on the same side.

Case report: The case of a 72-year-old female patient with history of high blood pressure and type 2 diabetes mellitus was reported, who 7 days before, had continuous, pulsating left hemicranial headache, radiating to the left orbit, with no relief with analgesics, associated with left eyelid ptosis and diplopia when lateralizing gaze to the right. Imaging studies showed inflammatory occupation in the left superior orbital fissure and Tolosa-Hunt syndrome was diagnosed. She received steroid treatment with satisfactory evolution and total remission.

Conclusions: Tolosa-Hunt syndrome presents as its fundamental clinical condition hemicranial or periorbital headache associated with ophthalmoplegia, with demonstration of granulomatous inflammation in the cavernous sinus, superior orbital fissure, orbital apex or orbit. Systemic corticosteroids are of choice for diagnosis and satisfactory evolution.

Keywords: Tolosa-Hunt syndrome; oculomotor nerve; trigeminal nerve; cavernous sinus; magnetic resonance imaging.

Recibido: 21/06/2023

Aceptado: 16/01/2024

Introducción

El síndrome de Tolosa-Hunt (STH) es la entidad nosológica caracterizada por oftalmoplejía dolorosa (dolor periorbitario o hemicraneal acompañado de parálisis de nervios oculomotores ipsilaterales independientes o combinados), síndrome de Claude-Bernard-Horner y/o trastornos sensitivos del territorio correspondiente a la rama oftálmica del nervio trigémino del mismo lado, con demostración por técnicas de imagen o biopsia de una inflamación granulomatosa localizada en seno cavernoso, fisura orbitaria superior, ápex orbitario u órbita⁽¹⁾. Al tomar en consideración la ubicación anatómica donde confluyen los nervios craneales en cuestión (III, IV, VI y rama oftálmica del V nervios craneales) se comprende la condición patológica que determina las manifestaciones clínicas.^(1,2)

La causa del STH aún no se ha definido y en la actualidad resulta un diagnóstico por exclusión. En 1954, Eduardo Tolosa describió un paciente con dolor orbitario izquierdo y oftalmoplejía ipsilateral con un proceso inflamatorio granulomatoso del seno cavernoso y arteriografía cerebral que mostró estenosis del sífon carotídeo, en una porción distal del seno cavernoso.⁽³⁾

En 1961, William Hunt planteó los criterios clínicos de oftalmoplejía dolorosa y demostró la eficacia del tratamiento sistémico con corticoides con una importante mejoría de los aspectos semiológicos.⁽⁴⁾ En 1966, Smith y Taxdal introdujeron el epónimo síndrome de Tolosa-Hunt, al reportar una serie de casos con oftalmoplejía dolorosa y confirmar la relevancia del tratamiento esteroideo a altas dosis como métodos diagnóstico y terapéutico.⁽⁵⁾

En cuanto a la incidencia anual se estima de 1 a 2 casos por millón de habitantes sin predilección de sexo, con un rango de edad entre los 20 y los 40 años,⁽⁶⁾ aunque existen reportes de casos en poblaciones pediátrica⁽⁷⁾ y geriátrica.⁽⁸⁾

El presente trabajo tiene el objetivo de describir los elementos para su diagnóstico y evolución con la terapéutica propuesta a partir de un caso infrecuente en la práctica clínica dado por el diagnóstico de síndrome de Tolosa-Hunt.

Presentación de caso

Se presenta una paciente de sexo femenino de 72 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes *mellitus* tipo 2, ambas controladas y en tratamiento

farmacológico, que acudió a Consulta Externa de Neurología del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras con presencia de cefalea hemicraneal izquierda, 7 días previos, pulsátil, continua, irradiada a órbita izquierda, sin alivio con medicamentos analgésicos, asociada a ptosis palpebral izquierda y diplopía al lateralizar la mirada hacia la derecha. Negó otros síntomas y no se recogió al interrogatorio acerca de hábitos tóxicos, alergias medicamentosas, transfusiones, traumatismos o intervenciones quirúrgicas.

Elementos de interés al examen físico: parálisis de la musculatura extrínseca inervada por el III nervio craneal izquierdo: elevador del párpado, recto superior, recto inferior, recto medial y oblicuo inferior y músculo inervado por IV nervio craneal izquierdo: oblicuo superior. No alteraciones de musculatura intrínseca: constrictor de la pupila y ciliar. No alteración de VI nervio craneal izquierdo. Diplopía a la lateralización de la mirada hacia la derecha. Hipoestesia de la región frontal izquierda correspondiente a la inervación de la rama oftálmica del V nervio craneal izquierdo. No se recogieron otras alteraciones neurológicas o de otros sistemas de órganos (fig. 1).



Fig. 1- Ptosis palpebral izquierda por parálisis de músculos inervados por el III nervio craneal izquierdo.

Se indicaron exámenes complementarios para esclarecer las causas de oftalmoplejía dolorosa como: vasculares, metabólicas, tumorales, granulomatosas, infecciosas. Se realizó un hemograma completo de eritrosedimentación y química sanguínea: glucemia, pruebas de función y enzimas hepáticas y función renal, perfil lipídico, hormonas tiroideas, ANA, ANCA c y p, C3, C4, prueba de Mantoux; por lo que no tuvo alteraciones en sus parámetros. Se realizó una ecografía de órbita y se precisó engrosamiento difuso de la pared posterior del globo ocular izquierdo de 3 mm y no se encontraron alteraciones de ambas órbitas, con paquete vasculonervioso bilateral conservado.

Se realizó una resonancia magnética de imagen (IRM) simple de cráneo de 0,23 T y se observó en señal FLAIR, atrofia cortical difusa y una imagen hipointensa en fisura orbitario superior izquierda de 5 x 10 mm.

De acuerdo a los hallazgos imagenológicos y ultrasonográficos, el cuadro clínico característico de la oftalmoplejía dolorosa con toma de nervios craneales: oculomotor, troclear y rama oftálmica del nervio trigémino, así como la exclusión de causas vasculares, metabólicas, infecciosas, autoinmunes y tumorales. Se hizo el diagnóstico de síndrome de Tolosa-Hunt, el cual es de causa desconocida y su diagnóstico es por exclusión (fig. 2).

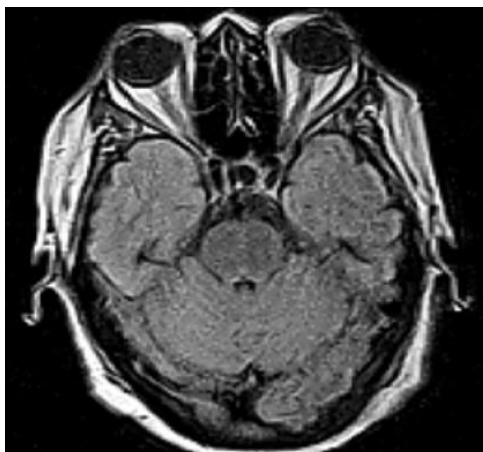


Fig. 2- IRM simple de cráneo de 0,23 T. Señal FLAIR. Imagen hipointensa en fisura orbitaria superior izquierda de 5 x 10 mm.

Se instauró un tratamiento con corticoides por vía endovenosa (metilprednisolona, 500 mg diarios) por 5 días, el cual mostró resultados efectivos a las 72 h con recuperación paulatina de la musculatura ocular afectada, que transitó de la parálisis a la paresia del músculo elevador del párpado izquierdo y músculos rectos medial, inferior, superior y oblicuos superior e inferior con las maniobras de seguimiento de objetos con la mirada. A su egreso, se orientó terapéutica esteroidea con prednisolona 40 mg diarios por vía oral con reducción escalonada de este medicamento y con un seguimiento por Consulta Externa de Neurología (fig. 3).



Fig. 3- Oftalmoparesia izquierda con toma de musculatura extrínseca inervada por III y IV nervios craneales izquierdos, 72 h después de iniciado el tratamiento.

En la consulta de evaluación a los 4 meses se observó desaparición del dolor, la diplopía y la oftalmoparesia residual de manera que presentó una remisión de la entidad. Se mantuvo tratamiento esteroideo por el riesgo de eventos recidivantes hasta completar los 6 meses y no se reportaron recidivas en ese último período (fig. 4).



Fig. 4- Recuperación de la fuerza de la musculatura ocular extrínseca izquierda.
4 meses después del tratamiento esteroideo.

Discusión

El STH ha sido descrito como una oftalmoplejía dolorosa recidivante y remitente secundaria a una infiltración granulomatosa idiopática en el seno cavernoso, fisura orbitaria superior, vértice orbitario u órbita. Se ha reportado una forma bilateral en 4,1 %-5 % de los casos. En el 85 % de los casos el nervio oculomotor está involucrado: el 70 % el nervio abductor, el 30 % la primera rama del nervio trigémino y el 29 % el nervio troclear.⁽⁹⁾ En esta paciente se cumple la toma del III y IV nervios craneales izquierdos y la primera rama del nervio trigémino con respecto del VI nervio craneal implicado en la fisiopatología.

La oftalmoplejía dolorosa es considerada la manifestación principal y se puede encontrar en otras causas como: neuropatía diabética, migraña oftalmopléjica, vasculitis sistémicas, tumores, traumas, procesos inflamatorios, infecciosos y vasculares. Por lo que es necesario y decisivo un estudio exhaustivo e individualizado previo a la realización del diagnóstico por exclusión del STH.

Causas de oftalmoplejía dolorosa⁽¹⁾

Vasculares:

- Aneurisma de carótida intracavernoso
- Aneurisma gigante de la arteria cerebral posterior, basilar o del comunicante posterior
- Disección carotidea
- Fístula carotideo-cavernosa
- Trombosis carotideo-cavernosa
- Angioma cavernoso.

Inflamatorias:

- Pseudotumor orbitario

- Sarcoidosis
- Síndrome de Tolosa-Hunt
- Arteritis de células gigantes
- Oftalmopatía tiroidea
- Granulomatosis de Wegener
- Paquimeningitis hipertrófica.

Otras:

- Traumas
- Mono o polineuropatía diabética
- Neuropatías craneales
- Migraña oftalmopléjica.

Infecciosas:

- Fúngicas (mucormicosis, actinomicosis)
- Micobacterias (tuberculosis)
- Bacterianas (extensión de sinusitis, celulitis, otitis, mastoiditis, absceso dentario).

Neoplasias primarias:

- Tumores paraselares primarios
- Adenomas pituitarios
- Meningiomas
- Craneofaringioma
- Tumor epidermoide
- Cordoma
- Condrosarcoma.

Metástasis locales o distantes:

- Metástasis de mama, próstata, melanoma y otros órganos sólidos
- Linfoma
- Carcinoma de células escamosas
- Tumores nasofaríngeos.

El Comité de Clasificación de las Cefaleas de la Sociedad Internacional de las Cefaleas⁽¹⁰⁾ en su tercera edición (ICHD-3, por sus siglas en inglés) propuso los criterios diagnósticos de esta entidad nosológica:

- Dolor unilateral o con evidencia de la relación de causalidad demostrada por ambos de los siguientes:

1. Cefalea que precede la paresia o plejia del III, IV y/o VI nervio craneal al menos 2 semanas o ambas a la vez.
2. Cefalea de localización frontal u ocular ipsilateral.

- Ambos de los siguientes:

1. Inflamación granulomatosa del seno cavernoso, fisura orbitaria superior o hendidura esfenoidal, ápex orbitario u órbita que se observa mediante resonancia magnética o biopsia.
2. Paresia o plejia de uno o más de III, IV y VI nervios craneales ipsilaterales.

- En caso de no cumplir el criterio de inflamación granulomatosa del seno cavernoso, fisura orbitaria superior, ápex orbitario u órbita haber sido evaluada clínica y radiológicamente por al menos 2 años.
- No se explica mejor por otro diagnóstico de la ICHD-3.

En el presente caso se cumplen los criterios diagnósticos propuestos por la ICHD-3 y la edad de presentación es infrecuente según datos epidemiológicos.⁽⁸⁾ En la literatura consultada^(11,12) aparece la evidencia de otros nervios craneales afectados como el nervio facial y el vestibulococlear con un probable mecanismo fisiopatológico caracterizado por la extensión del proceso inflamatorio al segmento protuberancial inferior con toma canalicular y laberíntica. Esta alteración no fue encontrada en el caso estudiado.

En esta paciente se demostró el compromiso de la fisura orbitaria superior por IRM que en orden de frecuencia se ubica en el segundo lugar de mayor incidencia y se corresponde con lo reportado por otros autores.^(6,13) Llama la atención que existieron reportes de casos^(2,7) que no demostraron alteraciones imagenológicas del seno cavernoso, hendidura esfenoidal, ápex orbitario u órbita y se realizó el diagnóstico de STH al excluir el resto de las causas descritas. Se confirmó con la instauración del tratamiento con corticoides a altas dosis y con respuesta de la musculatura ocular afectada a los 3 a 5 días.

Los autores del caso en discusión declaran que la calidad de las técnicas imagenológicas empleadas es decisiva para observar el proceso sugestivo de inflamación granulomatosa de dichas estructuras craneoencefálicas. El empleo de IRM simple de cráneo de bajo campo o tomografía computarizada simple de cráneo son dependientes de la precisión de su realización y la experiencia del observador. Aunque en ocasiones se garantizan estos aspectos y no se demuestra la inflamación granulomatosa por las características de los instrumentos de neuroimagen. Por lo cual, ante la sospecha de STH, la exclusión de otras causas de oftalmoplejía dolorosa y no se demuestre inflamación granulomatosa, se propone el empleo del tratamiento esteroideo por vía endovenosa y evaluar la respuesta en los próximos días.

El presente caso sostuvo una buena respuesta a la terapéutica de primera línea con corticoides en las primeras 72 h. Los criterios diagnósticos de STH que anteceden a los actuales, incluyeron la respuesta a los esteroides como uno de los elementos para su confirmación.⁽¹⁴⁾

En los actuales⁽¹⁰⁾ no se incluye, y sus causas probables se han descrito por los sesgos recogidos en las enfermedades tumorales o inflamatorias que responden a dicha terapéutica,

como pobre respuesta al tratamiento en un determinado grupo de casos o intolerancia a las reacciones adversas medicamentosas.⁽¹⁵⁾ En estos casos se ha requerido el manejo con otros tipos de medicamentos como la azatioprina (empleada en la retinopatía serosa central asociada a STH) o metotrexato.⁽¹¹⁾

En determinadas situaciones, los corticoides no resultan efectivos, motivo por el cual surgen nuevos tratamientos y prometedoras tecnologías. En Halabi y otros⁽¹⁶⁾ utilizaron la medicación con 300 mg de infliximab y mostraron signos de recuperación en pacientes con cefalea y diplopía recurrentes al desescalonar la prednisona o en aquellos con efectos adversos no tolerables relacionados con el uso crónico del esteroide.

En el contexto actual se practica la radiocirugía con el bisturí *gamma* (*gamma knife* en inglés) que ofrece una mejoría considerable con la aplicación de la radiación focalizada a la lesión con discreta afectación de los tejidos vecinos. Esta opción puede ser utilizada en la intolerancia a los esteroides, recidivas o casos que presenten eventos adversos de relevancia.^(17,18)

El caso actual respondió al tratamiento de primera línea y no fue necesario recurrir a otras alternativas terapéuticas.

Se concluye que el STH presenta como cuadro clínico fundamental de la cefalea hemicraneal o periorbitaria asociada a la oftalmoplejía, con una demostración de inflamación granulomatosa en el seno cavernoso, en la fisura orbitaria superior, en el ápex orbitario u órbita. Por tanto los corticoides sistémicos resultan de elección para su diagnóstico y evolución satisfactoria. El seguimiento posterior a la remisión del cuadro es indispensable para la reducción escalonada del tratamiento esteroideo para prevenir las recurrencias.

Referencias bibliográficas

1. Gladstone J, Dodick D. Painful ophthalmoplegia: overview with a focus on Tolosa-Hunt syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2004 [acceso 20/02/2023];8:321-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-004-0016-x>
2. Podgorac A, Zidverc-Trajković J, Jovanović Z, Ristić A, Radojčić A, Pavlović A. Tolosa-Hunt syndrome: ¿is it really necessary to show granuloma? The report on eight cases. *Vojnosanit Pregl.* 2017 [acceso 20/02/2023];74:287-93. Disponible en: <https://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0042-84501600180P>
3. Tolosa EJ. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoidal aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1954;17:300-2. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.17.4.300>
4. Hunt WE, Meagher JN, Le Fever HE, Zeman W. Painful ophthalmoplegia. Its relation with indolent inflammation of the cavernous sinus. *Neurology.* 1961;11:56-62. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.11.1.56>
5. Smith JL, Taxdal DSR. Painful ophthalmoplegia: the Tolosa-Hunt syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1966;61:1466-72. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(66\)90487-9](https://doi.org/10.1016/0002-9394(66)90487-9)
6. Aguirre DA, Zúñiga G, Barrera LI. Síndrome de Tolosa-hunt: reporte de caso y revision de la literatura. *Acta Neurol Colomb.* 2014 [acceso 14/02/2023];30(4):346-52. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482014000400017&lng=en.

7. Buedo Rubio MI, Martín-Tamayo Blázquez MP, Onsurbe Ramírez I. Síndrome de Tolosa-Hunt, un diagnóstico de exclusión. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015;17:e45-e47. DOI: <https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322015000100010>
8. Gladstone JP. An approach to the patient with painful ophthalmoplegia, with a focus on Tolosa-Hunt syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2007 [acceso 16/02/2023];11(4):317-25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11916-007-0211-7>
9. Sánchez J, Jairala Quade L, Valle C, Flores F, Vergara J, Jairala Zunino L, *et al*. Síndrome de Tolosa-Hunt: Hallazgos en Resonancia Magnética Cerebral antes y después del tratamiento con Terapia Corticoidal Sistémica. *Rev Ecuat Neurol*. 2007 [acceso 17/02/2023];15(2-3):50-6. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/sindrome.pdf>
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3 era edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
11. Bhattacharya R, Nandy M, Mukherjee K, Chakrabarty P, Polle N. An observational study of use of azathioprine an immunosuppresant for the treatment of central serous retinopathy associated with Tolosa Hunt syndrome. *IOSR J Dent Med Sci*. 2018 [acceso 13/02/2023];17:66-9. Disponible en: <https://www.google.com/url?esrc=s&q=&rct=j&sa=U&url=https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol17-issue1/Version-4/N1701046669.pdf&ved=2ahUKEWjRk7W31Nf9AhVhSTABHVACBY0QFnoECAQQAg&usq=AOvVaw10ILZj4-ilm5uA5Z6yzhRo>
12. Mora R, Scollo S, Alonso R, Fernández Liguori N. Síndrome de Tolosa-Hunt: reporte de 4 casos y revisión de la literatura. *Neurol Arg*. 2020;12(1):49-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.01.005>
13. Carreón E, Muñiz S, Di Capua D, Porta-Etessam J. Síndrome de Tolosa-Hunt con remisión espontánea y recurrencia. *Neurología*. 2015;33(1):68-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.008>
14. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24Suppl 1:9-160. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x>
15. Dutta P, Anand K. Tolosa-Hunt Syndrome: A review of Diagnostic criteria and Unresolved Issues. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33:104-11. DOI: https://doi.org/10.4103/joco.joco_134_20
16. Halabi T, Sawaya R. Successful Treatment of Tolosa-Hunt Syndrome after a Single Infusion of Infliximab. *J Clin Neurol*. 2018 [acceso 20/02/2023];14(1):126. Disponible en: <https://www.thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2018.14.1.126>
17. Lee J-M, Park J-S, Koh E-J. Gamma Knife radiosurgery in steroid-intolerant Tolosa-Hunt syndrome: case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 [acceso 18/02/2023];158(1):143-5. Disponible en: <http://www.link.springer.com/10.1007/s00701-015-2648-5>

18. Kemeny AA. Tolosa-Hunt Syndrome: Another legitimate target for radiosurgery? Acta Neurochir (Wien). 2016 [acceso 19/02/2023];158(1):141. Disponible en: <http://www.link.springer.com/10.1007/s00701-015-2649-4>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.