

## Síndrome de Horner: presentación oftalmológica inusual de linfoma de Hodgkin

### *Horner's Syndrome: an unusual ophthalmological presentation of Hodgkin lymphoma*

doi.org/10.23938/ASSN.0117

C. Abascal Azanza, R. Abárzuza Cortaire, P. Plaza Ramos

#### RESUMEN

El Síndrome de Horner (SH) es un síndrome neurológico que se caracteriza por la triada miosis pupilar incompleta, ptosis palpebral y anhidrosis facial debido a la lesión de la vía oculosimpática, compuesta por tres neuronas, desde el hipotálamo hasta el ojo. Identificar su causa representa un reto diagnóstico ya que, a pesar de su aparente levedad clínica, el SH puede ser la primera o única manifestación de un trastorno grave o incluso potencialmente mortal. Presentamos el caso de un paciente varón de 19 años con una historia de molestias oculares inespecíficas de dos meses de evolución. Acudió a la consulta de urgencias de Oftalmología en la que fue diagnosticado de un SH como primera manifestación clínica de linfoma de Hodgkin.

**Palabras clave.** Síndrome de Horner. Linfoma de Hodgkin. Vía oculosimpática.

#### ABSTRACT

Horner's Syndrome (HS) is a neurological syndrome characterised by the triad incomplete pupillary miosis, palpebral ptosis and facial anhidrosis, due to a lesion of the oculosympathetic pathway, formed of three neurons from the hypothalamus to the eye. Identifying its cause is a diagnostic challenge since in spite of its apparent lack of clinical importance, HS can be the first or only manifestation of a serious, or even potentially mortal disorder. We present the case of a 19-year-old male patient with a history of nonspecific ocular pains of two months evolution. He attended the emergency ophthalmological clinic where he was diagnosed with an HS as the first clinical manifestation of Hodgkin lymphoma.

**Keywords.** Horner's syndrome. Hodgkin lymphoma. Oculosympathetic pathway.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2017; 40 (3): 461-466*

Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. España.

Recepción: 09/04/2017  
Aceptación provisional: 28/07/2017  
Aceptación definitiva: 23/10/2017

#### Correspondencia:

Cristina Abascal Azanza  
Complejo Hospitalario de Navarra  
C/ Irunlarrea nº3  
31008 Pamplona  
E-mail: cabascales@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Horner (SH) es una forma excepcional de presentación del linfoma de Hodgkin (LH), del que tan solo se han descrito ocho casos en pacientes adultos<sup>1</sup>. Los hallazgos asociados al SH son consecuencia de la pérdida de inervación simpática de la cara y del ojo ipsilateral por según la afectación de la vía oculosimpática.

La vía oculosimpática es un circuito que comprende tres neuronas. La primera va del diéncéfalo a la médula espinal, la segunda o preganglionar termina en el ganglio cervical, y la tercera se divide en dos ramas que inervan el ojo y el rostro de forma separada. Sus axones ascienden por la adventicia de la carótida interna, penetran a través del seno cavernoso y, junto a la rama nasociliar del nervio trigémino, inervan el músculo de Muller de los párpados, la glándula lagrimal, el músculo dilatador del iris, las glándulas sudoríparas faciales y los pequeños vasos sanguíneos de la piel<sup>2</sup>. Las fibras responsables de la sudoración suelen ascender por separado a lo largo de las arterias carótida externa y maxilar interna hacia la cara.

La interrupción de la vía oculosimpática en cualquier punto de su recorrido puede provocar miosis en el 98% de los casos, ptosis palpebral incompleta hasta en un 88% de los casos y anhidrosis en un 4% si la lesión de la vía simpática se encuentra por debajo del ganglio cervical superior<sup>3</sup>. Otros signos y síntomas más infrecuentes son anisocoria e hiperemia conjuntival<sup>4</sup>. La valoración de pacientes con SH en el servicio de Urgencias a menudo se ve limitado por el tiempo y los recursos. Por ello, es crítico que el médico de urgencias evalúe el potencial de malignidad, infección grave o lesión intracerebral en un paciente con este cuadro neurooftalmológico<sup>5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 19 años con historia de molestias oculares inespecíficas (sin especificación de la uni o bilateralidad), de dos meses

de evolución, orientado inicialmente como conjuntivitis de tipo alérgico tratado con diferentes pomadas y colirios sin buen resultado evolutivo, fue derivado por su médico de Atención Primaria a la consulta de Urgencias de Oftalmología.

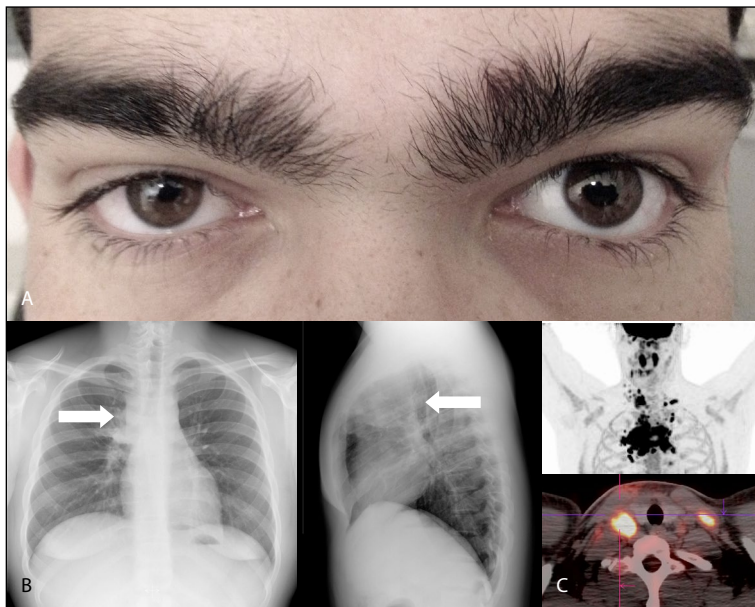
En la valoración oftalmológica inicial el paciente refería, en el ojo derecho, sensación de ojo rojo y párpado superior ipsilateral caído e inflamado de dos meses de evolución. En la primera exploración se evidenció una discreta hiperemia conjuntival, falso enoftalmos, ptosis palpebral superior incompleta y miosis pupilar (Fig. 1A). El estudio del reflejo fotomotor en condiciones de oscuridad con foco de luz indirecta ratificó la presencia de una anisocoria, más marcada durante los primeros segundos de la exploración. El resto de la exploración de biomicroscopía y fondo de ojo fue normal, con una agudeza visual de la unidad en ambos ojos. La exploración del ojo izquierdo fue normal. Durante la anamnesis dirigida, el paciente relató que en los meses previos había sufrido episodios de sudoración profusa durante la noche, sin pérdida de peso, fiebre u otros síntomas acompañantes. La exploración neurológica, a excepción de la ocular, se encontraba dentro de límites normales.

En la radiografía de tórax se observó ensanchamiento mediastínico derecho e infiltrado parenquimatoso en el lóbulo superior derecho (LSD) (Fig. 1B), mientras que en la analítica de sangre destacaba la leucocitosis ( $15.9 \times 10^9/L$ ) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada (25 mm/h).

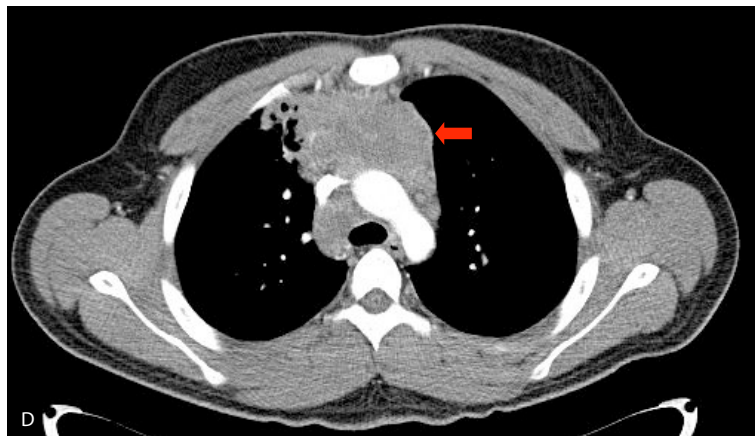
Posteriores estudios de imagen con tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET) sirvieron para identificar una masa en mediastino anterior, lesiones cavitadas en el lóbulo superior derecho (LSD) pulmonar y un conglomerado adenopático ipsilateral cervical (Fig. 1C y 2). Se realizó una biopsia de la masa mediastínica supraclavicular cuyo diagnóstico anatomopatológico fue LH tipo esclerosis nodular estadio IV. El paciente se trató con quimioterapia R-ESHAP (rituximab, etopósido, sol-Medrol-metilprednisolona y altas [high] dosis de ara-C [citarabina] y platino [cisplatino]) y actualmente se encuentra en remisión del LH. El SH se resolvió adecuadamente.

## DISCUSIÓN

El SH es una forma excepcional de presentación del LH<sup>1</sup> Para su evaluación es esencial comprender la anatomía de la vía oculosimpática<sup>5</sup>, identificando en qué



**Figura 1A.** Imagen del paciente durante la primera valoración en Urgencias de Oftalmología; se observa leve ptosis palpebral superior derecha con miosis y falso enoftalmos ipsilateral. **B.** Radiografía de tórax (PA y L) donde se observa un ensanchamiento mediastínico derecho (flecha blanca). **C.** PET cervical que muestra infiltración ganglionar tumoral en regiones supraclaviculares, con mayor extensión en la derecha, extendiéndose a la región laterocervical derecha.



**Figura 2.** TC de tórax que muestra masa mediastínica de aspecto polilobulado (flecha roja), que ocupa los espacios paratraqueales, subcarinales e hiliar derecho y pretraqueal, con mayor afectación del mediastino anterior, con un tamaño aproximado en esta localización de 9 x 5,6 cm (transversal, craneocaudal), que contacta con pericardio inferiormente y que rodea los grandes vasos, arteria pulmonar, cava, y tronco venoso supraaórtico en la zona superior.

neurona está localizada la afectación. Puesto que nuestro paciente mostró miosis y ptosis pero no anhidrosis facial ni *flushing*, parece que la lesión específicamente afectó a la tercera neurona, a lo largo de su recorrido junto a la arteria carótida interna. Aunque es bien sabido que las linfadenopatías cervicales de cualquier etiología pueden producir un SH<sup>6</sup>, este caso ilustra una rara presentación de LH que podría ser el primer caso bien documentado de lesión de la tercera neurona de la vía oculosimpática causada por este tipo de patología.

La tríada clásica de ptosis, miosis y anhidrosis rara vez está presente, y los hallazgos a menudo son sutiles. Maloney y col<sup>3</sup> revisaron 450 casos de SH y describieron la frecuencia con la que se presentaron los principales signos.

La hiperemia conjuntival, si está presente, se encuentra solamente como un signo transitorio y es debida a la pérdida aguda del control vasomotor del lado afecto. Puede aparecer acompañada de epífora y secreción nasal y ser confundida en un primer momento con una conjuntivitis alérgica, tal y como se describe en la historia clínica de nuestro paciente<sup>4</sup>.

El diagnóstico diferencial del SH es muy diverso. Los tumores son una de las causas conocidas más frecuentes, representando aproximadamente el 13% de todos los casos. Sin embargo, hay muchas causas no malignas del SH en adultos y niños<sup>3</sup>.

La patología subyacente del SH es aparente en más del 80% de los pacientes en el momento de la primera consulta neurooftalmológica, basada en la historia clínica o localización de la lesión<sup>7</sup>. Así, a pesar de la complejidad del trayecto de las tres neuronas de la vía oculosimpática a través de múltiples estructuras anatómicas, durante el examen clínico se puede llegar a localizar el SH en un segmento de la vía (Tabla 1).

Para diagnosticar y localizar el SH se puede emplear cocaína (inhibe la recaptación de noradrenalina) que produce dilatación en el ojo normal pero no en el ojo afecto por falta de noradrenalina en las terminaciones nerviosas. La apraclonidina (agonista alfa-2 disponible comercialmente -Iopimax- como hipotensor ocular) dilata la

pupila solo en los ojos afectados de SH, dando lugar a una "inversión" de la anisocoria que proporciona una confirmación diagnóstica bastante fiable. Esto es consecuencia de su acción sobre los receptores alfa-1, mayor en los ojos afectados por la denervación sufrida<sup>8,9</sup>. La hidroxianfetamina (potencia la liberación de noradrenalina en las terminaciones postganglionares) delimita la localización de la lesión, ya que si es preganglionar produce dilatación en ambos ojos, pero no en el ojo afecto si es postganglionar<sup>10</sup>.

Sin embargo, a los falsos positivos y negativos descritos con estos agentes farmacológicos se suma el hecho de que raramente se encuentran disponibles durante la evaluación aguda del paciente o en los departamentos de oftalmología general. Además, se requiere esperar una semana entre el uso de cocaína o apraclonidina para el diagnóstico e hidroxianfetamina para la localización, dejando al clínico con la decisión de qué pruebas complementarias solicitar y con qué urgencia<sup>11</sup>.

Actualmente se dispone de avanzadas modalidades de imagen fácilmente accesibles y que se pueden emplear en la mayoría de los entornos clínicos, asumiendo que no exista contraindicación, en patologías que impliquen una morbilidad y mortalidad sustanciales. Por ello, a la hora de elegir una modalidad se deberá tener en cuenta su sensibilidad, especificidad, disponibilidad y dosis asociada de radiación ionizante<sup>12</sup> para que el protocolo de diagnóstico radiológico sea seguro y práctico.

Sin embargo, no existe un consenso firme sobre las directrices a tener en cuenta en la obtención de imágenes para diagnosticar la causa subyacente del SH, por lo que Chen y col<sup>12</sup> proponen un enfoque normalizado de realización de pruebas de neuroimagen, independientemente del factor causal, en ausencia de signos localizadores (ptosis ipsilateral con o sin "ptosis invertida", miosis, y anisocoria mayor en la oscuridad con o sin retardo de dilatación) o en pacientes con pruebas farmacológicas tóxicas confusas. En estos casos, se propone realizar un único estudio de neuroimagen de toda la vía oculosimpática con RM craneal extendiéndose hasta nivel de T2,

**Tabla 1.** Vía anatómica, proceso patológico y características de localización clínica en el síndrome de Horner<sup>6</sup>

Neurona	Localización	Patología	Signo clínico asociado
Primera (central)	Hipotálamo posterior	Tumor pituitario	Vértigo
	Tronco encefálico	ACV/Sd. Wallenberg Hemorragia pontina Desmielinización	Sensibilidad facial alterada Parálisis contralateral del IV PC Trastorno de motilidad cruzada/signos sensitivos
	Espina dorsal	Arnold-Chiari	Signos radiculares
	Sustancia gris intermediolateral C8-T2	Espondilosis cervical Siringomielia Trauma cervical	
Segunda (pre-ganglionar)	Raíces nerviosas ventrales C8-T2	Costilla cervical Lesión del plexo braquial	Dolor/debilidad del cuello/ brazo
	Apex pulmonar	Tumores: – Tumor de Pancoast – Mesotelioma	Enfermedad pulmonar
	Mediastino	Procedimiento cardiotorácico Aneurisma/disección de aorta	Parálisis de cuerdas vocales
	Cadena simpática cervical	Aneurisma de subclavia Tumor tiroideo Sección posterior de cuello	Anhidrosis de cara y cuello
Tercera (post-ganglionar)	Ganglio cervical superior C2-C3	Ectasia venosa yugular	
	Arteria carótida	Carótida: – disección – aneurisma – arteritis	Dolor facial ACV Isquemia ocular
	Seno cavernoso	Tumor de la base del cráneo Masa inflamatoria	Parálisis del IV PC
	Órbita	Virus Herpes Zoster	

ACV: accidente cerebrovascular; Sd.: síndrome; IV PC: IV par craneal

con una angiorresonancia concomitante del cuello. Si la presentación es aguda o si la RM está contraindicada, los pacientes se someten a TC y angiotomografía de cerebro y cuello. Si la TC y la angiotomografía resultasen negativas para un diagnóstico etiológico, se ordena el protocolo habitual de RM, angiorresonancia integral (de cabeza hasta T2) con y sin contraste (a menos que haya una contraindicación). La razón que motiva este protocolo en concreto es que una RM completa de la cabeza hasta la región T2 tendrá mayor sensibilidad y especificidad para la patología que la imagen multimodal y que la TC sola.

En el caso de nuestro paciente, atendido en la consulta de urgencias de Oftalmología, se optó en primer lugar por una TC y angiotomografía de cerebro y cuello.

Lo cual coincide con lo sugerido por Chen y col<sup>12</sup> para casos de presentación aguda. Posteriormente, se completó el estudio con RM y PET.

El sistema neurooftalmológico y su exploración no deben entenderse como una entidad aislada del examen físico general y los exámenes neurológicos. Los hallazgos deben considerarse en el contexto de la historia del paciente junto a otros signos y síntomas. Entender la anatomía y la fisiología del ojo, la órbita y las conexiones centrales es clave para comprender las urgencias neurooftalmológicas. Por ello, el médico de urgencias debe conocer los aspectos básicos del examen e interpretación de los hallazgos, cuándo obtener estudios de diagnóstico o imagen adicionales, y cuándo consultar o referir.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SIMON SR, DORIGHI JA, BRANDA RF, ERSHLER WB. Horner's syndrome: an unusual presentation of Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 390-391.
2. KEANE JR. Oculosympathetic paresis. Analysis of 100 hospitalized patients. *Arch Neurol* 1979; 36: 13-15.
3. MALONEY WF, YOUNGE BR, MOYER NJ. Evaluation of the causes and accuracy of pharmacologic localization in Horner's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 394-402.
4. SMITH PG, DYCHES TJ, BURDE RM. Topographic analysis of Horner's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94: 451-457.
5. HARPE KG, ROTH RN. Horner's syndrome in the emergency department. *J Emerg Med* 1990; 8: 629-634.
6. PATEL S, ILSEN PF. Acquired Horner's syndrome: clinical review. *Optometry* 2003; 74: 245-256.
7. ALMOG Y, GEPSTEIN R, KESLER A. Diagnostic value of imaging in Horner syndrome in adults. *J Neuroophthalmol* 2010; 30: 7-11.
8. KARDON R. Are we ready to replace cocaine with apraclonidine in the pharmacologic diagnosis of Horner syndrome? *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 69-70.
9. MORALES J, BROWN SM, ABDUL-RAHIM AS, CROSSON CE. Ocular effects of apraclonidine in Horner syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 951-954.
10. FREEDMAN KA, BROWN SM. Topical apraclonidine in the diagnosis of suspected Horner syndrome. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 83-85.
11. DAVAGNANAM I, FRASER CL, MISZKIEL K, DANIEL CS, PLANT GT. Adult Horner's syndrome: a combined clinical, pharmacological, and imaging algorithm. *Eye (Lond)* 2013; 27: 291-298.
12. CHEN Y, MORGAN ML, BARROS PALAU AE, YALAMAN-CHILI S, LEE AG. Evaluation and neuroimaging of the Horner syndrome. *CJO* 2015; 50: 107-111.