

## Trombosis del seno cavernoso por *Aspergillus spp.*

### Thrombosis of the cavernous sinus secondary to *Aspergillus spp.*

Oscar G. Pamo-Reyna,<sup>1</sup> César Chian-García<sup>2</sup>  
y Manuel Montellanos-Egas<sup>3</sup>

#### RESUMEN

Es el caso de una mujer de 39 años con neutropenia grave debido a hipoplasia medular y sinusitis etmoidal y esfenoidal por *Aspergillus spp.* que desarrolló una trombosis del seno cavernoso derecho. La paciente falleció no obstante recibir anfotericina B.

**PALABRAS CLAVE:** neutropenia, hipoplasia medular, sinusitis, trombosis del seno cavernoso, *Aspergillus spp.*

#### ABSTRACT

A 39 year-old woman with severe neutropenia due to bone marrow hypoplasia and ethmoidal and sphenoidal sinusitis by *Aspergillus spp.* developed a right cavernous sinus thrombosis. The patient died despite of the treatment with amphotericin B.

**KEYWORDS:** human milk, Stevens-Johnson syndrome, hypersensitivity.

#### INTRODUCCIÓN

La trombosis del seno cavernoso (TSC) debida una infección micótica es muy rara y generalmente ocurre en pacientes con alguna inmunodeficiencia (neutropenia, diabetes mellitus descompensada, corticoterapia, quimioterapia, cáncer, sida, trasplante, etc.). *Aspergillus spp.* suele ser colonizar las mucosas de los senos paranasales en estos pacientes y eventualmente puede invadir las estructuras adyacentes.<sup>1,2</sup>

Se presenta el caso de una paciente con neutropenia grave que desarrolló una trombosis del seno cavernoso a partir de una rinosinusitis invasiva por *Aspergillus spp.*

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 39 años, natural de Bagua, departamento de Amazonas, que cuatro meses antes presentó manifestaciones de anemia. Recibió dos transfusiones de paquete globular y fue derivada a un hospital en Trujillo. Allí se le hizo el estudio de médula ósea que reveló una hipoplasia medular en grado moderado a grave y se le administró globulina antitímocítica. Fue derivada a Lima.

Dos meses antes del ingreso presentó cefalea, náuseas y vómitos. Se le diagnosticó hemorragia cerebral y se recuperó gradualmente en las semanas siguientes. Un mes antes del ingreso presentó un absceso en el brazo izquierdo que fue drenado y tratado. Una semana antes del ingreso, presentó rinorrea, epistaxis, tos y fiebre por lo que fue hospitalizada como neutropénica febril.

Examen físico: PA 100/70 mmHg, frecuencia cardiaca 110/min, frecuencia respiratoria 28/min, temperatura 38,8 °C. Regular estado general, lúcida, con palidez de piel y mucosas. No edemas. No adenomegalias. Aparato locomotor sin alteraciones. Ojos normales. Fosas nasales: cornete inferior derecho edematoso. Orofaringe normal. Cuello sin alteraciones. Pulmones, cardiovascular, abdomen y urogenital sin alteraciones. Neurológico normal.

1. Médico internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL). Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).  
2. Médico patólogo. HNAL. Facultad de Medicina, UPCH.  
3. Médico residente de Medicina Interna. HNAL. Facultad de Medicina, UPCH.



Exámenes auxiliares: hemoglobina 8,6 g/dL; leucocitos 330/mm<sup>3</sup>; plaquetas 7 000/mm<sup>3</sup>. Bioquímica sanguínea normal. Radiografía de tórax normal. Hemocultivos negativos. Ecografía abdominal: órganos sin alteraciones.

### Evolución

Se le administró meropenem. Al cuarto día de tratamiento, la paciente presentó edema palpebral en el ojo derecho y ante la persistencia de la fiebre se decidió investigar otras causas. Continuó con fiebre, presentó rinorrea seropurulenta y el edema palpebral aumentó y se tornó equimótico. Hizo proptosis del ojo derecho, quemosis y paresia de los músculos oculares (Figura 1).

Al quinto día, se agregaron vancomicina y anfotericina B.

La tomografía espiral multicorte (TEM) mostró la proptosis y opacidades de los senos etmoidales y esfenoidal derecho (Figura 2). Luego de la evaluación por Otorrinolaringología, se pospuso la biopsia debido a la plaquetopenia. La paciente aparentemente se estabilizó y se logró realizar la biopsia, previa transfusión de plaquetas. La histopatología reveló hifas uniformes y regularmente septadas con un patrón progresivo, arborescente y ramificación dicotómico, que invadían los vasos sanguíneos, compatible con *Aspergillus* spp. (Figura 3).

La paciente continuó febril, presentó ictericia, disnea y compromiso del sensorio, y falleció al día 8 del ingreso.

### DISCUSIÓN

La TSC suele presentarse como dolor ocular, quemosis, proptosis, ptosis u oftalmoplejía. Las causas incluyen tumores, infecciones, granulomas, aneurismas, fístula carótido-cavernosa, etc. De las infecciones, hay que considerar a la rinosinusitis micótica o fúngica (RSF).

La RSF en los diabéticos mal controlados suele ser causada por hongos zigomicetos (*Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia* y *Mucor*); y, en la neutropenia grave, sida, trasplantes y quimioterapia, los hongos del género *Aspergillus* constituyen 80 %, y el más frecuente es *A. fumigatus*.<sup>3</sup>

La RSF puede ser invasiva o no invasiva. La forma no invasiva incluye la colonización, bola fungosa y fúngica alérgica. La rinosinusitis invasiva se define, en la histopatología, por la presencia de hifas en la mucosa, submucosa y vasos sanguíneos, y puede ser invasiva aguda (fulminante) o invasiva crónica. Esta a su vez puede ser granulomatosa o sinusitis invasiva crónica con una duración mayor de 12 semanas.<sup>4,5</sup>

Entre las complicaciones de la rinosinusitis invasiva, están la trombosis del seno cavernoso, trombosis de la carótida, infartos y embolias cerebrales y meningoencefalitis, acompañadas de alta mortalidad. La invasión micótica de los vasos cerebrales causa una intensa inflamación de todas las capas de la pared arterial y origina trombosis, formación de aneurismas micóticos y consecuente ruptura.

La RSF por *Aspergillus* y sus complicaciones pueden ocurrir en sujetos inmunocompetentes. Así, se ha reportado TSC debida a granuloma por *Aspergillus*, con trombosis carotídea ipsilateral, que fue resuelto quirúrgicamente, en un caso de aspergilosis esfenoidal no invasiva.<sup>6</sup> También puede ocurrir en pacientes críticamente enfermos.<sup>7,8</sup> En estos casos, se postula como factores predisponentes a la respuesta antiinflamatoria por transfusión masiva, la insuficiencia renal aguda, el síndrome de respuesta inflamatoria grave y los antibióticos de amplio espectro.<sup>8</sup> La sinusitis esfenoidal micótica podría producir TSC por un estado de hipercoagulabilidad debido al proceso inflamatorio y la infección bacteriana superpuesta.<sup>9</sup>

Como sucedió en este caso, la neutropenia grave también es una causa predisponente de la invasión micótica de los senos paranasales, produciendo eventualmente TSC.<sup>10</sup> La infección micótica de los senos paranasales subyacente a la TSC se comportó en nuestra paciente como si se tratara de la forma invasiva aguda o fulminante. La marcada trombocitopenia impidió realizarle procedimientos invasivos tempranos para el diagnóstico. Por otro lado, por la hipoplasia medular, no hubo forma de elevar la cuenta de leucocitos en sangre, lo que también impidió el control temprano de la infección micótica. Si bien se sospechó de infección micótica al quinto día de fiebre, la cobertura con anfotericina B no dio resultado probablemente por la rápida extensión de la invasión fúngica.

El diagnóstico de TSC por RSF requiere de una alta sospecha clínica, los estudios de imágenes, cultivos y examen histopatológico acucioso. La RM suele brindar información muy importante para el diagnóstico.

El tratamiento de la RSF invasiva requiere el control de los factores predisponentes de la enfermedad, desbridamiento quirúrgico y terapia antimicótica sistémica apropiada. La anfotericina B y el voriconazol son los antimicóticos de elección para la infección por *Aspergillus* spp. La anfotericina B liposomal a dosis de 3 a 5 mg/kg/d es una alternativa en los pacientes con depuración de creatinina menor de 50 mL/min para evitar la acumulación tóxica de la sulfobutiléter-β-ciclodextrina contenida en la



Figura 1. Proptosis del ojo derecho, quemosis y paresia de los músculos oculares.



Figura 2. Tomografía espiral multicorte. Proptosis y opacidades de los senos etmoidales y esfenoidal derecho.

preparación parenteral de voriconazol. El desbridamiento nasal endoscópico de los senos involucrados es crucial para establecer el diagnóstico, reducir la carga micótica y retardar la progresión de la enfermedad.<sup>5</sup>

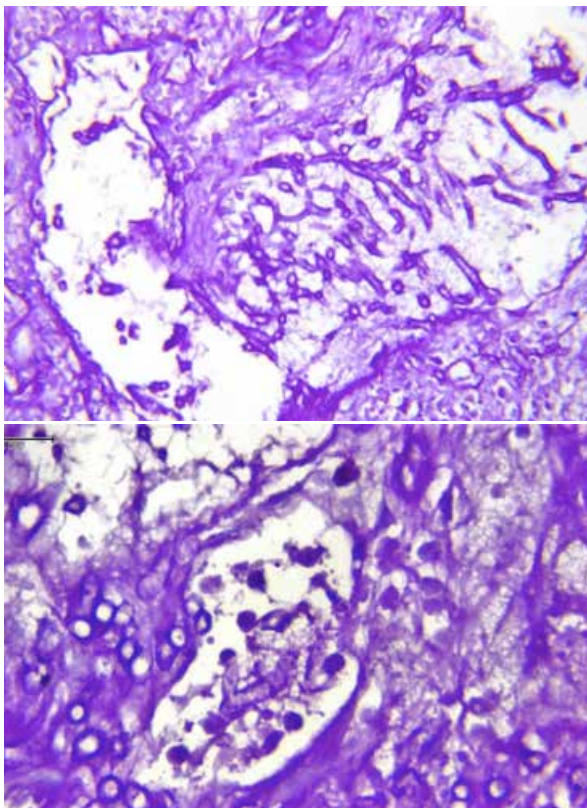


Figura 3. A) Hifas delgadas y septadas en el interior de una luz vascular, rodeada de tejido necrótico (10X, HE). B) Bifurcación característica de una hifa formando un ángulo de 45° (40X, PAS).

La mortalidad en la RSF es de 20 % a 30 % y en las formas fulminantes, de 50 %, según el hongo causante, el control de la condición subyacente inmunosupresora y la rapidez de inicio de la terapia eficaz.<sup>5</sup> La mortalidad ocurre en casi todos los casos con la extensión intracraneal sintomática por lo que debe evitarse la cirugía radical.<sup>11</sup>

En conclusión, se enfatiza en el diagnóstico y tratamiento temprano y el control de la condición predisponente para evitar la mortalidad en los casos de RSF.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Munjal M, Khurana AS. Fungal infections and cavernous sinus thrombosis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2004;56(3):235-237. doi:10.1007/BF02974362.
2. Horowitz A, Spindel D, Kraut R, Orentlicher G. Cavernous sinus thrombosis as a result of a fungal infection: A case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71:1899.e1-1899.e5
3. Cade M. Fungal sinusitis: An overview. *AJNR* blog.
4. Rodriguez Goncer I, Denning DW. Chronic Aspergillus sinusitis. Disponible en: <http://www.aspergillus.org.uk/content/chronic-aspergillus-sinusitis>
5. Deshazo RD. Syndromes of invasive fungal sinusitis. *Medical Mycology*. 2009; 47(Suppl1):S309-S314. <https://doi.org/10.1080/13693780802213399>
6. Brenet E, Boulagnon-Rombi C, N'guyen Y, Litré CF. Cavernous sinus thrombosis secondary to aspergillus granuloma: A case report and review of the literature. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Oct;43(5):566-9. doi: 10.1016/j.anl.2016.01.007. Epub 2016 Feb 6.
7. Neil JA, Orlandi RR, Couldwell WT. Malignant fungal infection of the cavernous sinus: case report. *J Neurosurg*. 2016;124:861-865.
8. Rajagopala S, Chandrasekharan S, Kumar S, Rela M. Fulminant aspergillus-related cavernous sinus thrombosis in an immunocompetent intensive care unit patient. *Austin Crit Care J*. 2014;1(1): 1-3.
9. Devèze A, Facon F, Latil G, et al. Cavernous sinus thrombosis secondary to noninvasive sphenoid aspergillosis. *Rhinology*. 2004;43:152-155.
10. Urculo E, Alfaro R, Aranzadi MJ, Ruiz I, Villanua J. Aspergillus granuloma of the cavernous sinus. *Kirurgia*. 2004; 3.
11. Shah NJ, Rathore A. Intracranial extension of fungal sinusitis. *Otorhinolaryngol Clin*. 2009;1(1):55-61.

CORRESPONDENCIA: Dr. Oscar G. Pamo Reyna  
oscar.pamo@upch.pe

FECHA DE RECEPCIÓN: 25 de mayo de 2017.

FECHA DE ACEPTACIÓN: 7 de agosto de 2017.