

# Trombosis de seno cavernoso causada por zigomicosis invasiva fulminante. A propósito de un caso

## Cavernous sinus Thrombosis caused by fulminant invasive zygomycosis. A case report

Sira Carrasco-García de León<sup>1</sup>, Ana López-García<sup>1</sup> y Amalia Hernández-González<sup>1</sup>

*Zygomycosis is an opportunistic fungal infection caused by fungi of the Mucorales order. It's potentially lethal infection which generally affects diabetic or immunocompromised patients. Cavernous sinus thrombosis is uncommon complication. We report the case of a 67 year old woman with invasive zygomycosis who present cranial nerves dysfunction (III, IV, VI, V1 and V2 branches of the trigeminal nerve), proptosis and retroorbital pain as initial manifestation. Brain magnetic resonance imaging evidence early indirect signs. Biopsy of the cavernous sinus revealed Rhizopus as the offending agent. A high index of suspicion is needed to correctly diagnose this condition for its optimal management.*

**Key words:** Cavernous sinus thrombosis, zygomycosis, ophthalmoplegia.  
*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2015; 53 (1): 18-23*

### Introducción

El síndrome del seno cavernoso se manifiesta por una afectación de los pares craneales que transcurren por el mismo (III, IV, VI y dos primeras ramas del V)<sup>1</sup>. A pesar de la gran especificidad anatómica que se deriva de esta presentación clínica resulta a menudo difícil determinar la etiología del síndrome. Las causas pueden ser múltiples: procesos inflamatorios, vasculares (fistula carótido-cavernosa, aneurisma de arteria carótida interna), traumáticos, tumorales y por supuesto, infecciosos.

La trombosis de seno cavernoso supone un

bajo porcentaje (no superior al 5%) en el total de las trombosis venosas cerebrales<sup>2</sup>. La etiología más frecuente son las infecciones de estructuras vecinas, como las sinusitis esfenoidales y etmoidales<sup>3</sup>. Dentro de las rinosinusitis fúngicas en pacientes inmunocomprometidos, la zigomicosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial junto a la actinomicosis y la aspergilosis invasiva<sup>1,4,5</sup>.

Describimos el caso de una paciente inmunodeprimida con diagnóstico de zigomicosis invasiva que debutó con oftalmoplejía dolorosa y pérdida sensorial en la distribución de la división oftálmica y maxilar del nervio trigémino compatible clínicamente con trombosis de seno cavernoso.

Recibido: 15/01/2015

Aceptado: 18/03/2015

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

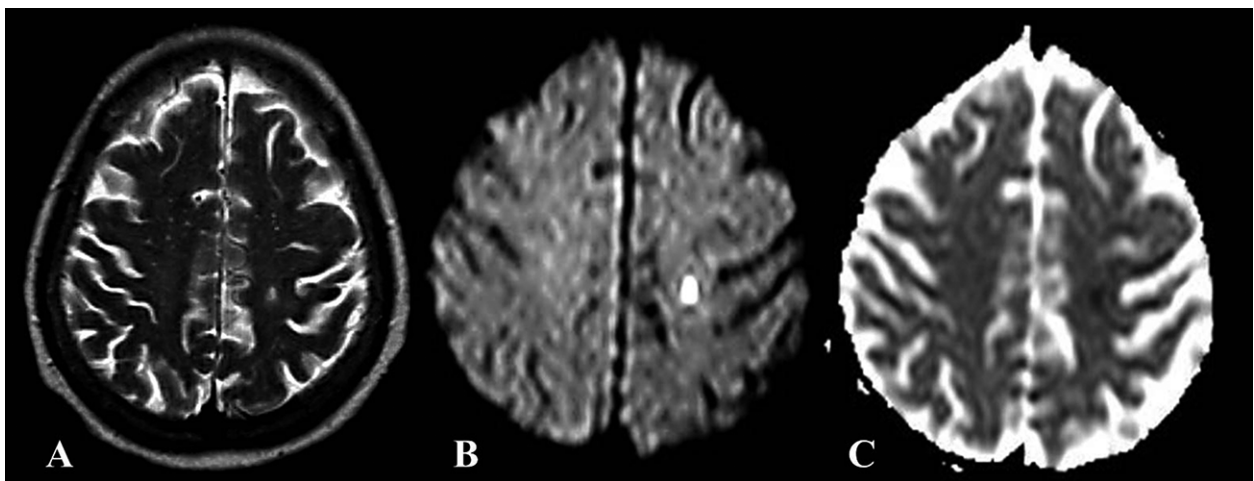
<sup>1</sup> Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

## Caso clínico

Mujer de 67 años de edad, con antecedentes de: hipertensión, diabetes tipo 2, dislipemia, cardiopatía hipertensiva, lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía lúpica clase IV.

Aproximadamente 1 mes antes había consultado por poliartralgias de grandes articulaciones con imposibilidad para caminar así como astenia intensa y malestar general. Se instauró tratamiento con ciclofosfamida y prednisona a dosis altas, por sospecha de reactivación. Evolucionó de forma tórpida, deteriorándose cifras de creatinina y uremia, motivo final de su ingreso en el servicio de Nefrología. Durante los primeros días de hospitalización asoció cefalea periorbitaria derecha, y diplopía, solicitándose valoración neurológica. A la exploración la paciente se encontraba con tendencia al sueño, aunque despertaba al estímulo verbal. Bradipsíquica, lenguaje normal poco fluente; orientada en tiempo, espacio y persona. Mirada primaria con tendencia a la abducción del ojo derecho, paresia completa del tercer y cuarto par craneal derecho, anisocoria con pupila derecha midriática arreactiva y ptosis palpebral ipsilateral; hipoestesia facial derecha (ramas V1 y V2); resto dentro de la normalidad. No rigidez de nuca ni

signos meníngeos. Con la impresión diagnóstica de síndrome de seno cavernoso de etiología probablemente infecciosa en paciente inmunodeprimido, aunque sin descartar a priori otras causas (compresiva, infiltrativa, vascular), se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal urgente y punción lumbar. La TC mostró una ocupación de los senos paranasales maxilar, etmoidal y esfenoidal derechos sin niveles hidroaéreos, y el análisis del líquido cefalorraquídeo fue normal. En la resonancia magnética (RM) cerebral se apreció una lesión isquémica subcortical parietal izquierda que restringía en secuencias de difusión compatible con infarto agudo, y una alteración de la morfología del globo ocular derecho con ligera proptosis del mismo (Figuras 1 y 2). En función de los datos clínicos y a la espera de los resultados pendientes se instauró tratamiento con Anfotericina B liposomal endovenosa. 48 h después la paciente sufrió un empeoramiento importante con dolor intenso ocular, quemosis conjuntival y hematoma periorbitario; además de proptosis, oftalmoplejía completa derecha y paresia facial ipsilateral. Un TC de macizo facial y órbitas confirmó el compromiso inflamatorio paranasal descrito y tras valoración por Otorrinolaringología se efectuó drenaje quirúrgico mediante resección del tejido inflamatorio y de aspecto necrótico, y posterior exéresis de los



**Figura 1.** RM craneal. A: Lesión hiperintensa subcortical parietal izquierda en secuencia T2 axial que restringe en difusión (B: secuencia DWI, del inglés *diffusion weighted imaging* y C: secuencia ADC, *apparent diffusion coefficient*) compatible con infarto lacunar agudo.

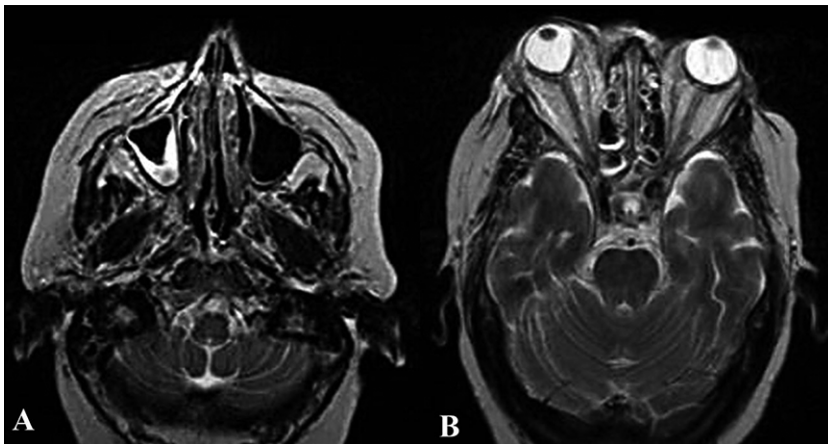


Figura 2. RM craneal (axial, T2). A: Ocupación parcial del seno maxilar derecho; B: Proptosis derecha y alteración de la morfología del globo ocular ipsilateral.

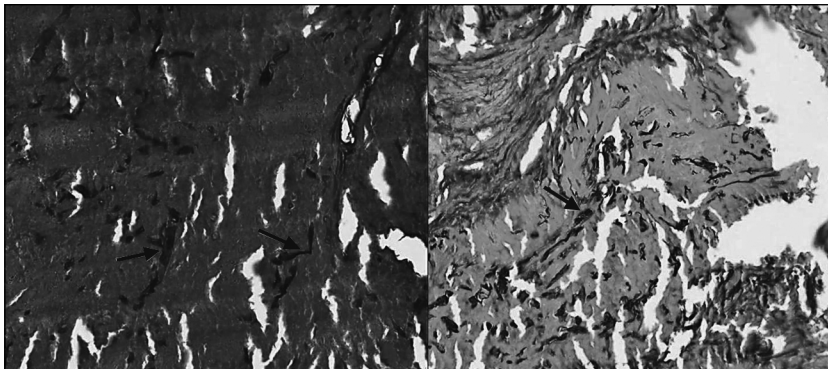


Figura 3. Corte histológico de mucosa nasal que demuestra la existencia de hifas anchas (flechas), no septadas, compatibles con mucor. (Derecha: tinción de PAS-Periodic Acid Schiff-; Izquierda: tinción de Grocott).

senos maxilar y etmoido fronto-esfenoidal derechos. También se tomó biopsia del seno cavernoso derecho. El resultado anatomopatológico obtenido de todas las piezas quirúrgicas evidenció amplias áreas de necrosis e inflamación aguda y presencia de abundantes elementos fúngicos compatibles con mucor (Figura 3). El cultivo microbiológico confirmó la presencia de *Rhizopus* sp. Evolucionó desfavorablemente a pesar del desbridamiento quirúrgico inicial y tratamiento antibiótico con anfotericina B, vancomicina y meronem. Apenas 24 h después de la intervención presenta signos locales de progresión con amaurosis completa del ojo izquierdo. Un nuevo TC evidencia ocupación completa de senos paranasales izquierdos. En quirófano se constata la reaparición de material necrótico en la pared anterior del septum de la fosa derecha, con gran destrucción ósea e infiltración de paladar

duro tanto en el lado derecho como izquierdo. Finalmente pasa a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde fallece en las siguientes horas.

## Discusión

Wepfer (1620-1695), al estudiar el recorrido de la arteria carótida, fue el primer autor en definir el seno cavernoso (SC). Su denominación actual se atribuye a Winslow, que en 1732 describió este espacio venoso trabeculado y angosto ocupado por la arteria carótida interna<sup>6</sup>. Los senos cavernosos son unas cavidades venosas intracraneales adyacentes a la silla turca (uno a cada lado), que se extienden desde la fisura esfenoidal hasta el ápex del peñasco del temporal. Descansan por delante en el canal excavado en la parte lateral del cuerpo

del esfenoides (se localizan en posición superolateral a los senos esfenoidales), y corresponden por detrás al orificio superior del conducto carotídeo<sup>7</sup>. Limitan lateralmente a la fosa pituitaria, que contiene la hipófisis. Por su interior discurren los pares craneales III, IV y VI, las ramas oftálmica y maxilar del trigémino y la arteria carótida interna rodeada por su plexo simpático. Reciben el drenaje de las venas oftálmicas a través de la hendidura esfenoidal así como también de los senos esfenoidales vía venas comunicantes<sup>8</sup>. A su vez, drenan en sentido posteroinferior buscando el seno sigmoides y la vena yugular a través de los senos petrosos superior e inferior<sup>7,8</sup>. Este circuito venoso es bidireccional debido a que los senos no presentan valvas, por lo tanto, la diseminación de las infecciones puede ocurrir en ambas direcciones.

La presencia de una trombosis del seno cavernoso debe sospecharse en todo paciente que tenga una alteración de la motórica ocular que incluya a más de un par oculomotor y, en especial, cuando se asocia con edema conjuntival, proptosis y/o dolor ocular o periorbitario. Los SC pueden infectarse de dos maneras diferentes: por acceso directo de los microorganismos provocando tromboflebitis/flebitis contagiosa o mediante embolia séptica que se queda atrapada en las trabéculas del seno<sup>8</sup>.

La mucormicosis, phycomicosis o zigomicosis fue descrita por primera vez por Paulltauf en 1885<sup>9</sup>. Es una infección micótica aguda causada por hongos aerobios saprófitos y oportunistas de la clase *Zygomycetes* y del orden de los mucorales, familia *Mucoraceae*. Los agentes más frecuentes son los géneros: *Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*. Por lo general, no son patógenos para un huésped inmunocompetente, pero cuando se presentan en un paciente inmunocomprometido puede ser fatal y de rápida progresión. Entre los factores predisponentes destacan la diabetes mellitus, discrasias sanguíneas (leucemias, linfomas y otras enfermedades hematológicas), grandes quemados, trasplantes, insuficiencias renales, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o tratamientos sistémicos (corticoides, citostáticos, inmunosupresores). Dentro de las formas clínicas descritas la rino-órbito-cerebral es la más frecuen-

te. Las esporas del hongo que se encuentran libres en el aire se implantan en la mucosa nasal, siendo lugares de inicio los senos etmoidales, fosas nasales, tabique y paladar. Si alcanza el seno cavernoso produce trombosis y compromete el III, IV y VI pares craneales además de producir hipo o hiperestesia en la distribución de la primera y segunda rama del nervio trigémino<sup>10-13</sup>. Desde los senos paranasales etmoidal y esfenoidal la infección puede extenderse al SC por contigüidad debido a osteomielitis, diseminación venosa por venas comunicantes y vía mucosa en caso de defecto en el hueso<sup>13,14</sup>. El curso rápido y fatal de la enfermedad se explica porque a nivel tisular las hifas invaden los vasos sanguíneos y provocan trombosis y necrosis masivas de los tejidos adyacentes favoreciendo la acidosis, inhibiendo la efectividad de los macrófagos y alterando los mecanismos de defensa del ya alterado huésped, promoviendo aún más su crecimiento y favoreciendo su diseminación hematogena.

Es vital realizar un diagnóstico temprano para instaurar de forma precoz el tratamiento antimicrobiano adecuado. La infección debe ser sospechada en todo paciente con factores de riesgo y síntomas o signos referidos a fosa nasal, senos paranasales, región orbitaria, seno cavernoso y sistema nervioso central. El diagnóstico se confirma con estudios histológicos y microbiológicos. La técnica de Grocott-Gomori es la más efectiva para identificar el hongo pero la tinción de eosina-hematoxilina o el ácido periódico de Schiff también son útiles.

La TC de macizo facial y órbitas es de gran utilidad, ya que permite objetivar opacificación de los senos paranasales, engrosamiento de la mucosa sinusal, edema en partes blandas, engrosamiento del músculo recto medial, aumento de la densidad del ápex orbitario, ensanchamiento del nervio óptico, proptosis y signos de destrucción ósea (hallazgo tardío)<sup>15</sup>. Mientras que la RM cerebral es más sensible para demostrar afectación de los vasos (carótida, seno cavernoso) o parénquima cerebral. Además, de manera reciente se ha descrito en resonancia el denominado 'signo del cornete negro', que se considera un signo precoz de isquemia y que consiste en una ausencia de realce con el contraste

paramagnético en los cornetes nasales<sup>16,17</sup>. Este signo, además de encontrarse en las fases iniciales, permite establecer un diagnóstico diferencial con otras causas más banales de sinusitis, como las bacterianas, en las cuales no se produce un realce ni una alteración de la intensidad de la mucosa nasal<sup>17</sup>.

Respecto al diagnóstico radiológico de la trombosis de seno cavernoso, la RM es la prueba de elección ya que permite identificar la presencia de trombo y su tiempo de evolución<sup>10</sup>. Así en fase subaguda el trombo se visualiza hiperintenso en todas las secuencias, siendo el diagnóstico más difícil en etapas muy tempranas o fase aguda (< 5 días) ya que el coágulo es isointenso<sup>1</sup>. Signos indirectos como dilatación de la vena oftálmica superior, exoftalmos y captación dural en el borde del SC pueden apoyar el diagnóstico<sup>1</sup>.

Las claves del tratamiento incluyen: 1) diagnóstico precoz; 2) terapia antimicótica sistémica; 3) limpieza quirúrgica agresiva; 4) tratamiento de infecciones bacterianas concurrentes y 5) control de la enfermedad subyacente. En la afectación por mucor del seno cavernoso, el tratamiento anticoagulante es controvertido pero diversos autores sugieren que previene la aparición de trombosis y facilita la biodisponibilidad de anfotericina B<sup>5,18</sup>.

En resumen, el caso descrito ejemplifica la presentación de una paciente inmunocomprometida

colonizada por zigomicetos mucorales, que desarrolló enfermedad invasiva con compromiso local de los senos paranasales y diseminación con afectación neurológica. Dolor retroocular, edema periorbitario, quemosis conjuntival, proptosis, ptosis palpebral y diplopía son los principales síntomas clínicos que deben alertarnos de la posibilidad diagnóstica de una trombosis del seno cavernoso. Nuestra paciente tuvo una presentación clínica particular pues debutó con un llamativo compromiso de pares craneales y escasos síntomas respiratorios, no aquejó rinorrea, obstrucción nasal ni fiebre. De hecho, la ocupación de los senos paranasales fue demostrada radiológicamente tras la realización del correspondiente estudio de imagen y confirmada con posterioridad tras valoración otorrinolaringológica. Hipotetizamos que la extensión hacia el SC pudo ocurrir desde los senos etmoidal o esfenoidal infectados vía venas comunicantes. Sin embargo, la presencia añadida de un infarto lacunar agudo parietal izquierdo hace quizá más probable la vía hematogena como mecanismo de diseminación del hongo poniendo de manifiesto su especial angiotropismo<sup>19</sup>.

Por último, insistimos en la importancia de considerar las manifestaciones oftalmológicas en ausencia de síntomas nasales o fiebre como un signo temprano de sinusitis micótica invasiva especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

## Resumen

*La zigomicosis es una infección oportunista y potencialmente letal producida por hongos del orden Mucorales. Afecta a pacientes diabéticos e inmunocomprometidos. La trombosis del seno cavernoso es una complicación poco frecuente. Presentamos el caso de una paciente mujer de 67 años diagnosticada de zigomicosis invasiva que debutó con compromiso de pares craneales (III, IV, VI además de las ramas V1 y V2 del nervio trigémino), proptosis y dolor retroorbitario derecho. La resonancia magnética craneal, en fase aguda, mostró signos indirectos característicos. La biopsia de seno cavernoso confirmó la presencia de Rhizopus. Se precisa un alto índice de sospecha clínica que favorezca una intervención terapéutica precoz y agresiva.*

**Palabras clave:** Trombosis seno cavernoso, zigomicosis, oftalmoplejía.

## Referencias bibliográficas

1. Razek AA, Castillo M. Imaging Lesions of the Cavernous Sinus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30 (3): 444-52.
2. Milandre L, Gueriot C, Girard N. Les thromboses veineuses cérébrales de l'adulte. *Ann Med Intern* 1988; 139: 544-7.
3. Haber DM, Fernandes AM, De Santi Neto D, Schiavetto RR. Rhino-orbitocerebral mucormycosis associated with cavernous sinus thrombosis: case report. *Intl. Arch. Otorhinolaryngol* 2008; 12 (4): 574-8.
4. Vilela VM, Marques HC, Diniz da Silva Carvalho RE, Zavelinske E, Silva Duque AG, Dutra BL. Cavernous sinus syndrome due to rhino-orbitocerebral mucormycosis. *Radiol Bras* 2013; 46 (3): 187-9.
5. Kraus CL, Culican SM. Culican Challenging presentations of cavernous sinus thrombophlebitis. *J Ophthal Inflamm Infect* 2012; 2 (3): 133-6.
6. Thakur JD, Sonig A, Khan IS, Connor DE Jr, Pait TG, Nanda A. Jacques Bénigne Winslow (1669-1760) and the Misnomer Cavernous Sinus. *World Neurosurg* 2014; 81 (1): 191-7.
7. Rouvière H, Delmas A. Vasos de la cabeza y el cuello. En: *Anatomía humana. Descriptiva, topográfica y funcional*. Tomo 1. Cabeza y cuello. Edición española: Barcelona, España: Masson; 1994; p. 204-52.
8. Calderón ME, Camacho M, Fernández D. Trombosis del seno cavernoso. *Gac Med Bol* 2009; 32 (2): 44-7.
9. Romero-Zamora JL, Bonifaz A, Sánchez CJ, Lagunas-Ramírez A, Hidalgo-Loperena H. Mucormycosis rinocerebral. Reporte de doce casos. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2000; 63 (3): 178-84.
10. Mandava P, Chaljub G, Patterson K, Hollingsworth JW. MR imaging of cavernous sinus invasion by mucormycosis: a case study. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103 (2): 101-4.
11. Harrison AR, Wirtschafter JD. Ocular neuromyotonia in a patient with cavernous sinus thrombosis secondary to mucormycosis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 (1): 122-3.
12. Munjal M, Khurana AS. Fungal infections and cavernous sinus thrombosis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 56 (3): 235-7.
13. Huang SF, Chiou SC. Radiology quiz case 1: Rhinocerebral mucormycosis with cavernous sinus thrombosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131 (8): 738-42.
14. Ahmadi J, Keane JR, Segall HD, Zee CS. CT observations pertinent to septic cavernous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 6 (5): 755-8.
15. Wali U, Balkhair A, Al-Mujaini A. Cerebro-rhino orbital mucormycosis: an update. *J Infect Public Health* 2012; 5 (2): 116-26.
16. Safder S, Carpenter JS, Roberts TD, Bailey N. The "Black Turbinate" Sign: An early MR Imaging finding of nasal mucormycosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31 (4): 771-4.
17. Nunes DM, Rocha AJ, Rosa Júnior M, Silva CJ. "Black turbinate sign": a potential predictor of mucormycosis in cavernous sinus thrombophlebitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70 (1): 78.
18. Desa V, Green R. Cavernous sinus thrombosis: current therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70 (9): 2085-91.
19. Jiménez Caballero PE, Falcón García AM, Portilla Cuenca JC, Casado Narajo I. Multiple subcortical strokes caused by mucormycosis in a patient with lymphoma. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70 (1): 69-70.

---

### Correspondencia:

Dra. Sira Carrasco García de León.  
 Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Ciudad Real.  
 C/ Obispo Rafael Torija. s/n 13005 Ciudad Real.  
 647867986  
 E-mail: siracarrasco@hotmail.com