

# Trombose bilateral do seio cavernoso por *Zygomycetes* e *Enterococcus*

## Bilateral cavernous sinus thrombosis by *Zygomycetes* and *Enterococcus*

Ricardo Matos • Mafalda Sousa • Pedro Marques • Fernando Vales • Margarida Santos

### RESUMO

Apresentamos um caso de rinossinite aguda complicada de trombose bilateral do seio cavernoso em adulto, com o objetivo de advertir para a sua apresentação clínica e elevado índice de suspeição. Descrevemos um caso de um homem de 53 anos, com quadro de tosse e rinorreia com 15 dias de evolução, seguido por cefaleia pulsátil holocraniana, refratária à analgesia, e aparecimento posterior de parésia do nervo abducente esquerdo. Após a realização de tomografia computadorizada crânio-encefálica e dos seios perinasais, com contraste, observou-se um preenchimento de todos os seios perinasais à direita, associado a sinais de erosão da lâmina crivosa do etmoide, solução de continuidade óssea bilateral na região para-esfenoidal e defeito no preenchimento dos seios cavernosos, sugerindo trombose bilateral dos seios cavernosos. Após realização de cirurgia endoscópica nasossinusal e tratamento antibiótico dirigido, observou-se uma boa evolução clínica, analítica e imagiológica, não tendo sido identificadas sequelas neurológicas.

Palavras-chave: Rinossinite aguda, trombose do seio cavernoso, cirurgia endoscópica nasossinusal

### ABSTRACT

We present a case of acute rhinosinusitis complicated with bilateral thrombosis of the cavernous sinus in the adult, aim to alert to its clinical presentation and need for a high index of suspicion. We describe a 53-year-old man presenting with cough and rhinorrhea, with 15 days of evolution, followed by holocranial pulsatile headache, refractory to analgesia, as well as a paresis of the left abducens nerve. After contrast-enhanced computed tomography of the cranio-encephalic structures and paranasal sinuses, complete opacification of every right paranasal sinus, associated with erosion of the cribriform plate, bilateral solution of continuity in the para-sphenoidal bone region, and filling defects within the cavernous sinuses were observed, suggesting bilateral cavernous sinuses thrombosis. After endoscopic sinus surgery and directed antibiotic treatment, a good clinical, analytical and imaging evolution were observed, and no neurological sequelae were present.

Keywords: Acute rhinosinuitis, cavernous sinus thrombosis, endoscopic sinus surgery

### INTRODUÇÃO

A trombose do seio cavernoso (TSC) constitui um quadro clínico raro e pode originar consequências graves<sup>1,2</sup>. Após o advento da era antibiótica, as taxas de mortalidade e morbidade, quer neurológica quer oftalmológica, associadas à TSC diminuíram significativamente. Contudo, estas taxas permanecem elevadas, impondo-se a necessidade de um diagnóstico precoce com instituição atempada do tratamento adequado de modo a evitar sequelas neuro-oftalmológicas ou mesmo a morte<sup>1,3-5</sup>.

A presença de determinados sinais clínicos como a proptose, ptose palpebral, quemose, edema periorbitário, congestão vascular da conjuntiva ocular, febre, alterações dos movimentos oculomotores, diminuição da acuidade visual, alterações sensoriais das divisões oftálmicas e maxilares do nervo trigémino e sintomas neurovegetativos como náuseas, vômitos e diaforese, devem alertar o clínico para a possibilidade de complicações intracranianas, nomeadamente a TSC<sup>3</sup>. Atualmente, a tomografia computadorizada (TC) com contraste e a ressonância magnética (RM) são utilizados para confirmar o diagnóstico de TSC, na presença de um diagnóstico clínico suspeito<sup>3,6</sup>.

A TSC pode ter etiologia infecciosa ou asséptica. As causas

#### Ricardo Matos

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE.; Unidade de Otorrinolaringologia, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

#### Mafalda Sousa

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE

#### Pedro Marques

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE.; Unidade de Otorrinolaringologia, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

#### Fernando Vales

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE.; Unidade de Otorrinolaringologia, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

#### Margarida Santos

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE

#### Correspondência:

Ricardo Matos  
ricardo.matos898@gmail.com

infeciosas mais comuns incluem sinusite, otite, causas odontogénicas e infeções cutâneas da face<sup>6</sup>. Os estudos mais recentes sugerem que a sinusite é a principal causa de TSC<sup>7</sup>. Os seios perinasais mais frequentemente envolvidos são os seios esfenoidais e etmoidais e os mecanismos de disseminação englobam, quer a extensão direta, quer a propagação via tromboflebite retrógrada ao longo das veias oftálmicas. A TSC asséptica tem frequentemente origem traumática ou cirúrgica<sup>7</sup>. O objetivo deste artigo é apresentar um caso de trombose do seio cavernoso bilateral como complicação de rinosinusite aguda, advertindo para os sinais neurológicos e oftalmológicos que possam indicar um processo infeccioso do seio cavernoso e a necessidade de um elevado índice de suspeição.

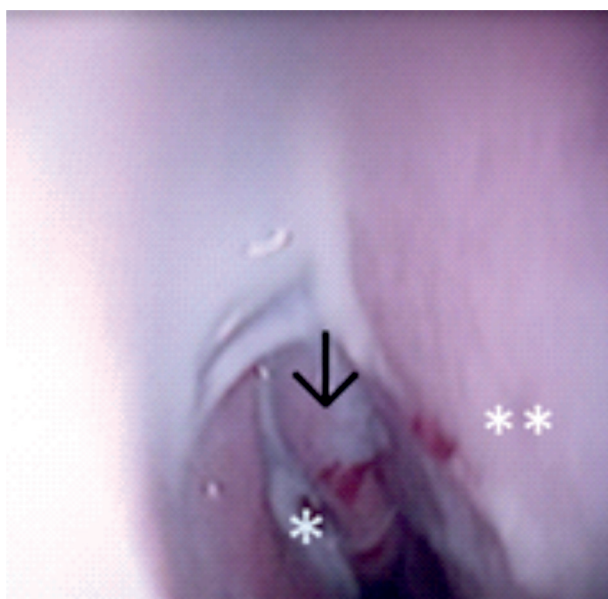
### CASO CLÍNICO

Homem de 53 anos, com história de diabetes mellitus tipo 2 e doença hepática crónica classe B de Child-Pugh associada a esplenomegalia e trombocitopenia. Queixas de tosse e rinorreia com 2 semanas de evolução, seguida de cefaleia pulsátil fronto-temporal esquerda de intensidade progressiva, refratária à analgesia com metamizol, agravada com o decúbito dorsal. Referência a um episódio de vômito isolado. Ao 16º dia, o doente iniciou quadro de diplopia horizontal, motivo pelo qual recorreu ao Serviço de Urgência.

Ao exame objetivo, o doente apresentava, à rinoscopia anterior direita, rinorreia purulenta com origem no meato médio, com drenagem posterior, associada a congestão da mucosa nasal (Figura 1).

### FIGURA 1

Rinorreia purulenta no meato médio direito (\*). Corneto Médio direito (seta preta). Septo nasal (\*\*)



Ao exame neurológico, o doente encontrava-se vígil, orientado no tempo e espaço, com fotofobia e parestesia do VI par craniano esquerdo, apresentando limitação na abdução do olho esquerdo com diplopia na levoversão. Não foram observadas outras alterações no restante exame neurológico, nomeadamente sinais de meningismo (sinais de Brudzinski e Kernig negativos), alterações da sensibilidade à picada na distribuição dos ramos do V par craniano ou alterações vestibulo-cerebelosas evidentes. O doente não exibia alterações oftalmológicas associadas, como celulite periorbitária. O estudo analítico evidenciou leucocitose (23,15 x 10<sup>9</sup> leucócitos/L) com 87,4% de neutrófilos e PCR de 173,5 mg/L. Não se verificaram outras alterações analíticas. A tomografia computadorizada (TC) com contraste dos seios perinasais revelou um preenchimento dos seios perinasais à direita, com sinais de erosão da lâmina papirácea ipsilateral e dos limites laterais dos seios esfenoidais e parede posterior do seio esfenoidal direito dominante (Figura 2).

### FIGURA 2

Preenchimento dos seios perinasais à direita, com sinais de erosão da parede posterior do seio esfenoidal direito dominante (seta branca) e da lâmina papirácea ipsilateral (pontas de seta).



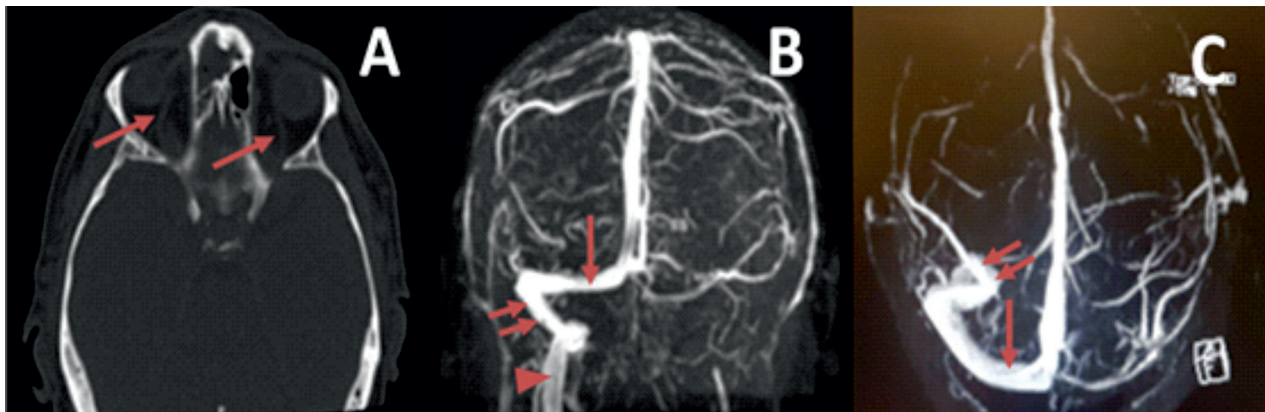
Após a injeção do contraste, foi possível visualizar sinais de extravasamento para além das cavidades sinusais, na região para-esfenoidal bilateralmente. Na Venografia por TC verificou-se hipoplasia do seio transversal esquerdo e defeito no preenchimento do seio sigmóide e porção proximal de veia jugular interna ipsilaterais, associado a defeito de preenchimento de ambos os seios cavernosos, sem extensão aparente do processo infeccioso às duas órbitas (Figura 3).

O doente foi submetido a cirurgia endoscópica nasossinusal direita, urgente, para drenagem do foco infeccioso sinusal (Figura 4).

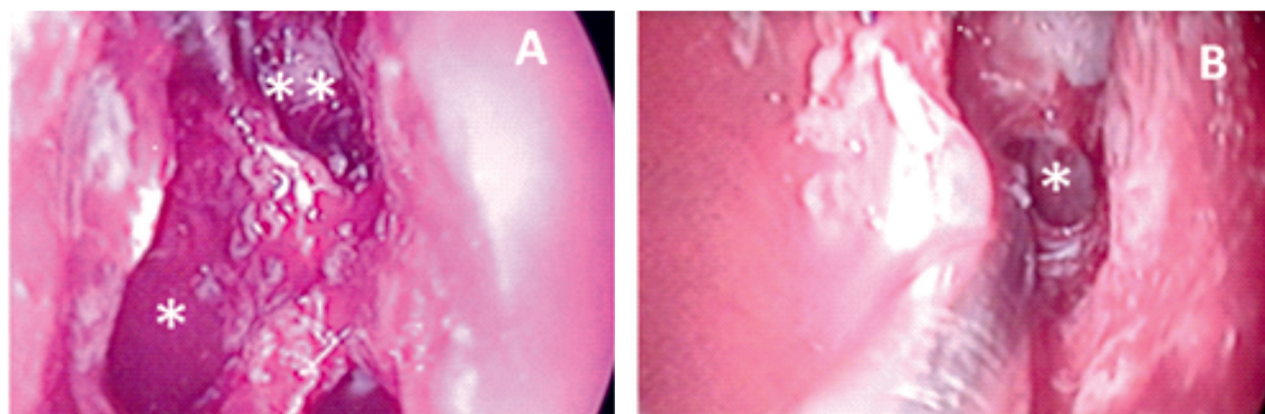
Realizou antibioterapia empírica com ceftriaxona, metronidazol, moxifloxacina e anfotericina B lipossómica.

**FIGURA 3**

**A:** Não existe evidência de dilatação das veias oftálmicas superiores (setas brancas). **B e C:** Hipoplasia do seio transversal esquerdo e defeito no preenchimento do seio sigmóide e porção proximal de veia jugular interna ipsilaterais, associado a defeito de preenchimento de ambos os seios cavernosos. Seio transversal (seta vermelha) e seio sigmóide (seta dupla vermelha) e veia jugular (ponta de seta vermelha) direitos em B e C.

**FIGURA 4**

**A:** Imagem após meatotomia média e etmoidectomia anterior e posterior direitas, com verificação de drenagem purulenta e mucosa edemaciada do seio maxilar (\*) e das células etmoidais (\*\*). **B:** Seio esfenoidal direito com vestígios de exsudado purulento no interior (\*).



A terapêutica antifúngica foi instituída tendo em consideração as comorbilidades do doente, nomeadamente a presença de diabetes mellitus tipo 2 e doença hepática crónica avançada, e o aspeto necrótico de algumas áreas da mucosa nasossinusal. Foi instituída hipocoagulação com enoxaparina que foi, posteriormente, substituída por varfarina oral por um período de 1 mês.

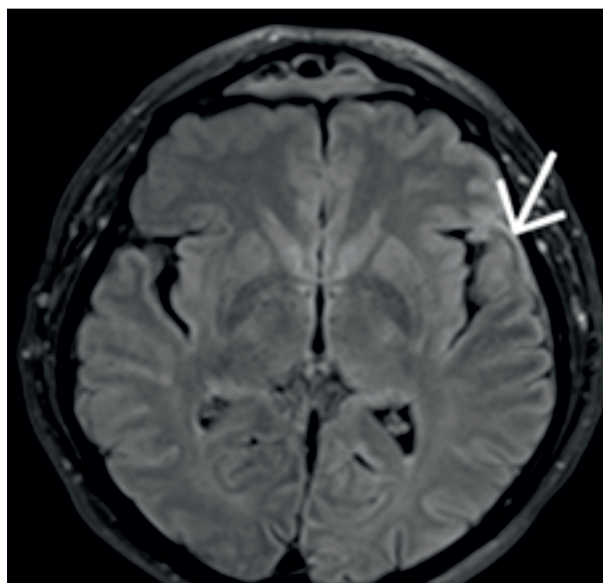
Ao 8º dia de internamento, foi realizada Ressonância Magnética (RM) de controlo que evidenciou a presença de empiema subdural fronto-temporal esquerdo de reduzidas dimensões (Figura 5).

Foram, ainda, isolados dois agentes do exsudado purulento nasossinusal - *Enterococcus faecalis* e DNA de *Zygomycetes*. A antibioterapia foi ajustada de acordo com a sensibilidade dos novos microorganismos isolados, sendo iniciados ampicilina, metronidazol, moxifloxacina e anfotericina B lipossómica.

Observou-se uma boa evolução clínica, com normalização dos parâmetros analíticos e melhoria imagiológica progressiva. Ao 20º dia de internamento, a

**FIGURA 5**

Coleção extra-axial na convexidade fronto-temporal esquerda de conformação laminar – empiema subdural (seta branca).





RM de controlo revelou regressão do empiema subdural na convexidade fronto-temporal esquerda e sinais de impermeabilização parcial do seio transversal, sigmóide e jugular esquerdos, com diminuição acentuada do preenchimento dos seios perinasais à direita, mas sem extensão do processo infeccioso às órbitas. Ao 33º dia, o doente teve alta hospitalar.

Após 9 meses de seguimento, não foram observadas sequelas neurológicas ou oftalmológicas transitórias ou permanentes.

## DISCUSSÃO

A TSC é uma entidade clínica rara que se encontra associada a uma taxa de mortalidade e morbilidade elevadas. Contudo, a maioria da literatura existente sobre a TSC tem-se limitado a relatos de casos clínicos<sup>5,8</sup>. Perante a escassez de grandes séries de casos na literatura, a informação, relativamente ao prognóstico, é limitada.

Em 1950, Pirkey constatou 107 sobreviventes, após a análise de várias publicações<sup>9</sup>. Contudo, este pode ser um cenário demasiado otimista pela potencial presença de um viés de publicação, dada a maior tendência para a publicação de casos com resultados favoráveis. Anteriormente, em 1936, Groove apresentou uma série com 400 casos fatais, um prognóstico distinto do de Pirkey<sup>10</sup>. Na tentativa de obter uma estimativa mais realística do prognóstico, Yarrington, em 1961, publicou uma revisão de literatura com 878 casos de TSC, verificando uma taxa de mortalidade e morbilidade de 80% e 75%, respetivamente<sup>8</sup>.

O risco de subdiagnosticar esta entidade clínica não é, ainda, bem conhecido. Contudo, não é infrequente a observação desta condição em autópsias de doentes diagnosticados com acidentes vasculares cerebrais, celulite facial, sinusite ou septicemia<sup>8</sup>.

O diagnóstico precoce parece constituir um dos mais importantes fatores de prognóstico<sup>3</sup>. A suspeita clínica é facilitada pela presença de sintomas e sinais sugestivos de oclusão do seio cavernoso, como a tríade proptose, edema periorbitário e quemose que se encontra presente, em cerca de 90% dos casos<sup>6</sup>. Outros sinais sugestivos de TSC são febre, ptose, alterações da oculomotricidade, diminuição da acuidade visual (7% a 22% dos casos), alterações pupilares, papiledema, cegueira (8% a 15% dos casos), disfunção autonómica, alterações sensitivas na distribuição dos ramos oftálmico e maxilar no nervo trigémino<sup>3,5,6</sup>. O meningismo é também comum e foi reportado em cerca de 40% dos doentes<sup>11</sup>. A extensão para um quadro bilateral constitui um sinal característico, devido à disseminação do processo trombótico ou séptico para o seio cavernoso contralateral, via veias intercavernosas<sup>11</sup>. Os achados oculares bilaterais tornam-se, tipicamente, evidentes após as 48 horas<sup>11</sup> e há relatos de que a passagem para a bilateralidade é um fator patognomónico da TSC<sup>5</sup>. As cefaleias unilaterais, de localização fronto-temporal

ou retrobulbares são um sintoma muito frequente, manifestando-se entre 50% a 90% dos casos<sup>6</sup>.

No caso apresentado, o doente apresentou cefaleias fronto-temporais esquerdas intensas, associadas a visão dupla horizontal à levoversão ocular, devido à presença de uma paralisia do VI par craniano esquerdo. O VI par craniano é o mais frequentemente atingido, devido à sua relação anatómica com o seio cavernoso, com o seu trajeto localizado medialmente<sup>11</sup>.

As complicações tardias, resultantes da disseminação tromboflebítica, incluem empiema subdural ou do parênquima cerebral. O hipopituitarismo é ainda uma das consequências possíveis da disseminação trombótica, levando ao desenvolvimento da síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética e hipogonadismo central secundário<sup>6,11</sup>. O envolvimento da artéria carótida interna pode, adicionalmente, provocar o aparecimento de uma fístula carotídeo-cavernosa ou de um aneurisma carotídeo<sup>11</sup>. Dada a proximidade da hipófise à artéria carótida interna, o envolvimento desta última pode constituir um mecanismo possível para a lesão isquémica de hipófise<sup>6</sup>. A venografia por TC do doente revelou um defeito no preenchimento do seio sigmóide, porção proximal de veia jugular interna esquerdas e de ambos os seios cavernosos. A RM de controlo ao 8º dia apresentou uma coleção subdural laminar de localização fronto-temporal esquerda. Esta apresentação tardia poderá explicar-se pelo facto de não ter sido possível detetar esta coleção na TC de contraste, dadas as pequenas dimensões do empiema. Outra justificação possível é a de que esse empiema subdural se tenha vindo a desenvolver posteriormente, uma vez que a antibioterapia com ampicilina foi instituída apenas a partir do 8º dia, e o espectro da ceftriaxona não abrange o *E. faecalis*.

O diagnóstico da TSC deve ser feito numa base clínica e confirmado com estudo imagiológico adequado. A TC com contraste é um meio imagiológico de fácil acesso e pode revelar o foco de infeção, ectasia das veias oftálmicas superiores, exoftalmia e defeitos irregulares de preenchimento dos seios cavernosos<sup>4</sup>. Contudo, estes achados podem ser normais, principalmente na fase inicial<sup>4</sup>. A Ressonância Magnética com venografia é mais sensível do que a TC para a avaliação da TSC<sup>11</sup>. Os achados podem incluir deformidade da porção cavernosa da artéria carótida interna, sinal heterogéneo do seio cavernoso afetado, e sinal hiperintenso nos seios venosos com trombose<sup>4,6,11</sup>. A cintilografia com gálio foi, também, referida como podendo ser útil no diagnóstico da TSC, com um aumento da absorção no seio cavernoso e órbitas afetadas<sup>6</sup>.

O caso descrito, constitui um exemplo de como a TC pode permitir identificar, não apenas o foco de infeção, mas também os mecanismos possíveis de disseminação séptica, revelando sinais de pansinusite à direita, associados a sinais de erosão da lâmina papirácea ipsilateral e da parede posterior do seio esfenoidal. A

venografia por TC permite ainda verificar a ausência de preenchimento dos seios cavernosos e de alguns seios venosos cerebrais. A correlação da imagiologia com a clínica permite, deste modo, realizar o diagnóstico, sem outros exames de imagem mais complexos, mais dispendiosos e de difícil acesso em contexto de urgência, como é o caso da RM, apesar de apresentar uma sensibilidade superior.

O tratamento da TSC de origem sinusal inclui a drenagem cirúrgica do foco infeccioso e a administração de doses elevadas de antibioterapia empírica endovenosa até à instituição de antibióticos dirigidos aos agentes isolados em cultura<sup>11</sup>. A seleção da terapia antimicrobiana empírica deve ter em consideração a fonte de infeção e as complicações associadas<sup>4,6</sup>. Estudos que verificaram a microbiologia, na esfenoidite aguda, demonstram que o organismo mais frequentemente isolado é o *Streptococcus*<sup>11</sup>. Os agentes fúngicos são microorganismos menos frequentes, mas devem ser considerados em doentes imunocomprometidos ou com diabetes mellitus<sup>5</sup>. Há ainda autores que defendem que uma terapêutica antibiótica empírica tripla deve ser instituída até à obtenção do resultado das culturas: cefalosporina de terceira geração, nafcilina e metronidazol<sup>6</sup>. Na presença de fatores de risco para a resistência à meticilina, a vancomicina poderá substituir a nafcilina<sup>6</sup>. Neste caso, e dada a suspeita de foco infeccioso fúngico associado, foi instituída uma terapêutica empírica combinada com ceftriaxona, metronidazol, moxifloxacina e anfotericina B lipossómica. Após o isolamento de *Enterococcus Faecalis* e de *Zygomycetes* do exsudado purulento, a ceftriaxona foi substituída pela ampicilina, à qual o agente bacteriano era sensível. A restante terapêutica antimicrobiana foi mantida pela deteção de empiema subdural na RM de controlo realizada no 8º dia de internamento.

Os antibióticos devem ser instituídos por um período prolongado, para além da resolução clínica, para prevenir a possibilidade de sequestração séptica dentro do trombo<sup>6</sup>. Durante o tratamento antibiótico, o controlo clínico e imagiológico para a deteção atempada de sinais de sepsis, extensão do trombo séptico ou infeção metastática são essenciais<sup>4</sup>.

O papel da anticoagulação permanece controverso. Em 1989, Levine realizou um estudo retrospectivo com uma população mista dos seus próprios doentes com TSC e de outros doentes referidos em estudos publicados, de forma a investigar o papel da anticoagulação nas taxas de mortalidade e morbidade. Este estudo demonstrou que a anticoagulação não reduz a taxa de mortalidade. Contudo, a associação precoce da anticoagulação ao tratamento antibiótico parece reduzir, significativamente, a morbidade neurológica, comparativamente à sua não instituição ou à instituição tardia. Concluiu-se, ainda, que a anticoagulação parece poder prevenir a progressão do trombo, potenciando o

acesso dos antibióticos ao local da infeção e reduzindo os défices neurológicos<sup>12</sup>. Apesar do seu papel controverso na literatura e do risco hemorrágico devido à presença de uma doença hepática crónica em estadios avançados, foi instituída anticoagulação. Associadamente, foi realizado controlo do *International Normalized Ratio* (INR), por forma a manter os valores terapêuticos de coagulação<sup>6</sup>.

A corticoterapia sistémica não é geralmente recomendada<sup>4</sup>. Pode, apesar de tudo, ser usada como terapia adjuvante, devido aos seus efeitos na redução da inflamação e do edema, com melhoria funcional secundária dos pares cranianos<sup>5,6</sup>. Porém, os seus benefícios devem ser contrabalançados pelo risco de efeito imunossupressor e propriedades pró-trombóticas<sup>6</sup>. Em situações de insuficiência adrenal secundária ao hipopituitarismo ou de lesões cerebrais parenquimatosas, os corticosteróides podem ser uma importante arma terapêutica<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

A suspeita de trombose do seio cavernoso como complicação da rinosinusite aguda deve ser considerada na presença de achados neurológicos ou oculares que indiciem um processo infeccioso do seio cavernoso, mesmo na ausência de alterações oculares tipicamente associadas à TSC – celulite periorbitária, proptose ocular e quemose – e de sinais imagiológicos característicos – dilatação das veias oftálmicas. Perante os achados inespecíficos, é crucial um elevado índice de suspeição clínica para a realização de um diagnóstico precoce, e para a instituição atempada do tratamento adequado, a fim de evitar sequelas neuro-oftalmológicas ou mesmo a morte.

## Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

## Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Referências bibliográficas

1. Komatsu H, Matsumoto F, Kasai M, Kurano K, Sasaki D, Ikeda K. Cavernous sinus thrombosis caused by contralateral sphenoid sinusitis: A case report. *Head Face Med* [Internet]. *Head & Face Medicine*; 2013;9(1):1. Available from: *Head & Face Medicine*
2. Liolios V, Petridou E, Vangelopoulos I, Puvanachandra N. Lessons from everyday practice: Septic cavernous sinus thrombosis due to sphenoid sinusitis in a young patient following a road traffic accident. *Pract Neurol*. 2013;13(1):51–3.
3. Pavlovich P, Looi A, Rootman J. Septic thrombosis of the cavernous sinus: Two different mechanisms. *Orbit*. 2006;25(1):39–43.
4. Cannon ML, Antonio BL, McCloskey JJ, Hines MH, Tobin JR, Shetty AK. Cavernous sinus thrombosis complicating sinusitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(1):86–8.
5. Mallick A, Pathak SD, Shankar S, Sati A. Early cavernous sinus thrombosis following unilateral pansinusitis in a child. *Case Reports* [Internet]. 2015;2015(apr26 1):bcr2014208441-bcr2014208441. Available from: <http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr-2014-208441>
6. Desa V, Green R. Cavernous sinus thrombosis: Current therapy. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;70(9):2085–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2011.09.048>
7. Absoud M, Hikmet F, Dey P, Joffe M, Thambapillai E. Bilateral cavernous sinus thrombosis complicating sinusitis. *J R Soc Med. England*; 2006 Sep;99(9):474–6.
8. Yarrington CT. XXII The prognosis and treatment of cavernous sinus thrombosis: Review of 878 cases in the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1961;70(1):263–7.
9. Pirkey WP. Thrombosis of the cavernous sinus. *Arch Otolaryngol. United States*; 1950 Jun;51(6):917–24.
10. Grove WE. Septic and aseptic types of thrombosis of the cavernous sinus: report of cases. *Arch Otolaryngol*. 1936;24(1):29–50.
11. Dyer SR, Thottam PJ, Saraiya S, Hauptert M. Acute sphenoid sinusitis leading to contralateral cavernous sinus thrombosis: A case report. *J Laryngol Otol*. 2013;127(8):814–6.
12. Levine SR, Twyman RE, Gilman S. The role of anticoagulation in cavernous sinus thrombosis. *Neurology. United States*; 1988 Apr;38(4):517–22.