

TOLOSA-HUNTOV SINDROM: PRIKAZ BOLESNIKA

TOLOSA-HUNT SYNDROME: A CASE REPORT

MARIJAN KOVAČIĆ, IVAN KOVAČIĆ, ANA KRVAVICA, IVICA NEKIĆ, MLADEN HARAPIN*

Deskriptori: Tolosa-Huntov sindrom – dijagnoza, komplikacije, liječenje; Kavernozi sinus – patologija; Oftalmoplegija – etiologija

Sažetak. Tolosa-Huntov sindrom nespecifična je granulomatozna upala kavernoznog sinusa, gornje orbitalne fisure i orbitalnog vrha. Uključuje epizode jednostrane orbitalne boli koja može trajati nekoliko tjedana, lezije 3, 4. ili 6, a rijetko 2, 5, 7 i 8. kranijalnog živca. Karakteriziran je remisijama i egzacerbacijama te može izazvati trajne neurološke ispade zahvaćenih živaca. Prikazan je tijek bolesti kod bolesnika čiji je inicijalni simptom bio postupni gubitak vida desnog oka te potom neuralgične boli u području desne orbite i lica. Dijagnoza je potvrđena biopsijom te je provedena kortikosteroidna terapija. Egzacerbacija bolesti zahtijevala je ponovni kirurški zahvat, eksciziju fibroznog tkiva kavernoznog sinusa, kao i produženu kortikosteroidnu terapiju.

Descriptors: Tolosa-Hunt syndrome – diagnosis, complications, therapy; Cavernous sinus – pathology; Ophthalmoplegia – etiology

Summary. Tolosa-Hunt syndrome is a nonspecific granulomatous inflammation of the cavernous sinus, superior orbital fissure and apex of the orbit. It involves episodes of unilateral orbital pain which may last several weeks, lesions of cranial nerve III, IV or VI, and rarely II, V, VII and VIII. It is characterized by remissions and exacerbations, and can cause permanent neurological disorder of the affected nerves. We present the course of the disease in a patient whose initial symptom was gradual visual loss in the right eye, followed by neuralgic pain in the right orbit and face. The diagnosis was confirmed by biopsy and corticosteroid therapy was administered. Exacerbation of the disease required repeated surgery, excision of the fibrous tissue of the cavernous sinus, as well as prolonged corticosteroid therapy.

Liječ Vjesn 2010;132:147–150

Tolosa-Huntov sindrom podrazumijeva stanje nastalo idiopatskim nakupljanjem granulomatoznog upalnog tkiva u području kavernoznog sinusa, gornje orbitalne fisure, orbitalnog apeksa, a manifestira se periorbitalnom boli i oftalmoplegijom.¹⁻⁴ Dijagnostički kriterij za Tolosa-Huntov sindrom iz 2004. po IHS-u podrazumijeva epizode unilateralne orbitalne boli koje traju tjednima ako se ne liječe, udružene s lezijom jednog ili više kranijalnih živaca (trećeg, četvrtog, šestog) te prikazani granulom na MRI zahvaćene orbite i/ili potvrđen biopsijom. Znakovi lezije kranijalnih živaca podudaraju se s napadajima boli unutar perioda od dva tjedna, a njihova se regresija postiže primjenom kortikosteroidne terapije nakon 72 h. Konačno postavljanje dijagnoze THS-a po navodu IHS-a zahtijeva i isključivanje drugih uzročnika bolne oftalmoplegije.⁵ Sličnu kliničku sliku mogu izazivati i drugi upalni i infektivni, vaskularni ili neoplastični procesi te trauma orbite (tablica 1). Primjenom laboratorijskih analiza krvnih uzoraka i cerebrospinalne tekućine mogu se isključiti upalni i infektivni uzroci, a vaskularni, neoplastični procesi i trauma primjenom MRI i/ili CT-a orbite s kontrastom. Patohistološkom analizom biopsijskog materijala moguće je s velikom sigurnošću potvrditi dijagnozu ovog sindroma.^{3,6} Brza regresija simptoma, ponajprije boli na kortikosteroidnu terapiju dodatna je karakteristika sindroma, ali s obzirom na mogućnost povratka simptoma i perzistiranja neuroloških ispada zahvaćenih živaca kod oboljelih potrebno je ipak produženo praćenje bolesnika do dvije godine od postavljanja definitivne dijagnoze. Razlog dugog monitoringa je izbjegavanje previda maligne bolesti ove regije.^{1,7}

Izraženost simptoma uvjetovana je veličinom granuloma i inicijalnim mjestom njegova formiranja. Kod zahvaćanja oftalmične i maksilarne grane trigeminalnog živca u području kavernoznog sinusa dominira bol periorbitalne regije i gornje etaže lica uz ispad senzibiliteta kože, dok zahvaćanje perikarotidnih simpatičkih vlakana, kao i lezija 3. kranijalnog živca dovode do okulospastičke i parasimpatičke disfunkcije zahvaćene strane. Proces u samom apeksu orbite uvijek dovodi do većeg ili manjeg ispada vida, a njegovo širenje prema naprijed zahvaća gornju orbitalnu fisuru s ispadom pripadajućih kranijalnih živaca uzrokujući djelomičnu ili potpunu oftalmoplegiju popraćenu egzoftalmusom.³

Prikaz bolesnika

Bolesnik u dobi od 65 godina primljen je na Odjel za bolesti uha, grla i nosa zbog prisutnosti neuralgične boli u području desnog oka i jagodične regije, sa širenjem u desnu sljepoočnu regiju. Navodi pojavu kontinuirane progresivne boli unatrag 3 tj. popraćenu blagom nosnom opstrukcijom. Povišenu temperaturu i loše opće stanje negira. Primjenom peroralnih i parenteralnih analgetika nije postignuto poboljšanje.

* Odjel za bolesti uha, grla i nosa, Opća bolnica Zadar (prim. Marijan Kovačić, dr. med.; Ivica Nekić, dr. med.), Odjel kirurgije, Opća bolnica Zadar (Ivan Kovačić dr. med.), Odjel patologije, Opća bolnica Zadar (dr. sc. Ana Krvavica, dr. med.), Odjel radiologije, Opća bolnica Zadar (Mladen Harapin dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Kovačić, Obala kneza Branimira 2E, 23 000 Zadar

Primljeno 20. studenoga 2008., prihvaćeno 3. ožujka 2010.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza sindroma orbite i kavernoznog sinusa izvedena iz tablice Yeh S, Foroozan R.³Table 1. Differential diagnosis of orbital and cavernous sinus syndrome, derived from the table by Yeh S, Foroozan R.³**Inflamatorna / Inflammatory**

- sarkoidoza / sarcoidosis
- sistemni lupus eritematosus / systemic lupus erythematosus
- Churg-Straussov sindrom / Churg-Strauss syndrome
- Wegenerova granulomatoza / Wegener granulomatosis
- Tolosa-Huntov sindrom / Tolosa-Hunt syndrome
- gigantocelularni artritis / Giant cell arteritis
- orbitalni pseudotumor / orbital pseudotumor
- tiroidna orbitopatija / thyroid orbitopathy

Infektivne bolesti / Infectious diseases

- gljivične infekcije / fungal infections
- bakterijske infekcije / bacterial infections
- upale uzrokovane spirohetama (*Treponema pallidum*) / spirochetal inflammations (*Treponema pallidum*)
- virusne upale (*Herpes zoster*) / viral inflammations (*Herpes zoster*)

Neoplazma / Neoplasm

- tumori glave i vrata / head and neck tumors
- neuralni tumori / neural tumors
- metastaze: pluća, dojka, bubreg, melanom / metastases: lung, breast, kidney, melanoma
- hematološke maligne bolesti: Burkittov limfom, ne-Hodgkinov limfom, leukemija / hematologic malignant diseases: Burkitt lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, leukemia
- perineuralna invazija malignih kožnih bolesti / perineural invasion of malignant skin diseases

Iatrogene ozljede / Iatrogenic injuries

- posljedica sinusozalne kirurgije, orbite i kostiju lica / consequence of sinonasal surgery, orbits and facial bones

Trauma / Trauma

- penetrantne i nepenetrantne ozljede glave / penetrating and nonpenetrating head injuries
- fraktura orbitalnog konusa / orbital cone fracture
- zaboravljeno strano tijelo / retained foreign body

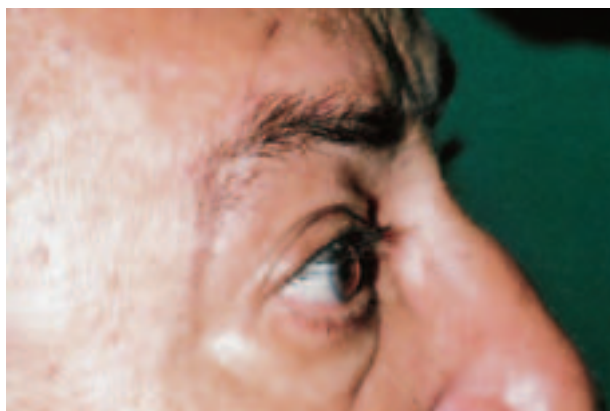
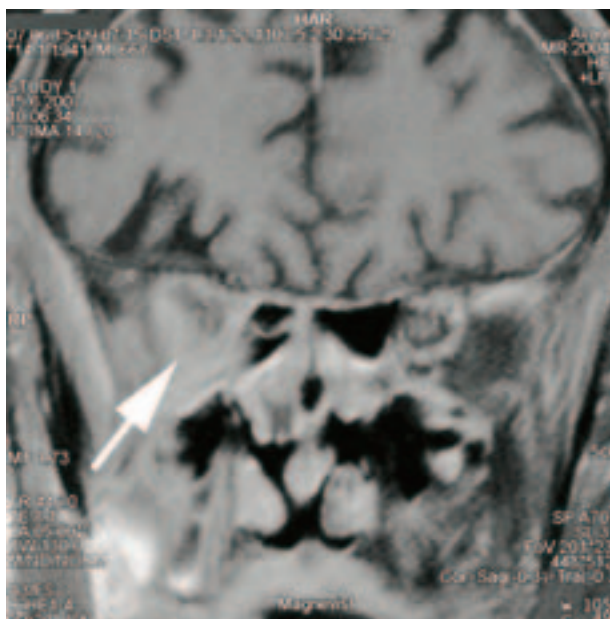
Vaskularne bolesti / Vascular diseases

- aneurizma arterije karotis interne / aneurysm of internal carotid artery
- fistula / fistula
- tromboza kavernoznog sinusa / cavernous sinus thrombosis

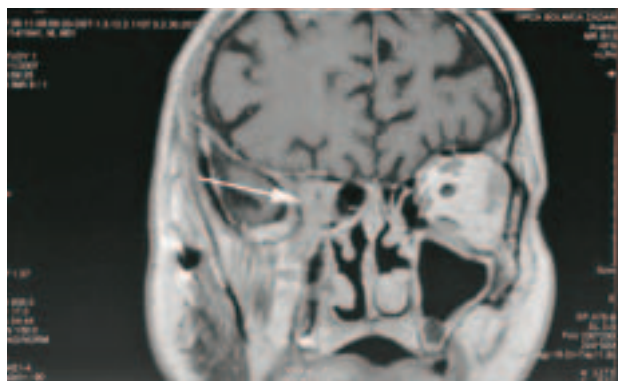
Ostalo / Other

- mukokela paranazalnih sinusa / paranasal sinus mucocoele

šanje. U osobnoj anamnezi navodi postupni gubitak oštine vida i širine vidnog polja desnog oka, unatrag približno 6 mjeseci. Potpuna sljepoća desnog oka nastupila je prije 7 tjedana od prijma na naš odjel praćena kontinuiranom progresivnom periorbitalnom boli. Fizikalnim pregledom uočena je blaga ptoza gornje vjeđe bez pulzacija, uredan izgled konjunktive uz egzoftalmus i kompletnu oftalmoplegiju desnog bulbusa (slika 1.a, b). Endoskopskim pregledom nosne šupljine nije zapažena prisutnost novotvorina. Na urađenom MRI-u s kontrastom glave (slika 2) zabilježena je tumorska masa apeksa desne orbite koja zauzima i prostor gornje orbitalne fisure. U ET anesteziji izvršena je lateralna dekompresija orbite s biopsijom suspektne tvorbe. Histo- loškom obradom uzetog materijala isključena je prisutnost malignih stanica te je naglašeno nespecifično celularno granulacijsko tkivo sa zdepastim endotelnim stanicama koje su okružene proliferiranim fibroblastima uz infiltrate limfocita, eozinofila, plazma-stanica i nešto neutrofila. Laborato- rijskom obradom krvi dobiveni nalazi nisu odstupali od nor- malnih vrijednosti za KKS, elektrolite, GUK, testove funk- cije štitne žlijezde, ANA, ADNA, ANCA, ACE, elektro- forezu serumskih proteina, dok su sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein imali povećane vrijednosti (SE 76; CRP-17). Analizom cerebrospinalne tekućine i urina, rend- genogramom pluća i UZ-om abdomena dobiveni su uredni nalazi. Nakon kirurškog zahvata egzoftalmus je u cijelosti nestao, a bulbus je pokazivao sposobnost aktivnih kretnji. S

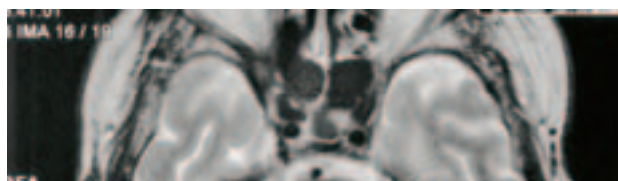
Slika 1a. Desni profil bolesnika s egzoftalmusom i periorbitalnim otokom
Figure 1a. Right profile of the patient with exophthalmos and periorbital swellingSlika 1b. Oftalmoplegija desnog bulbusa. Pogled udesno
Figure 1b. Ophthalmoplegia of the right bulbus. Gaze to the rightSlika 2. MRI – desni orbitalni vrh ispunjen nespecifičnim upalnim tkivom
Figure 2. MRI – apex of the right orbit is filled with nonspecific inflammatory tissue

obzirom na to da je bolesnik i dalje trpio boli koje se nisu smirivale na standardne analgetike, petoga postoperativnog dana podvrgnut je glukokortikoidnoj parenteralnoj terapiji, s početnom dozom od 160 mg metilprednizolona uz postupno snižavanje. Tijekom njezine primjene bol u cijelosti ne-



Slika 3. Rezidualno nakupljanje tkiva u području desnoga kavernoznog sinusa

Figure 3. Residual accumulation of tissue in the region of the right cavernous sinus

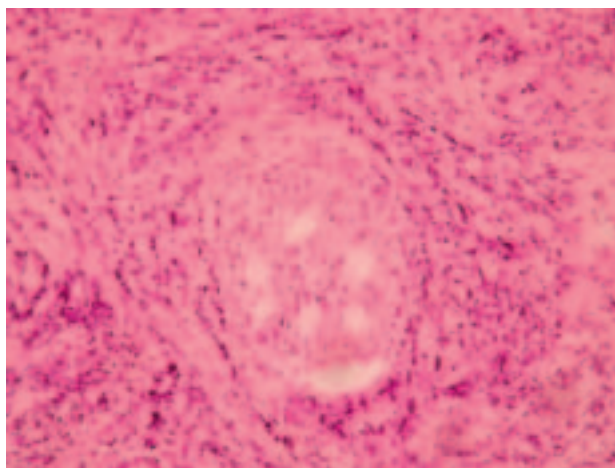


Slika 4. Stanje nakon provedenoga kirurškog zahvata i prolongiranog liječenja kortikosteroidnom terapijom. Odsutnost suspektne signalnosti u području kavernoznog sinusa

Figure 4. Condition after surgery and prolonged treatment with corticosteroids. Absence of suspected tissue in the region of the cavernous sinus

staje, a bulbus poprima značajnu sinkroniziranu bulbomotorku, bez poboljšanja vida. Nakon petodnevnice parenteralne terapije glukokortikoidima bolesnik se otpušta na kućnu njegu s uputom o uzimanju peroralne glukokortikoidne terapije još dva tjedna.

Ponovne boli bolesnik navodi nakon šest tjedana liječenja te je hospitaliziran radi ponovne obrade i dodatnog liječenja. Urađena mu je MRI glave s kontrastom na kojoj je uočen proces u području kavernoznog sinusa veličine $2 \times 1,5$ cm (slika 3). Primjena parenteralne kortikosteroidne terapije nije dala očekivan rezultat te je bolesniku predložen zahvat u smislu odstranjenja tvorbe operativnim putem. Na kavernozi sinus došlo se kombiniranim vanjskim i sublabijalnim pristupom uz odstranjenje dijela desnog zida sfenoidnog sinusa te je fibrozna tvorba odstranjena u cijelosti uz dekompresiju optičkog živca i prezervaciju okolne makroskopski zdrave anatomske strukture. Patohistološkom obradom dobiven je istovjetan nalaz kronične nespecifične upale. Postoperativno bolesnik nije imao boli, ali je također podvrgnut parenteralnoj i peroralnoj kortikosteroidnoj terapiji uz postupno smanjivanje u trajanju od dva mjeseca. Nakon tromjesečnoga periodičnog pregleda bolesnik navodi prisutnost boli u području desnog hemikranija znatno manjeg intenziteta, koja se smiruje na primjenu standardnih analgetika. Na kontrolnom MRI (slika 4) nije uočena suspektna tvorba orbitalnog apeksa ni kavernoznog sinusa, ali je u području baze srednje moždane jame naglašeno zadebljanje moždane ovojnice, što može odgovarati osnovnom procesu i biti uzrok ponovne glavobolje. Bolesnik je stoga podvrgnut dodatnoj prolongiranoj primjeni terapije metilprednizolonom od 8 mg tijekom sedam mjeseci uz odsutnost ranijih bolnih senzacija. Tijekom posljednjih periodičnih kon-



Slika 5. Mikroskopijski prikaz preparata. Histološki je živac obojen rutinom hemalaun-eozinom metodom (HE). U čitavoj debljini presjeka prožet nespecifičnim granulacijskim tkivom od limfocita, eozinofila, plazma-stanica, proliferiranih fibroblasta i rijetkih neutrofila. Živčana vlakna edematozna, razmaknuta, neoštro ograničena

Figure 5. Microscopic view of the specimen. Histologically, the nerve was stained with routine hemalaun-eosin method (HE). In the entire thickness of the section, nonspecific granulation tissue of lymphocytes, eosinophils, plasma cells, proliferated fibroblasts and rare neutrophils is seen. Nerve fibers are swollen, spaced, not clearly defined.

trolnih pregleda u posljednjih deset mjeseci bolesnik negira prisutnost spomenute boli bez ikakve terapije.

Rasprava

Tolosa-Huntov sindrom karakterističan je po prisutnosti nespecifičnoga granulomatoznog upalnog procesa u području kavernoznog sinusa, gornje orbitalne fisure i orbitalnog apeksa. Prvi put se ovaj sindrom u literaturi spominje 1966. kada Smith i Taxdal ujediniju iskustva Tolosa i Huntov o bolnoj oftalmoplegiji uzrokovanoj nespecifičnom upalom.⁸ Ovisno o mjestu pojave infiltrata očituju se i inicijalni simptomi. Pojava boli i ispada senzibiliteta periorbite upućuje na zahvaćanje ili kompresiju živčanih struktura kavernoznog sinusa, dok djelomična ili potpuna oftalmoplegija upućuje na proces gornje orbitalne fisure. Potpuni gubitak vida nastaje nakon zahvaćanja optičkog živca nespecifičnom granulomatoznom upalom, širenjem procesa iz kavernoznog sinusa i/ili gornje orbitalne fisure.³⁻⁷ Za razliku od dosad opisanih slučajeva Tolosa-Huntova sindroma, bolesnik prikazan u ovom radu imao je prvi simptom (anamnestički podatak) od strane vidnog živca koji je rezultirao potpunim i trajnim gubitkom vida, dok su se periorbitalna bol i paraliza očnih mišića pojavile znatno kasnije. Ovakvu pojavu možemo objasniti samo početkom procesa uza sam očni živac u vrhu orbite što bi odgovaralo dijagnozi orbitalnog pseudotumora. Daljim njegovim širenjem te zahvaćanjem struktura kavernoznog sinusa poprima kliničku sliku Tolosa-Huntova sindroma. S obzirom na to da se oba, orbitalni pseudotumor i Tolosa-Huntov sindrom, predstavljaju kao nespecifična kronična upala nepoznata uzroka a razlikuju se samo po inicijalnom mjestu pojave, grupa autora smatra da se radi o varijantama istog procesa. Za izbjegavanje konfuzije u terminologiji predlaže se ujediničenje obaju kliničkih entiteta pod zajedničkim imenom nespecifične idiopatske upalne bolesti orbite i kavernoznog sinusa.⁹⁻¹¹ Prvim pregledom, daljom obradom i rezultatima liječenja svog smo bolesnika svrstali u oboljele od Tolosa-Huntova sindroma.

Simptomatologiju sličnu Tolosa-Huntovu sindromu mogu izazvati i drugi upalni i infektivni procesi, prisutnost malignih tumora i vaskularnih anomalija te trauma ovog anatomskeg lokaliteta. Pri postavljanju dijagnoze ovog sindroma potreban je pojačan oprez.^{7,12-14} Njegova se dijagnoza postavlja obično isključivanjem ostalih bolesti sa sličnim simptomima. Primjenom analize cerebrospinalne tekućine, kao i hematoloških testova, moguće je eliminirati infektivne i inflamatorne uzroke, dok MRI i/ili CT s kontrastom pomažu pri postavljanju dijagnoze Tolosa-Huntova sindroma.¹²⁻¹⁴ Naime, nalaz kontrastno pojačane lezije u području orbite i kavernoznog sinusa donekle je specifičan te može isključiti pojedine neoplastične procese, vaskularne anomalije i traumu. Primjena glukokortikoidne terapije u ovakvim slučajevima u pravilu dovodi do brze regresije kliničkih simptoma i nestajanja lezije na kontrolnim MRI nalazima te je jedan od parametara za postavljanje dijagnoze Tolosa-Huntova sindroma.^{5,16}

U prikazanom slučaju inicijalni simptom bio je gubitak vida, što se u ovom sindromu pojavljuje kasnije, nakon boli i oftalmoplegije te smo postavljanju dijagnoze pristupili s dodatnim oprezom. Iako je nalaz MRI-a upućivao na prisutnost granulomatozne upale, a laboratorijski nalazi krvi i cerebrospinalne tekućine smanjili mogućnost infektivnog i inflamatornog uzroka na minimum, nismo primijenili kortikosteroidnu terapiju bez biopsije i histološke obrade materijala. Njezina je primjena uključena nakon dobivenog histološkog nalaza – nespecifične granulomatozne upale. Povlačenje oftalmoplegije i boli za vrijeme njezine primjene potpuno je zadovoljilo potrebne kriterije za postavljanje dijagnoze Tolosa-Huntova sindroma.⁵

Pojava recidiva simptoma kod Tolosa-Huntova sindroma nije rijetkost i javlja se u visokom postotku (40%). Vrijeme ponovnog javljanja simptoma je raznoliko: od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci ili godine dana.^{2,12,16} Simptomi mogu biti istovjetni ili promijenjeni, ovisno o lokalitetu prisutne granulomatozne upale. Kod prikazanog bolesnika recidiv bolesti manifestirao se samo jakim intenzivnom boli u području orbite i gornje trećine lica. Ponovni kirurški pristup urađen je zbog neučinkovite glukokortikoidne terapije, tijekom koje je tvorba odstranjena u cijelosti. Razlog neučinkovitosti glukokortikoidne terapije treba tražiti u promjeni histološke karakteristike upalnog tkiva. Naime, po navodima Fujijia i sur.¹⁷ granulomatozni tip upale može se transformirati u sklerozirajući tip, kod kojeg je učinak kortikosteroida minimalan te zahtijeva kiruršku metodu liječenja. Kirurškim odstranjenjem tkiva kavernoznog sinusa postigli smo uklanjanje boli neposredno nakon zahvata, što je i potvrdilo ispravnost naše odluke, a koja je podudarna sa stavom Laurenza i Grahama¹⁸ o prioritetu kirurške ekscizije kod recidiva ove bolesti bez obzira na lokaciju. Bolesnik je podvrgnut produženoj glukokortikoidnoj terapiji peroralnim putem u cilju sprječavanja pojave recidiva bolesti, usprkos njezinim nuspojavama. Sličan pristup navode i Smith i Rosenbaum,¹⁹ dok Mormont i sur.²⁰ otvaraju mo-

gućnost liječenja recidiva Tolosa-Huntova sindroma i radioterapijom. Tijekom praćenja, od zadnje kirurške intervencije, nije zabilježena ponovna pojava simptoma Tolosa-Huntova sindroma u obliku bolne oftalmoplegije, ili prisutnost granuloma u području kavernoznog sinusa i orbite na MRI nalazima, već ponovna pojava boli u području desne strane glave i zahvaćanje moždane ovojnice, što zahtijeva prolongiranu glukokortikoidnu terapiju. Niske doze glukokortikoida i odsutnost simptoma nakon njihove primjene ohrabruju u kontroli ovoga bolesnog stanja, ali nalaz na kontrolnom MRI upućuje na mogući centripetalni tip širenja granulomatoznih promjena, što ujedno smanjuje optimizam u liječenju ovog sindroma.

LITERATURA

1. Forderreuther S, Straube A. The criteria of the International Headache Society for Tolosa-Hunt syndrome need to be revised. *J Neurol* 1999; 246:371-77.
2. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:577-82.
3. Yeh S, Foroozan R. Orbital apex syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:490-98.
4. Appelblatt NH, Graham MD. Otolaryngological manifestations of the Tolosa-Hunt syndrome. *Am J Otolaryngol* 1980;2:55-7.
5. International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24(suppl 1):1-151.
6. Lachanas VA, Karatzias GT, Tsiitiridis I, Panaras I, Sandris VG. Tolosa-Hunt syndrome misdiagnosed as sinusitis complication. *J Laryngol Otol* 2008;122:97-9.
7. Myung-Whun S, Kwang Hyun K, Chang Ho L, Jee Hoon M, Woo Ho K, Moon Hee H. Fibrosing Inflammatory Pseudotumors of the Central Skull Base. *Laryngoscope* 1997;107:1651-5.
8. Smith JL, Taxdal DS. Pain ophthalmoplegia. The Tolosa-Hunt syndrome. *Am J Ophthalmol* 1966;61:1466-72.
9. Pless ML. Cavernous sinus disorders. U: Levin LA, Arnold AC, ur. *Neuro-ophthalmology the Practical*. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2005, str. 296-303.
10. Wasmeier C, Pfadenhauer K, Rosler A. Idiopathic inflammatory pseudotumor of the orbit and Tolosa-Hunt syndrome – are they the same disease? *J Neurol* 2002;249:1237-41.
11. Turkoglu R, Balak N, Tirelu H. Surgery with Cavernous Sinus Syndrome: A clinical study and review of the Tolosa-Hunt syndrome. *Neurosurg Quart* 2008;18:230-8.
12. Batsakis JF, El-Naggar AK, Luna MA i sur. Inflammatory pseudotumor: What is it? How does it behave? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:329-31.
13. Colnaghi S, Versino M, Marchioni E i sur. ICHD-II Diagnostic criteria for Tolosa-Hunt syndrome in idiopathic inflammatory syndromes of the orbit and/or the cavernous sinus. *Cephalalgia* 2008;28:31.
14. Yousem DM, Atlas SW, Grossman R i sur. MR imaging of Tolosa-Hunt syndrome. *Am J Neuroradiol* 1989;10:1181-4.
15. Haque TI, Miki Y, Kashii S i sur. Dynamic MR imaging in Tolosa-Hunt syndrome. *Eur J Radiol* 2004;51:209-17.
16. Cacirer S. MRI findings in Tolosa-Hunt syndrome before and after systemic corticosteroid therapy. *Eur J Radiol* 2003;45:83-90.
17. Fujii H, Fujisada H, Kondo T, Takahashi T, Okada S. Orbital pseudotumor: histopathological classification and treatment. *Ophthalmol* 1985; 190:230-42.
18. Laurenza JF, Graham SM. Tumefactive fibroinflammatory lesion of head and neck: a management strategy. *Ear Nose Throat J* 1995;74:87-92.
19. Smith JR, Rosenbaum JT. A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85: 1220-4.
20. Mormont E, Laloux P, Vauthier J, Ossemann M. Radiotherapy in a case of Tolosa-Hunt syndrome. *Cephalalgia* 2000;20:931-33.