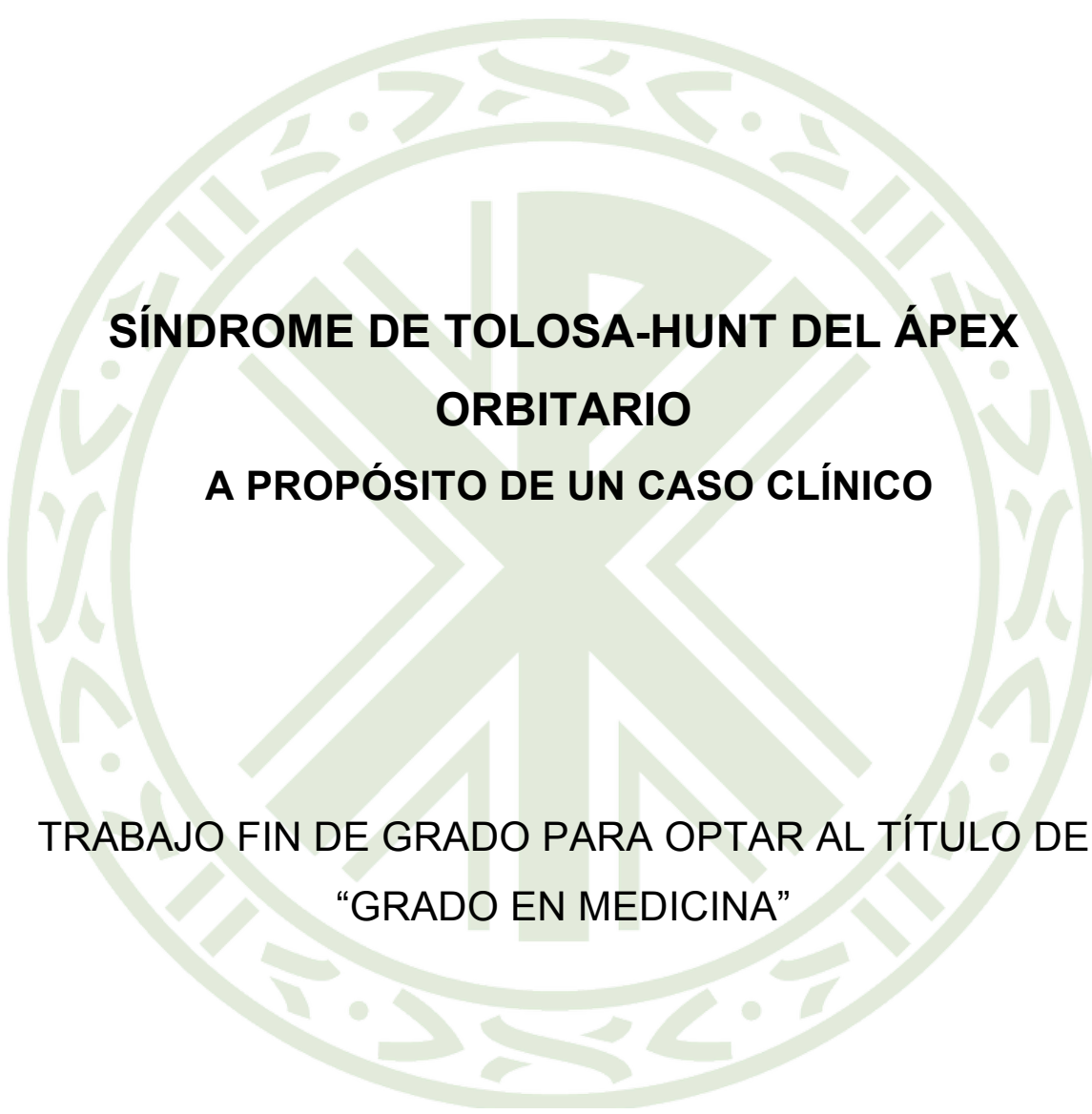


UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”



**SÍNDROME DE TOLOSA-HUNT DEL ÁPEX
ORBITARIO**
A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D.ª CLAUDIA RODRÍGUEZ BLANCO

Tutor:

Dr. CARLOS PERLA MUEDRA

Valencia, 9 de mayo de 2021



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. Carlos Perla, por haber confiado en mí en todo momento para la realización de este trabajo y por sus consejos y ayuda. Le agradezco su implicación y dedicación.

A mis padres, que me han dedicado todo su tiempo y esfuerzo, apoyándome y animándome a seguir adelante.

A mis hermanos Andrea y Antonio, mi ejemplo a seguir, por su paciencia y comprensión en este trabajo.

A mis abuelas, por su constante apoyo y estar siempre a mi lado.



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción.....	3
1.1. Anatomía del ápex orbitario	5
1.2. Epidemiología	6
1.3. Etiopatogenia	7
1.4. Clínica	14
1.5. Diagnóstico	15
1.6. Tratamiento	19
1.7. Pronóstico	22
1.8. Justificación del trabajo	23
2. Hipótesis	23
3. Objetivos	24
3.1. Objetivo principal.....	24
3.2. Objetivos secundarios	24
4. Material y métodos.....	24
4.1. Tipo de diseño.....	25
4.2. Fuentes de información.....	25
4.3. Estrategia de búsqueda	25
4.4. Criterios de inclusión	27
4.5. Criterios de exclusión	27
4.6. Procedimiento de selección de artículos.....	28
4.7. Evaluación de la calidad científica de los estudios	30
5. Resultados	32
5.1. Caso clínico.....	32
6. Discusión	40
7. Conclusiones.....	45
8. Bibliografía.....	47
9. Anexos	53
Anexo 1	53



Anexo 2	54
Anexo 3	55



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etiología del síndrome del ápex orbitario	8
Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la inflamación orbitaria idiopática por subclasificación.....	13
Tabla 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación del CEBM	30
Tabla 4. Significado de los grados de recomendación del CEBM.....	32



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Inserciones musculares en el anillo de Zinn.....	6
Figura 2. Anatomía del ápex orbitario derecho.....	6
Figura 3. Examen neurooftalmológico previo al tratamiento	20
Figura 4. Examen neurooftalmológico después del tratamiento.....	20
Figura 5. Fases de selección de artículos	29
Figura 6. TC cerebral y de órbitas sin contraste (ventana partes blandas).....	34
Figura 7. TC cerebral y de órbitas sin contraste (ventana hueso).....	34
Figura 8. Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	36
Figura 9. Campimetría	36
Figura 10. RM cerebral y de órbitas en plano axial secuencia T2.....	37
Figura 11. RM cerebral en plano coronal secuencia T1 con contraste	38
Figura 12. RM cerebral y de órbitas en plano axial secuencia T1 con contraste	38

ABREVIATURAS

STH: síndrome de Tolosa-Hunt.

TFG: trabajo fin de grado.

ICHD-3: III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas.

SAO: síndrome del ápex orbitario.

FFC: fístula carótido-cavernosa.

TSC: trombosis del seno cavernoso.

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

ER-IgG4: enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4.

EOR-IgG4: enfermedad oftálmica relacionada con inmunoglobulina G4.

IOI: inflamación orbitaria idiopática.

IHS: Sociedad Internacional de Cefaleas.

RM: resonancia magnética.

TC: tomografía computarizada.

CEIm: Comité Ético de Investigación con medicamentos.

MeSH: Medical Subject Headings.

CEBM: Centre for Evidence-Based Medicine.

AV SC: agudeza visual sin corrección.

OD: ojo derecho.

OI: ojo izquierdo.

FO: fondo de ojo.

PIO: presión Intraocular.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

PEV-P: potenciales evocados visuales.

OCT: tomografía de coherencia óptica.

PET: tomografía por emisión de positrones.

ECG: electrocardiograma.

mg: miligramos.



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

RESUMEN

Fundamento y objetivos: realizamos una revisión bibliográfica del síndrome de Tolosa-Hunt del ápex orbitario a propósito de un caso clínico, con el objetivo de estudiar un mecanismo patogénico distinto al que se considera tradicionalmente y diferenciarlo de otras patologías que cursen con oftalmoplejía dolorosa.

Material y métodos: La búsqueda de la literatura previa se realizó a través de las principales bases de datos bibliográficas de MEDLINE/PubMed, Web of Science (WOS), Cochrane Library y UpToDate. Para evaluar la calidad científica de los estudios seleccionados se utilizó la propuesta del *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford.

Resultados: El síndrome de Tolosa-Hunt es una oftalmoplejía dolorosa caracterizada por dolor orbitario unilateral recurrente acompañado de parálisis oculomotora ipsilateral y respuesta rápida a corticoides. Nuestro trabajo describe el caso de un varón de 43 años que presenta un dolor intenso opresivo retroocular y hemicraneal izquierdo acompañado de oftalmoplejía, exoftalmos y visión borrosa en el ojo izquierdo.

Conclusiones: La etiología del síndrome de Tolosa-Hunt es desconocida. Es probable que la afectación oculomotora en algunos casos se produzca porque el tejido granulomatoso genera una entesitis restrictiva a nivel del anillo de Zinn, siendo recomendable realizar el test de ducciones forzadas. El diagnóstico es complejo ya que existe gran variedad de patologías que pueden afectar al ápex orbitario como causas infecciosas, tumorales o vasculares, por lo que es importante realizar pruebas de laboratorio, de neuroimagen y seguimiento clínico.

Palabras clave: síndrome de Tolosa-Hunt, oftalmoplejía dolorosa, ápex orbitario, anillo de Zinn, entesitis.

ABSTRACT

Background and objectives. We carried out a bibliographic review of the Tolosa-Hunt syndrome of the orbital apex concerning a clinical case. We analyzed a pathogenetic mechanism that differed from traditionally considered ones and we differentiated it from other pathologies that also exhibit painful ophthalmoplegia.

Material and methods. We carried out the previous literature search through the following bibliographic databases: MEDLINE/PubMed, Web of Science (WOS), Cochrane Library and UpToDate. To evaluate the scientific quality of the analyzed articles, we used the “Oxford Center for Evidence-Based Medicine scale” (CEBM).

Results. Tolosa-Hunt syndrome is a painful ophthalmoplegia characterized by recurrent unilateral orbital pain accompanied by ipsilateral oculomotor paralysis and rapid response to corticosteroids. Our work describes the case of a 43-year-old man who presented with severe oppressive retroocular and left hemicranial pain accompanied by ophthalmoplegia, exophthalmos and blurred vision in the left eye.

Conclusions. The etiology of Tolosa-Hunt syndrome is unknown. Oculomotor involvement in some cases probably occurs because the granulomatous tissue generates a restrictive enthesitis at the level of the Zinn ring. Thus, it is advisable to perform the forced duction test. The diagnosis is complex since many pathologies that can affect the orbital apex as infectious, tumor or vascular causes. Consequently, it is important to perform laboratory tests, neuroimaging and clinical follow-up.

Keywords. Tolosa-Hunt syndrome, painful ophthalmoplegia, orbital apex, Zinn ring, enthesitis.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Tolosa-Hunt (STH) se define como oftalmoplejía dolorosa (dolor orbitario unilateral persistente acompañado de paresia de uno o más de los nervios craneales III, IV o VI ipsilaterales) debido a una inflamación granulomatosa idiopática del seno cavernoso, fisura orbitaria superior u órbita demostrada por resonancia magnética (RM) o por biopsia (1, 2).

Con respecto al STH, a nivel clínico se sabe que es un trastorno esencialmente benigno, con buena respuesta a corticoterapia resolviéndose los síntomas en semanas o meses. La parálisis de los nervios oculomotores, así como de la rama oftálmica de V par craneal, es lo más típico y lo primero que se describió. Sin embargo, se han descrito casos, aunque con poca frecuencia, de disfunción del nervio óptico, las ramas maxilar y mandibular del nervio trigémino, el facial y/o acústico (3).

En el presente TFG se describe un paciente de 43 años de edad con una oftalmoplejía izquierda dolorosa de carácter restrictivo y no neurógena con test de ducciones forzadas positivo asociando exoftalmos y pérdida de visión monocular que cumple criterios de síndrome de Tolosa Hunt sin objetivarse lesión compresiva orbitaria que la justifique y sí la presencia de tejido granulomatoso exclusivamente a nivel del anillo de Zinn con rápida resolución con corticoterapia.

Establecemos en el presente TFG la hipótesis de que la patogenia en este caso no sería por lesión a nivel de los nervios oculomotores por el acúmulo granulomatoso como tradicionalmente se considera en el STH sino que la parálisis oculomotora se justifica porque el tejido granulomatoso inflamatorio provoca exclusivamente una entesitis a nivel del anillo de Zinn que deja inmovilizados a todos los músculos oculomotores de un modo restrictivo.

Los músculos extraoculares están rodeados por tejido conectivo con un punto de inserción tendinoso común en el anillo de Zinn, reducida zona tendinosa de

inserción común a todos ellos y punto de apoyo que permite los movimientos oculares. De este modo, la inflamación del mismo ocasionaría una rigidez e inmovilidad de los músculos provocando una restricción de su movilidad sin que necesariamente haya lesión neurógena de los nervios oculomotores.

La primera descripción del STH fue realizada por el neurocirujano español Eduardo Tolosa en 1954, quien presentó el caso de un hombre de 47 años con dolor en la región orbitaria izquierda seguido más tarde de parálisis ipsilateral de los nervios oculomotores y una disminución del reflejo corneal por parálisis de la rama oftálmica del trigémino. El paciente falleció tras la cirugía y la anatomía patológica post mortem demostró un tejido granulomatoso inespecífico que infiltraba la porción intracavernosa de la carótida interna y de los nervios craneales adyacentes (34).

Posteriormente, en 1961, el neurólogo norteamericano William Edgard Hunt y otros autores presentaron seis casos compatibles con la descripción previa de Tolosa, acuñando los primeros criterios diagnósticos de este nuevo síndrome y señalando la buena respuesta de los pacientes al tratamiento con corticoides (8,9). Cinco años más tarde se identifica como el síndrome de Tolosa-Hunt (Smith 1966) y es finalmente aceptado como entidad nosológica por la Sociedad Internacional de Clasificación de Cefaleas en 1988 (8,9).

Es necesario destacar que numerosos estudios acerca del STH han demostrado sus hallazgos originales, aunque los datos epidemiológicos sobre la incidencia siguen siendo escasos y continúa siendo un diagnóstico de exclusión. Sin embargo, los nuevos avances en neuroimagen, como el uso reciente de angiografía por sustracción digital de alta resolución, han proporcionado nuevos conocimientos sobre el STH (4).

Por último, desde que se describió por primera vez, sus criterios diagnósticos se han reducido significativamente: la respuesta al tratamiento con corticoides ya no es necesario (aunque muchos médicos continúan incluyéndolo en la evaluación). Sin embargo, la última edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-3), añade como nuevo requisito la resonancia magnética o biopsia para

demostrar la inflamación granulomatosa del seno cavernoso, la fisura orbitaria superior o la órbita, aunque se ha visto en estudios que este criterio puede aumentar el riesgo de falsos positivos y negativos (2).

1.1. Anatomía del ápex orbitario

Anatómicamente, el ápex orbitario es la parte posterior de la órbita, donde convergen las cuatro paredes orbitarias. Integra el conducto o canal óptico y la fisura orbitaria superior como se observa en la figura 1(14):

Por el canal óptico discurre el nervio óptico (rodeado de meninges) acompañado de la arteria oftálmica y fibras nerviosas simpáticas. Es un canal óseo que comunica la cavidad orbitaria con la fosa cerebral media de la base del cráneo (38).

La fisura orbitaria superior se sitúa entre el ala mayor y menor del esfenoides y lateral al canal óptico. Se divide en tres porciones: superior, media e inferior por el anillo tendinoso común o anillo de Zinn, una estructura fibrosa en el ápex orbitario en la que se insertan posteriormente cinco de los seis músculos extraoculares: recto superior, recto inferior, recto medial o interno, recto lateral o externo y oblicuo superior, además del músculo elevador del párpado. El oblicuo menor lo hace en la parte anterior e interna de la órbita, por detrás del saco lagrimal. La porción del ápex orbitario encerrada por este anillo se denomina agujero oculomotor (que incluye la porción media de la fisura orbitaria superior, el nervio óptico y la arteria oftálmica) como se observa en la figura 2 (14,36,37).

- La porción superior: por ella pasa el nervio lagrimal, el nervio frontal, el nervio troclear, la rama superior de la vena oftálmica y la arteria menígea recurrente.
- La porción media: por ella pasa el nervio nasociliar, el nervio abducens y las ramas superior e inferior del nervio motor ocular común.
- La porción inferior: por ella pasa la rama inferior de la vena oftálmica (14).

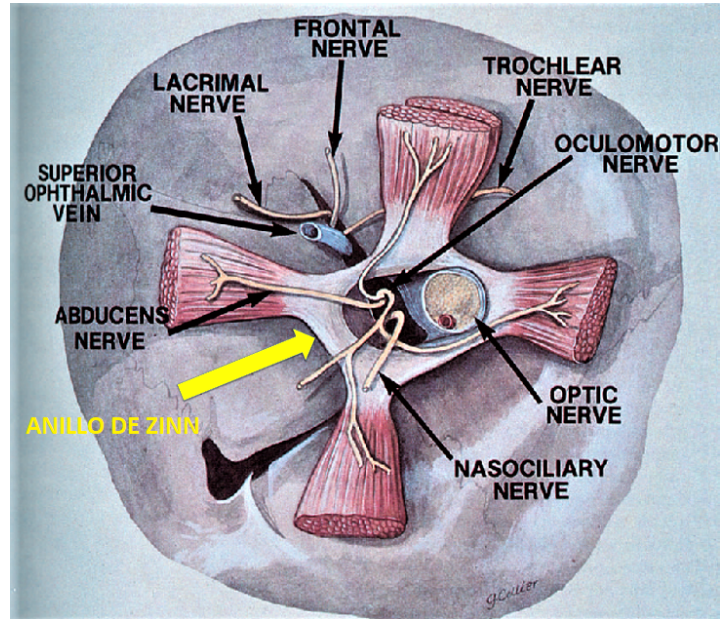


Figura 1. Inserciones musculares en el anillo de Zinn (14).

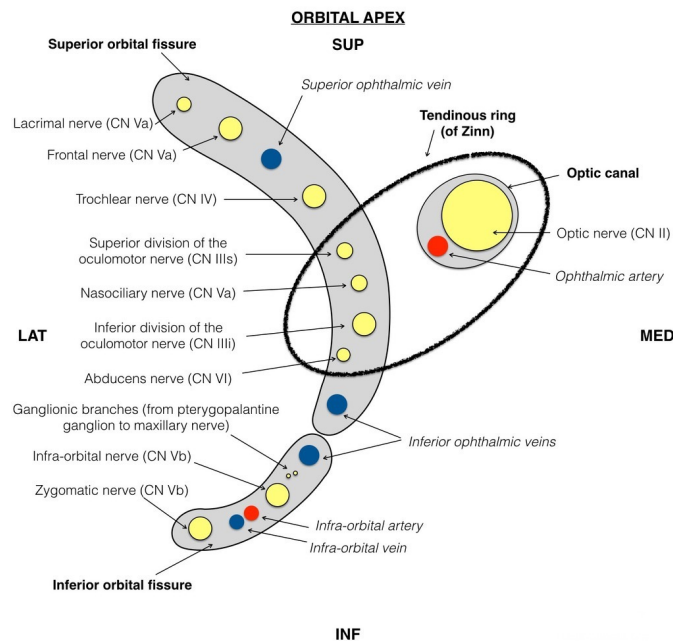


Figura 2. Anatomía del ápex orbitario derecho (33).

1.2. Epidemiología

En cuanto a sus características epidemiológicas, se trata de una entidad poco frecuente cuya incidencia se estima aproximadamente en uno o dos casos por

millón por año (3). Se puede presentar a cualquier edad, desde la primera hasta la octava década de la vida, aunque hay predominio por la quinta década. Además, no tiene preferencia por género (5,6,7). Tanto el lado izquierdo como el derecho pueden verse afectados, pero sólo en el 5% de los casos la afectación es bilateral (3).

1.3. Etiopatogenia

El síndrome del ápex orbitario (SAO) es un conjunto de signos y síntomas secundario a la participación de varias estructuras del ápex orbitario debido a un proceso patológico. Implica oftalmoplejía, generalmente dolorosa, la cual tradicionalmente se atribuye a parálisis por la afectación de los nervios oculomotores. Sin embargo, la lesión primaria de otras estructuras en esta compleja zona (tendinosas, musculares o vasculares) puede ser la causa de la inmovilidad sin lesión neurógena primaria implicando entonces una inmovilidad restrictiva de la musculatura extraocular. Se puede asociar pérdida de visión si es dañado el nervio óptico. En ocasiones, también puede haber dolor facial por afectación de la rama oftálmica del nervio trigémino.

El SAO está relacionado sintomáticamente con el síndrome de la fisura orbitaria superior y el síndrome del seno cavernoso que comparten etiologías similares y que algunas de ellas suponen una urgencia médica que precisa tratamiento inmediato.

Nuestro objetivo en un paciente con síndrome del ápex orbitario es, en primer lugar, localizar clínicamente el nivel de la lesión con la exploración física neurológica y exploración física general realizando también test de ducciones forzadas, para evaluar si se trata de una patología restrictiva o no, para posteriormente completar el estudio con pruebas complementarias de análisis y de neuroimagen para identificar la localización y la extensión de la lesión, así como su etiología para orientar el tratamiento temprano (14,15).

Gran cantidad de procesos patológicos pueden afectar al ápex orbitario. La tabla 1 muestra las principales causas que pueden provocarlo.

Tabla 1. Etiología del síndrome del ápex orbitario (15).

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DEL ÁPEX ORBITARIO	
Inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> - Sarcoidosis - Síndrome de Tolosa-Hunt - Lupus eritematoso sistémico - Poliangeítis microscópica - Granulomatosis con poliangitis - Síndrome de Churg-Strauss - Enfermedad relacionada con IgG4 - Inflamación orbitaria inespecífica
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> - Bacteriana - Fúngica - Viral - Parasitaria
Traumática	<ul style="list-style-type: none"> - Traumatismo craneoencefálico y maxilofacial
Iatrogénica	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía orbitaria y nasosinusal
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Trombosis del seno cavernoso - Fístula carótido-cavernosa - Aneurisma de arteria carótida
Endocrina	<ul style="list-style-type: none"> - Oftalmopatía tiroidea
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores de cabeza y cuello - Carcinoma nasofaríngeo - Carcinoma adenoide quístico - Diseminación perineural en tumores de cabeza y cuello - Metástasis: carcinoma de mama, pulmón, renal - Hematológico: linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, leucemia
Otras	<ul style="list-style-type: none"> - Neurofibromatosis - Displasia fibrosa - Mucocele

Entre las causas infecciosas, el síndrome de ápex orbitario puede estar producido por infecciones bacterianas (especie estafilocócica, *Streptococcus pneumoniae*, y bacilos gramnegativos como las especies *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* y *Proteus*, que suelen generar toxinas que causan destrucción del hueso y diseminación ósea); Infecciones fúngicas (se deben con mayor frecuencia a *Aspergillus* y *Mucor*. La mucormicosis rino-órbito-cerebral es la presentación más frecuente y puede ser fatal si no se trata a tiempo); Infecciones víricas (como el herpes zóster oftálmico, aunque es una complicación poco frecuente del SAO); Infecciones parasitarias (resultan de infecciones contiguas de los senos paranasales u otras estructuras circundantes, como la cisticercosis, que se origina por una infestación con los quistes de *Taenia solium* y *Taenia saginata*). Estas infecciones, independientemente de la etiología, suelen ser más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos o con diabetes mal controlada y resuelven con tratamiento antibiótico o antiviral (15).

Entre las diversas causas neoplásicas del síndrome del ápex orbitario se incluyen tumores de cabeza y cuello, cánceres hematológicos, linfomas y lesiones metastásicas. También puede desarrollarse debido a la compresión por tumores neurales en el vértice orbitario como son los meningiomas, schwannomas y neurofibromas (15). Se ha descrito un caso raro de síndrome del ápex orbitario después de iniciar el tratamiento del melanoma cutáneo con ipilimumab. El ipilimumab es un anticuerpo IgG1 que se dirige a la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Las dos posibles causas del síndrome del ápex orbitario hipotetizadas son: miositis orbitaria por inflamación directa mediada por linfocitos T o miositis orbitaria relacionada con IgG4 (46).

Igualmente, el traumatismo craneoencefálico y maxilofacial y las cirugías orbitarias y nasosinusales pueden causar el síndrome del ápex orbitario como resultado de la compresión directa por fragmentos óseos desplazados, cuerpos extraños, hematomas o edema inflamatorio (15). En la mayoría de los traumatismos, se requiere la descompresión quirúrgica inmediata de la región del ápex orbitario junto con esteroides intravenosos (47).

Las tres principales lesiones vasculares que causan el síndrome del ápex orbitario son las fístulas carótido-cavernosas, los aneurismas carótido-cavernosos y la trombosis del seno cavernoso.

Las fístulas carótido-cavernosas (FCC) se clasifican como traumáticas o no traumáticas. Las FCC traumáticas se deben a un traumatismo craneoencefálico y son de flujo alto. Por lo general, los pacientes se presentan con exoftalmos pulsátil, quemosis y congestión conjuntival. Las no traumáticas son de bajo flujo y se pueden observar en pacientes con hipertensión.

La trombosis del seno cavernoso (TSC) puede ser séptica o aséptica. Las causas sépticas de TSC se observan después de infecciones de los senos paranasales, celulitis orbitaria, infecciones dentales y del oído. Las causas asépticas se observan en estados de hipercoagulabilidad como en pacientes en terapia de reemplazo hormonal, embarazo o neoplasias malignas. Y en tercer lugar, los aneurismas carótido-cavernosos pueden ser asintomáticos en su curso o crecer lo suficiente como para causar síntomas debido al efecto masa sobre los nervios craneales adyacentes (15).

Por último, las causas inflamatorias del síndrome del ápex orbitario se caracterizan por síntomas de inicio rápido y que progresan a lo largo de los días. Lo más frecuente es la limitación dolorosa de los movimientos oculares y los signos de neuropatía óptica.

Algunas de las causas conocidas incluyen vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), que son inmunomediadas y tienden a tener predilección por los vasos pequeños y medianos, como son la granulomatosis con poliangitis, la poliangeítis microscópica o el síndrome de Churg-Strauss. Las manifestaciones oculares incluyen, aparte del síndrome del ápex orbitario, ojos secos, úlcera corneal periférica, epiescleritis, escleritis y oclusión vascular retiniana en pacientes jóvenes (15).

La enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) se caracteriza por lesiones ricas en células linfoplasmocíticas y células plasmáticas positivas para IgG4. La ER-IgG4 con compromiso orbitario se puede presentar como

dacrioadenitis, nervios agrandados, especialmente la rama infraorbitaria del nervio trigémino, inflamación orbitaria esclerosante o agrandamiento y engrosamiento de los músculos extraoculares (15). Los pacientes con ER-IgG4 pueden tener afectación sistémica en forma de glándulas salivales agrandadas, linfadenopatía, hidronefrosis por fibrosis retroperitoneal, pancreatitis autoinmune y enfermedad pulmonar. La tomografía computarizada o la resonancia magnética de la órbita pueden ayudar a identificar las estructuras involucradas. La respuesta inicial a los esteroides es buena y la mayoría de los pacientes muestran una disminución de los signos inflamatorios, pero pueden recaer al suspender los esteroides. Esto justifica una disminución lenta de los esteroides y puede requerir que los pacientes se mantengan en dosis bajas para prevenir recaídas. También se han utilizado agentes inmunosupresores como azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato, rituximab y radioterapia (48).

También dentro de las causas inflamatorias del síndrome del ápex orbitario está el síndrome de Tolosa-Hunt como causa común. Se presenta con movimientos oculares dolorosos y limitados. La etiología y patogenia del STH son desconocidas, pues no se dispone de información sobre qué es lo que desencadena el proceso inflamatorio en la región del seno cavernoso y/o fisura orbitaria superior (10).

Algunos autores sugieren que el STH se encuentra dentro del grupo de la inflamación orbitaria idiopática (IOI) o también llamada pseudotumor orbitario (11). La IOI un proceso inflamatorio benigno sin causas locales o sistémicas identificables, que afecta a una o varias estructuras orbitarias generalmente limitándose a la órbita pero que puede extenderse al exterior de la órbita. No existe una clasificación aceptada. Dependiendo del sitio orbitario afecto, la IOI se puede clasificar en categorías que incluyen anterior, difusa, apical, miositis y dacrioadenitis como se observa en la tabla 2. Otros tipos de IOI menos frecuentes son la periescleritis, perineuritis y masa focal (11). Cuando este proceso inflamatorio compromete al seno cavernoso y/o fisura orbitaria superior se produce el síndrome de Tolosa-Hunt (11,12,13).

La IOI puede presentarse con una amplia variedad de manifestaciones clínicas según la localización y extensión de la masa.

El IOI anterior afecta al globo ocular, la conjuntiva, los párpados, los nervios y las estructuras musculares adyacentes. El dolor y la celulitis periorbitaria son las características más frecuentes. Otras comunes son la quemosis conjuntival y la motilidad ocular limitada. En raras ocasiones, también se puede observar proptosis, uveítis, papilitis y desprendimiento de retina.

Los pacientes con IOI difuso presentan características similares al IOI anterior. Sin embargo, los hallazgos son más graves (30).

El IOI apical o posterior, aunque es menos común, se asocia con una deficiencia visual más grave y se presenta con dolor orbitario, movimiento ocular restringido, pérdida visual y proptosis mínima (31).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la inflamación orbitaria idiopática por subclasificación (11).

SUBCLASIFICACIÓN DE INFLAMACIÓN ORBITARIA IDIOPÁTICA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
IOI ANTERIOR	Traumatismo orbitario con cuerpo extraño retenido, celulitis orbitaria, quiste dermoide roto
IOI DIFUSA	Linfoma, granulomatosis con poliangitis
IOI APICAL	Síndrome de Tolosa-Hunt, linfoma, glioma, lesiones metastásicas
MIOSITIS	Orbitopatía tiroidea, vasculitis, lesiones metastásicas, linfoma, fístula carótido-cavernosa, EOR-IgG4, celulitis orbitaria, granulomatosis con poliangitis, tumor intramuscular
DACRIOADENITIS	Linfoma, sarcoidosis, granulomatosis con poliangitis, neoplasia epitelial, EOR-IgG4
PERIESCLERITIS	Endoftalmitis, escleritis posterior
PERINEURITIS	Neuritis óptica, neuropatía óptica, meningioma de la vaina del nervio óptico, glioma del nervio óptico, hipertensión intracraneal
MASA FOCAL	Linfoma, lesiones metastásicas, tumor fibroso solitario
IOI: Inflamación orbitaria Idiopática, EOR-IgG4: enfermedad oftálmica relacionada con IgG4.	

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, hay una inflamación crónica inespecífica de los tabiques y la pared del seno cavernoso, con infiltración de linfocitos y células plasmáticas, granulomas de células gigantes y proliferación de fibroblastos. La inflamación produce presión y disfunción secundaria de las estructuras dentro del seno cavernoso, incluidos los nervios craneales III, IV y VI, así como las divisiones superiores del V par craneal. Aunque existen estudios que muestran la extensión intracraneal de la inflamación, hasta el momento no hay estudios de afectación sistémica (5,17).

Se han notificado casos de síndrome de Tolosa-Hunt en pacientes con otros trastornos inflamatorios, como el lupus eritematoso sistémico, pero esto puede representar simplemente una asociación entre las dos enfermedades. Asimismo, los casos de inflamación orbitaria pueden ser un síntoma inicial de presentación de los trastornos inflamatorios sistémicos como sarcoidosis y granulomatosis con poliangeitis (17).

1.4. Clínica

En cuanto a la presentación clínica del STH, el síntoma que más comúnmente refieren los pacientes es el dolor periorbitario que con frecuencia se extiende a las regiones retroorbitaria, frontal y temporal. Es el síntoma de presentación y puede coincidir o preceder a la oftalmoplejía hasta en 30 días. El dolor dura un promedio de 8 semanas si no se trata y se suele describir como un dolor intenso, severo, lancinante o punzante (5, 8).

Otras características asociadas incluyen la afectación de los tres nervios oculomotores (nervio oculomotor, troclear y abducens) en cualquier combinación, que conlleva a la oftalmoplejía y que los pacientes presenten diplopía. El III par craneal es el más comúnmente afectado (80%), seguido del VI par craneal (70%), la rama oftálmica del V par craneal (30%) y el IV par craneal (29%) (8, 28).

También puede haber compromiso de las fibras simpáticas (síndrome de Horner de tercer orden) o parasimpáticas (motor ocular común) que conduce a anomalías pupilares (8).

Junto con la oftalmoplejía, hay casos de afectación de las divisiones maxilar y mandibular del V par craneal, el nervio óptico y el nervio facial que sugieren extensión del proceso de la enfermedad más allá del seno cavernoso. En raras ocasiones, la inflamación puede afectar al vértice orbitario y dañar el nervio óptico, causando edema o palidez del disco óptico. La pérdida de agudeza visual es poco común, pero puede ocurrir de manera impredecible y ser permanente (8).

Por último, el STH generalmente no tiene ningún otro componente neurológico o sistémico (4). Algunos estudios informan de casos de náuseas y vómitos debidos probablemente al dolor intenso que experimenta el paciente, pero que tienden a resolverse con el control del dolor (27).

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico del STH se realiza por exclusión, ya que hay múltiples patologías que cursan con oftalmoplejía dolorosa como traumatismos, neoplasias, enfermedades vasculares (aneurisma, disección carotídea y fístula carótido-cavernosa), infecciones (bacterianas, virales, fúngicas), inflamatorias (pseudotumor orbitario, arteritis de células gigantes, sarcoidosis y síndrome de Tolosa-Hunt) y otras causas como la migraña oftalmopléjica e infartos microvasculares secundarios a la diabetes (18, 31).

Para establecer el diagnóstico es necesario la presentación clínica, los estudios de neuroimagen y la respuesta a los esteroides. Las pruebas de laboratorio y los estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR) son pruebas de apoyo, pero que pueden ayudar a descartar otras causas de oftalmoplejía dolorosa (8).

Es importante la exploración oftalmológica y neurológica del paciente, examinando la agudeza visual, el fondo de ojo y la presión intraocular. Una exploración importante en esta patología es el test de ducción forzada. Es una prueba que evalúa la movilidad de los músculos extraoculares en una dirección determinada, para poder diferenciar si se trata de patología restrictiva (por ejemplo, atrapamiento, agrandamiento, infiltración o fibrosis del músculo) o parálisis por una lesión neurógena. Si el músculo es muy parético, se moverá fácilmente cuando se empuje o se tire durante la ducción forzada. Por otro lado, un músculo restringido no se moverá libremente. Primero se instila un anestésico tópico en el área donde se sujetará la conjuntiva. Después, se usa un fórceps para fijar el globo ocular en el limbo, y luego intentar mover el ojo tirando suavemente de él en la dirección deseada. También se puede lograr el mismo resultado de forma menos traumática utilizando un hisopo con punta de algodón para empujar el limbo en la dirección deseada (29).

La biopsia también es diagnóstica, pero se considera un procedimiento de última elección y rara vez se realiza dado el alto riesgo y las dificultades técnicas de abordaje y morbilidad en esta compleja localización (8).

En primer lugar, el STH y los criterios diagnósticos actuales se encuentran en la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III), en el apartado 13.8 *“lesiones dolorosas de los pares craneales y otros dolores faciales”*. La Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) establece criterios de diagnóstico para el STH que tienen alta sensibilidad (aproximadamente de 95% a 100%) pero baja especificidad (aproximadamente 50%) (22). Se resumen en:

- A. Cefalea unilateral orbitaria o periorbitaria que cumple el criterio C.
- B. Las dos características siguientes:
 - 1. Se ha demostrado por RMN o biopsia una inflamación granulomatosa del seno cavernoso, la fisura orbitaria superior o la órbita.
 - 2. Paresia de uno o más de los pares craneales III, IV y/o VI ipsilaterales.
- C. La causalidad queda demostrada por las dos características siguientes:
 - 1. Cefalea ipsilateral a la inflamación granulomatosa.

2. La cefalea es simultánea o antecede la paresia de los pares craneales III, IV y/o VI en un plazo ≤ 2 semanas.

D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III (21).

Comentarios: En algunos casos de síndrome de Tolosa-Hunt publicados también se vio afectado el V par (normalmente la primera rama), o los nervios óptico, VII o VIII. En ocasiones también se ve afectada la inervación simpática de la pupila. Se precisa un seguimiento para descartar otras causas de oftalmoplejía dolorosa como tumores, meningitis, sarcoidosis o diabetes. El dolor y la paresia del síndrome de Tolosa-Hunt remiten cuando se trata de manera adecuada con corticoesteroides (21).

En segundo lugar, la imagen de resonancia magnética cerebral y orbitaria es la técnica de elección para la evaluación diagnóstica en pacientes con oftalmoplejía dolorosa (24). En los pacientes con síndrome de Tolosa-Hunt los hallazgos de resonancia magnética pueden incluir:

- Agrandamiento del seno cavernoso con tejido anormal que aparece isoointenso en las secuencias ponderadas en T1 e iso o hipointenso en las secuencias ponderadas en T2, con captación de gadolinio en esa zona.
- Convexidad anormal en la pared lateral del seno cavernoso.
- Estrechamiento focal de la arteria carótida interna intracavernosa (17, 25).

La principal limitación de los hallazgos de resonancia magnética en el síndrome de Tolosa-Hunt es la falta de especificidad, pues también se han encontrado estos hallazgos en casos de linfoma, sarcoidosis y meningioma (3, 5). Asimismo, se han reportado casos excepcionales de STH en pacientes con síntomas típicos y hallazgos de resonancia magnética normales (24, 26).

Cuando la RM sugiere una anomalía vascular, como hemos mencionado anteriormente, suele ser necesario un estudio angiográfico (angiografía por resonancia magnética, angiografía por TC o angiografía por sustracción digital); útil para descartar otras causas y para observar una posible mejoría angiográfica después del tratamiento con corticoesteroides (4, 22).

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) también puede mostrar cambios en la señal en el seno cavernoso, pero es menos sensible que la RM en el diagnóstico de STH (17).

En tercer lugar, cuando tenemos sospecha de síndrome de Tolosa-Hunt en la presentación clínica y en la resonancia magnética y aun no queda claro, se deben realizar estudios de sangre y LCR para descartar otras causas de oftalmoplejía dolorosa, ya que el STH es un diagnóstico de exclusión.

El análisis de sangre incluye: hemograma completo, electrolitos, glucosa y hemoglobina A1C, pruebas de función hepática y renal, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, enzima convertidora de angiotensina, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-dsDNA, anticuerpos anti-Sm, anticuerpos anti-MOG, determinación de niveles de IgG4, inmunoglobulinas, serología de Lyme, electroforesis de proteínas séricas y anticuerpos treponémicos fluorescentes (8).

También se debe evaluar el LCR en busca de proteínas, glucosa, recuento celular y diferencial, bandas oligoclonales, enzima convertidora de angiotensina, serología del Lyme y sífilis, cultivo y tinción Gram (17).

Un estudio reciente ha demostrado que, por lo general, no se han realizado análisis de LCR en la evaluación diagnóstica del STH, y que los hallazgos esperados en el STH son normales, y de no ser así, es más probable que haya otros diagnósticos. En este estudio, la punción lumbar mostró múltiples bandas oligoclonales de IgG en el LCR no presentes en el suero. Este hallazgo ha sido interesante ya que indica un mecanismo inflamatorio intratecal subyacente y un posible mecanismo inmunomediado en el STH. Sin embargo, concluyeron que no podemos excluir que esto sea una coincidencia o un nuevo síndrome indefinido, pero enfatiza la importancia de incluir el análisis de LCR en casos de STH (23).

Por ello, en pacientes con STH se espera que tanto los resultados del análisis de sangre como de LCR sean normales. Si se encuentran anomalías (por ejemplo,

proteínas levemente elevadas y/o pleocitosis leve) se debe considerar otros diagnósticos alternativos como neoplasias, meningitis inflamatoria o infecciosa (8).

Por último, en cuarto lugar, la respuesta a glucocorticoides tiene utilidad tanto diagnóstica como terapéutica. La resolución rápida del dolor en 24-72 horas, así como la mejora de la disfunción de los pares craneales y la regresión de las anomalías en la RM, ayudan a confirmar la sospecha de síndrome de Tolosa-Hunt. Sin embargo, una respuesta inicial a los esteroides, tanto clínica como radiológica, no es diagnóstica; pues otras entidades como neoplasias malignas, linfomas, vasculitis o infecciones también responden clínica y radiológicamente a los glucocorticoides. Debemos estar atentos a la posibilidad continua de un diagnóstico erróneo del STH, y por ello, hacer un seguimiento exhaustivo (17).

En conclusión, este proceso secuencial mejora el diagnóstico, ya que la exclusión de otras causas de oftalmoplejía dolorosa es esencial en el diagnóstico de STH. También, el cribado de características clínicas y de imagen atípicas del síndrome de Tolosa-Hunt (por ejemplo, oftalmoplejía que precede al inicio del dolor, síntomas bilaterales o dolor hemicraneal en lugar de orbitario) se pueden utilizar como método diagnóstico complementario después del diagnóstico clínico de STH basado en los criterios ICHD-III (17, 22).

1.6. Tratamiento

El plan de actuación terapéutico para el síndrome de Tolosa Hunt se basa en la administración de corticoesteroides, desde que Hunt documentó por primera vez en la década de 1960 el efecto beneficioso de esta terapia. Actualmente no hay un protocolo específico sobre la dosis óptima, la duración del tratamiento o las formas alternativas de terapia.

Se ha demostrado que el dolor orbitario desaparece aproximadamente en 72 horas cuando se trata adecuadamente con corticoides. En cuanto a la parálisis de los pares craneales, no se disponen de datos suficientes sobre si el tratamiento

acelera o no la recuperación (3, 8), pero se ha visto algún caso, como en la figura 3 y 4, donde hay mejoría en los primeros días tras el tratamiento con corticoides (40).



Figura 3. Examen neurooftalmológico previo al tratamiento. Muestra ptosis palpebral izquierda, exotropía o estrabismo divergente de la mirada primaria del ojo izquierdo, paresia del tercer, cuarto y sexto par craneal izquierdos (40).

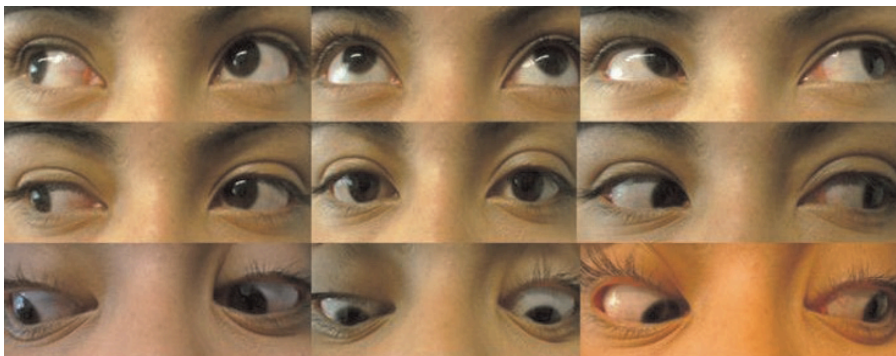


Figura 4. Examen neurooftalmológico después del tratamiento. Muestra mejoría de la ptosis palpebral izquierda y de los movimientos del ojo izquierdo después de 72 horas de tratamiento con esteroides (40).

Hay que destacar que los regímenes específicos de glucocorticoides para el tratamiento del síndrome de Tolosa-Hunt varían, pero en general se utilizan glucocorticoides a dosis altas iniciales durante dos a cuatro semanas seguido de

una reducción gradual durante un periodo de al menos cuatro a seis semanas y hasta varios meses. A menudo se recomienda la administración inmediata de glucocorticoides intravenosos, pero la prednisona oral también es eficaz. La velocidad de disminución gradual de los corticoides debe guiarse por los síntomas clínicos y también por la regresión de los hallazgos de resonancia magnética. Un régimen de glucocorticoides sugerido es prednisona de 80 a 100 miligramos (mg) al día durante tres días. Y si el dolor se ha resuelto, disminuir a 60 mg al día, luego a 40 mg, a 20 mg y a 10 mg cada dos semanas (17).

Para los pacientes que requieren altas dosis o muestran resistencia a los corticoides, se han utilizado como tratamientos de segunda línea agentes ahorradores de esteroides (ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo o infliximab) y radioterapia (19, 39). Algunos informes han descrito el uso de la radiocirugía con Gamma Knife como una opción de tratamiento alternativa más rápida, fácil y segura en comparación con la radioterapia convencional en el tratamiento del STH (20). Sin embargo, no hay suficientes pruebas de la eficacia de estos tratamientos de segunda línea (19).

Un estudio actual publicado en 2020 hace referencia al uso de metotrexato en el STH recurrente. Estos ataques ocurren en aproximadamente la mitad de los pacientes, más común en jóvenes, durante un intervalo de meses a años después del ataque inicial, pudiendo ser ipsilateral, contralateral o bilateral. Señala que los pacientes experimentaron una remisión clínica exitosa y una disminución del tamaño de la lesión por RM con el uso de metotrexato como agente terapéutico de segunda línea (19).

Por último, es necesario un seguimiento clínico estrecho con repetición de la resonancia magnética cada dos meses para asegurarse de que el tratamiento con glucocorticoides sigue siendo eficaz y no se desarrollan otras etiologías, ya que se han informado casos de respuesta positiva a los esteroides en varias neoplasias paraselares como cordoma, tumor de células gigantes, linfoma o tumor epidermoide (8, 16, 17).

La mejoría radiológica a menudo se retrasa varias semanas con respecto a la mejoría clínica. Una vez que los hallazgos se normalicen, deben realizarse resonancias magnéticas cada seis meses durante un período de dos años desde el diagnóstico, y si los síntomas reaparecen se repetirán las pruebas de inmediato (17).

1.7. Pronóstico

El síndrome de Tolosa-Hunt en general tiene buen pronóstico. Se caracteriza por mejoría significativa con el tratamiento con glucocorticoides. La mejoría de los síntomas, especialmente el alivio del dolor, habitualmente se observa de 24 a 72 horas después de comenzar con los corticoides, y la mayoría de los pacientes informan de una mejoría dentro de una semana. Por otra parte, la parálisis de los pares craneales mejora gradualmente y la recuperación puede tardar de 2 a 8 semanas, siendo inusual tener déficits residuales después del tratamiento (8).

Suele tener un curso recurrente y remitente, con recaídas en aproximadamente el 40-50% de los pacientes, que pueden ser ipsilaterales, contralaterales o bilaterales y que se repiten cada pocos meses o años. Las recaídas son más frecuentes en pacientes más jóvenes. Idealmente, cada recaída debe investigarse con un estudio completo, ya que el síndrome de Tolosa-Hunt es un diagnóstico de exclusión (8).

Finalmente, destacar que hoy en día no está claro que los corticoides ayuden a prevenir las recaídas (35). Por lo general, la inmunoterapia se administra en el STH cuando ocurre una recurrencia, pero no existen pautas claras sobre su uso ni está exenta de riesgos y efectos secundarios (42).

1.8. Justificación del trabajo

Con este trabajo se pretende evaluar el caso clínico de un paciente que cumpliendo características clínicas y de imagen propias del síndrome de Tolosa-Hunt, presenta sin embargo un mecanismo etiopatogénico distinto, proponiendo que la causa de la inflamación orbitaria sea la entesitis del anillo de Zinn. De esa manera, la afectación granulomatosa que afecta al ápex orbitario no provoca una parálisis nerviosa de los músculos oculomotores como se ha descrito hasta ahora, sino una inmovilización de los mismos secundaria a la inflamación del tendón de Zinn donde tienen su origen.

Por tanto, queremos argumentar y justificar que con las pruebas diagnósticas que se realizaron en el paciente y la rápida resolución tras el inicio de corticoterapia, se podría afirmar que tiene un síndrome de Tolosa-Hunt pese a que algunos diagnósticos típicos de este síndrome resultaban ambiguos como suele ser habitual en el STH.

2. HIPÓTESIS

La parálisis oculomotora que define al síndrome de Tolosa-Hunt suele describirse de origen neurógeno pero en nuestro caso se origina por una restricción en su movimiento secundaria a una inflamación del tendón o anillo de Zinn, lo que significa un mecanismo patogénico distinto en este síndrome y que explica mejor el exoftalmos y la limitación restrictiva del globo ocular en ausencia de lesión en el seno cavernoso o lesión compresiva en la órbita según se demuestra por el estudio de RM.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

- Describir un caso clínico de síndrome de Tolosa-Hunt diagnosticado por los servicios de Neurología y Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia y estudiar un mecanismo patogénico distinto al que se considera tradicionalmente en el STH.

3.2. Objetivos secundarios

- Identificar y analizar la información, en relevancia y calidad, acerca de la epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento con la finalidad de mostrar el estado actual del síndrome de Tolosa-Hunt.
- Enumerar las distintas causas de oftalmoplejía dolorosa y reconocer las principales diferencias con el síndrome de Tolosa-Hunt.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo, se ha realizado la revisión bibliográfica de la literatura científica disponible sobre el síndrome de Tolosa-Hunt a propósito de un caso clínico de un paciente diagnosticado y tratado en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia en octubre de 2019. A partir de la historia clínica del paciente, se obtuvo toda la información necesaria para la realización del TFG, como datos exploratorios, pruebas diagnósticas y tratamientos, excluyendo datos clínicos de identificación para proteger su identidad y mantener el anonimato. Asimismo, cuenta con el consentimiento informado del paciente para la toma y uso de sus datos médicos e imágenes (Anexo 1) y la aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Arnau de Vilanova (Anexo 2).

4.1. Tipo de diseño

Se trata de un estudio de caso observacional descriptivo.

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica sobre el síndrome de Tolosa-Hunt, así como de estudios científicos con al menos un caso de síndrome de Tolosa-Hunt.

4.2. Fuentes de información

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica seleccionando los principales artículos científicos sobre el síndrome de Tolosa-Hunt en las bases de datos bibliográficas de MEDLINE/PubMed, Web of Science (WOS), Cochrane Library y UpToDate. Asimismo, se revisaron diversos libros y sitios web como Elsevier, StatPearls y EyeWiki relacionados directamente con el síndrome de Tolosa-Hunt.

La selección de artículos se realizó considerando aquellos con texto completo disponible en inglés y en español. Dicha búsqueda se ha realizado durante los meses de julio, agosto y septiembre de 2020.

4.3. Estrategia de búsqueda

A la hora de comenzar la búsqueda bibliográfica se realizó una primera fase de búsqueda de información de los principales aspectos y conceptos relacionados con el síndrome de Tolosa-Hunt, a propósito de nuestro caso clínico.

La segunda fase de la búsqueda se llevó a cabo en las principales bases de datos de internet, concretamente en MEDLINE/PubMed, Web of Science (WOS), Cochrane Library y UpToDate, buscándose el término en inglés "Tolosa-Hunt syndrome". Con esta búsqueda queríamos recopilar toda la información publicada y actualizada hasta el momento sobre esta patología. Secundariamente, se realizó una búsqueda más centrada en casos clínicos de síndrome de Tolosa-Hunt sobretodo a nivel del ápex orbitario y otros casos que incluyesen patológicas

que simulaban clínica y radiológicamente un STH para realizar el diagnóstico de exclusión.

En cuanto a la ecuación de búsqueda se utilizó tanto términos de texto libre como vocabulario controlado de las bases de datos. Estos últimos son los tesauros Medical Subject Headings (MeSH) de PubMed y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeSC) de Bireme, para la búsqueda de sinónimos en inglés, como paso previo a la búsqueda en el MeSH.

En primer lugar, el resultado de la búsqueda en el motor PubMed, que corresponde a la base de datos MEDLINE, fue la siguiente: (((("Tolosa-Hunt Syndrome"[Mesh]) OR ("Tolosa-Hunt Syndrome/anatomy and histology"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/classification"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/complications"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/epidemiology"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/etiology"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/history"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/pathology"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/physiopathology"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/radiotherapy"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/surgery"[Mesh] OR "Tolosa-Hunt Syndrome/therapy"[Mesh]))) OR (((("tolosa hunt syndrome"[Title/Abstract]) OR ("painful ophthalmoplegia"[Title/Abstract])) OR ("painful ophthalmoplegia tolosa hunt"[Title/Abstract])) AND ("orbital apex"[Title/Abstract] OR "orbital apex syndrome"[Title/Abstract])).

En segundo lugar, se realizó la búsqueda en la base de datos de Web of Science limitando los resultados por período de tiempo del 2010 al 2021 y por idioma seleccionando el inglés. La ecuación de búsqueda fue:

TEMA: ("Tolosa Hunt syndrome") AND TEMA: ("orbital apex"). Bases de datos=WOS, CCC, DIIDW, KJD, MEDLINE, RSCI, SCIELO. Período de tiempo=2010-2021. Idioma de búsqueda= Inglés.

En tercer lugar, se utilizó la base de datos de Cochrane Library. Con el descriptor MeSH: [Tolosa-Hunt Syndrome] no se obtuvieron resultados, por ello se realizó un búsqueda general obteniéndose sólo un resultado de ensayos controlados. La ecuación de búsqueda fue: ("Tolosa Hunt syndrome"). Con fecha de publicación de la Cochrane Library de enero de 2010 a enero de 2021.

Por último y en cuarto lugar, se realizó un búsqueda únicamente con el término "Tolosa Hunt syndrome" en la base de datos UpToDate, con el fin de obtener publicaciones recientes sobre el STH.

4.4. Criterios de inclusión

De los artículos encontrados, se seleccionaron aquellos que cumplieron los siguientes criterios:

- Artículos tipo revisión sistemática, ensayo clínico, casos y controles y serie de casos relacionados con síndrome del Tolosa-Hunt.
- Artículos científicos donde se describa la epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento del síndrome de Tolosa-Hunt.
- Artículos que incluyan al menos un caso clínico de síndrome de Tolosa-Hunt del seno cavernoso o ápex orbitario que cumpla criterios clínicos y de neuroimagen.
- Inclusión de estudios científicos escritos en inglés y en español.

4.5. Criterios de exclusión

- Se descartan los artículos que, a pesar de cumplir los criterios de inclusión, tras la lectura del resumen del artículo no se ajustan a los objetivos de nuestro trabajo.

- No se incluyen como criterios de exclusión de artículos relacionados con el síndrome de Tolosa-Hunt cualquier dato relativo a edades extremas, raza o género.
- Estudios del síndrome de Tolosa-Hunt no realizados en humanos.

4.6. Procedimiento de selección de artículos

En la figura 5 se muestra el procedimiento de selección de artículos utilizados para la revisión del síndrome de Tolosa-Hunt. En la primera fase de búsqueda, se obtuvieron un total de 264 artículos tras la búsqueda en las distintas base de datos. Se realizó un primera selección después de eliminar los duplicados quedado un total de 248 artículos.

Secundariamente, se procedió a la selección de artículos en función del título y resumen, obteniéndose un total de 52 artículos. Los 196 restantes fueron excluidos debido a que no estaban relacionados con la temática y/o no eran relevantes.

Por último, 46 artículos fueron excluidos porque no se adecuaban a los objetivos de nuestro trabajo, seleccionándose un total de 6 artículos para la realización de la discusión y compararlos con nuestro caso.

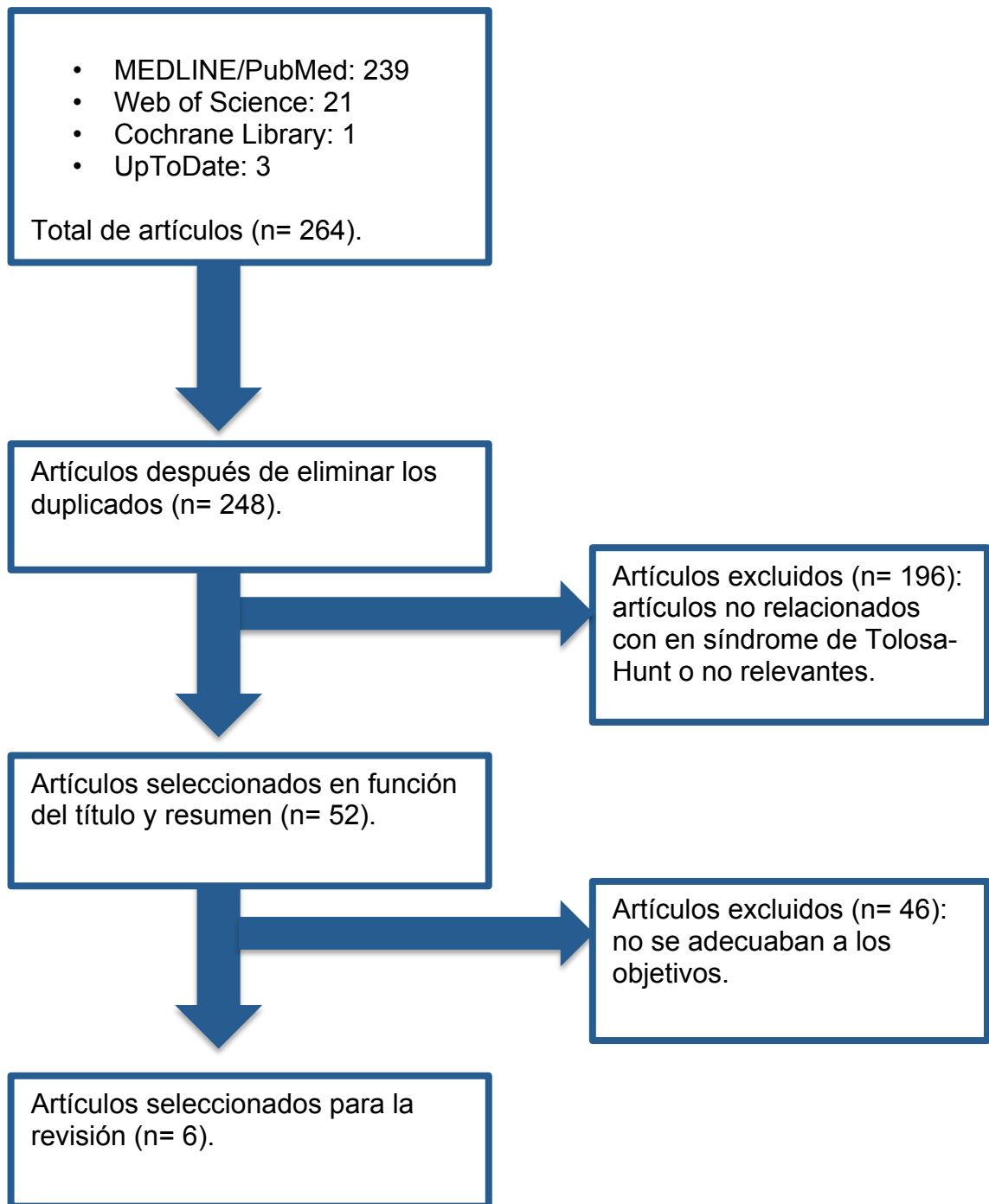


Figura 5. Fases de selección de artículos.

4.7. Evaluación de la calidad científica de los estudios

Para valorar la calidad científica de los estudios analizados se ha utilizado la propuesta del *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford que valora la evidencia según el tipo de estudio, siendo rápida y fácil de jerarquizar la evidencia encontrada de acuerdo al mejor diseño para cada escenario clínico (nuestro caso se refiere al escenario del tratamiento, prevención, etiología y daño) (tabla 3 y 4).

Tabla 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación del CEBM. Marzo 2009 (41).

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio: tratamiento, prevención, etiología y daño
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con homogeneidad*.
	1b	Ensayo clínico aleatorizado individual con intervalo de confianza estrecho.
	1c	Todos o ninguno [1].
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad*.
	2b	Estudios de cohortes individuales y ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad (con seguimiento inferior a 80%).
	2c	Investigación de resultados en salud. Estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles con homogeneidad*.
	3b	Estudios de casos y controles individuales.
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad [2].
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa, ni en “los principios fundamentales”.

* “Con homogeneidad” hace referencia a una revisión sistemática libre de variaciones importantes (heterogeneidad) en las direcciones y resultados entre estudios individuales. No todas las revisiones sistemáticas con heterogeneidad estadísticamente significativa deben ser preocupantes, y no toda la heterogeneidad preocupante debe ser estadísticamente significativa. Los estudios que muestren una heterogeneidad preocupante deben etiquetarse con un “-” al final de su nivel designado.

[1] Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación. Cuando los pacientes murieron antes de que el tratamiento estuviera disponible, pero ahora algunos sobreviven con él; o cuando algunos pacientes murieron antes de que el tratamiento estuviera disponible, pero ahora ninguno muere con él.

[2] Por estudio de cohorte de baja calidad se refiere al que no define claramente los grupos de comparación y/o no mide las exposiciones y los resultados de la misma (preferiblemente cegada) manera objetiva tanto en individuos expuestos como no expuestos y/o no identifica o controla adecuadamente los factores de confusión conocidos y/o no lleva a cabo un seguimiento suficientemente largo y completo de los pacientes. Por estudio de casos y controles de baja calidad se entiende el que no define claramente los grupos de comparación y/o no mide las exposiciones y los resultados de la misma (preferiblemente cegada) manera objetiva en ambos casos y controles y/o no identifica o controla adecuadamente factores de confusión conocidos.

Tabla 4. Significado de los grados de recomendación del CEBM. Marzo 2009. (41).

Significado de los grados de recomendación	
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendación favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	No se recomienda ni se desaprueba.

5. RESULTADOS

5.1. Caso clínico

Presentamos el caso clínico de un varón de 43 años que ingresó en el servicio de Neurología para el estudio de una oftalmoplejía izquierda dolorosa acompañada de disminución de visión en ojo izquierdo de tres semanas de evolución.

Refería desde hace tres semanas un dolor intenso opresivo retroocular y hem craneal izquierdo, que persistía a diario. Previamente no padecía de cefaleas. Desde hace dos semanas presentaba visión borrosa y disminución de la intensidad de los colores en el ojo izquierdo; y en los últimos días, notaba visión doble en el plano horizontal y vertical que desaparecía al ocluir cualquiera de ambos ojos.

Como antecedentes personales de interés, el paciente nació en Nigeria.

Fue intervenido de hidrocele izquierdo a tensión en agosto de 2019. No presentaba antecedentes de traumatismo craneoencefálico ni proceso febril ni otros antecedentes patológicos como diabetes mellitus o miastenia gravis. Actualmente niega consumo de tóxicos.

El paciente acudió a Urgencias del Hospital Arnau de Vilanova el 4 de octubre de 2019 tras iniciar dolor y alteración de la agudeza visual en ojo izquierdo desde hace tres semanas, y que de pronto ese dolor se hizo insoportable.

En la exploración mostró dolor y visión borrosa, exoftalmos leve, parálisis incompleta del III, IV y VI par craneal y ausencia de ptosis del ojo izquierdo (OI), siendo la exploración del ojo derecho (OD) normal. Se determinó una agudeza visual sin corrección (AV SC) en OD de 1 y en OI de 0.4. En el examen de refracción ocular (efecto midriático y/o ciclopléjico), en el que se administró atropina por vía oftálmica, la presión intraocular (PIO) en OD era de 13 y en OI de 12. En el examen de fondo de ojo (FO) no se apreció edema de papila en el polo posterior. Se pautó la realización de analítica, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax e ingresó en el hospital en el servicio de Neurología.

El 5 de octubre de 2019 es valorado por el servicio de Neurología. El paciente presentaba buen estado general, orientado en persona, espacio y tiempo. El lenguaje y la memoria eran normales. Al realizar la exploración de los pares craneales, en el ojo izquierdo había una ligera limitación en la mirada horizontal hacia la derecha, discreta limitación del IV par y parálisis completa en la abducción. La mirada vertical así como la motilidad ocular del ojo derecho fueron normales. El resto de exploración neurológica fue anodina.

En la exploración oftalmológica, se observó una discromatopsia rojo-verde en ojo izquierdo respecto al ojo derecho y una disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo de 0.05 que con estenopeico sólo llegaba a 0.1. Las pupilas eran isocóricas en penumbra y en ambiente luminoso, con defecto pupilar aferente relativo en ojo izquierdo. No presentaba soplos oculares, ni ojo rojo, ni ptosis. En el fondo de ojo tampoco se encontraron anomalías. En la rejilla de Amsler no se observaron alteraciones salvo visión borrosa en ojo izquierdo que no varió con estenopeico y el test de Ishihara fue en OD de 25/25 y en OI de 22/25 mostrando éste mayor dificultad.

Como pruebas complementarias para establecer el diagnóstico se solicitó una TC cerebral y de órbitas, una analítica, una citometría de flujo y estudio bioquímico de

líquido cefalorraquídeo, potenciales evocados visuales con patrón (PEV-P), una TC toraco-abdomino-pélvico y una RM cerebral y de órbitas.

La TC cerebral y de órbitas fue normal como mostramos en la figura 6 y 7.



Figura 6. TC cerebral y de órbitas sin contraste (ventana partes blandas). No se observan alteraciones patológicas.

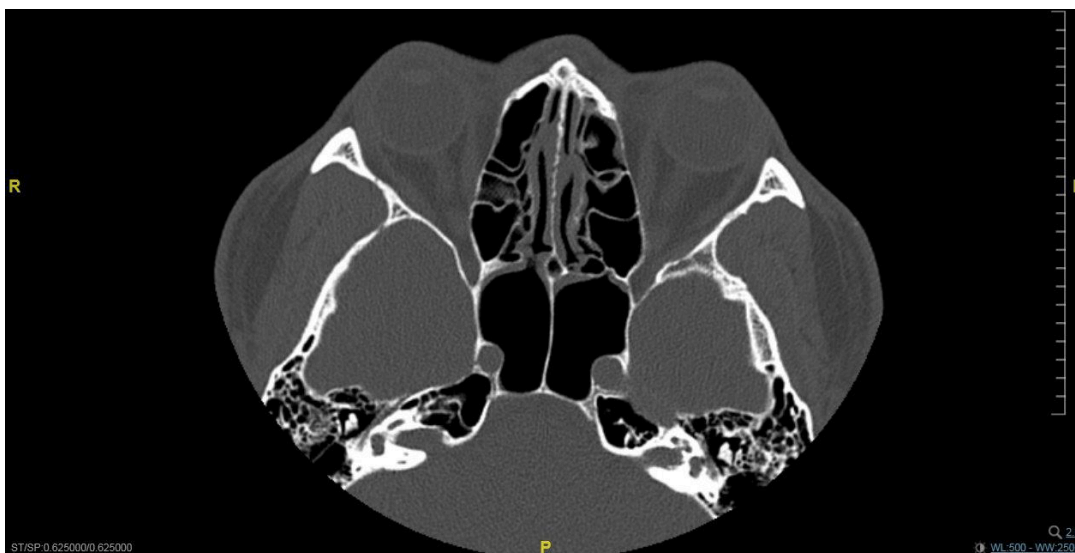


Figura 7. TC cerebral y de órbitas sin contraste (ventana hueso). No se observan alteraciones patológicas.

Los resultados de la analítica completa, en cuanto a la hematimetría, coagulación, trombofilia, bioquímica, hormonas, autoinmunidad, proteínas específicas y serología fueron normales. Los únicos resultados alterados fueron las cifras de bilirrubina total de 1.54 mg/dL y de bilirrubina indirecta de 1.16 mg/dL.

El estudio bioquímico de LCR fue normal. Sin embargo, en la citometría de flujo se mostró un inmunofenotipo de linfocitos T (97% de la población linfoide) con aumento del cociente CD4/CD8, sin alteraciones en la expresión de marcadores T y sin evidencia de enfermedad linfoproliferativa.

Los PEV-P demostraron una discreta asimetría, aunque no significativa, en el ojo izquierdo, con un valor en los límites altos de la normalidad en la latencia del componente P100 en comparativa con el ojo derecho.

En la TC tóraco-abdomino-pélvico con contraste intravenoso no se observaron alteraciones significativas salvo tejido mamario ectópico axilar bilateral, un bazo accesorio de 7 mm en el hilio esplénico y discretos cambios de espondiloartrosis lumbar.

Además, se le realizó una retinoscopia y una tomografía de coherencia óptica (OCT) (figura 8) para el estudio de la retina, la mácula y el vítreo, siendo ambas normales. También se le realizó una campimetría (figura 9) en la que se observó un defecto visual campimétrico periférico en el ojo izquierdo.

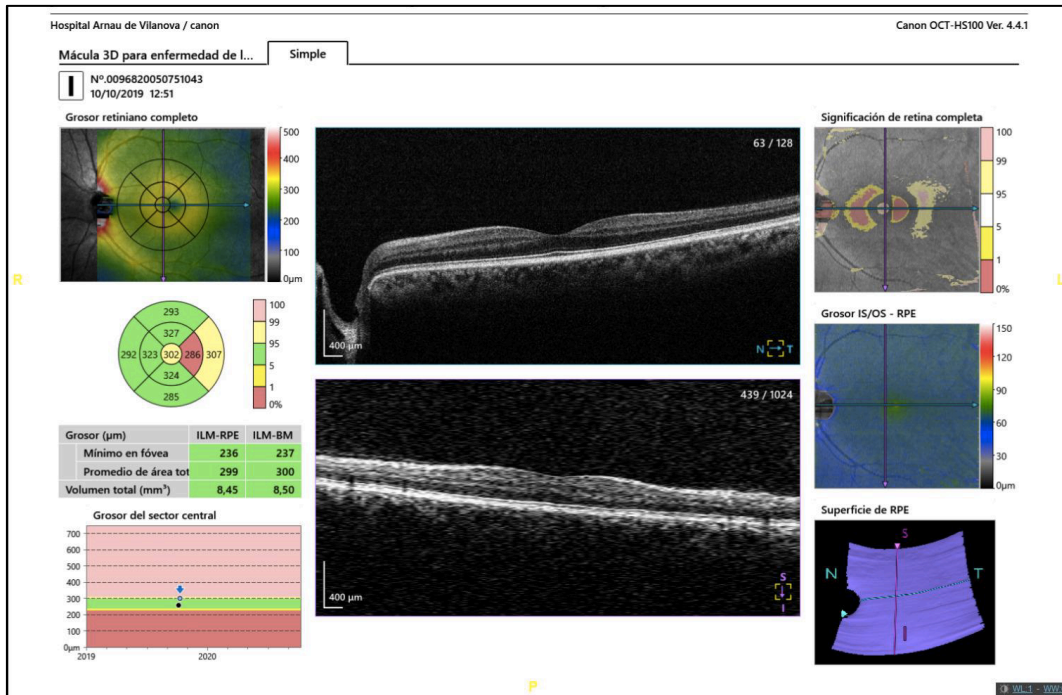


Figura 8. Tomografía de coherencia óptica (OCT) del ojo izquierdo normal.

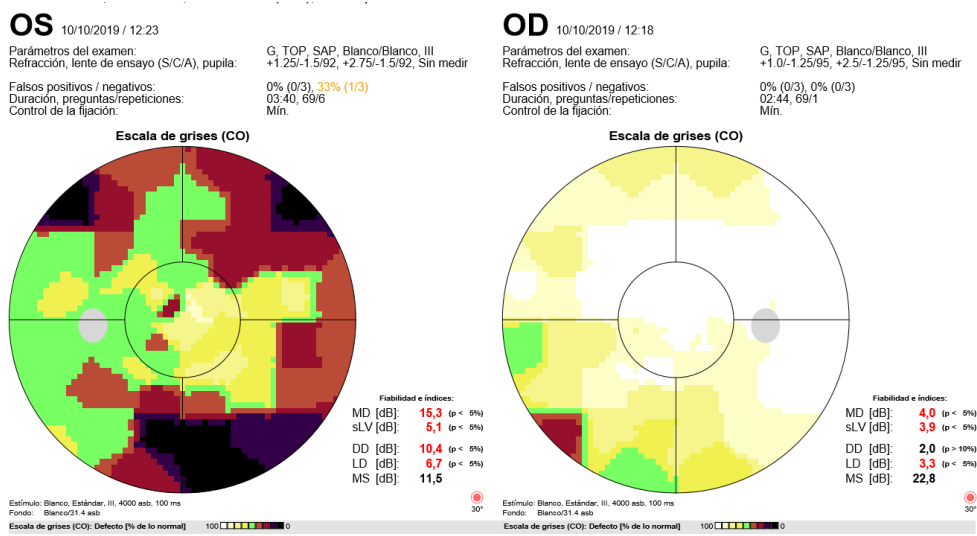


Figura 9. Campimetría. En ojo izquierdo (OS), se observa defecto visual campimétrico periférico. En el ojo derecho (OD), los campos visuales central y periférico son normales.

La exploración sugirió la sospecha de una lesión a nivel del ápex orbitario o seno cavernoso, por lo que se decidió realizar un test de ducciones forzadas, observándose una limitación restrictiva de la motilidad ocular extrínseca sobre todo en la abducción del globo ocular izquierdo. Por ello, se decidió realizar una RM cerebral y de órbitas. En la secuencia T2 se observó una lesión hipointensa en el ápex orbitario izquierdo muy típica de STH (figura 10). En la RM con contraste ponderada en T1 se apreció una alteración de señal captante de contraste en relación con el ápex orbitario izquierdo de aspecto inflamatorio no expansivo, planteándose la posibilidad de un pseudotumor inflamatorio, como podemos ver en la figura 11 y 12.

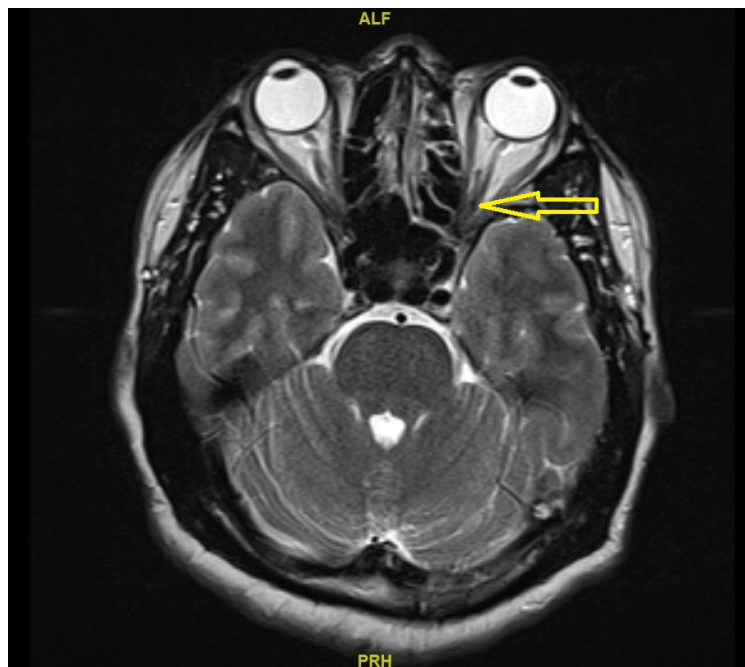


Figura 10. RM cerebral y de órbitas en plano axial secuencia T2. Se observa tejido anormal hipointenso a nivel del ápex orbitario izquierdo, típico del síndrome de Tolosa-Hunt.

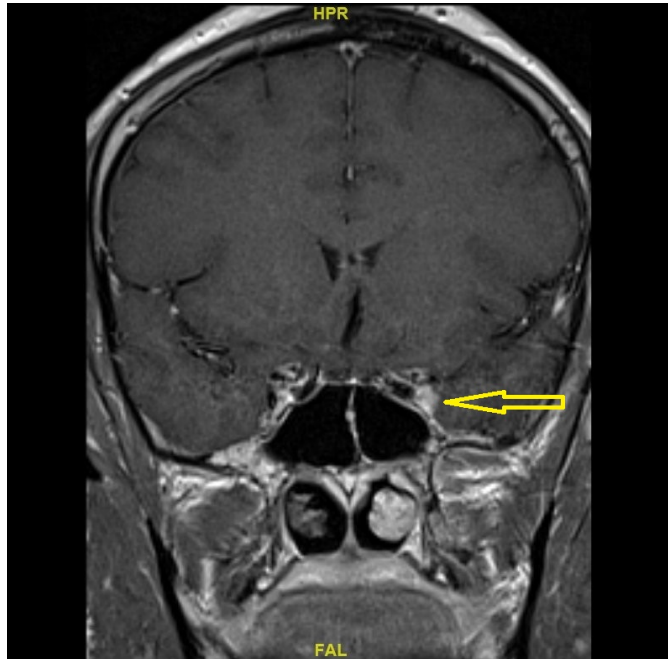


Figura 11. RM cerebral en plano coronal secuencia T1 con contraste. Se observa tejido anormal con captación homogénea de contraste a nivel del ápex orbitario izquierdo.

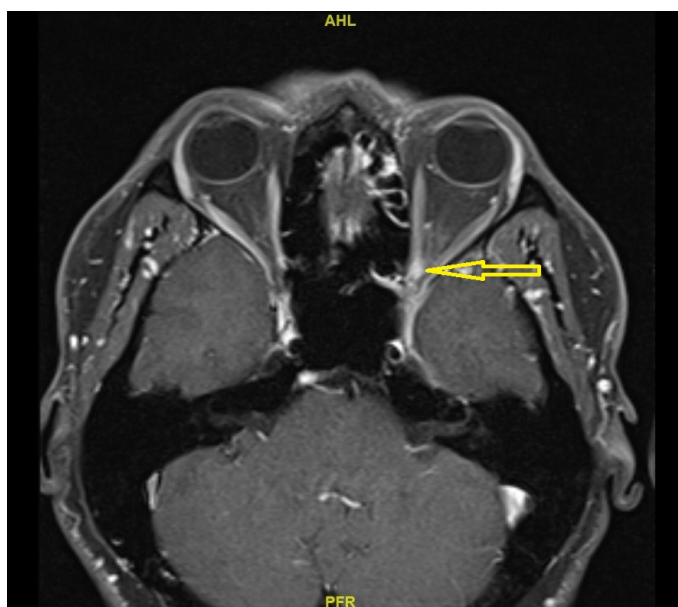


Figura 12. RM cerebral y de órbitas en plano axial secuencia T1 con contraste. Se observa tejido anormal con captación homogénea de contraste a nivel del ápex orbitario izquierdo y exoftalmos.

Por lo tanto, la citometría de flujo del LCR que mostró un aumento del cociente CD4/CD8, junto al cuadro clínico, el aspecto inflamatorio del hallazgo radiológico descrito y la etnia del paciente, hizo plantear como posibilidad diagnóstica neurosarcoidosis. Por este motivo, se decidió iniciar tratamiento corticoideo (inicialmente metilprednisolona a razón de un gramo diario durante 5 días), con posterior paso a prednisona oral (Dacortin): 70 mg en el desayuno durante 5 días, 60 mg durante 5 días, 50 mg durante 5 días y 40 mg hasta la fecha de revisión. Además, Omeprazol 20 mg un comprimido al día.

Debido a que el paciente presentaba una oftalmoplejía dolorosa izquierda con posible afectación retrobulbar del nervio óptico y rápida mejoría tras la corticoterapia, se llegó a la conclusión de que podría tratarse de un síndrome de Tolosa-Hunt del ápex orbitario o de un pseudotumor inflamatorio del ápex orbitario izquierdo.

Tras pocos días de corticoterapia intravenosa, el paciente refirió clara mejoría de la visión en ojo izquierdo y de la diplopía, por lo que se decidió dar el alta.

El paciente continuó en seguimiento por el servicio de Neurología. En noviembre se le realizó una nueva revisión. En la exploración física, la motilidad ocular extrínseca y la agudeza visual fueron normales en ambos ojos, sin diplopía ni dolor ocular. Sin embargo, presentaba sensación de adormecimiento en la rama oftálmica trigeminal izquierda, pero en la exploración de la sensibilidad el tacto fue normal. El paciente fue diagnosticado de un infección tuberculosa latente tras un Mantoux positivo y se le pautó Hidroxil (vitaminas B1, B6 y B12) y Cemidón (isoniazida más piridoxina) como quimiopprofilaxis de la infección tuberculosa y continuó con prednisona 30 mg un comprimido al día durante una semana y posteriormente medio comprimido al día hasta volver a revisión.

En un nuevo control, la analítica fue normal salvo una ligera hipertransaminasemia que se asoció a la toma de Cemidón, que con el tiempo se normalizó.

Actualmente, el paciente se encuentra asintomático con resolución completa de la clínica, con RM de control normal y suspensión progresiva de la corticoterapia.

6. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo se centra en el caso clínico de un paciente diagnosticado de síndrome de Tolosa-Hunt a nivel del ápex orbitario después de una extensa evaluación diagnóstica clínica, de pruebas de laboratorio y neuroimagen. Es un entidad extremadamente rara, cuya incidencia se estima en aproximadamente uno o dos casos por millón por año, siendo difícil encontrar datos de prevalencia e incidencia (3).

La etiopatogenia del síndrome de Tolosa-Hunt es desconocida (10). La mayoría de los autores apoyan la etiología de inflamación orbitaria idiopática o pseudotumor orbitario, la cual presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas según la localización y extensión, como el dolor periorbitario, el exoftalmos y las alteraciones visuales (11).

Al realizar la revisión bibliográfica del síndrome de Tolosa-Hunt, se ha visto que se puede presentar a cualquier edad y de manera indistinta en ambos sexos (5). Suele afectarse de manera unilateral, tanto el lado izquierdo como el derecho, pero en estudios previos se han visto casos de afectación bilateral de los pares craneales hasta en un 5% (3). La forma de presentación de nuestro paciente es la habitual, unilateral, en este caso el ojo izquierdo.

Según la Sociedad Internacional de Cefaleas el diagnóstico del STH se realiza mediante el cumplimiento de los siguiente criterios: dolor orbitario unilateral que persiste durante semanas sin tratamiento; paresia del III, IV y/o VI par craneal y/o detección de inflamación granulomatosa por resonancia magnética o por biopsia; paresia junto con la aparición repentina de dolor ocular o dolor dentro de las dos semanas posteriores a la disfunción ocular; el dolor y paresia desaparecen en 72

horas si el tratamiento con corticoides es adecuado; otras causas han sido excluidas mediante investigaciones apropiadas (21).

Sin embargo, hay muchas patologías que pueden presentarse con síntomas similares. Por esta razón, queremos demostrar con nuestro caso clínico la importancia de incluir el STH como diagnóstico diferencial de patologías que cursen con oftalmoplejía dolorosa por restricción de los músculos extrínsecos del ojo (test de ducción forzada positiva) como lesiones tumorales (tumor intracraneal primario, metástasis), anomalías vasculares (aneurismas, disecciones carótideas, fístulas carótido-cavernosas), infecciones u otras infiltraciones granulomatosas (18,31), llegando al diagnóstico final después de que los estudios descarten las causas más frecuentes. Como en el caso de Murtaza G et al. (45) donde diagnosticaron al paciente de STH tras descartar las causas más comunes de dolor retroorbitario con parálisis oculomotora y después de que todos estudios de diagnóstico se llevaran a cabo.

Actualmente, la prueba diagnóstica más sensible es la resonancia magnética. Se ha promovido su papel en los criterios diagnósticos del síndrome de Tolosa-Hunt en la ICHD-III, siendo necesario “la demostración por resonancia magnética o biopsia de una inflamación granulomatosa del seno cavernoso, fisura orbitaria superior u órbita” (21). La biopsia es diagnóstica, pero casi nunca se realiza dado el alto riesgo y las dificultades en la técnica de abordaje; por ello, la resonancia magnética juega un papel clave en el diagnóstico del STH (8). Así, Hao R et al. (43) describen la presencia de tejido inflamatorio en la RM en el 91% de los pacientes, con captación de contraste en un 73%, observándose en la imagen una lesión isointensa en T1 en más de la mitad de los casos e hipointensa en T2 en la mitad de los casos, sugestivas del STH. Sin embargo, en múltiples casos, la RM era normal, bien porque se encontraba en la etapa inicial de la enfermedad o la lesión era pequeña y no se podía detectar.

También es importante destacar el papel de la RM para distinguir el STH de sus “imitadores”. En ciertas ocasiones, muchas de estas causas pueden parecerse a

la intensidad de señal característica del STH: tejido anormal isointenso en las secuencias ponderadas en T1 e iso o hipointenso en las secuencias ponderadas en T2, con captación de gadolinio en esa zona. Por ejemplo, en el estudio de Baig I et al. (51) el paciente cumplía criterios clínicos y mostraba intensidades de señal en la RM características de las lesiones de tejido blando del STH, pero finalmente fue diagnosticado de un linfoma de Burkitt.

Ante la frecuencia de casos de resonancia magnética normal, Zhang X et al. (49) se cuestionaron que los criterios diagnósticos de la ICHD-III se basen de manera tan completa en la RM o en la biopsia. Propusieron la introducción en la clasificación de los criterios diagnósticos del STH las categorías de definitivo, probable y posible ya que, los pacientes con resonancia magnética normal o con un intervalo de tiempo entre el inicio del dolor y la oftalmoplejía de más de 2 semanas o cuyo diagnóstico depende de que el dolor y la paresia se resuelvan dentro de las 72 horas posteriores al inicio del tratamiento con corticoides y no explicándose mejor por otro diagnóstico de la ICHD-III, no pueden ser diagnosticados como STH definitivo, siendo la mejor alternativa clasificarles como un síndrome de Tolosa-Hunt probable o posible.

Además, Zhang X et al. (49) consideran que en ausencia de otros criterios específicos y fiables, la respuesta a corticoides sigue siendo importante para respaldar el diagnóstico de STH en la práctica clínica, a pesar de que lo ideal sea que el diagnóstico preceda al tratamiento.

Tampoco disponemos de un biomarcador para confirmar el diagnóstico de STH. Es necesario complementar el estudio de imagen con una exploración física general y neurológica completa y pruebas de laboratorio.

La exploración física general en un paciente con oftalmoplejía dolorosa también es importante ya que nos puede mostrar signos y síntomas asociados a una enfermedad subyacente ayudándonos a descartar causas secundarias. Por otro lado, la exploración oftalmológica que incluye fondo de ojo, agudeza visual, pruebas de campo visual, pruebas de visión del color, lámpara de hendidura u OCT, debe hacerse de rutina en pacientes que cursan con clínica de dolor

orbitario o periorbitario, como en nuestro paciente, para ayudarnos en el diagnóstico y tratamiento precoz. Por último, es importante realizar una exploración neurológica, sobre todo de los nervios oculomotores, pero también el resto de pares craneales, ya que se ha visto afectado con bastante frecuencia la rama oftálmica de V para craneal (43). Para ello podemos emplear técnicas como los potenciales evocados visuales o pruebas de reflejo de parpadeo.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, se debe incluir hemograma y bioquímica, enzima convertidora de angiotensina, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, niveles IgG4, serologías virales y electroforesis de proteínas séricas (8). En nuestro paciente todos los parámetros en sangre fueron normales, lo que nos permitió descartar muchas enfermedades como oftalmoplejía diabética, linfomas, sarcoidosis, infecciones o vasculitis, como causas frecuentes de oftalmoplejía dolorosa.

También se debe evaluar el LCR en busca de posibles infecciones (meningitis bacterias, víricas o por hongos), tumorales intracraneales, hemorragias o patologías inflamatorias (arteritis de células gigantes, sarcoidosis) que nos expliquen la clínica del paciente. En la descripción de Jarholm JA et al. (23) se encontraron únicamente bandas oligoclonales de IgG en LCR lo sugirió la posibilidad de una respuesta inmune sistémica debido a una enfermedad subyacente o la posibilidad de un mecanismo inmunomediado del STH. En nuestro caso, el análisis de LCR fue normal salvo la citometría de flujo que mostró un inmunofenotipo de linfocitos T con aumento del cociente CD4/CD8, sin alteraciones en la expresión de marcadores T y sin evidencia de enfermedad linfoproliferativa. Este hallazgo junto al cuadro clínico, el aspecto inflamatorio de la RM y la etnia del paciente, hizo plantear como posibilidad diagnóstica neurosarcoidosis, que se descartó tras el resultado serológico.

El manejo terapéutico del síndrome de Tolosa-Hunt se basa en la administración de corticoesteroides, mostrando una eficacia espectacular. Actualmente no se dispone de un protocolo sobre la dosis óptima y la duración de tratamiento. En

general, se utilizan dosis altas iniciales durante cuatro semanas seguido de una reducción gradual durante varias semanas (17).

En la mayoría de los pacientes, el dolor orbitario desaparece entre aproximadamente 72 horas y una semana. En cambio, el tiempo de recuperación de la parálisis de los pares craneales generalmente es más tardía (8). Nuestro paciente recibió una dosis inicial de 1 gramo de metilprednisolona intravenosa diaria durante 5 días, con posterior paso a prednisona oral con pauta descendente, observándose una mejoría espectacular de los síntomas en 5 días. Bugeme M et al. (50) presentaron el caso clínico de una paciente que después de una semana de tratamiento con prednisona de 60 mg al día, tuvo una regresión completa de los síntomas. Zhang X et al. (49) informaron que el 77,5% de los pacientes obtuvieron un alivio completo del dolor orbitario dentro de una semana después del inicio con corticoides. Esta excelente respuesta a corticoides también se ha observado en otros estudios (23, 43, 45).

Para los pacientes que muestran resistencias o requieren dosis altas de corticoides, se han utilizado tratamientos de segunda línea como ciclosporina, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, infliximab o radioterapia. Pero todavía no hay suficientes pruebas de la eficacia de estos tratamientos (19).

Es relevante destacar que la respuesta a la terapia con corticoides es sugerente pero no específica del STH, por eso, a los pacientes con STH se debe hacer un seguimiento exhaustivo tanto al inicio como al final del tratamiento, ya que existe la posibilidad de diagnóstico erróneo, de recurrencias o de que la mejoría radiográfica se retrase varias semanas con respecto a la mejoría clínica. Se aconseja repetir la RM y hacer controles periódicos. A nuestro paciente se le repitieron las pruebas donde observamos una mejoría de la visión en el ojo izquierdo, desaparición de la diplopía y restricción en la motilidad ocular.

Por último, en nuestro caso clínico se ha realizado una búsqueda exhaustiva a través de la exploración física y los recursos diagnósticos disponibles sin encontrar ningún dato acerca de otras causas comunes de oftalmoplejía dolorosa,

basándonos en el algoritmo diagnóstico del STH del Anexo 3. El diagnóstico del STH se mantuvo ante la negatividad de todas las investigaciones y la respuesta espectacular al tratamiento con corticoides.

Así pues, queremos establecer la hipótesis que de la causa de la inflamación orbitaria que provoca oftalmoplejía y exoftalmos sin que exista una masa orbitaria sea la entesitis del anillo de Zinn. De esa manera, la afectación granulomatosa que afecta al ápex orbitario no provoca una parálisis nerviosa de los músculos oculomotores como se ha descrito en otros casos, sino que la parálisis oculomotora se justifica porque el tejido granulomatoso inflamatorio provoca una entesitis a nivel del anillo de Zinn dejando a los músculos oculomotores inmovilizados de modo restrictivo (test de ducción forzada positivo).

La recuperación visual de los pacientes con síndrome de Tolosa-Hunt suele ser positiva. Generalmente tiene buen pronóstico, sin secuelas visuales y el fondo de ojo y el test de ducción forzada vuelven a la normalidad como le ocurrió a nuestro paciente.

7. CONCLUSIÓN

1. La etiopatogenia del STH es desconocida. No obstante, existe la posibilidad de que en algunos casos en los que se presenta con oftalmoplejía restrictiva y exoftalmos sin que exista una masa orbitaria se produzca porque el tejido granulomatoso genera una entesitis a nivel del anillo de Zinn dejando inmovilizados a todos los músculos oculomotores, como se presenta en nuestro caso clínico, por lo que sería recomendable realizar en el estudio de STH el test de ducciones forzadas a todos los pacientes para valorar esta posibilidad.
2. Existe gran variedad de patologías que pueden afectar al ápex orbitario como traumatismos, infecciones, procesos inflamatorios o tumores. Por ello, es



importante el diagnóstico diferencial amplio de otras patologías que cursen con oftalmoplejía dolorosa y/o que asocien diplopía, afectación pupilar, cefalea.

3. El STH es un diagnóstico de exclusión, por lo que ante un paciente con sospecha de STH se debe tener en cuenta los criterios diagnósticos y realizar pruebas de laboratorio, de neuroimagen y seguimiento clínico.
4. En el tratamiento del STH la rápida respuesta clínica y radiológica a corticoides sistémicos obliga a excluir rápidamente otras causas en los que podrían estar contraindicados como en las causas infecciosas, siendo un apoyo fundamental en el diagnóstico del STH.
5. Un diagnóstico temprano del STH permite conseguir una rápida resolución de la enfermedad, la cual tratada a tiempo tiene buen pronóstico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Singh MK, Marshall B, Hawley J. Painful ophthalmoplegia: a case of Tolosa-Hunt syndrome. *Mil Med.* 2014;179(11):e1409-10.
2. Mullen E, Rutland JW, Green MW, Bederson J, Shrivastava R. Reappraising the Tolosa-Hunt Syndrome Diagnostic Criteria: A Case Series. *Headache.* 2020; 60(1):259-264.
3. Iaconetta G, Stella L, Esposito M, Cappabianca P. Tolosa-Hunt syndrome extending in the cerebello-pontine angle. *Cephalalgia.* 2005; 25(9):746-50.
4. Ravindran K, Schmalz P, Torun N, Ronthal M, Chang YM, Thomas AJ. Angiographic findings in the Tolosa-Hunt syndrome and resolution after corticosteroid treatment. *Neuroophthalmology.* 2018; 42(3):159-63.
5. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71(5):577-82.
6. Colnaghi S, Versino M, Marchioni E, Pichiecchio A, Bastianello S, Cosi V, et al. ICHD-II diagnostic criteria for Tolosa-Hunt syndrome in idiopathic inflammatory syndromes of the orbit and/or the cavernous sinus. *Cephalalgia* 2008; 28(6):577-84.
7. Martínez DF, Casasco JP, Pendre N, De Bonis C, Berner SI. Síndrome de Tolosa-Hunt. *Rev Argent Neurocir* 2010; 24:111-5.
8. Amrutkar C, Burton EV. Tolosa-Hunt Syndrome [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [consultado 2020 Nov 10] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459225/?report=classic>

9. Díaz C, Jg-H YA. Síndrome de Tolosa Hunt: Revisión a partir de un caso clínico. *Memoriza.com*. 2009; 5: 1–7.
10. Mullen E, Green M, Hersh E, Iloreta AM, Bederson J, Shrivastava R. Tolosa-Hunt Syndrome: Appraising the ICHD-3 beta diagnostic criteria. *Cephalalgia*. 2018; 38(10):1696-700.
11. Yeşiltaş Y, Gündüz A. Idiopathic Orbital Inflammation: Review of literature and new advances. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018; 25(2):71-80.
12. Kaye AH, Hahn JF, Craciun A, Hanson M, Berlin AJ, Tubbs RR. Intracranial extension of inflammatory pseudotumor of the orbit. Case report *J Neurosurg*. 1984; 60(3):625-9.
13. Frohman LP, Kupersmith MJ, Lang J, Reede D, Bergeron RT, Aleksic S, et al. Intracranial extension and bone destruction in orbital pseudotumor. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(3):380-4.
14. Patel P, Pittner A, MD. Orbital Apex Syndrome - EyeWiki [Internet]. Aao.org. 2020 [consultado 2020 Ago 05]. Disponible en: https://eyewiki.aao.org/Orbital_Apex_Syndrome
15. Badakere A, Patil-Chhablani P. Orbital Apex Syndrome: A Review. *Eye and Brain*. 2019;11:63-72.
16. Zurawski J, Akhondi H. Tolosa-Hunt síndrome —a rare cause of headache and ophthalmoplegia. *Lancet*. 2013; 382(9895):912.
17. Shindler KS. Tolosa-Hunt syndrome [Internet.] UpToDate.com. 2018 [consultado 2020 Nov 06]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/tolosa-hunt-syndrome?search=Tolosa-Hunt syndrome](https://www.uptodate.com/contents/tolosa-hunt-syndrome?search=Tolosa-Hunt%20syndrome).

18. Gladstone JP. An approach to the patient with painful ophthalmoplegia, with a focus on Tolosa-Hunt syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2007; 11(4):317-25.
19. Kwon HS, Kim TY, Kim JH, Bae JH, Koh SH, Choi H, et al. Use of methotrexate in the management of recurrent Tolosa-Hunt syndrome: Two case reports. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(17):e19882.
20. Lee JM, Park JS, Koh EJ. Gamma Knife radiosurgery in steroid-intolerant Tolosa-Hunt syndrome: case report. *Acta Neurochir (Wien).* 2016; 158(1):143-5.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1):1-211.
22. Hung CH, Chang KH, Chen YL, Wu YM, Lai CL, Chang HS, et al. Clinical and radiological findings suggesting disorders other than tolosa-hunt syndrome among ophthalmoplegic patients: a retrospective analysis. *Headache.* 2015; 55(2):252-64.
23. Jarholm JA, Faiz KW, Nysted T, Zarnovicky S, Kristoffersen ES. Orbital Pain, Ophthalmoplegia, and Oligoclonal Bands in the Cerebrospinal Fluid: A Case Report of Tolosa-Hunt Syndrome. *Headache.* 2018; 58(5):758-60.
24. Carreón E, Muñoz S, Di Capua D, Porta-Etessam J. Tolosa-Hunt syndrome with spontaneous remission and recurrence. *Neurologia.* 2018; 33(1):68-70.
25. Cakirer S. MRI findings in Tolosa-Hunt syndrome before and after systemic corticosteroid therapy. *Eur J Radiol.* 2003; 45(2):83-90.
26. Abdelghany M, Orozco D, Fink W, Begley C. Probable Tolosa-Hunt syndrome with a normal MRI. *Cephalalgia.* 2015; 35(5):449-52.

27. Tsirigotaki M, Ntoullos G, Lioumpas M, Voutoufianakis S, Vorgia P. Tolosa-Hunt Syndrome: Clinical Manifestations in Children. *Pediatr Neurol*. 2019; 99:60-3.
28. Tessitore E, Tessitore A. Tolosa-Hunt syndrome preceded by facial palsy. *Headache*. 2000; 40(5):393-6.
29. D'Souza NM, Almarzouqi SJ, Morgan ML, Lee AG. Duction Test. En: *Encyclopedia of Ophthalmology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-2.
30. Pakdaman MN, Sepahdari AR, Elkhamary SM. Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis. *World J Radiol*. 2014; 6(4):106-15.
31. Ding ZX, Lip G, Chong V. Idiopathic orbital pseudotumour. *Clin Radiol*. 2011; 66(9):886-92.
32. Cakirer S. MRI findings in the patients with the presumptive clinical diagnosis of Tolosa-Hunt syndrome. *Eur Radiol*. 2003; 13(1):17-28.
33. Hacking C. Orbital apex (diagram) [Internet]. *Radiopaedia.org*. 2017 [consultado 2019 Nov 28]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/cases/orbital-apex-diagram-1?lang=us>.
34. Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoidal aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954; 17(4):300-2.
35. Wiener J, Cron RQ. Successful treatment of pediatric Tolosa-Hunt syndrome with adalimumab. *Eur J Rheumatol*. 2019; 7(1):1-3.

36. Zampieri F, Marrone D, Zanatta A. Should the annular tendon of the eye be named 'annulus of Zinn' or 'of Valsalva'? *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(1):97-9.
37. Kim JH, Hayashi S, Yamamoto M, Murakami G, Wilting J, Rodríguez-Vázquez JF. Examination of the Annular Tendon (Annulus of Zinn) as a Common Origin of the Extraocular Rectus Muscles: 2. Embryological Basis of Extraocular Muscles Anomalies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020; 61(12):5.
38. Foster JA, Carter KD, Durairaj VD. Basic and Clinical Science Course (BCSC): Section 7: Orbit, Eyelids and Lacrimal System. *Neuro-Ophthalmology.* San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2017.
39. Halabi T, Sawaya R. Successful Treatment of Tolosa-Hunt Syndrome after a Single Infusion of Infliximab. *J Clin Neurol.* 2018; 14(1):126.
40. Mendez JA, Arias CR, Sanchez D, Pesci LM, Lopez BS, Lopez R, et al. Painful ophthalmoplegia of the left eye in a 19-year-old female, with an emphasis in Tolosa-Hunt syndrome: a case report. *Cases J.* 2009; 2:8271.
41. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. Ox.ac.uk. 2020. [consultado 2021 Mar 29]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
42. Arthur A, Sivadasan A, Mannam P, Prabakhar AT, Aaron S, Mathew V, et al. Tolosa-Hunt Syndrome: Long-Term Outcome and Role of Steroid-Sparing Agents. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(2):201-5.
43. Hao R, He Y, Zhang H, Zhang W, Li X, Ke Y. The evaluation of ICHD-3 beta diagnostic criteria for Tolosa-Hunt syndrome: a study of 22 cases of Tolosa-Hunt syndrome. *Neurol Sci.* 2015;36(6):899-905.

44. Siccoli MM, Bassetti CL, Sándor PS. Facial pain: clinical differential diagnosis. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):257-67.
45. Murtaza G, Konowitz N, Lu H, Faqah A, Kuruvilla A. An Interesting Case of Tolosa-Hunt Syndrome in a Young Male. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2017;5(1):2324709616689478.
46. Hassanzadeh B, DeSanto J, Kattah JC. Ipilimumab-induced Adenohypophysitis and Orbital Apex Syndrome: Importance of Early Diagnosis and Management. *Neuroophthalmology.* 2017;42(3):176-81.
47. Imaizumi A, Ishida K, Ishikawa Y, Nakayoshi I. Successful Treatment of the Traumatic Orbital Apex Syndrome due to Direct Bone Compression. *Craniofac Trauma Reconstr.* 2014;7(4):318-22.
48. McNab AA, McKelvie P. IgG4-Related Ophthalmic Disease. Part II: Clinical Aspects. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2015;31(3):167-78.
49. Zhang X, Zhou Z, Steiner TJ, Zhang W, Liu R, Dong Z, et al. Validation of ICHD-3 beta diagnostic criteria for 13.7 Tolosa-Hunt syndrome: Analysis of 77 cases of painful ophthalmoplegia. *Cephalalgia.* 2014;34(8):624-32.
50. Bugeme M, Cissé O, Mukuku O, Diop AG. Tolosa-Hunt Syndrome: A Painful Ophthalmoplegia. *Case Rep Neurol Med.* 2020;2020:8883983.
51. Baig I, Webb A, Crowell EL, Supsupin EP, Adesina O-OO. Burkitt lymphoma masquerading as Tolosa-Hunt syndrome in an HIV-seropositive patient. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(2):NP41-6.

9. ANEXOS

Anexo 1



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE IMÁGENES, PUBLICACIÓN Y DATOS MÉDICOS DE INFORMACIÓN PERSONAL

Descripción del procedimiento, objetivos del procedimiento y beneficios que se esperan

La toma de imágenes (fotografía y videofilmación) así como la divulgación de datos de la historia clínica, son un método útil para el estudio de los problemas clínicos de los pacientes. Los datos grabados pueden ser analizados y discutidos con otros profesionales facilitando no sólo un mejor diagnóstico de la enfermedad sino también la recogida de ideas nuevas acerca de la patología a analizar. Además, la posibilidad de registrar imágenes a lo largo del tiempo es de gran utilidad para analizar si la evolución de la enfermedad es favorable o desfavorable. Por otro lado, su difusión médica permite la formación de otros profesionales que puedan tratar casos similares en el futuro.

Otras consideraciones

Las imágenes y datos personales reproducidos serán utilizados exclusivamente con finalidad científica médica. Se intentará en todo lo posible mantener el anonimato de la identidad en el texto y en las imágenes. Sin embargo, no se puede garantizar el anonimato completo. Asimismo, se garantiza el cumplimiento de todas las medidas de seguridad que exige la normativa actual y se preserva la posibilidad de revocar este consentimiento ejercitando sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a la difusión y empleo de las imágenes en cualquier momento y sin necesidad de ninguna explicación.

Tras considerar esta información, solicitamos su consentimiento. Si después de leer este documento le queda alguna duda, no deje de realizar las preguntas que considere oportunas.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

NOMBRE DEL PACIENTE: _____
Nº de SIP

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra.
Doy mi consentimiento para que el material de la historia clínica, imágenes y cualquier otro tipo de información, sean compartidos con otros profesionales o publicado en una revista médica o congreso médico que los autores consideren pertinentes exclusivamente con fines científicos y docentes.

En..... a de de 2.....

Nombre del paciente o Representante y/o Tutor del paciente:
DNI:
Firma del paciente:

Nombre del Médico:
DNI:
Firma del Médico:

REVOCACIÓN

D./Dña.:, con DNI/Pasaporte nº,
D./Dña, con DNI/Pasaporte nº como Representante y/o Tutor del paciente

REVOCO el consentimiento prestado en fecha de..... de 2....., para la publicación de imágenes y datos de información personal de mi historia clínica.
Firma del paciente/representante y/o tutor



Anexo 2



CEIm: 03/2021

D. Alberto Parra Gasent Vicepresidente del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos** del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria de Valencia

INFORMA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova, en su sesión ordinaria del día **24 de Febrero de 2021 (acta 02/2021)**, y una vez estudiada la documentación presentada por los Dres. **ISABEL ESTURI NAVARRO** y **CARLOS PERLA MUEDRA** en calidad de Investigadores Principales, del servicio de Oftalmología y Neurología del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria; tiene a bien informar que el proyecto de investigación titulado: "**Proyecto de revisión Bibliográfica Retrospectiva de los siguientes cinco casos identificados con distintas patologías y signos clínicos neurooftalmológicos**":

- 1) Revisiones de manifestaciones oftalmológicas por la lesión de la vía óptica en craneofaringioma.
- 2) Revisión de Neuropatía Óptica Tóxica por Infliximab.
- 3) Revisión de Manifestaciones neurooftalmológicas del Ictus Isquémico localizado en el cuerpo geniculado lateral de la vía óptica.
- 4) Revisión de signos clínicos oculares en la miastenia gravis.
- 5) Revisión del Síndrome de Tolosa Hunt del ápex orbitario.

Se emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de dicho proyecto, en el Hospital Arnau de Vilanova-Llíria.

Y para que conste, lo firma en Valencia con fecha 24 de Febrero del 2021.

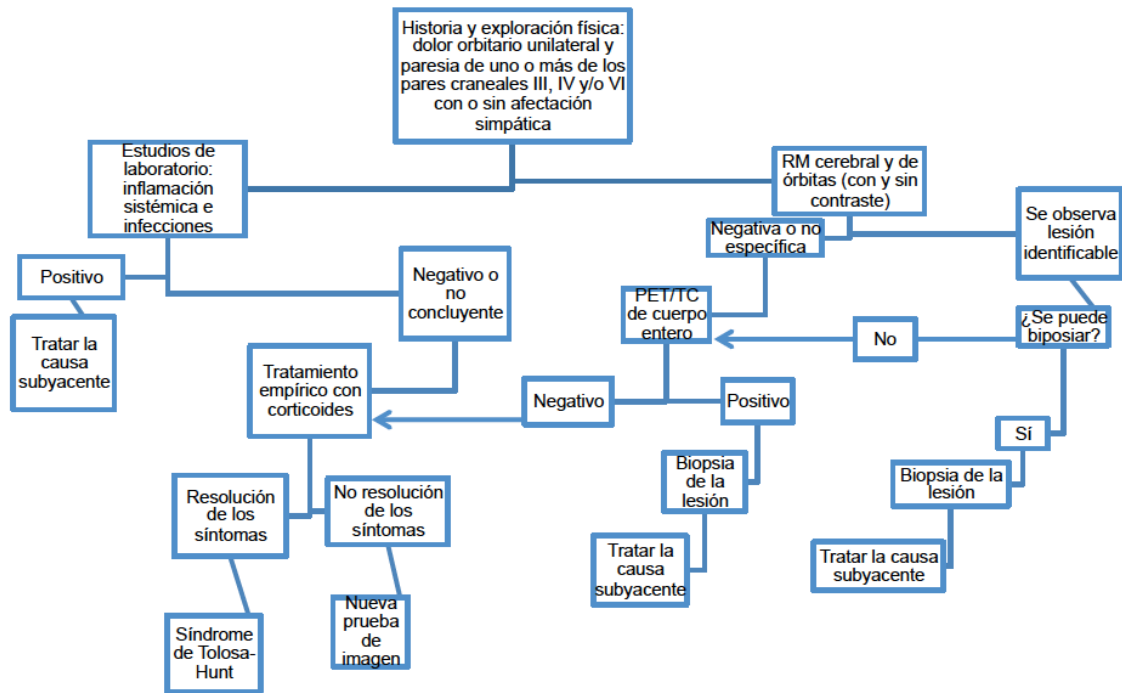
Fdo.: D. Alberto Parra Gasent

Vicepresidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.





Anexo 3





Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

SÍNDROME DE TOLOSA-HUNT DEL ÁPEX ORBITARIO

A propósito de un caso clínico

Claudia Rodríguez Blanco¹, Dr. Carlos Perla Muedra²

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Valencia

²Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Tolosa-Hunt se define como oftalmoplejía dolorosa debido a una inflamación granulomatosa idiopática del seno cavernoso, fisura orbitaria superior u órbita demostrada por resonancia magnética o por biopsia. Existe gran variedad de patologías que pueden afectar al ápex orbitario como traumatismos, infecciones, procesos inflamatorios o tumores, por lo tanto, el síndrome de Tolosa-Hunt se considera un diagnóstico de exclusión que requiere del uso de los criterios diagnósticos, pruebas de laboratorio, de neuroimagen y seguimiento clínico. El tratamiento se basa en la administración de corticoides, siendo la buena respuesta a éstos de utilidad tanto diagnóstica como terapéutica.

HIPÓTESIS

La parálisis oculomotora que define al síndrome de Tolosa-Hunt suele describirse de origen neurógeno pero en nuestro caso se origina por una restricción en su movimiento secundaria a una inflamación del tendón o anillo de Zinn (figura 1), lo que significa un mecanismo patogénico distinto en este síndrome y que explica mejor el exoftalmos y la limitación restrictiva del globo ocular en ausencia de lesión en el seno cavernoso o lesión compresiva en la órbita según se demuestra por el estudio de RM.

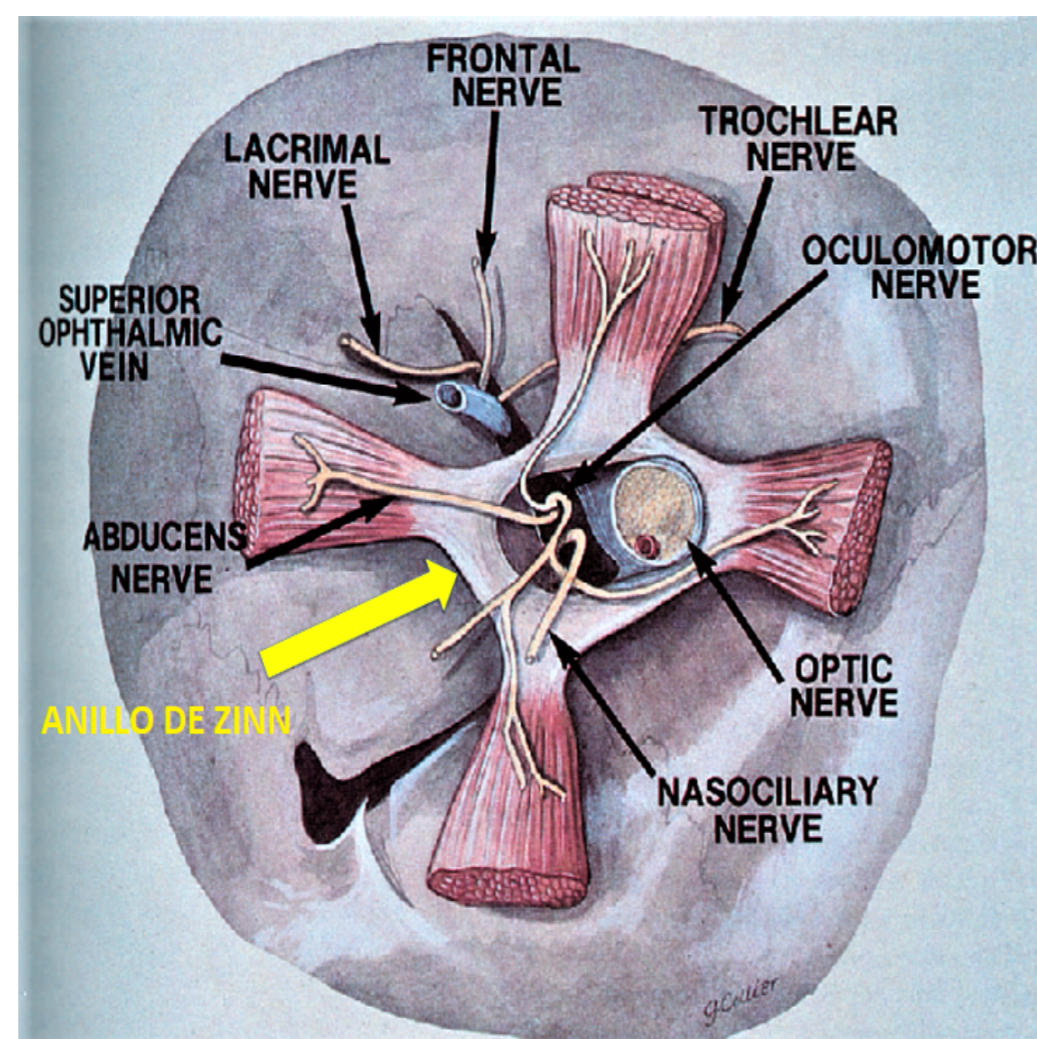


Figura 1. Inserciones musculares en el anillo de Zinn.

OBJETIVOS

- Describir un caso clínico de síndrome de Tolosa-Hunt y estudiar un mecanismo patogénico distinto al que se considera tradicionalmente.
- Identificar y analizar la información acerca de la epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento con la finalidad de mostrar el estado actual del síndrome de Tolosa-Hunt.
- Enumerar las distintas causas de oftalmoplejía dolorosa y reconocer las principales diferencias con el síndrome de Tolosa-Hunt.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica seleccionando los principales artículos científicos sobre el síndrome de Tolosa Hunt en las bases de datos bibliográficas de MEDLINE/PubMed, Web of Science, Cochrane Library y UpToDate.

CONCLUSIONES

1. La etiopatogenia del síndrome de Tolosa-Hunt es desconocida. Existe la posibilidad de que en algunos casos con oftalmoplejía restrictiva y exoftalmos sin que exista una masa orbitaria se produzca porque el tejido granulomatoso genera una entesitis a nivel del anillo de Zinn dejando inmovilizados a todos los músculos oculomotores.
2. Existe gran variedad de patologías que pueden afectar al ápex orbitario. Por ello, es importante el diagnóstico diferencial amplio de otras patologías que cursen con oftalmoplejía dolorosa y/o que asocien diplopía, afectación pupilar, cefalea.
3. El síndrome de Tolosa-Hunt es un diagnóstico de exclusión, por lo que ante un paciente con sospecha se debe tener en cuenta los criterios diagnósticos y realizar pruebas de laboratorio, de neuroimagen y seguimiento clínico.
4. En el tratamiento del síndrome de Tolosa-Hunt la rápida respuesta clínica y radiológica a corticoides sistémicos obliga a excluir otras causas en los que podrían estar contraindicados como en las causas infecciosas, siendo un apoyo fundamental en el diagnóstico.
5. Un diagnóstico temprano permite conseguir una rápida resolución de la enfermedad, la cual tratada a tiempo tiene buen pronóstico.

RESULTADOS

Varón de 43 años que presenta un dolor intenso opresivo retroocular y hemicraneal izquierdo acompañado de oftalmoplejía, exoftalmos y visión borrosa en el ojo izquierdo.

Para llegar al diagnóstico se realizaron múltiples pruebas de laboratorio y de neuroimagen. En la RM cerebral y de órbitas se observó una alteración de la señal captante de contraste en el ápex orbitario izquierdo de aspecto inflamatorio no expansivo (figura 2). Además se realizó un test de ducciones forzadas, observándose una limitación restrictiva de la motilidad ocular extrínseca sobre todo en la abducción del globo ocular izquierdo. Se decidió iniciar tratamiento corticoideo observándose rápida mejoría.

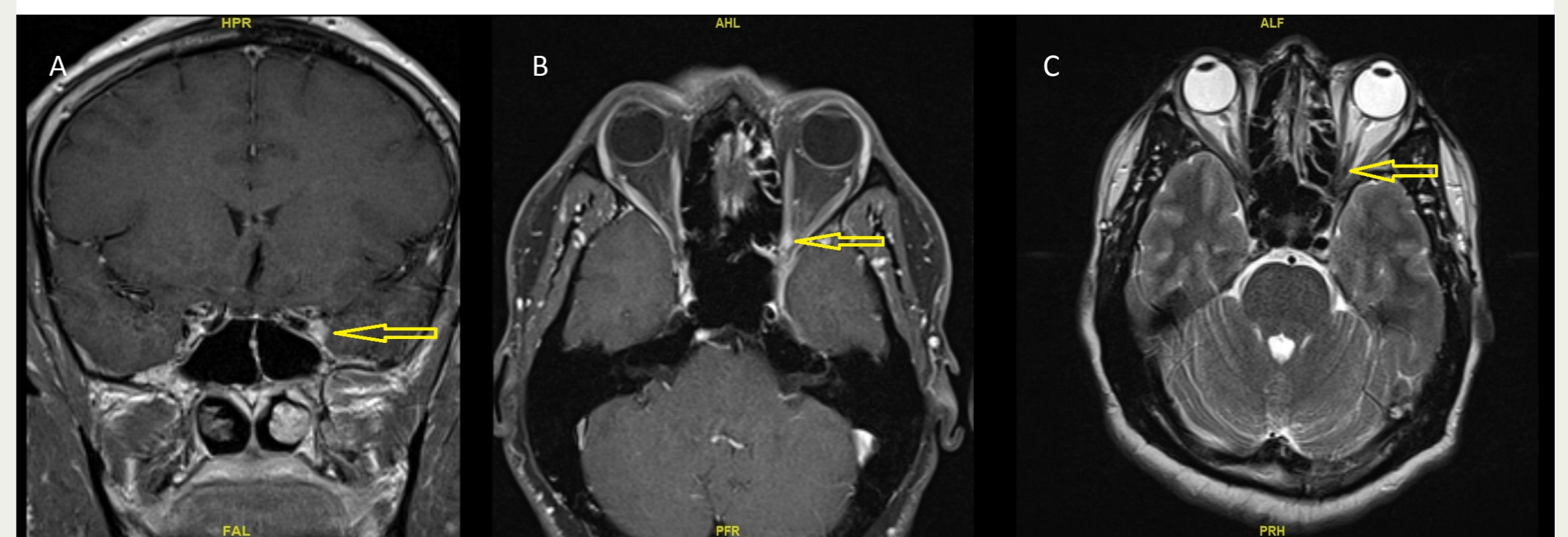


Figura 2. RM cerebral y de órbitas. Las imágenes en plano coronal (a) y axial (b) secuencia T1 con gadolinio muestran captación homogénea de contraste y la imagen en plano axial (c) secuencia T2 muestra tejido anormal hipointenso en el ápex orbitario y exoftalmos.

DISCUSIÓN

La patogenia del síndrome de Tolosa-Hunt de nuestro caso clínico es distinta a la tradicional. Se origina por una parálisis restrictiva de los nervios oculomotores debido a que el tejido granulomatoso provoca una entesitis a nivel del anillo de Zinn.

El diagnóstico es de exclusión y se basa en el cumplimiento de los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III), presentando una buena respuesta de la sintomatología a los corticoides.

