

Richtlijn: Het syndroom van Horner bij volwassenen en kinderen

M.C.M. Kouwenhoven, F.J. de Jong. Datum: 16-05-2013, te reviseren voor: mei 2018. Afdeling Neurologie, Erasmus MC.

2018: ongewijzigd verlengd voor 2 jaar.

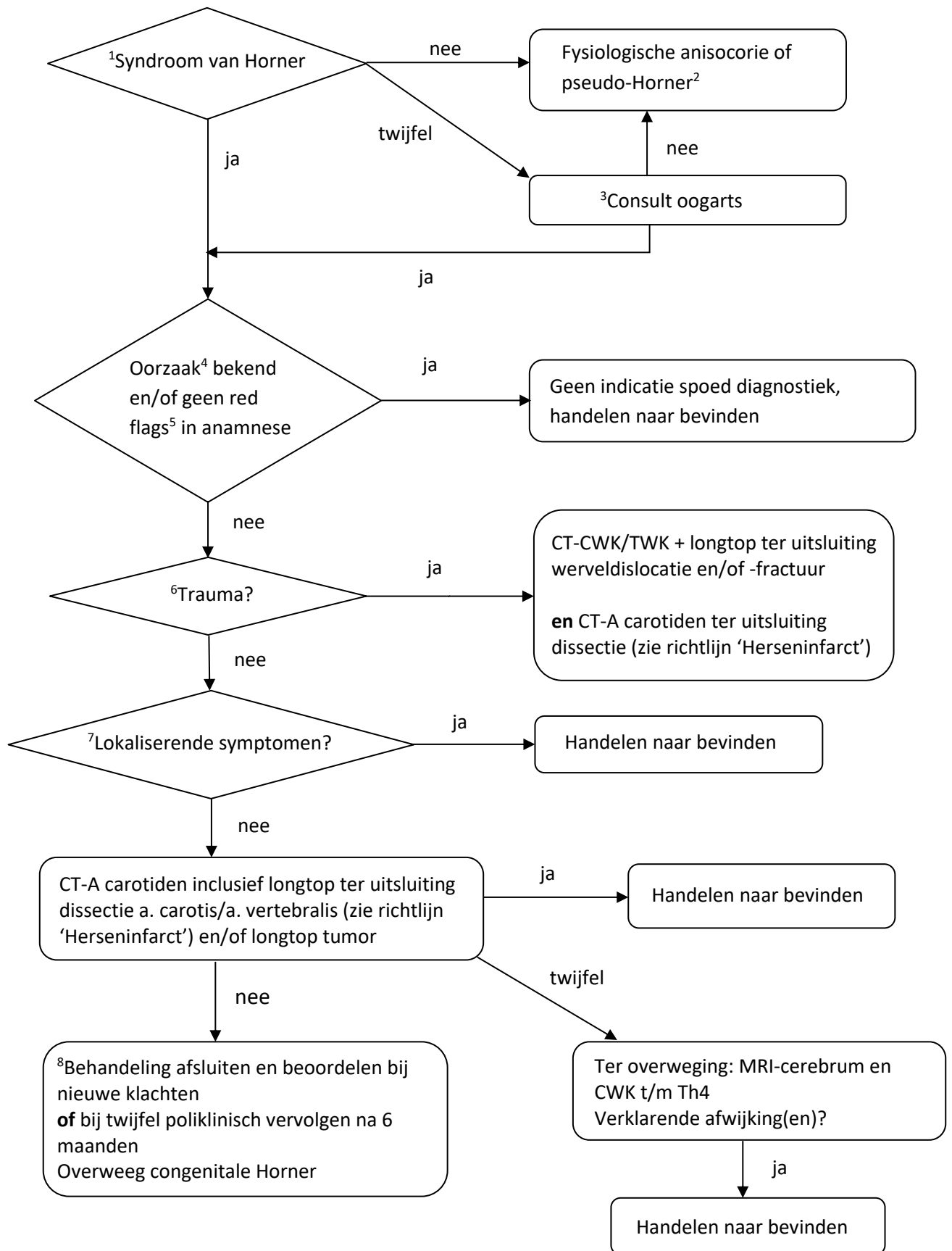
Revisie februari 2024. Neurologie: S.A. Dijkland, R.F. Neuteboom, F.J. de Jong. Oogheekunde: Sjoukje Loudon. Wijziging flowchart diagnostiek en opbouw richtlijn, bijlage met toelichting diagnostiek syndroom van Horner bij kinderen en nieuw overzicht van recente literatuur.

Zie **Bijlage 1** voor een kort overzicht van het syndroom van Horner bij kinderen.

Disclaimer 1
januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Flowchart diagnostiek syndroom van Horner bij volwassenen



Toelichting flowchart syndroom van Horner

Ad 1. Syndroom van Horner: epidemiologie, anatomie en klinische verschijnselen

Epidemiologie

Het syndroom van Horner wordt veroorzaakt door een onderbreking van de sympathische innervatie van het oog en de oculaire adnexen resulterend in een milde ptosis ($\leq 2\text{mm}$), miosis en variabele anhidrosis. In de acute fase kunnen hyperemie van de conjunctiva, stoornissen in het cornea-endotheel en anhidrosis meer op de voorgrond staan [1]. De cumulatieve 10-jaars incidentie van het syndroom van Horner bij volwassenen wordt geschat op 2.4-2.95 per 100.000 personen [2, 3].

Anatomie

De oculosympathische vezelbaan loopt vanuit de hypothalamus naar het oog en bestaat uit drie neuronen en twee relay-centra (centrum ciliospinale van Budge-Waller en het ganglion cervicale superior, Afbeelding 1) [4, 5].

I. First-order neuron - centraal: neuronen gelegen in het posterolaterale deel van de hypothalamus vormen de oorsprong van de vezelbaan. Vezels dalen af door de hersenstam en medulla juist lateraal van de kern van de n. trochlearis (IV), de tractus spinothalamicus en vestibulaire structuren. De eerste synaps wordt gemaakt met het second-order neuron in het centrum ciliospinale van Budge-Waller gelegen in de intermediolaterale kolom van het cervicothoracale myelum (C8-T2) [4, 6].

II. Second-order neuron - preganglionair: vezels verlaten het ruggenmerg voornamelijk via de ventrale wortel van T1 (C8-T2) en stijgen op via het ganglion stellatum (t.h.v. de processus transversus van C7 en eerste rib). Een deel van de vezels loopt rond de arteria vertebralis, een ander deel over de pleura van de longapex en onder het proximale deel van de a. subclavia naar het ganglion cervicale superior, alwaar de tweede synaps plaatsvindt met het third-order neuron. Het ganglion ligt ter hoogte van de hoek van de mandibula en C2-C3, dicht in de buurt van een aantal belangrijke structuren als de bifurcatie van de a. carotis communis en de v. jugularis interna [4, 6].

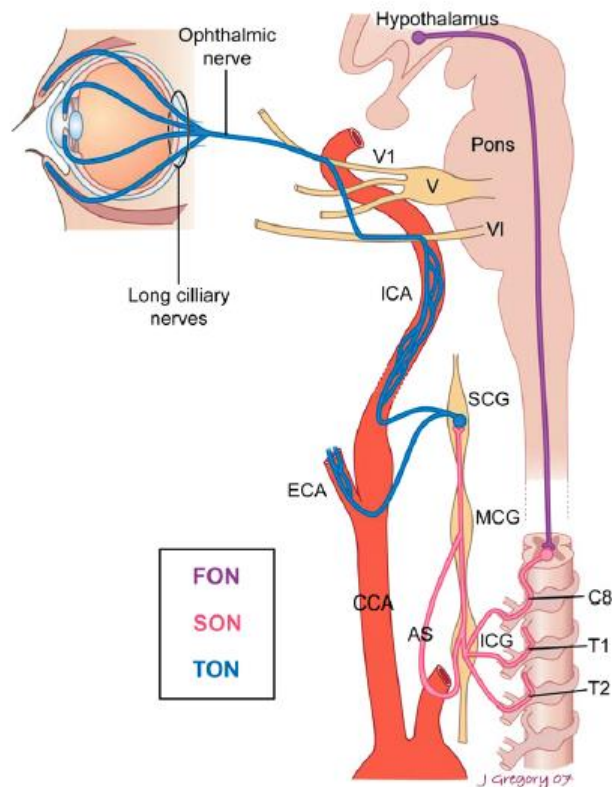
III. Third-order neuron - postganglionair: postganglionaire axonen vormen meerdere anastomosen. Relevant voor het syndroom van Horner zijn de anterieure vezels die meelopen met de a. carotis interna en externa en vervolgens via de sinus cavernosus takken afgeeft aan de n. abducens (VI) en de n. ophthalmicus (V1). Via het ganglion ciliare passeren de vezels door de fissura orbitalis superior. Deze vezels innervieren de bloedvaten van het oog; de m. dilatator pupillae; de gladde spier van Müller in het boven- en het onderooglid, de traanklier en de bloedvaten en zweetklieren van het voorhoofd. Vezels die meelopen met de a. carotis externa innervieren de zweetklieren van de rest van het aangezicht [1, 4, 7].

Klinische kenmerken van het syndroom van Horner

Patiënten presenteren zich zelden met de klassieke trias van ipsilaterale miosis, ptosis en anhidrosis.

- **Ipsilaterale miosis:** om te bepalen of sprake is van anisocorie moet de patiënt zowel in een verlichte als totaal verduisterde ruimte beoordeeld worden. De patiënt wordt verzocht in de verte te kijken om te voorkomen dat er een accommodatie miosis optreedt. De grootte, vorm en stand van de pupillen wordt in zowel in het licht als donker bestudeerd. Bij directe en indirecte belichting van de pupil wordt gekeken naar de mate van pupilconstrictie, de snelheid en symmetrie van de reactie. Ook wordt de reactie op convergentie getest. Anisocorie valt meer op in het donker dan in het licht. De afwijkende pupil is klein, de intacte m. constrictor pupillae (parasymptisch geïnnerveerd) overheerst de m. dilator pupillae

Afbeelding 1. Anatomie van de oculosympathische vezelbaan



Overgenomen uit Reede et al. [4]. AS, ansa subclavia; ECA, a. carotis externa; ICA, a. carotis interna; ICG, inferior cervical ganglion; MCG, middle cervical ganglion; SCG, superior cervical ganglion; FON, first-order neuron; SON, second-order neuron; TON: third-order neuron.

(sympathisch geïnnerveerd). De aangedane pupil dilateert traag [7]. Een 'dilatation lag', waarbij de maximale anisocorie optreedt na 4-5 seconden en deze na 15 seconden weer iets is afgenomen, is specifiek voor een syndroom van Horner (specificiteit 87-100%, sensitiviteit 62-87%) en kan gebruikt worden om onderscheid te maken met een fysiologische anisocorie [7-10]. De convergentiereactie is niet afwijkend. Van belang is te weten dat de pupilgrootte afneemt met de leeftijd [11], toeneemt bij verhoogde intra-oculaire druk [12] en varieert bij emoties. Bij 8-20% van de bevolking komt een fysiologische anisocorie voor [13, 14]. Het verschil in pupilgrootte is dan meestal < 1 mm en verandert niet in licht of donker.

- **Ipsilaterale ptosis** is vaak beperkt (< 2 mm). De spier van Müller functioneert slechts als een additionele heffer van het ooglid naast de veel krachtiger m. levator palpebrae superior (geïnnerveerd door de n. oculomotorius). De tegenhanger van de spier van Müller in het onderooglid trekt het onderooglid enigszins naar beneden. Ongeveer 12% van de patiënten met een syndroom van Horner heeft geen ptosis [15].
- **Anhidrosis** van de ipsilaterale gezichtshelft kan ontstaan bij letsel van het first- en second-order neuron. Omdat de vezels die de zweetklieren van het voorhoofd en de rest van het aangezicht innervieren meelopen met respectievelijk de a. carotis interna en externa, treedt bij een laesie distaal van de carotis bifurcatie geen evidente anhidrosis op [4]. Anhidrosis is vaak moeilijk te objectiveren en heeft een slecht lokaliserend karakter.
- **Iris heterochromie** duidt op een mogelijk congenitaal of < leeftijd van 2 jaar ontstaan syndroom van Horner. De iris van het aangedane oog is lichter bij bruine ogen en donkerder bij blauwe ogen. Het ontstaan van iris heterochromie op latere leeftijd is zeer zeldzaam [16-

18]. Iris heterochromie ontstaat doordat het iris pigment dat gevormd wordt door melanocyten onder controle staat van sympathische vezels.

Ad 2. Pseudo-syndroom van Horner

Bij een pseudo-syndroom van Horner is er sprake van ipsilaterale miosis en ptosis zonder schade aan de oculosympathische baan [13, 19]. De ptosis en miosis hebben vaak een onafhankelijke oorzaak (Tabel 1).

Tabel 1. Oorzaken pseudo-syndroom van Horner

Verworven miosis	Verworven ptosis
Fysiologische anisocorie Iridocyclitis Medicatie Adie's pupil Argyll Robertson pupil	<p>Mechanisch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflammatoir (oedeem, allergie, chalazion, hordeolum, blefaritis, conjunctivitis) - Tumor van het ooglid/orbita - Blefarochalasia <p>Myogeen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chronische progressieve externe oftalmoplegie (CPEO) - Myasthenia gravis - Oogdruppels met steroïden <p>Neurogeen</p> <ul style="list-style-type: none"> - N. oculomotorius parese <p>Levator dehiscentie-insertiesyndroom</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leeftijd - Ontsteking (oog, ooglid, orbita) - Operatie (oog, orbita) - Trauma <p>Pseudoptosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dermatochalasis - Enofthalmus - Bellse parese - Blefarospasmen - Hypotropie

Ad 3. Consult oogarts

Bij twijfel over het bestaan van een syndroom van Horner kan naar de oogarts verwezen worden voor medebeoordeling en farmacologische lokalisatie ten behoeve van verdere diagnostiek.

Farmacologische testen ter bevestiging van een syndroom van Horner

- *Cocaïne druppels 4-10%*: in een gezond oog remt deze oplossing de noradrenaline reuptake ter hoogte van de postganglionaire sympathische zenuwuiteinden met pupildilatatie als gevolg. Bij het syndroom van Horner is er een onderbreking in de sympathische vezelbaan waardoor noradrenaline niet wordt vrijgegeven. Cocaïne zal dan geen invloed hebben op de pupilgrootte, onafhankelijk van de locatie van de laesie [20]. Wanneer na cocaïne toediening de pupil van het gezonde oog > 1 mm groter is dan van het aangedane oog is er een odds ratio van 1050:1 op de aanwezigheid van een syndroom van Horner [21]. Metabolieten van cocaïne worden echter bij 50% van de patiënten nog tot 36 uur na de test in de urine teruggevonden [20]. Verder is de cocaïnetest minder betrouwbaar wanneer slechts een deel van de sympathische vezels zijn aangedaan, en de respons op cocaïne kan erg traag zijn (maximale mydriasis 45-60 minuten na 2x druppelen met 5 minuten ertussen). De

cocaïnetest is vals positief bij mechanische iris-dysfunctie zoals bij verklevingen van de iris na een uveïtis of operatie [20].

- *Apraclonidine 1%*: dit alternatief voor cocaïne geeft lichte stimulatie van α 1-receptoren (pupildilatatie) en sterkere stimulatie van α 2-receptoren (pupilconstrictie). Vijf tot acht dagen na het ontstaan van de laesie nemen de α 1-receptoren toe, waardoor het effect op de m. dilatator pupillae in het aangedane oog duidelijker wordt. Er ontstaat dus pupildilatatie (en soms zelfs ooglidelevatie) in het aangedane oog, zonder effect op het gezonde oog. Een negatieve uitslag van de apraclonidinetest (zeker in de acute fase) sluit het syndroom van Horner niet uit [22, 23]. De sensitiviteit en specificiteit van apraclonidine is onbekend, en het blijft controversieel op welk moment de apraclonidine test het beste toegepast kan worden [22, 23].
- *Hydroxyamfetamine 1%*: kan gebruikt worden om onderscheid te maken tussen een preganglionaire (first- en second- order) versus postganglionaire (third-order) laesie. Hydroxyamfetamine zorgt voor het vrijgeven van noradrenaline uit de zenuwuiteinden met pupildilatatie als gevolg. Bij een postganglionaire laesie is de hoeveelheid noradrenaline sterk gereduceerd. Bij preganglionair letsel wordt wel noradrenaline vrijgegeven (pupil wordt soms nog groter dan aan de gezonde zijde), bij een postganglionaire laesie ontstaat onvoldoende pupildilatatie. Een toename van de anisocorie met 1 mm ten opzichte van de uitgangssituatie geeft 85% kans op een postganglionaire laesie, bij 1.5 mm is deze kans 96%. De test kan tot 1 week na ontstaan van het syndroom van Horner vals negatief zijn vanwege nog aanwezige noradrenaline voorraden in het postganglionaire zenuwuiteinde [20]. Tevens moet er minimaal 72 uur tussen de cocaïne test en de hydroxamfetamine test zitten.

Ad 4. Oorzaken syndroom van Horner

In het merendeel van de patiënten met een syndroom van Horner (57-97%) is de etiologie bekend [3, 13, 24]. In een klein percentage (tot 17%) zijn er geen lokaliserende symptomen, in de overige patiënten (tot 21%) geeft de anamnese en het neurologisch/oogheelkundig onderzoek voldoende aanwijzingen voor gericht beeldvormend onderzoek [25]. Opvallend is dat in de groep patiënten met een idiopathisch syndroom van Horner een groot aantal patiënten bekend is met hypertensie (83%) en/of diabetes mellitus (69%) [26]. De oorzaken van het syndroom van Horner worden vaak onderverdeeld naar lokalisatie in de oculosympathische vezelbaan (Tabel 2).

In de neurologische praktijk wordt een hoger percentage patiënten met een centrale oorzaak voor het syndroom van Horner gezien, en in de oogheelkundige praktijk worden voornamelijk pre- en postganglionaire laesies gezien [24, 28, 29]. Bij klinische patiënten was het aandeel centrale Horner syndromen veel hoger dan in de poliklinische populatie [25]. In 12-35% van de patiënten wordt het syndroom van Horner veroorzaakt door een maligniteit, in het merendeel van de patiënten is de tumor reeds bekend [13, 24, 25].

Tabel 2. Prevalentie oorzaken syndroom van Horner naar lokalisatie in oculosympathische vezelbaan.

Studies	Patiënten (N)	First-order neuron (centraal) (%)	Second-order neuron (preganglionair) (%)	Third-order neuron (postganglionair) (%)*
Maloney (1980) [26]	450	13	43	44
Giles (1958) [27]	216	11	88	1
Keane (1979) [28]	97	65	22	13
Almog (2010) [25]	36	28	44	28
Sadaka (2017) [29]	132**	Niet gespecificeerd	35	65

Deels overgenomen uit Almog et al [25].

*Enkel bekende lokalisaties van het syndroom van Horner staan vermeld.

**Patiënten met volledige diagnostische work-up (oogarts en beeldvorming).

4.1 Laesie first-order neuron - centraal

Centrale oorzaken van het syndroom van Horner zijn zeldzaam. Vrijwel altijd zijn er bij een centrale laesie aanvullende lokaliserende symptomen (bijvoorbeeld multipele hersenzenuwuitval), waardoor gerichte beeldvorming mogelijk is [1, 30]. De belangrijkste oorzaak van het centrale syndroom van Horner is een afsluiting van de a. cerebelli posterior inferior (PICA) met als gevolg een Wallenberg syndroom (ongeveer 3% van alle herseninfarcten) [31]. De prevalentie van het syndroom van Horner bij patiënten met een PICA-infarct is zeer variabel (41-100%) [31-34]. Een dissectie van de a. vertebralis wordt vaker gezien bij jongere patiënten, soms als gevolg van een trauma (45%), waarbij 80% hoofd- of nekpijn heeft [35, 36]. Minder frequent voorkomende centrale oorzaken van het syndroom van Horner zijn demyelinisatie, maligniteit en direct trauma van de cervicothoracale wervelkolom inclusief late gevolgen van trauma als syringomyelie (Tabel 3 en 4).

Tabel 3. First-order neuron (centrale) laesies als oorzaak syndroom van Horner

Categorie	Oorzaak
Vasculair	<ul style="list-style-type: none"> - Ischemie/bloeding (hypo)thalamus, hersenstam of medulla - Dissectie/occlusie van de a. vertebralis - Cervicale arterioveneuze malformatie - Spinale veneuze trombose
Infecties	<ul style="list-style-type: none"> - Basale meningitis (syfilis, Lyme, TBC, toxoplasmose, plasmodium falciparum, malaria)
Structureel	<ul style="list-style-type: none"> - Arnold-Chiari malformatie
Auto-immuun	<ul style="list-style-type: none"> - Demyeliniserende laesies t.h.v. het cervicale ruggenmerg (bv. multipele sclerose)
Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> - Tumoren/metastasen t.h.v. de hypofyse, (hypo)thalamus, schedelbasis of het myelum
Trauma	<ul style="list-style-type: none"> - Trauma van de nek met dislocatie van cervicale wervels en compromitteren van het cervicothoracale myelum - Myelum contusie door hyperextensie tijdens cervicale wervelkolomchirurgie bij preexistent nauw spinaal kanaal - Syringomyelie (5-23%)

Tabel 4. Belangrijkste oorzaken naar locatie: centraal

Locatie	Oorzaak
Hypothalamus	<ul style="list-style-type: none">- Ischemie/bloeding- Tumor
Hersenstam	<ul style="list-style-type: none">- Ischemie/bloeding- Demyelinisatie- Maligniteit
Cervicothoracaal myelum	<ul style="list-style-type: none">- Trauma- Syringomyelie- Tumor- Demyelinisatie- Myelitis- Durale AV-fistel

4.2. Laesie second-order neuron - preganglionair

Nek- en schoudertrauma is een belangrijke preganglionaire oorzaak voor het syndroom van Horner. Er ontstaat rek op plexus brachialis en de ventrale zenuwwortels met schade aan de sympathische vezels. Ook een iatrogeen syndroom van Horner, bijvoorbeeld epidurale anesthesie, thoraxdrains of coronairchirurgie, betreft meestal een laesie van het second-order neuron [37]. Een syndroom van Horner na epidurale anesthesie komt vooral voor bij zwangeren (0.4-4%) en is meestal tijdelijk van aard. De oorzaak van de verhoogde gevoeligheid van zwangeren voor het ontwikkelen van een syndroom van Horner na epidurale anesthesie is nog onbekend, maar lijkt samen te hangen met veranderingen in hemodynamiek en intra-abdominale druk [38].

Een andere belangrijke oorzaak van preganglionaire letsels is een maligniteit (longtop of borstcarcinoom) met compressie of doorgroei in de sympathische grensstreng (Tabel 5 en 6). Pancoast tumoren, metastasen naar cervicale lymfeklieren en maligne mesothelioom gaan in 14-50% samen met een syndroom van Horner. Bij 90% van de patiënten beginnen de klachten met aspecifieke schouderpijn zonder voorgeschiedenis van trauma. Wanneer een dergelijke patiënt zich presenteert en rookt of gerookt heeft moet direct beeldvorming van de long en thoraxapertuur worden verricht [39].

4.3. Laesie third-order neuron - postganglionair

Bij patiënten met syndroom van Horner in combinatie met nieuwe hoofd- of nekpijn dient gedacht te worden aan een dissectie van de a. carotis (of vertebralis). In 25-37% van de patiënten met een dissectie van de a. carotis is sprake van een (partieel) syndroom van Horner [35, 36]. Zo'n 2-11% van de patiënten met een syndroom van Horner heeft een dissectie van a. carotis [3, 24]. Er dient direct een CT-A carotiden (inclusief longtop) te worden verricht.

Hoofdpijn komt ook voor bij minder voorkomende postganglionaire oorzaken van het syndroom van Horner zoals clusterhoofdpijn en tumoren in hoofd en halsgebied (Tabel 7 en 8). Bij clusterhoofdpijn heeft 5-22% van de patiënten wel eens een tijdelijke uitval van het postganglionaire neuron. Bij ongeveer 10% van de patiënten met clusterhoofdpijn is er sprake van een persisterend syndroom van Horner, dan vaak al aanwezig vóór het ontstaan van de clusterhoofdpijn aanvallen [40]. Indien een nieuw persisterend syndroom van Horner ontstaat in deze patiëntengroep moet verder onderzoek gedaan worden. Wanneer naast hoofdpijn tevens sprake is van uitval van de nervus III, IV, V1 en/of VI moet worden gedacht aan een laesie in de sinus cavernosus.

Tabel 5. Second-order neuron (preganglionaire) laesies als oorzaak syndroom van Horner

Categorie	Oorzaak
Vasculair	- Aneurysma/dissectie/thrombus in a. subclavia, a. carotis communis of aorta
Infecties	- Tandabces - Otitis media acuta - Thyreoïditis - Retrofaryngeaal abces of lymfadenopathie (bijv. TBC)
Structureel	- Discusprolaps C8-T2
Auto-immuun	- Hashimoto thyreoïditis
Tumoren	- Pancoast tumor - Schwannoom/paraganglioom - Primaire neuro-ectodermale tumor (PNET) - Melanoom - Medulloblastoom - Mediastinale tumoren (kiemceltumoren) - Chondrosaroom - Lymfadenopathie (Hodgkin, leukemie, TBC, mediastinale tumoren)
Trauma/iatrogeen	- Geboorte (onderste plexus) - Veneuze katheters v. jugularis - Thoraxdrains - Fracturen 1e rib (zeldzaam) - Epidurale anesthesie/bloeding - Angiografie/operatie carotiden of coronairen - Nekoperaties - (Bij)schildklieroperaties
Overig	- Multinodulair struma

Tabel 6. Belangrijkste oorzaken naar locatie: preganglionair

Locatie	Oorzaak
Cervicale myelum	- Dissectie, trauma
Plexus brachialis	- Trauma (m.n. geboorte) - Ingroei tumoren
Longtop	- Pancoast tumor - Mediastinale tumoren - Cervicale rib - Trauma - Iatrogeen: thorax/coronair chirurgie, katheters, drains
A. subclavia	- Aneurysma
Schildklier	- Tumoren, multinodulair struma

Tabel 7. Third-order neuron (postganglionaire) laesies als oorzaak syndroom van Horner

Categorie	Oorzaak
Vasculair	<ul style="list-style-type: none"> - Dissectie a. carotis interna - Fistel/tumor/trombose sinus cavernosus - Aneurysma a. ophthalmica/a. carotis interna - Raeder syndroom (zie onder) - Clusterhoofdpijn, migraine, SUNCT
Infecties	<ul style="list-style-type: none"> - Infectie sinus cavernosus, bijv. Herpes Zoster - Ethmoiditis - Tolosa-Hunt syndroom - Reuscel arteritis
Structureel	<ul style="list-style-type: none"> - Eagle syndroom (zie onder)
Auto-immuun	<ul style="list-style-type: none"> - Wegener granulomatosis
Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> - Hypofyse tumoren - Osteochondromen - Burkitt lymfomen - Sinus cavernosus meningeoom - Cervicaal schwannoom/ganglioneurinoom
Overig	<ul style="list-style-type: none"> - Persisterende a. trigeminalis + hypertensie

Tabel 8. Belangrijkste oorzaken naar locatie: postganglionair

Locatie	Oorzaak
Ganglion cervicale superior	<ul style="list-style-type: none"> - Trauma - Afwijking v. jugularis - Iatrogeen (nekoperaties)
A. carotis interna	<ul style="list-style-type: none"> - Dissectie - Aneurysma - Trauma - Arteriitis - Tumor
Schedelbasis	<ul style="list-style-type: none"> - Nasofarynxcarcinoom - Lymfoom
Sinus cavernosus	<ul style="list-style-type: none"> - Tumoren in sinus zelf of hypofyse - Ontstekingen - Trombose - Aneurysma a. carotis interna
Apex orbitae	<ul style="list-style-type: none"> - Tumoren
Clusterhoofdpijn	

Overige syndromen in combinatie met een (partieel) syndroom van Horner

- Het **Harlekijn syndroom** omvat verminderd zweten, een verminderde vasodilatatie en bleke kleur aan één zijde van het aangezicht, welke ontstaat na inspanning of warmte. Omdat de contralaterale zijde van het aangezicht compenseert voor de ipsilaterale sympathische dysfunctie met toename van roodheid van de huid en toenemend zweten, ontstaat een scherpe grens tussen het bleke en rode gedeelte van het aangezicht [41]. Het Harlekijnsyndroom treedt op rond de mediane leeftijd van 45 jaar, en wordt vaker bij vrouwen dan mannen gediagnostiseerd (66% versus 34%). Ongeveer 40-50% heeft ook een syndroom van Horner. Meestal is het Harlekijnsyndroom idiopathisch (72%) met een benigne verloop, in 13% wordt een onderliggende oorzaak gevonden [41, 42]. Bij een bijkomend syndroom van Horner wordt de laesie gelokaliseerd in het ganglion cervicale superior. Soms

komt het Harlekijnsyndroom voor in combinatie met een pupil van Adie met bijvoorbeeld schade aan het ganglion ciliare en de dorsale wortel. Neurogene tumoren en iatrogeen letsel (operatie of anesthesie) zijn de belangrijkste oorzaken. Na behandeling van een eventuele structurele laesie verdwijnen de symptomen [42]. De analyse van het Harlekijnsyndroom gebeurt volgens bovengenoemde flowchart.

- Het **Raeder syndroom** bestaat uit ptosis, miosis, en ipsilaterale aangezichtspijn (irritatie n. trigeminus). Er is geen anhidrosis. Het syndroom wordt geassocieerd met trauma, hypertensie, vasculitis, migraine, parasellaire massa's, dissectie of aneurysmata van de a. carotis interna [43, 44].
- Het **Villaret syndroom** bestaat uit een ipsilaterale parese van de n. IX t/m XII met een ipsilateraal syndroom van Horner [45]. Het is een zeldzaam syndroom dat vaak wordt veroorzaakt door schedelbasis tumoren of infecties, dissectie van de a. carotis en trauma [45, 46]. Ook is dit syndroom beschreven bij een patiënt met trombose van de v. jugularis [47].
- Het **Eagle syndroom** gaat in zeldzame gevallen samen met een syndroom van Horner. Het wordt veroorzaakt door een verlengd of afwijkend geossificeerd processus styloideus. Unilaterale (uitstralende) pijn en pharyngeale klachten zijn de meest voorkomende symptomen. Het Eagle syndroom kent echter een breed scala aan klachten met o.a. uitval van verschillende hersenzenuwen (bijv. n. V, VII, IX, X), hoofdpijn, otalgie, en vertigo. Wanneer er door het verlengde processus styloideus compressie ontstaat op de a. carotis interna of externa kan pijn optreden in respectievelijk het gebied rond de a. ophthalmica of onder de ogen. Daarnaast kunnen TIA's en syncope voorkomen. Bij bilaterale lange processus styloidei is door druk op de sinus caroticus plotse dood beschreven. De behandeling is chirurgisch [48].

Ad 5. Red flags

Bij de anamnese dienen de volgende aspecten aan de orde te komen. Bepaalde factoren kunnen wijzen in de richting van de oorzaak van het syndroom van Horner ('red flags', Tabel 9).

- Duur van de symptomen (indien al jaren een verschil in pupilgrootte vergelijk dan met oude foto's, evt. aanwezigheid iris heterochromie)
- Recente infecties (denk aan otitis media, acute basale meningitis)
- Demyeliniserende ziekten in de voorgeschiedenis
- Diabetes of hypertensie in de voorgeschiedenis (dan vaak een idiopathische Horner)
- Oog- of thoraxchirurgie, drains en centrale lijnen
- Doorgemaakte of currente oogziekten
- Topische of systemische medicatie die van invloed is op de pupilgrootte

Bij een langer bestaand Horner syndroom zonder red flags kan worden volstaan met een poliklinische controle na ongeveer 4 weken om anamnese en neurologisch onderzoek te herhalen. Bij patiënten met (matig gereguleerde) diabetes of chronische hypertensie kan spontaan een syndroom van Horner optreden. Wanneer sprake is van een maligniteit, demyeliniserende ziekte of typische clusterhoofdpijn in de voorgeschiedenis hoeft er over het algemeen geen verder onderzoek te worden verricht indien dit geen therapeutische consequenties heeft. Bij twijfel dient het stroomschema verder vervolgd te worden.

Tabel 9. Red flags in het kader van lokaliseren van het syndroom van Horner

RED FLAGS

- Acut/nieuw ontstane hoofd- of nekpijn (dissectie a. carotis/vertebralis)
- Maligniteit in de voorgeschiedenis
- Roken (cave longtumor, vasculaire oorzaken)
- Trauma (dissectie, syringomyelie)
- Operaties (oog, centrale lijnen, thoraxdrains, coronair/thorax of nekchirurgie)
- Recent ondergane epidurale anesthesie (m.n. bij zwangeren)
- Aspecifieke schouderpijn zonder voorafgaand trauma (tumoren bij de longapex)

Ad 6. Syndroom van Horner na trauma

Bij een syndroom van Horner na trauma moeten dissecties van de a. carotis/vertebralis evenals dislocatie van cervicothoracale wervels (tenminste t/m Th4) worden uitgesloten.

Ad 7. Beeldvorming bij geïsoleerd syndroom van Horner

Bij 50%-77% van alle patiënten met syndroom van Horner wordt de oorzaak gevonden middels beeldvorming [25, 49]. Bij 1 op de 6 patiënten zijn er voldoende lokaliserende symptomen om gericht aanvullend onderzoek te verrichten. Bij slechts 1 op de 6 patiënten is sprake van een geïsoleerd syndroom van Horner zonder aanvullende lokaliserende symptomen. In deze groep wordt met beeldvorming in ongeveer 20% van de gevallen een oorzaak gevonden [50]. Verricht een CT-A carotiden inclusief longtop ter uitsluiting van een dissectie van de a. carotis of a. vertebralis en/of een longtop tumor (aanvraag CT-A met verzoek om de longtop mee te scannen). Indien hiermee de oorzaak niet gevonden wordt, is de kans om een belangrijke oorzaak te missen erg klein. Bij twijfel kan overwogen worden om een MRI-cerebrum en -CWK t/m Th4 te verrichten (ook wanneer er eerder een CT-CWK/TWK gemaakt is) [15, 34]. Met name als het syndroom van Horner langer bestaat levert uitgebreid aanvullend onderzoek in de meeste gevallen geen bijzonderheden op, maar als er wel afwijkingen gevonden worden heeft dit vaak behandelconsequenties (bijv. nieuw ontdekte tumoren) [3, 25, 50].

Ad 8. Idiopathisch syndroom van Horner en prognose

Er is weinig bekend over het spontane beloop en de prognose van het idiopathische syndroom van Horner. Bij een follow-up vragenlijst in 27 patiënten 3-20 jaar na de diagnose is door 30% en 48% van de patiënten een spontane verbetering gerapporteerd van respectievelijk ptosis en anisocorie [51]. Ook was er geen sprake van verergering van klachten en ontwikkelden zich in die periode geen nieuwe aandoeningen gerelateerd aan het syndroom van Horner [51]. Het idiopathische syndroom van Horner lijkt dus meestal benigne van aard. Indien na aanvullend onderzoek geen oorzaak is gevonden voor het syndroom van Horner kan daarom in overleg met de patiënt besloten worden om de behandeling af te sluiten en opnieuw te beoordelen bij nieuwe klachten [50, 51]. Bij twijfel over bijvoorbeeld zelfredzaamheid of aanwezigheid van een taalbarrière is wel het advies om actief een poliklinische controle in te plannen over 6 maanden. Vraag eventueel naar oude foto's om een congenitaal syndroom van Horner vast te stellen.

Bijlage 1 Kort overzicht van het syndroom van Horner bij kinderen

Epidemiologie

De incidentie van het syndroom van Horner bij kinderen is 1.42 per 100.000 personen onder de 19 jaar [52]. De piekincidentie ligt bij kinderen tussen 0 en 4 jaar [3].

Etiologie

Het syndroom van Horner bij kinderen kan geclassificeerd worden als congenitaal of verworven (Tabel 10). Wanneer een kind < 2 jaar zich presenteert met een syndroom van Horner en tevens sprake is van iris heterochromie, betreft dit meest waarschijnlijk een congenitale variant. De twee meest voorkomende oorzaken van een congenitaal syndroom van Horner bij kinderen zijn een geboortetrauma (met bijvoorbeeld letsel van de plexus brachialis) en een neuroblastoom [53]. Het verworven syndroom van Horner heeft in 1 op de 7 gevallen een neoplasma als onderliggende oorzaak (bijvoorbeeld neuroblastoom, ganglioneuroom, leukemie, etc.). Andere varianten van het verworven syndroom van Horner op de kinderleeftijd kunnen het gevolg zijn van een infectie, vasculaire laesie of iatrogene oorzaak [53, 54].

Consult oogarts

De farmacologische testen voor bevestigen en/of lokaliseren van het syndroom van Horner zoals beschreven voor volwassenen kunnen ook bij kinderen worden verricht. Echter hebben kinderen, met name bij gebruik van apraclonidine, eerder last van bijwerkingen zoals (levensbedreigende) autonome functiestoornissen (bradycardie, verminderde oxygenatie 6-8 uur na toediening) [23]. Het advies is daarom om bij kinderen deze farmacologische testen in dagopname aan de bewaking te verrichten.

Aanvullende diagnostiek

Bij alle kinderen met het syndroom van Horner wordt geadviseerd om bij lichamelijk onderzoek aandacht te hebben voor cervicale of abdominale massa's in het kader van een eventueel neuroblastoom of andere tumor [54, 55]. Bij kinderen met een duidelijke anamnese van bijvoorbeeld een geboortetrauma of recente chirurgie is slechts beperkt aanvullend onderzoek noodzakelijk. Indien er onvoldoende lokaliserende symptomen zijn bij anamnese en neurologisch onderzoek, wordt geadviseerd om de gehele oculosympatische vezelbaan in kaart te brengen met een MRI hersenen en -CWK t/m Th4. Indien er verdenking is op een vasculaire etiologie kan een MR-A of CT-A van de halsvaten worden toegevoegd [54, 55].

Tabel 10. Oorzaken van het syndroom van Horner bij kinderen

Congenitaal	Verworven
<p>Geboortetrauma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plexus brachialis letsel - Dissectie a. carotis interna <p>Ruimte-innemende laesies</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuroblastoom - Lymfogene malformatie - Intraorbitaal hemolyfangoom - Ectopische thymus - Maligne carotis tumor <p>Andere congenitale malformaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoplasie/agenesie a. carotis interna - Anomalie cervicale wervel - Chiari I malformatie - Cervicothoracale syringomyelie - Dandy-Walker variant - Joubert syndroom <p>Infectieus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Congenitale infecties (varicella en CMV) <p>Post-procedureel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complicatie van behandeling van coarctatio aortae 	<p>Laesie hersenen of ruggenmerg</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centraal astrocytoom - Hypothalamus glioom - Multipele sclerose - Ruggenmerg tumoren - Vasculaire malformatie hersenstam - Chiari I malformatie <p>Neoplasma en benigne ruimte-innemende laesies met betrokkenheid van second- en third-order neuronen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cervicaal of thoracaal neuroblastoom of ganglioneuroom - Ewing sarcoom - Rhabdomyosarcoom - Juveniele xanthogranulomen - Schwannoom, neurofibroom - Supraclaviculaire nodale metastasen - Osteochondroom van de clavicula <p>Infectieus/inflammatoir</p> <ul style="list-style-type: none"> - Middenoor infectie - Virale cervicale lymfadenopathie - Benigne vergrote cervicale lymfklier <p>Abdominaal neuroblastoom</p> <p>Posttraumatisch</p> <ul style="list-style-type: none"> - C7-T1 wervel dislocatie <p>Vasculair</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aneurysma van de a. carotis interna in de sinus cavernosus of petrosus - Trombose a. carotis interna - Dissectie a. carotis interna - Aneurysma a. subclavia - Intrathoracaal aneurysma <p>Postprocedureel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Na chirurgische resectie van neuroblastoom bovenste mediastinum - Na cardiothoracale chirurgie / post-thoracotomie - Na resectie van cervicaal vagus schwannoom - Na schildklier chirurgie - Na tonsillectomie

Overgenomen uit Khalatbari et al. [53]

Referenties

1. Walton KA, Buono LM. Horner syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*, 2003. 14(6): p. 357-63.
2. Top Karti D, Karti O, et al. The evaluation of patient demographics, etiologies and apraclonidine test results in adult Horner's syndrome. *Int Ophthalmol*. 2022 Apr;42(4):1233-1239.
3. Han J, Park SY, et al. Nationwide population-based incidence and etiologies of pediatric and adult Horner syndrome. *J Neurol*. 2021 Apr;268(4):1276-1283.
4. Reede DL, Garcon E, et al. Horner's syndrome: clinical and radiographic evaluation. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 May;18(2):369-85, xi.
5. Kanagalingam S, Miller NR. Horner syndrome: clinical perspectives. *Eye Brain*. 2015 Apr 10;7:35-46.
6. Amonoo-Kuofi HS. Horner's syndrome revisited: with an update of the central pathway. *Clin Anat*, 1999. 12(5): p. 345-61.
7. George A, Haydar AA et al. Imaging of Horner's syndrome. *Clin Radiol*, 2008. 63(5): p. 499-505.
8. Crippa SV, Borruat FX et al. Pupillary dilation lag is intermittently present in patients with a stable oculosympathetic defect (Horner syndrome). *Am J Ophthalmol*, 2007. 143(4): p. 712-5.
9. Pilley SF, Thompson HS. Pupillary "dilatation lag" in Horner's syndrome. *Br J Ophthalmol*, 1975. 59(12): p. 731-5.
10. Smith SA, Smith SE. Bilateral Horner's syndrome: detection and occurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. 66(1): p. 48-51.
11. Winn B, Whitaker D et al., Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994. 35(3): p. 1132-7.
12. Charles ST, Hamasaki, DI. The effect of intraocular pressure on the pupil size. *Arch Ophthalmol*, 1970. 83(6): p. 729-33.
13. van Gelder T, van Gemert HM et al. [Horner's syndrome: can we turn a blind eye?]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1991. 135(32): p. 1432-4.
14. van Oosten BW, de Langen CJ et al. [Eyelid drooping: diagnosis on the basis of an algorithm]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2004. 148(36): p. 1753-8.
15. Davagnanam I, Fraser CL et al. Adult Horner's syndrome: a combined clinical, pharmacological, and imaging algorithm. *Eye (Lond)*, 2013. 27(3): p. 291-8.
16. Diesenhouse MC, Palay DA et al. Acquired heterochromia with horner syndrome in two adults. *Ophthalmology*, 1992. 99(12): p. 1815-7.
17. Ulusoy MO, Kivanç SA, et al. Post-thyroidectomy iatrogenic Horner's syndrome with heterochromia. *J Curr Ophthalmol*. 2016 Mar 30;28(1):46-7.
18. Padungkiatsagul T, Leishangthem L et al. Reversal of Iris Heterochromia in Adult-Onset Acquired Horner Syndrome. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 41(2):p e230-e231, June 2021.
19. Thompson BM, Corbett JJ et al. Pseudo-Horner's syndrome. *Arch Neurol*, 1982. 39(2): p. 108-11.
20. Antonio-Santos AA, Santo RN et al. Pharmacological testing of anisocoria. *Expert Opin Pharmacother*, 2005. 6(12): p. 2007-13.
21. Kardon RH, Denison CE et al. Critical evaluation of the cocaine test in the diagnosis of Horner's syndrome. *Arch Ophthalmol*, 1990. 108(3): p. 384-7.
22. Nguyen MTB, Farahvash A, et al. Apraclonidine for the pharmacologic confirmation of acute Horner syndrome. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15;419:117190.
23. Bacal DA, Levy SR. The use of apraclonidine in the diagnosis of horner syndrome in pediatric patients. *Arch Ophthalmol*, 2004. 122(2): p. 276-9.
24. Sabbagh MA, De Lott LB, et al. Causes of Horner Syndrome: A Study of 318 Patients. *J Neuroophthalmol*. 2020 Sep;40(3):362-369.
25. Almog Y, Gepstein R et al. Diagnostic value of imaging in horner syndrome in adults. *J Neuroophthalmol*, 2010. 30(1): p. 7-11.
26. Maloney WF, Young BR et al. Evaluation of the causes and accuracy of pharmacologic localization in Horner's syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1980. 90(3): p. 394-402.
27. Giles CL, Henderson JW. Horner's syndrome: an analysis of 216 cases. *Am J Ophthalmol*, 1958. 46(3 Part 1): p. 289-96.
28. Keane JR. Oculosympathetic paresis. Analysis of 100 hospitalized patients. *Arch Neurol*, 1979. 36(1): p. 13-5.

29. Sadaka A, Schockman SL, et al. Evaluation of Horner Syndrome in the MRI Era. *J Neuroophthalmol* 2017;37:268–272.
30. Nagy AN, Hayman LA et al. Horner's syndrome due to first-order neuron lesions of the oculosympathetic pathway. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. 169(2): p. 581-4.
31. Fukuoka T, Takeda H et al. Clinical review of 37 patients with medullary infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012. 21(7): p. 594-9.
32. Kameda W, Kawanami T et al. Lateral and medial medullary infarction: a comparative analysis of 214 patients. *Stroke*, 2004. 35(3): p. 694-9.
33. Sacco RL, Freddo L et al. Wallenberg's lateral medullary syndrome. Clinical-magnetic resonance imaging correlations. *Arch Neurol*, 1993. 50(6): p. 609-14.
34. Maamouri R, Ferchichi M, et al. Neuro-Ophthalmological Manifestations of Horner's Syndrome: Current Perspectives. *Eye Brain*. 2023 Jul 13;15:91-100.
35. Lee VH, Brown RD et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a populationbased study. *Neurology*, 2006. 67(10): p. 1809-12.
36. Dziewas R, Konrad C et al., Cervical artery dissection--clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol*, 2003. 250(10): p. 1179-84.
37. Knyazer B, Smolar J, et al. Iatrogenic Horner Syndrome: Etiology, Diagnosis and Outcomes. *Isr Med Assoc J*. 2017 Jan;19(1):34-38. PMID: 28457112.
38. Barbara R, Tome R et al. Transient Horner syndrome following epidural anesthesia for labor: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 2011. 66(2): p. 114-9.
39. Shanmugathas N, Rajwani KM et al. Pancoast tumour presenting as shoulder pain with Horner's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019 Jan 24;12(1)e227873.
40. Havelius U. A Horner-like syndrome and cluster headache. What comes first? *Acta Ophthalmol Scand*, 2001. 79(4): p. 374-5.
41. Willaert WIM, Scheltinga MRM et al., Harlequin syndrome: two new cases and a management proposal. *Acta Neurol Belg*, 2009. 109(3): p. 214-20.
42. Tascilar N, Tekin NS et al. Unnoticed dysautonomic syndrome of the face: Harlequin syndrome. *Auton Neurosci*, 2007. 137(1-2): p. 1-9.
43. Selky AK, Pascuzzi R. Raeder's paratrigeminal syndrome due to spontaneous dissection of the cervical and petrous internal carotid artery. *Headache*, 1995;35(7): p.432-4.
44. Murnane M, Proano L. Raeder's paratrigeminal syndrome: a case report. *Acad Emerg Med*, 1996. 3(9): p. 864-7.
45. Maes G, van Domburg P. Dissectie van de arteria carotis interna en het syndroom van Villaret. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2012;116(4):211-215.
46. Huang KL, Lu CS. Skull base osteomyelitis presenting as Villaret's syndrome. *Acta Neurol Taiwan*, 2006. 15(4): p. 255-8.
47. Boon P, de Reuck J, et al. Villaret's syndrome due to thrombosis of the jugular vein. *Clin Neurol Neurosurg*. 1990;92(4):337-41.
48. Badhey A, Jategaonkar A, et al. Eagle syndrome: A comprehensive review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Aug; 159:34-38.
49. Digre KB, Smoker WR et al. Selective MR imaging approach for evaluation of patients with Horner's syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1992. 13(1): p. 223-7.
50. Beebe JD, Kardon RH, et al. The Yield of Diagnostic Imaging in Patients with Isolated Horner Syndrome. *Neurol Clin*. 2017 Feb;35(1):145-151.
51. Bellégo C, Borruat FX, et al. Long-term prognosis of patients with idiopathic Horner syndrome. *J Neurol*. 2022 May;269(5):2781-2783.
52. Smith SJ et al. Incidence of pediatric Horner syndrome and the risk of neuroblastoma: a population-based study. *Arch Ophthalmol*, 2010. 128(3): p. 324-9.
53. Khalatbari H, Ishak GE. Imaging of Horner syndrome in pediatrics: association with neuroblastoma. *Pediatr Radiol*. 2021 Feb;51(2):205-215.
54. Barrea C, Vigouroux T, Karam J, Milet A, Vaessen S, Misson JP. Horner Syndrome in Children: A Clinical Condition with Serious Underlying Disease. *Neuropediatrics*. 2016 Aug;47(4):268-72.

55. Cahill JA, Ross J. Eye on children: acute work-up for pediatric Horner's syndrome. case presentation and review of the literature. J Emerg Med. 2015 Jan;48(1):58-62.