

Tolosa-huntsyndroom

B. Tomlow, D.M.H. Zuidgeest

Het tolosa-huntsyndroom (THS) is een zeldzaam syndroom met in de Verenigde Staten een incidentie van 1 op de miljoen per jaar.¹ THS is een specifieke idiopathische ontstekingsreactie die diffuus of gelokaliseerd aanwezig kan zijn in of achter de orbita gelijkend op een neoplasma.²⁻⁴ Deze specifieke ontstekingsreactie van onbekende (meestal benigne) origine heeft als typerend symptoom een zeer pijnlijke, meestal unilaterale, oftalmoplegie. Slechts 4-5% van de gevallen vertoont bilaterale symptomen.^{5,6}

Permanente neurologische afwijkingen kunnen optreden en de klachten kunnen frequent recidiveren, waarbij langdurige immunosuppressieve therapie nodig kan zijn. Bij een verdenking op THS moet men erg beducht zijn voor een maligne etiologie. Met MRI van het cerebrum zijn er bij 92% van de patiënten afwijkingen te vinden.^{6,7} Belangrijk hierbij is om zorgvuldig oogheelkundig en inwendig onderzoek uit te voeren ter uitsluiting van een onderliggende aandoening waarbij er gebruikgemaakt wordt van immunologische diagnostiek om onderscheid te maken tussen het THS, idiopathische intracraniale hypertensie of liquorhypertensiesyndroom en neoplasmata. Men kan een acute en een subacute vorm van THS onderscheiden die soms moeilijk te differentiëren zijn van ontstekingen door micro-organismen en van een chronische vorm. De behandeling is bij voorkeur conservatief (corticosteroiden), eventueel met radiotherapie waarbij, bij onvoldoende resultaat, chirurgisch ingrijpen noodzakelijk kan zijn.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:252-5)

Inleiding

Een zeer pijnlijke, meestal unilaterale, oftalmoplegie verwijst naar periorbitale of hemicraniale pijn met ipsilaterale oculomotore paresthesen met of zonder oculosympatische paralyse. De anatomische locaties waar de oculomotore zenuwen, de eerste divisie van de nervus trigeminus en de arteria carotis interna naast elkaar bestaan, zijn de sinus cavernosus en de fissura orbitale superior.⁴ Een pijnlijke oftalmoplegie kan voortvloeien uit een ruimte-innemend, vasculair, inflammatoir (wel of niet infectieus) proces. Het tolosa-huntsyndroom (THS) is een diagnose per exclusionem. De diagnostische work-up omvat een routinematig bloedonderzoek, ontstekingsmarkers, nuchter glucose, bezinking, lyme-serologie, antinucleaire antilichamen (ANA), anti-dubbelstrengs (ds)-DNA, antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (c-ANCA), MRI, MR-angiografie, en in sommige gevallen een biopsie.

THS werd voor het eerst beschreven in 1954 door Tolosa et al. Het is een specifieke idiopathische ontstekingsreactie die diffuus of gelokaliseerd aanwezig kan

zijn in of achter de orbita gelijkend op een neoplasma, waarbij volgens Bleeker et al. immunologische processen een zeer belangrijke rol spelen.^{2-4,8} Colnaghi et al. beschrijven met name de lokalisatie van de ontstekingsreactie. Indien deze inflammatoire granulomen of laesies in de sinus cavernosus, de fissura orbitale superior of de orbitale apex aanwezig zijn, past dit meer bij THS (zie *Figuur 1* en *2* op pagina 253) terwijl het bij een inflammatoire reactie in de orbita meer past bij een idiopathische intracraniale hypertensie (IIH).⁷ De THS-criteria werden voor het eerst beschreven door de International Headache Society (IHS) in 1988 met de laatste revisie in 2004 (zie *Tabel 1* op pagina 254).⁹

Ziektegeschiedenis

Patiënt A, een man van 34 jaar, werd in 2001 gezien wegens een enkele weken bestaand hangend ooglid rechts, waardoor er sprake was van een beperkt gezichtsveld. Hierop werd een blefaroplastiek (ooglidcorrectie) uitgevoerd. In 2005 presenteerde de

Auteurs: dhr. drs. B. Tomlow, afdeling Interne Geneeskunde, Maastricht Ziekenhuis, Rotterdam, thans werkzaam in het Medisch Centrum Alkmaar, dhr. drs. D.M.H. Zuidgeest, afdeling Neurologie, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan dhr. drs. B. Tomlow, ANIOS longziekten, Medisch Centrum Alkmaar, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar, e-mailadres: B.Tomlow@mca.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bell-parese, facialisparese, orbitale inflammatie, pijnlijke externe oftalmoplegie, sinus cavernosus, steroïden, tolosa-huntsyndroom.

Ontvangen 21 april 2010, geaccepteerd 27 september 2010.



Figuur 1. T2-gewogen MRI. Diffuus, infiltratief, sterk aankleurend gebied retro-orbitaal met uitbreiding richting de sinus cavernosus rechts.



Figuur 2. MRI na gadoliniumtoediening. Diffuus, infiltratief, sterk aankleurend gebied retro-orbitaal met uitbreiding richting de sinus cavernosus rechts.

patiënt zich met hevige hoofdpijn aan de rechterzijde met hierbij een passagère diplopie, niet nader omschreven. In 2006 werd de patiënt gezien met een verdenking op een facialisparesis links, mogelijk door een otitis media acuta links met spontaan herstel na enkele maanden, retrospectief mogelijk op basis van een bell-verlamming. In februari 2010 presenteerde de patiënt zich alhier met wederom een hevige hoofdpijn aan de rechterzijde, periorbitaal, met diplopie. Bij het lichamelijke onderzoek zagen wij een niet-zieke man met heftige hoofdpijn rechts periorbitaal en een evidente bewegingsbeperking van het rechteroog (naar boven kijken > naar beneden kijken) en een beperking van de abductie. De pupilreacties, fundoscopie en visus waren ongestoord. Het bovenooglid was licht gezwollen en er was sprake van een ptosis rechts. Het algemeen inwendig en neurologisch onderzoek vertoonde verder geen afwijkingen. Er werd uitgebreid onderzoek ingezet, waarbij op de CT-scan van de hersenen, voor en na contrasttoediening, een dominant veneus afvoersysteem rechts werd gezien, wat een anatomische normaalvariant is (zie *Figuur 3*). Er waren geen aanwijzingen voor sinustrombose en geen aanwijzingen voor aankleurende weke delen intraorbitaal rechts en rond de sinus cavernosus. Een aanvullende MRI-scan met gadolinium en MRI-angiografie waren eveneens normaal. Het laboratoriumonderzoek toonde een normaal c-reatieve proteïne (CRP)-gehalte van <1 mg/l (normaalwaarde <10

mg/l), een leukocytengetal van $5,8 \times 10^9/l$ (normaalwaarde $4-10 \times 10^9/l$) en een glucosegehalte van 9,8 mmol/l. Onderzoek naar lymeborreliose was reeds ingezet en negatief. Per exclusionem werd de diagnose THS gesteld.

Bij verdenking op THS moet behandeld worden met een hoge dosis steroiden waarbij de dosering moeilijk vast te stellen is en verschillend beschreven wordt (ongeveer 1 mg/kg/dag). Deze wordt vervol-



Figuur 3. Na contrasttoediening toont de CT-angio een dominant veneus afvoersysteem rechts, wat een anatomische normaalvariant is.

Tabel 1. Symptomen van het tolosa-huntsyndroom (THS).¹⁰

Diplopie	door craniale mono- of polyneuropatie ⁵ met betrokkenheid van: - de nervus oculomotorius (III) (85%), - de nervus abducens (VI) (70%), - het oftalmische deel van de nervus trigeminus (V) (30%) en trochlearis (IV) (29%)
Homersyndroom	betrokkenheid van de periarteriële sympathetische vezels veroorzaakt het homersyndroom klasse 3 (20%) ^{6,10}
Oedeem van het nervus-opticusgebied	betrokkenheid van de orbitale apex ¹
Visusverlies	zeer zelden, maar kan onverwacht optreden en permanent zijn door glaucoom, uveïtis, ablatio retinae en opticusatrofie

NB. bij sommige patiënten met een verder typisch THS wordt bijkomende uitval beschreven van hersenzenuwen die niet door de sinus cavernosus verlopen, met name de nervus facialis (VII), soms gelijkend op een bell-parese (facialisparese).^{12,13}

gens langzaam afgebouwd over 3-4 maanden.^{14,15} Bij deze patiënt werd direct gestart met prednison 1 dd 80 mg. Voor de diagnose THS staat beschreven dat de klachten binnen 72 uur sterk moeten verbeteren. Bij de patiënt nam de pijn drastisch af in 24 uur.⁷ Dit werd gevolgd door herstel van de ptosis en diplopie binnen enkele dagen, waarna de prednison stapsgewijs werd verlaagd in 8 weken tot 1 dd 20 mg. Poliklinische follow-up vindt nog plaats, waarbij de MRI een belangrijke rol kan spelen.⁷ Het laboratoriumonderzoek werd intussen uitgebreid met de bepaling van de bezinking, angiotensineconverterend enzym (ACE), reumatoïdeartritisfactor, schildklierfunctie, ANA en ANCA, waarbij geen afwijkingen werden gevonden.

Histopathologie

Histopathologisch ziet men bij THS een non-specifieke ontsteking van het septum en de wand van de sinus cavernosus met een lymfocytair en plasmacelinfiltratie, giant-cell-granulomen en proliferatie van fibroblasten.⁴ Deze ontsteking veroorzaakt een disfunctie van de structuren in de sinus cavernosus, waaronder enkele hersenzenuwen, zoals de derde, vierde en zesde hersenzenuw. Tevens kan er een gedeeltelijke uitval zijn van de eerste tak van de vijfde hersenzenuw.

Symptomen

In 1988 heeft de IHS de volgende criteria opgesteld voor THS:

- 1) episode(n) van unilaterale orbitale pijn met een gemiddelde duur van 8 weken indien onbehandeld;
- 2) associatie met uitval van de derde, vierde en/of zesde hersenzenuw (zie *Tabel 1*), wat gelijktijdig of binnen 2 weken na de pijn optreedt;
- 3) verlichting van de pijn binnen 72 uur na start van de behandeling met corticosteroiden;
- 4) andere oorzakelijke laesies zijn uitgesloten middels beeldvorming.

Patiënten kunnen zich presenteren op alle leeftijden, en mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan.⁹ Hierbij moet men bedacht zijn op het feit dat elk van deze klachten een prodroom kan zijn voor THS.

Differentiaaldiagnose

Bij de meeste patiënten (>75%) die zich presenteren met pijnlijke oftalmoplegie zal THS niet aanwezig zijn en moet een aantal diagnoses uitgesloten worden, waaronder een ruimte-innemend proces zoals een primaire intracraniale tumor, lymfoom, metastasen van een primaire tumor danwel een aneurysma, carotis-caverneuze fistel, carotis-dissectie, sinustrombose, infectie, vasculitis en sarcoïdose.^{11,16} Hierbij kan een liquorpunctie een rol spelen, aangezien dit een goede differentiatie oplevert tussen een infectieuze oorzaak, maligniteit en andere ziekten die zich conform THS gedragen. Bij THS zal eventueel slechts een geringe (lymfatische) pleiocytose in de liquor te vinden zijn. Indien afwijkingen en klachten persisteren, moet men op zoek naar andere oorzaken.¹⁷

In de literatuur wordt tevens een relatie gesugge-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het tolosa-huntsyndroom (THS) is een diagnose per exclusionem.
2. THS is een aspecifieke ontstekingsreactie met onbekende oorzaak en vaak onvoorspelbaar beloop.
3. Bij recidiverende hersenzenuwuitval (met name bij betrokkenheid van verschillende hersenzenuwen) moet THS als diagnose overwogen worden.

reerd tussen THS en idiopathische hersenzenuwuitval. Dit is met name gebaseerd op de klinische observatie dat geïsoleerde hersenzenuwuitval jaren aan THS vooraf kan gaan en het feit dat bij THS uitval kan optreden van hersenzenuwen die niet de sinus cavernosus passeren (zoals de nervus facialis). Door Miwa et al. zijn ook diverse patiënten met THS beschreven bij wie geïsoleerde of multiple hersenzenuwuitval optrad, zonder pijn, jaren voor of na THS.¹³ Om de diagnose aan te tonen dan wel te verwerpen, is deze patiënt uitvoerig onderzocht, zowel biochemisch als radiologisch, waarbij de diagnose THS gesteld werd.

Conclusie

THS is een aspecifieke ontstekingsreactie met onbekende oorzaak en een vaak onvoorspelbaar beloop. De diagnose wordt meestal per exclusionem gesteld. Het syndroom moet worden onderscheiden van onderliggend lijden: een ontstekingsproces anderszins, een metastase van een primaire tumor met of zonder doorgroei in de orbita en/of in het retro-orbitale gebied. Hierbij moet men rekening houden met de diagnostiek, eventueel de histologie en de reactie op conservatieve therapie. Prednison kan, vooral bij een acuut stadium tot snelle verbetering leiden, zoals bij onze patiënt. Hoewel zo'n verbeterd beeld steun geeft aan de diagnose THS, moet men bedenken dat behandeling met hoge doses corticosteroiden, ook bij een andere oorzaak tijdelijke verbetering kan geven door vermindering van oedeem en stuwning.

Referenties

1. Iaconetta G, Stella L, Esposito M, Cappabianca P. Tolosa Hunt syndrome extending in the cerebello-pontine angle. *Cephalalgia* 2005;25:746.
2. Eggers H, Jakobiak FA, Jones IS. Tumors of the optic nerve. *Doc Ophthalmol* 1976;41:43-128.

3. Henderson JW. *Orbital tumors*. New York; Thieme-Stratton: 1980. p. 512-45.
4. Hunt, WE, Meagher, JN, Lefever, HE, Zeman, W. Painful ophthalmoplegia. Its relation to indolent inflammation of the cavernous sinus. *Neurology* 1961;11:56.
5. Tessitore, E, Tessitore, A. Tolosa-Hunt syndrome preceded by facial palsy. *Headache* 2000;40:393.
6. Cakirer, S. MRI findings in Tolosa-Hunt syndrome before and after systemic corticosteroid therapy. *Eur J Radiol* 2003;45:83.
7. 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;28:577-84.
8. Bleeker GM, Feltkamp-Vroom Th, Van Heerde P. Immunological aspects of orbital diseases. *Neuro-ophthalmology* 1980;18:262-81.
9. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (Suppl 7):1-96.
10. De Arcaya AA, Cerezal L, Canga A, Polo JM, Berciano J, Pascual J. Neuroimaging diagnosis of Tolosa-Hunt syndrome: MRI contribution. *Headache* 1999;39:321.
11. Kline, LB, Hoyt, WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:577.
12. Barontini F, Mauri S, Marrapodi E. Tolosa-Hunt syndrome versus recurrent cranial neuropathy. Report of two cases with a prolonged follow-up. *J Neurol* 1987;234:112-5.
13. Miwa H, Koshimura I, Mizuno Y. Recurrent cranial neuropathy as a clinical presentation of idiopathic inflammation of the dura mater: a possible relationship to Tolosa-Hunt syndrome and cranial pachymeningitis. *J Neurol Sci* 1998;154:101-5.
14. Gladstone JP. An approach to the patient with painful ophthalmoplegia, with a focus on Tolosa-Hunt syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:317-25.
15. Mauriello JA, Flanagan JC. Management of orbital inflammatory disease. A protocol. *Surv Ophthalmol* 1984;29:104-16.
16. Cakirer, S. MRI findings in the patients with the presumptive clinical diagnosis of Tolosa-Hunt syndrome. *Eur Radiol* 2003;13:17.
17. Shahrizaila N, Ramli N, Tin Tan C. Tolosa-Hunt syndrome following recur-