Case study : Cavernous sinus syndrome

อาจารย์ที่ปรึกษา : นพ. วิชญ์ ยินดีเดช
อาจารยประจำสาขาวิชา ประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชา ศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

จัดทำโดย นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 6 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

1. นศพ. ชาญวิทย์ ศิริวาจนะ 5911670569
2. นศพ. วรวีร์ วราวิทย์ 5911670593
3. นศพ. ธีรภัทร ตะวันธรงค์ 5811670263
4. นศพ. ปนัดดา ภูวิชยสัมฤทธิ์ 5911670056

Case study

Case ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 57 ปี อาชีพนักบัญชี ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร
สิทธิการรักษา ประกันสุขภาพถ้วนหน้า

Admit 3/10/64

Attend 4/10/64

ประวัติได้จากผู้ป่วยและเวชระเบียนความน่าเชื่อถือ 80%

CC : มองเห็นภาพซ้อน 2 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness

1 year PTA มีอาการปวดศีรษะข้างเดียว เป็นมาเรื่อย ๆ สลับข้างซ้าย-ขวา ปวดข้างซ้ายมากกว่าขวา อาเจียนแล้วอาการดีขึ้น เห็นแสงไฟขาว เล็ก ๆ วิ่งผ่าน คิดว่าเป็นไมเกรน กินยาแก้ปวดอาการลดลง ไม่มีประวัติประสบอุบัติเหตุ

2 months PTA มองเห็นภาพซ้อนแนวราบขณะขับรถ มองเห็นเป็นอีกเลน พยายามขับรถกลับบ้าน ภาพซ้อนเป็นตอนเวลาเปิดตา 2 ข้าง แต่ถ้าเปิดตาข้างเดียวจะเห็นปกติและเป็นตอนมองระยะไกล ไม่มีหนังตาตก เดินได้ปกติ อาการอื่นปกติ หลังจากนั้น 2-3 วัน ลูกสาวพาไปโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง แพทย์แจ้งว่าผลตรวจตาและเส้นประสาทปกติ แนะนำให้ตรวจสมองเพิ่มเติม แต่ตนยังไม่อยากตรวจ

1.5 months PTA ไปตรวจตาที่คลินิกแถวบ้าน แพทย์แนะนำให้ตัดแว่นสายตายาว แต่ยังคงมองเห็นภาพซ้อนอยู่ หมอแนะนำให้ตรวจสมอง แต่ตนยังคงไม่อยากตรวจเหมือนเดิม วันต่อมาไปตรวจที่อีกโรงพยาบาลด้วยอาการเดิม หมอแนะนำให้ตรวจสมองเช่นกัน จึงตัดสินใจลงวันนัดตรวจ

1 month PTA ยังมองเห็นภาพซ้อนอยู่ ซ้อนมากขึ้นเวลามองทางซ้าย ไม่มีหนังตาตก รู้สึกยิ้บ ๆ และชาที่หน้าซีกซ้าย เมื่อใช้ลิ้นดุนกระพุ้งแก้มความรู้สึกที่ด้านซ้ายน้อยกว่าข้างขวา แต่ไม่เจ็บ มีปวดหัวมากร้าวลงมาถึงคาง เป็นด้านซ้ายมากกว่าขวา เป็นตลอดวัน ไม่สัมพันธ์กับเวลา ปวดมากจนอาเจียน แต่ไม่อาเจียนพุ่ง ไม่มีแขนขาอ่อนแรง ไม่มีหน้าเบี้ยว ไม่ชาตามตัว ไม่มีไข้ ได้ยินปกติ ไม่มีแผลที่หู จมูกได้กลิ่นปกติ ลิ้นรับรสปกติ ไม่มีลิ้นแข็ง การกลืนปกติ เดินได้ปกติ ไม่มีเดินเซเดินเกร็งตัว กลั้นปัสสาวะ/อุจจาระได้ ลูกสาวพาไปโรงพยาบาลเดิม ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหนึ่ง ตรวจสมองเพิ่มเติม ได้ยาลดบวม นอนโรงพยาบาล 3 วัน หลังกลับบ้านกินยาลดบวมทุกวัน อาการปวดศีรษะดีขึ้น

Today อาการยังคงมีเหมือนเดิม

Past history

- No known underlying disease
- No history of MI, stroke, and HF
- Current medications
    - Depakin(200) 1*2 po pc
    - Vitamin B complex 1*3 po pc

    - Gabapentin 1*2 po pc
- No history of trauma and surgery

Family history

- พี่สาวคนโตเป็นเป็นโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง
- พี่สาวคนรองเป็นโรคเบาหวาน

Personal history

- No smoking and alcohol drinking
- No food/drug allergy
- No history of herbal drug use
- Current occupation: นักบัญชี

Physical examination

- **V/S**: Temp 36.4 c, PR 102 bpm, BP 129/78 mmHg, RR 20/min, SatO2 95%
- **GA**: Alert, well cooperative, no pallor, no jaundice
- **Measurements**: Weight 95 kg, Height 170 cm, BMI 32.87 kg/m^2
- **HEENT**: No pale conjunctiva, anicteric sclera, no chemosis, no proptosis, no exophthalmos, no ocular bruit, no conjunctival hemorrhage, no corneal ulcer, no thyroid enlargement
- **CVS**: Full and regular pulse, normal S1, S2, no murmur, capillary refill > 2 secs
- **RS**: Clear, equal breath sound both lungs
- **Abdomen**: No abdominal distension, normoactive bowel sound, soft, not tender, no palpable mass, no guarding
- **Ext**: No deformities, no edema
- **Neurological Examination**
- Mental status
    - Level of consciousness: E4V5M6, alert
    - Content: Oriented to time/place/person
- Cortical signs

    - Dominant: No aphasia
    - Non dominant lobe: No neglect
- Motor: No muscle atrophy, motor power grade V/V all extremities, no spasticity
- Sensory: Normal sensation to pain, temperature, touch, proprioception
- Reflex: DTR 2+ all extremities
- Cranial nerves
    - CN I : No anosmia
    - CN II: No visual field defect, VA 20/20 both eyes, pupil 3 mm RTLBE, RAPD negative, no papilledema
    - CN III- IV -VI: Rt. Full EOM, Lt. limited lateral gaze, no ptosis, no nystagmus
    - CN V: Decreased pinprick sensation at Lt. maxilla area, corneal reflex positive, no temporal/masseter/pterygoid muscle weakness
    - CN VII: No facial palsy, no dysarthria
    - CN VIII: Normal hearing, Weber test no lateralization, Rinne test positive
    - CN IX, X: Gag reflex intact, no uvula deviation
    - CN XI: No weakness of SCM, trapezius muscle
    - CN XII: No tongue deviation
- Cerebellar: Normal finger to nose test, normal heel to knee test, no dysdiadokinesia, no truncal ataxia, normal gait cycle
- Stiff neck: negative
- BBK plantar flexion
- Clonus negative

**รูปภาพได้ขออนุญาตจากผู้ป่วยแล้ว

Pertinent finding

1. Binocular horizontal diplopia
2. Unilateral headache (predominantly on the left side)
3. Vomiting
4. Lt. side facial numbness
5. Limited lateral gaze on left eye
6. Decreased pinprick sensation at Lt. maxilla area
7. Obesity

Problem list

1. Binocular diplopia

Approach

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการมองเห็นภาพซ้อน เป็นขณะเปิดตาทั้ง 2 ข้าง หากปิดตาข้างใดข้างหนึ่ง การมองเห็นยังคงปกติ เข้าได้กับ Binocular diplopia ซึ่งมีสาเหตุจากโรคของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวกับการกลอกตา หรือโรคของเส้นประสาทที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อตาก็ได้ โดยภาพซ้อนที่มองเห็นของผู้ป่วยเป็นในแนบราบ ทำให้สงสัยรอยโรคอยู่ที่โรคของเส้นประสาทที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อตา โดยนึกถึงรอยโรคที่ CN3 และ CN6 นอกจากนั้นคนไข้รายนี้มองไกลจะเห็นภาพซ้อนมากขึ้นและเป็นมากขึ้นเวลามองทางซ้าย แสดงว่า lateral rectus muscle ตาข้างซ้ายเสีย การที่ไม่มีหนังตาตกข้างและสามารถกลอกตาไปทิศอื่นได้นอกจากมองออกด้านข้างของตาซ้าย ตาข้างขวามองเข้าในได้ ความเป็นไปได้ที่จะมีรอยโรคที่ CN3 น้อยลง จึงนึกถึงรอยโรคที่ CN6 มากที่สุด โดยตำแหน่งที่มีพยาธิสภาพและสาเหตุการเกิดที่นึกถึงในผู้ป่วยรายนี้ มีดังต่อไปนี้

Localization

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการของ cranial nerve 6 deficit เด่นที่สุดและไม่คิดว่าเป็น defect CN III เพราะผู้ป่วยสามารถ adduct ตาได้ (medial rectus muscle) โดยคิดว่าไม่ใช้ false localizing signs ของ CN6 เนื่องจากมี CN6 deficit แค่ 1 ข้าง ผู้ป่วยมีอาการของ CNV2 deficit ร่วมด้วยและไม่มี signs of increased intracranial pressure ที่ชัดเจน เช่น altered mental status, progressive headache worse in the morning, projectile vomiting, hypertension และ bradycardia

ตำแหน่งรอยโรคที่สงสัย จึงเป็นตรง pathway ของ cranial nerve 6 ตั้งแต่ brainstem จนถึง lateral rectus muscle ดังต่อไปนี้ (เรียงตามลำดับตำแหน่งที่คิดถึงมากที่สุด)

1. Cavernous sinus syndrome: ผู้ป่วยรายนี้มี CN VI และ V-II deficit จึงคิดถึงโรคนี้ได้ เพราะ cavernous sinus เป็นทางผ่านของ CN III, IV, V-I, V-II, VI, internal carotid artery และ carotid sympathetic plexus โดยไม่จำเป็นต้องมี deficit ของทุก structure ก็ได้ ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการที่สนับสนุน chiasmatic lesion เช่น bitemporal visual field defect, pituitary lesion เช่น acromegaly, galactorrhea และ Carotid-cavernous fistula เช่น ocular bruit, chemosis, ocular pain เป็นต้น
2. Petrous apex syndrome: CN VI จะวิ่งไปใต้ petroclinoid ligament ทำให้เกิด CN VI deficit ได้เวลามี localized inflammation และ extradural abscess จาก complicated otitis media ผู้ป่วยมีอาการที่เข้าได้กับโรคนี้คือมี CN VI และ V involvement อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไม่มี 2 signs ของ Gradenigo's syndrome คือ periorbital unilateral pain (trigeminal nerve) และ persistent otorrhea (suppurative otitis media) โดยผู้ป่วยมีแค่ 1 ข้อคือ diplopia จาก abducens nerve palsy
3. Orbital apex syndrome of the 6th nerve: ผู้ป่วยมี CN VI palsy และ CN V maxillary division palsy แต่ไม่มี signs of CN III, IV deficit และไม่มีอาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยได้ เช่น proptosis, conjunctival chemosis, papilledema และ Horner syndrome เป็นต้น
4. Brainstem syndrome จะ involve ทั้ง CN VI และ CN V-II ได้ แต่เป็นโรคที่คิดถึงน้อยที่สุดเพราะส่วนใหญ่จะเป็น bilateral deficit และมีอาการอื่น ๆ ของ brainstem defect ร่วมด้วยเช่น Contralateral hemiparesis (pyramidal tract), CN V, VII, VIII cranial nerve palsy, Horizontal conjugate gaze palsy (MLF) และ Horner's syndrome เป็นต้น ในผู้ป่วยรายนี้คิดถึง defect ที่ cisternal part of cranial nerve น้อยเพราะ cisternal part of CN VI จะวิ่ง superior course of prepontine cistern ในขณะที่ CN II จะวิ่งผ่าน chiasm, lateral geniculate body และ occipital lobe ตามลำดับ จึงเป็นไปได้ยากที่จะเกิด lesion ที่ invole ในทั้ง 2 ตำแหน่งนี้

ในผู้ป่วยรายนี้ไม่คิดถึงที่รอยโรคอื่น ๆ นอก CNS เช่น Grave's disease เนื่องจากไม่มีอาการอื่น เช่น ใจสั่น เหงื่อออกง่าย ขี้ร้อนและ น้ำหนักลด เป็นต้น และไม่คิดถึง Myasthenia Gravis เนื่องจากไม่มี ptosis และไม่มี diplopia ที่ fluctuate ตามการใช้งาน

Etiology

จากประวัติและตรวจร่างกาย โรคที่นึกถึงมากที่สุดในผู้ป่วยรายนี้คือ Cavernous sinus syndrome โดยสาเหตุที่นึกถึงมากที่สุดในรายนี้ คือ

1. Tumor เนื่องจากการดำเนินโรคเป็นแบบ slow progression คือ การมองเห็นภาพซ้อนไม่ได้แย่ลงหรือแย่ลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการที่ก้อนไม่ได้เปลี่ยนแปลงขนาดหรือเปลี่ยนแปลงช้า ไม่มี mass effect ชัดเจน จึงนึกถึง benign มากกว่า malignancy แต่อย่างไรก็ตามไม่อาจแยกได้ว่าเป็น primary หรือ metastatic tumor เนื่องจากผู้ป่วยสามารถมีอาการในกลุ่ม cavernous sinus syndrome และตรวจพบก้อนที่สมองโดยไม่มีประวัติมะเร็งมาก่อนได้ โดยก้อนที่สมองที่สามารถเกิดที่บริเวณ cavernous sinus หรือลุกลามมาที่ตำแหน่งนี้และอายุเข้าได้กับผู้ป่วยซึ่งอาจเป็นสาเหตุของผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ Meningioma, Schwannoma, Melanoma, Hemangioma, Pituitary adenoma, Hemangiopericytoma, Adenoid cystic carcinoma และ Nasopharyngeal carcinoma รวมถึง Head and neck, lung, breast, renal, and gastric malignancies ที่แพร่กระจายมาที่บริเวณนี้ โดยไม่มีประวัติมะเร็งมาก่อน เป็นต้น
2. Chronic Infection/Inflammation เนื่องจากการดำเนินโรคเป็นแบบ slow progression แต่นึกถึงน้อยลงจากไม่มีประวัติการติดเชื้อนำมาก่อนโดยเฉพาะ Herpes zoster infection ไม่มีโรคประจำตัวคือ Sarcoid หรือ Wegener granulomatosis ที่ทำให้เกิด Cavernous sinus syndrome ได้
3. Vascular cause ที่สามารถเกิดได้จาก aneurysm, thrombosis หรือ carotid-cavernous fistula พยาธิสภาพสามารถเป็นข้างเดียวได้ แต่คิดถึงน้อยจากการดำเนินของโรคมักเป็นแบบ sudden onset มักมีอาการอื่นร่วม เช่น painful ophthalmoplegia, decrease pain sensation ที่บริเวณ CN V2 มีประวัติติดเชื้อแถวตานำมาก่อน อาจมี Orbital congestion, lid chemosis, proptosis, exophthalmos หรือการมองเห็นที่ลดลงได้ แต่คนนี้ไม่มี และไม่มีประวัติประสบอุบัติเหตุ
4. Trauma นึกถึงน้อยเนื่องจากปฏิเสธประวัติประสบอุบัติเหตุ ไม่มีบาดแผลตามร่างกาย

Investigation

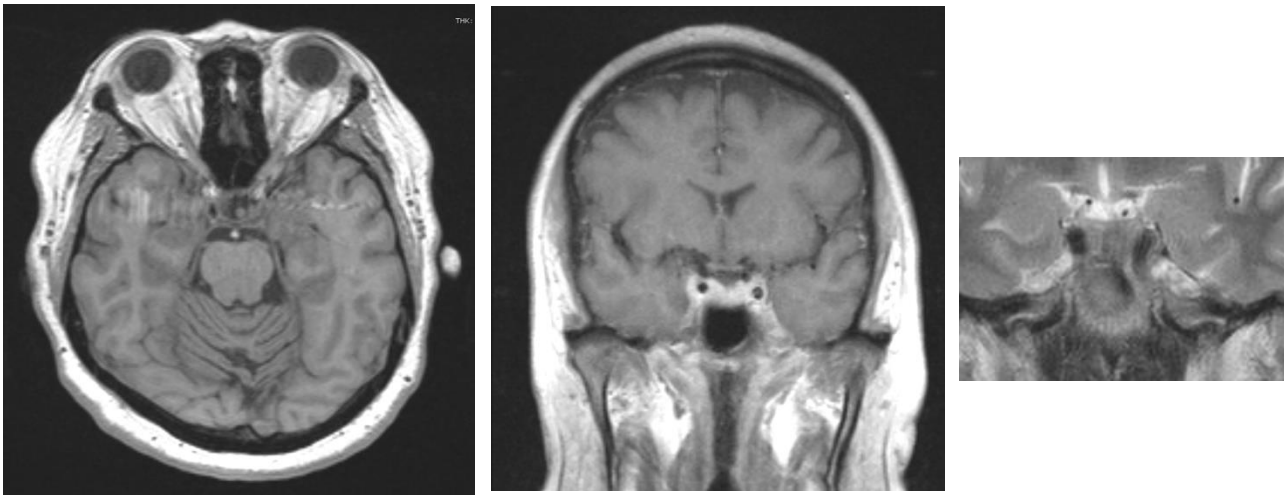
Laboratory investigations

- **Glucose(non-fasting)** 90 mg/dL
- **Thyroid function test** : TSH 2.19 uLU/mL
- **Renal function test** : BUN 11.6 mg/dL, Cr 1.02 mg/dL
- **Electrolyte** : Na 142 mmol/L, K 2.6 mmol/L, Cl 104 mmol/L, HCO3 26 mmol/L

Laboratory investigations (รพ.ธรรมศาสตร์ 2/10/64)

- **CBC:** Hb 14.1 g/dL, Hct 43.6%, WBC count 9010/uL, Neu 61%, Lym 29.30%, Plt count 228,100/uL
- **Renal function test:** BUN 16 mg/dL, Cr 1.91 mg/dL
- **Electrolytes:** Na 141 mmol/L, K 3.6 mmol/L, Cl 106 mmol/dL, HCO3 29 mmol/dL

MRI brain



Impression

- A **0.9 x 1 x 1 cm vivid enhancement of mass** occupying and protruding through the medial wall of the left cavernous sinus, probably **cavernous sinus meningioma** that abuting to ICA
- The brain parenchyma shows normal S1 of brain parenchyma without definite space taking lesion or abnormal enhancing lesion or area of infarction or hemorrhage.
- No midline shifting is seen.

Provisional diagnosis

Left cavernous sinus meningioma

Management

- Set OR for **left suboccipital retrosigmoid approach with tumor removal (Simpson grade 2)**

Operative finding :

- Cavernous sinus tumor, friable, located at medial and superior to left trigeminal nerve, lateral to left abducens nerve
- Hyperemia at dura
- Exposure of left transverse-sigmoid sinus with bleeding
- Large left transverse- sigmoid sinus with bleeding

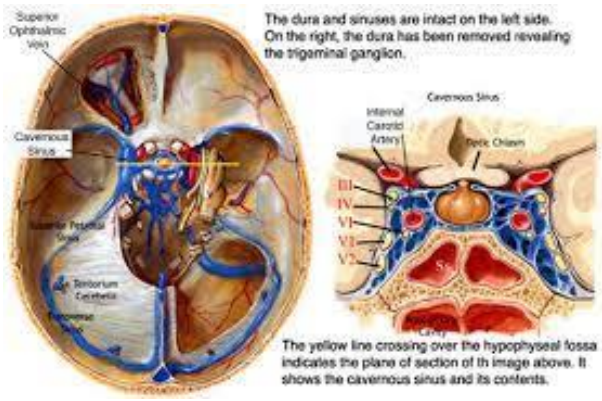
Post-operative diagnosis : left cavernous sinus meningioma

Cavernous sinus syndrome

Cavernous Sinus Syndrome คือกลุ่มอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของเส้นประสาทสมอง (cranial nerves) คู่ที่ III, IV, V1, V2, VI อาการที่เด่นชัด เช่น ophthalmoplegia (cranial nerves (CN) III, IV, VI) autonomic dysfunction (Horner syndrome) หรือ sensory trigeminal loss (V1-V2) เป็นต้น ซึ่งการติดเชื้อ การมีลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือด การเกิดอุบัติเหตุ การอักเสบ หรือมีก้อนเนื้องอกที่เกิดขึ้นบริเวณ cavernous sinus สาเหตุที่สามารถทำให้เกิดกลุ่มอาการนี้ได้ทั้งสิ้น

Anatomy of cavernous sinus

Cavernous sinus วางตัวอยู่บน sphenoid bone โดยโอบด้านบนและด้านข้างของ sphenoid sinus ไว้มี pituitary gland วางตัวอยู่ใน sella ซึ่งอยู่ตรงกลางของ cavernous sinus ขอบด้านข้างอยู่ติดกับ medial surface ของ temporal lobe



บริเวณ Cavernous sinus มีส่วนประกอบที่สำคัญ คือ cranial nerves (CN) ที่ III, IV, V1, V2 วางตัวมาตามขอบด้านข้างของ cavernous sinus ข้างซ้าย และขวา โดยเรียงจากบนไปล่าง ตามลำดับ และ CN VI วางตัวใต้ต่อเส้นเลือด internal carotid artery ซึ่งแทรกอยู่ตรงกลางของ cavernous sinus แต่ละข้าง และมี sympathetic plexus พันรอบ internal carotid artery

Cavernous sinus รับเลือดดำจาก facial vein ผ่านทาง superior และ inferior ophthalmic vein แล้วระบายไปยัง sigmoid sinus ผ่านทาง inferior petrosal sinus, superior petrosal sinus และ jugular vein

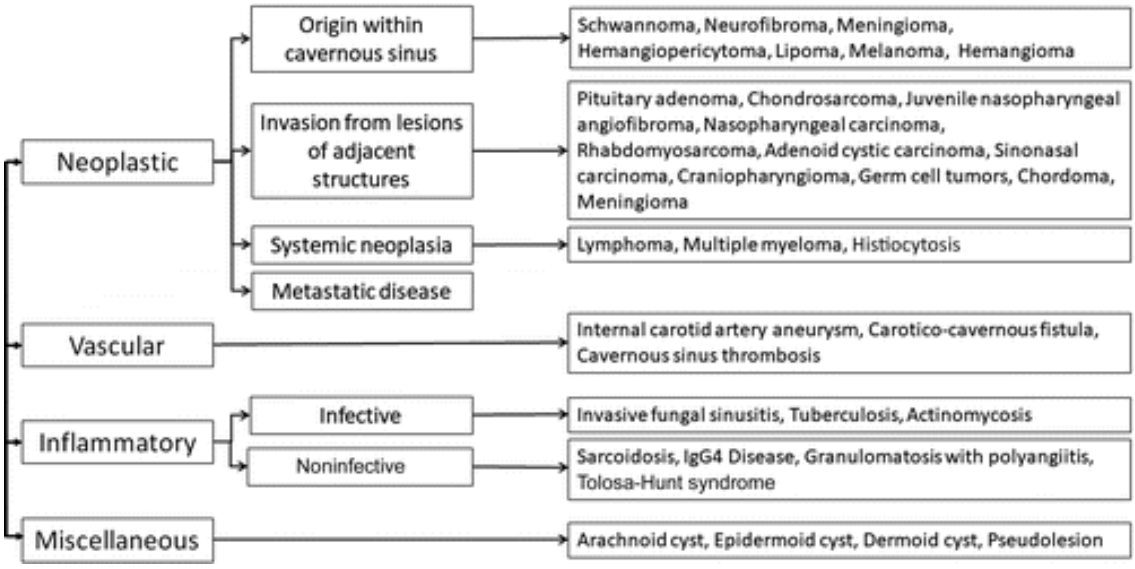
Cavernous Sinus เป็นส่วนหนึ่งของ dural venous sinus ซึ่งมีความพิเศษคือ ไม่มี valve กั้นเหมือนเส้นเลือดดำบริเวณอื่น ดังนั้น การไหลเวียนของเลือดภายในนั้น สามารถไปได้ทั้ง anterograde และ retrograde ขึ้นกับ venous pressure gradient ในระบบไหลเวียนโลหิต ทำให้รอยโรคที่เกิดบริเวณนี้สามารถกระทบโครงสร้างของร่างกายได้หลายตำแหน่ง จึงเกิดเป็นกลุ่มอาการ cavernous sinus syndrome

Incidence

ความชุกของกลุ่มอาการ cavernous sinus syndrome ยังไม่มีการเก็บข้อมูลที่ชัดเจน แต่พบว่าประมาณร้อยละ 5 ของผู้ที่มีอาการอ่อนแรงที่กล้ามเนื้อตา ตรวจพบว่ามีสาเหตุมาจาก cavernous sinus syndrome โดยไม่สัมพันธ์กับเพศและข้างของดวงตา และยังไม่มีข้อมูลในเรื่องความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม

Etiology

เนื่องจาก cavernous sinus เป็นแอ่งหลอดเลือดที่ถูกปิดล้อมด้วยกะโหลกศีรษะและเนื้อสมอง ดังนั้น พยาธิสภาพใดใดที่เกิดขึ้นบริเวณนี้ที่ส่งผลให้มีการกดเบียดและรบกวนการทำงานของอวัยวะข้างเคียงมีโอกาสที่จะทำให้เกิด cavernous sinus syndrome ได้ทั้งหมด โดยสาเหตุหลัก คือ เกิดจากการกดเบียด (mass effect) จากเนื้องอก สาเหตุอื่นที่พบได้บ่อย เช่น อุบัติเหตุ การอักเสบ การติดเชื้อ ความผิดปกติของหลอดเลือดและจากการ metastasis เป็นต้น ในส่วนของผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นเนื้องอกที่บริเวรอื่นของร่างกาย อาจเป็นเหตุผลสนับสนุนให้นึกถึงสาเหตุจาก metastasis มากขึ้น แต่ไม่ได้ทำให้ไม่นึกถึง metastasis ในกรณีที่ไม่มีประวัติเป็นเนื้องอกที่อื่นมาก่อน โดยสรุปสาเหตุต่างๆเป็นตารางได้ ดังนี้



Clinical presentation

อาการแสดงของ cavernous sinus syndrome ขึ้นอยู่กับสาเหตุ และตำแหน่งของพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นว่าไปรบกวนทำงานของอวัยวะใด ถ้ามีการกดเบียดเส้นประสาทสมอง (cranial nerves) คู่ที่ III, IV และ VI อาจมาด้วยอาการมองเห็นภาพซ้อนจากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อตา หรือ มีอาการใบหน้าชาซีกบน จากการกดเบียด

เส้นประสาทสมอง (cranial nerves) คู่ที่ V1 และ V2 หรือ อาจพบหนังตาตก (ptosis) รูม่านตาหดตลอดเวลาจากการกดเบียด sympathetic plexus (Horner syndrome) หรือ อาจมีอาการปวดตา ตาบวมโปนออกมาจากการอุดตันของ cavernous sinus โดยอาการจะเป็นด้านเดียวกับด้านที่มีพยาธิสภาพ

ทั้งนี้ อาการแสดงอื่น นอกเหนือจาก compressive symptom เช่น อาการไข้ อาการปวด หรือ เวียนศีรษะ การอักเสบบริเวณดวงตา และใบหน้า vital sign หรือ mental status ที่เปลี่ยนแปลงไป ร่วมกับประวัติการดำเนินโรคจากผู้ป่วย สามารถใช้ในการพิจารณาสาเหตุของการเกิด cavernous sinus syndrome ได้ และนำไปสู่การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมและการรักษาสาเหตุที่ถูกต้องต่อไป

Investigation

Imagingที่เลือกส่งควรเห็นทั้งบริเวณ orbit, sella และ parasella region และควรทำทั้ง precontrast scan และ postcontrast scan CT with contrast เนื่องจากสามารถเห็น bone และ calcification ชัดกว่า ส่วน MRI จะให้รายละเอียดของ soft tissue ชัดกว่า ส่วน CT angiography (CTA), CT venography (CTV) magnetic resonance angiography (MRA), MR venography (MRV) และ conventional digital subtraction angiography อาจส่งเพื่อดู vascular structures serum และ CSF อาจส่งเพื่อประเมินภาวะ infection และ inflammation เป็นต้น โดย imaging และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจส่งตรวจตาม etiology ที่สงสัยดังนี้

<u>Cavernous sinus tumors</u>

-หา source of mass ดูว่าเป็น primary, metastasis หรือเป็น local spread

-CT/MRI chest/abdomen/pelvic CT

-ส่วนใหญ่ไม่ทำ cavernous sinus tumor biopsy นอกจากจะหา primary tumor จากที่อื่นไม่เจอ

<u>Cavernous sinus vascular</u>

-CTA,MRI,MRA, angiography

-Conventional digital subtraction angiographyเป็นgold-standard test สำหรับ Carotid-cavernous fistulas Carotid-cavernous fistula ยังสามารถเห็นได้จาก trans-cranial ultrasound อีกด้วย

-ควรตรวจความดันตาในผู้ป่วยที่มีอาการทางด้านการมองเห็น

-หากสงสัย Cavernous sinus thrombosis ควรทำ Infectious workup เจาะ D-dimer และ MRV หรือ CTV ด้วย

-Aseptic thrombosis อาจเกี่ยวข้องกับภาวะ hypercoagulable states หรือภาวะ lymphoproliferative disorders อาจต้องเจาะเลือด work up เรื่องhematologic disorder

Infection

-Infectious workup เจาะเลือด ส่งตรวจ RPR, HIV, fluorescent treponemal antibody test, Lyme serology, Quantiferon-TB gold test, cultures for bacteria, fungiและ mycobacteria

-Order workup เจาะ Cerebrospinal fluid (CSF) ส่งตรวจ protein, glucose, cell counts, cytology, Lyme และ syphilis serology

Inflammation

-ส่ง investigate หา cause จาก systemic inflammatory และ granulomatous processes หลัง excluded cause ที่ common ออกไปแล้ว เช่น tumor หรือ vascular

-ควรเจาะเลือดดู erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, angiotensin converting enzyme, antinuclear antibody, anti-dsDNA antibody, anti-Sm antibody, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, serum protein electrophoresis with immunotyping และเจาะ CSF protein, glucose, cell counts, cytology, and angiotensin-converting enzyme

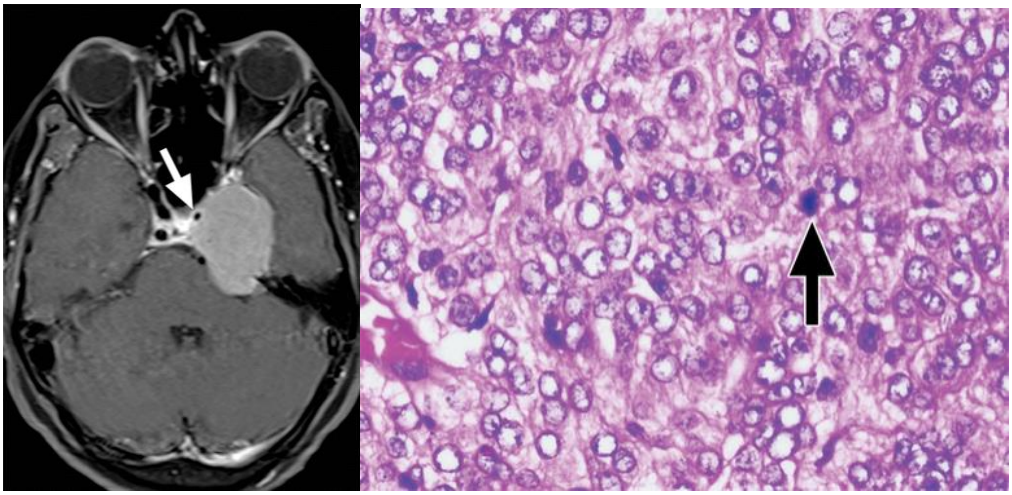
The International Headache Society สรุป specific criteria ในการวินิจฉัย Tolosa-hunt syndrome(THS) มีดังนี้ ปวดหัวรอบดวงตาข้างเดียวกับ lesion, oculomotor paresis น้อยกว่า2 สัปดาห์, granulomatous inflammation บริเวณ cavernous sinus, superior orbital fissure หรือ orbit ซึ่งตรวจเจอจาก MRI หรือ biopsy), ipsilateral CN III, IV, and/or VI paresis โดยอาการดังกล่าวไม่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่น การให้ Glucocorticoid ช่วยในการวินิจฉัยและการรักษา

Imaging findings

- Neoplasm

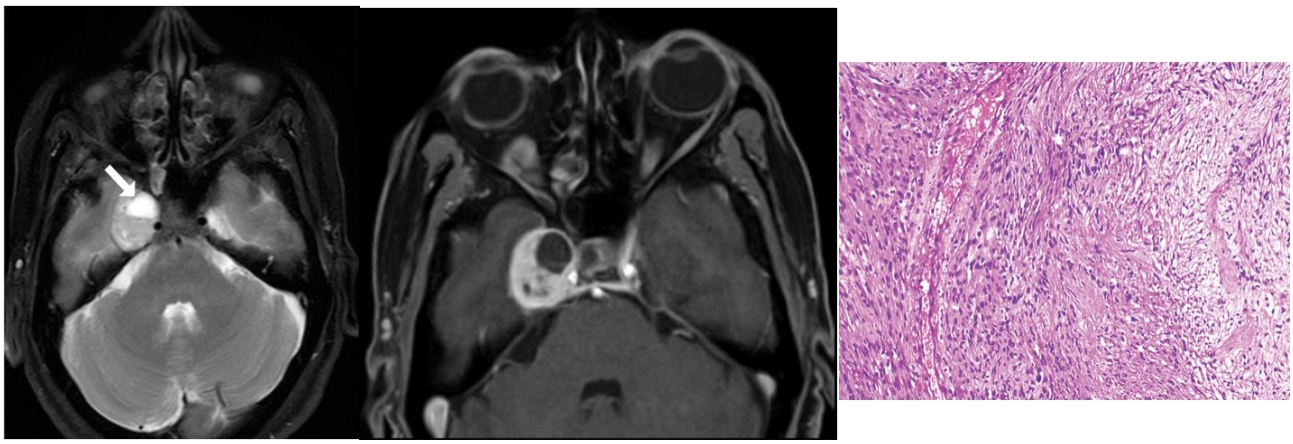
Tumor ที่เกิดใน Cavernous sinus

Meningioma



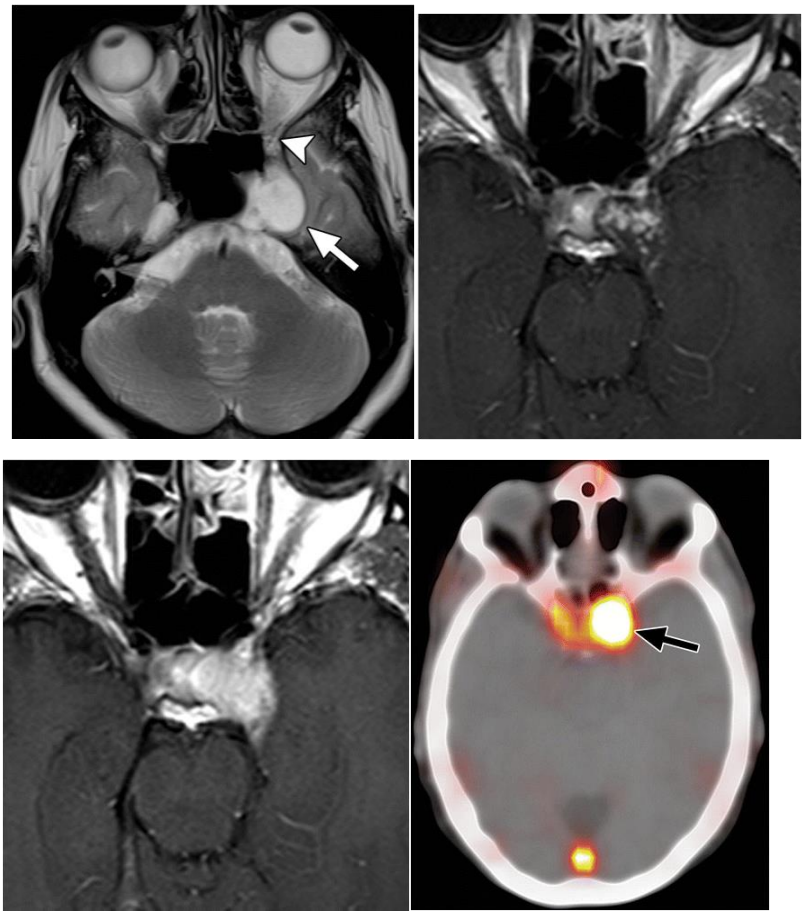
Cavernous sinus meningioma ในผู้ป่วยอายุ 50 ปี มาด้วยอาการปวดและชาที่ใบหน้าด้านซ้าย 2 ปี และมีอาการมองเห็นภาพซ้อน (diplopia) เป็นเวลา 2 เดือน ตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยมี papilledema, Left opthalmohemiparesis, absent corneal reflex left side และมี left sided jaw deviation. (a) Axial contrast-enhanced fat-suppressed T1-weighted MR image แสดงให้เห็น homogeneous enhancing mass involve left cavernous sinus. ทำให้กด left ICA (ดังลูกศร) ทำให้flow น้อยลง (b) จากรูปถ่ายจะเห็นเป็นกลุ่มของ meningothelial cells with mild nuclear pleomorphism, prominent nucleoli และมีeosinophilic cytoplasm รวมถึงยังมี mitotic figure (ดังลูกศร) มีลักษณะ เป็น Whorling ไม่โดดเด่นมากนัก การเรียงตัวของcell ลักษณะนี้เป็นลักษณะของ atypical meningioma. (ภาพย้อมHematoxylin-eosin [H-E] stain; กำลังขยาย, ×400.)

Schwannoma



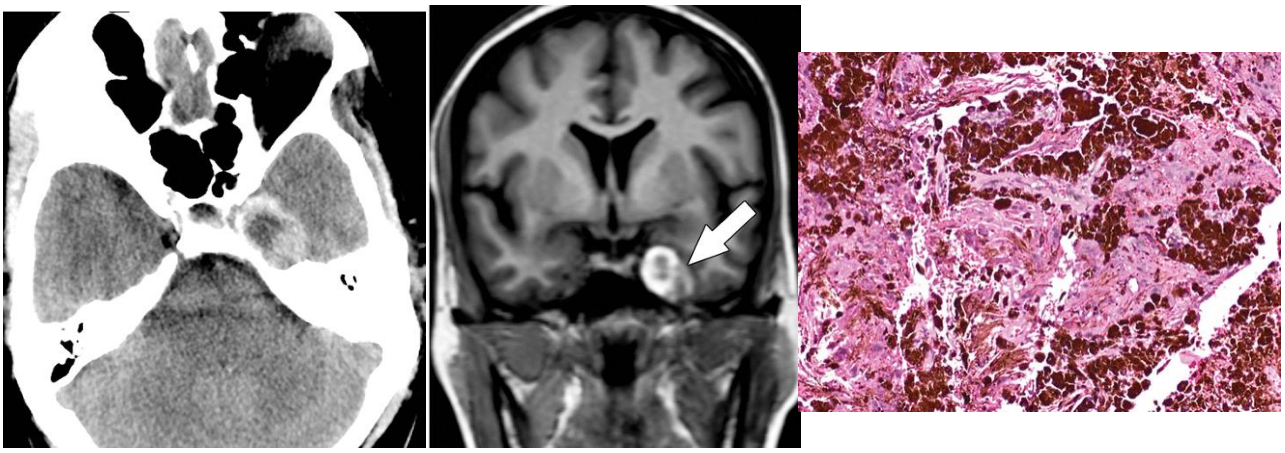
Cavernous sinus schwannoma ในผู้ป่วยหญิงอายุ 55 ปี มาด้วยอาการ holocranial headache มา 1.5 ปี และมีอาการ diplopia 1 ปี ตรวจร่างกายพบ Bilateral papilledema, right temporal wasting, absent right corneal reflex และright lateral rectus palsy (a) Axial fat-suppressed T2-weighted MR image แสดงให้เห็น hyperintense lesion ที่ right cavernous sinusประกอบกับ anterior cystic component (ดังลูกศร). (b) Axial contrast-enhanced fat-suppressed T1-weighted MR image แสดงให้เห็นenhancement ของ solid component. (c) Photomicrograph แสดงให้เห็น fascicles of spindle-shaped cells เรียงตัวด้านซ้ายและเรียงตัวหลวงๆด้านขวาและมี wavy mildly pleomorphic nucleus รวมถึงมี inconspicuous nucleoli และ eosinophilic cytoplasm. (H-E stain; original magnification, ×100.)

Hemangioma



Cavernous hemangioma ในผู้ป่วยหญิงอายุมาด้วยอาการ decreased vision ที่ตาข้างซ้าย 6 เดือน ไม่มีอาการอื่น. (a) Axial T2-weighted MR image แสดงให้เห็น homogeneous hyperintense mass (ดังลูกศร) ที่ left cavernous sinus และ left trigeminal cave (Meckel cave) ไม่ involve superior orbital fissure (ดังหัวลูกศร) (b) Axial T1-weighted MR image ภาพหลังฉีด contrast 2 นาที แสดงให้เห็น central enhancement within the lesion. (c) Axial T1-weighted MR image หลังฉีด contrast 9 นาที แสดงให้เห็น complete fill-in of contrast agent, with homogeneous enhancement. (ภาพthe gadolinium-enhanced ใน b และ c have มี axial ที่ต่างกัน เมื่อเทียบกับ the axial T2-weighted image ในภาพ a.) (d) ภาพ Scintigraphic ที่ได้หลังจากให้ technetium 99m (99mTc) pertechnetate–labeled red blood cells แสดงให้เห็น accumulation of the tracer within the lesion in the left cavernous sinus (ดังลูกศร).

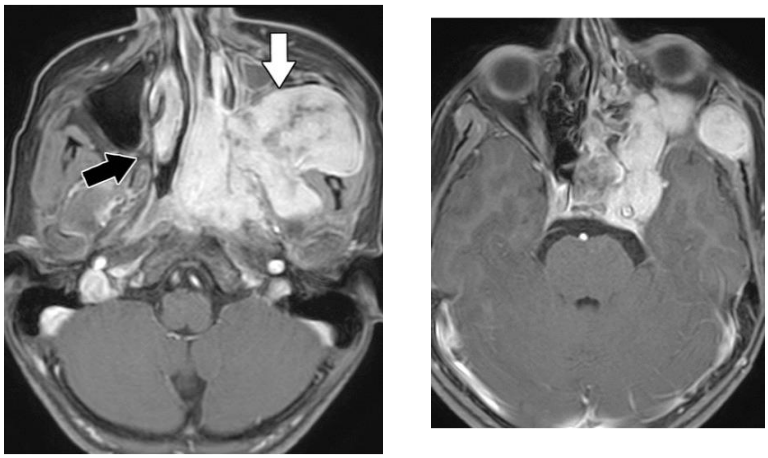
Melanoma



Cavernous sinus melanoma ในผู้ป่วยหญิงอายุ 36-year-old มาด้วยอาการปวดหัว 3 ปี ชาที่ใบหน้าด้านซ้าย เคี้ยวยากที่ใบหน้าด้านซ้าย และมีมองเห็นภาพซ้อน (diplopia) 6 เดือน ตรวจร่างกายพบ left lateral rectus palsy, mild ptosis, left temporalis และ masseter wasting และมี absent left corneal reflex. (a) Axial nonenhanced CT image ที่levelของ cavernous sinuses แสดงให้เห็นheterogeneous mass with peripheral hyperattenuation ที่ left cavernous sinus. (b) Coronal T1-weighted MR image แสดงให้เห็น T1 hyperintensity of the mass (ดังลูกศร). (c) Photomicrograph แสดงให้เห็น sheets และ nests ของ spindle-shaped ไปจนถึง polygonal cells ที่มี heavily pigmented และมี moderate nuclear pleomorphism และ prominent nucleoli บางตัว (H-E stain; original magnification, ×400.)

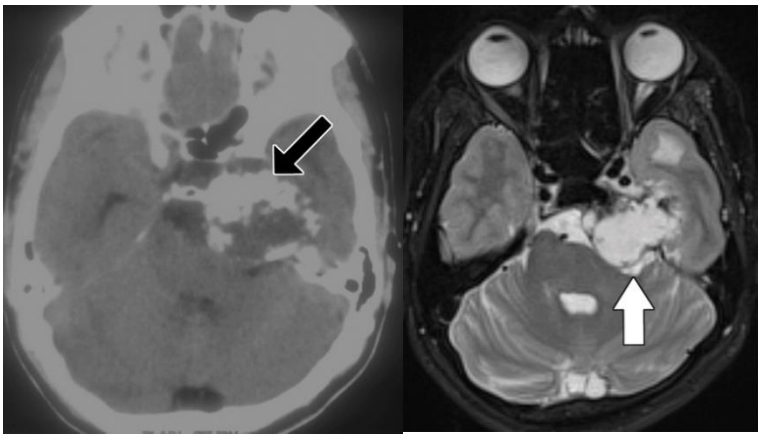
Tumors ที่เกิดจากstructure ข้างเคียงแต่ invade cavernous sinus

Juvenile angiopharyngeal angiofibroma



Juvenile nasopharyngeal angiofibroma ในผู้ป่วยชายอายุ 15 ปี มาด้วยอาการ recurrent epistaxis และnasal obstruction 3 ปี (a) Axial gadolinium-enhanced fat-suppressed T1-weighted MR image แสดงให้เห็น intensely enhancing mass lesion ซึ่งมีใจกลางอยู่ที่ left pterygopalatine fossa, ทำให้มี expansion, with anterior bowing of the posterior wall of the left maxillary sinus (ดังลูกศรขาว).และยังแสดงให้เห็นnormal right pterygopalatine fossa (black arrow) ด้วย (b) Axial gadolinium-enhanced fat-suppressed T1-weighted MR image ได้มาจากlevelท่สูงกว่าภาพแรกแสดงให้เห็น involvement of the left cavernous sinus and orbit by the lesion

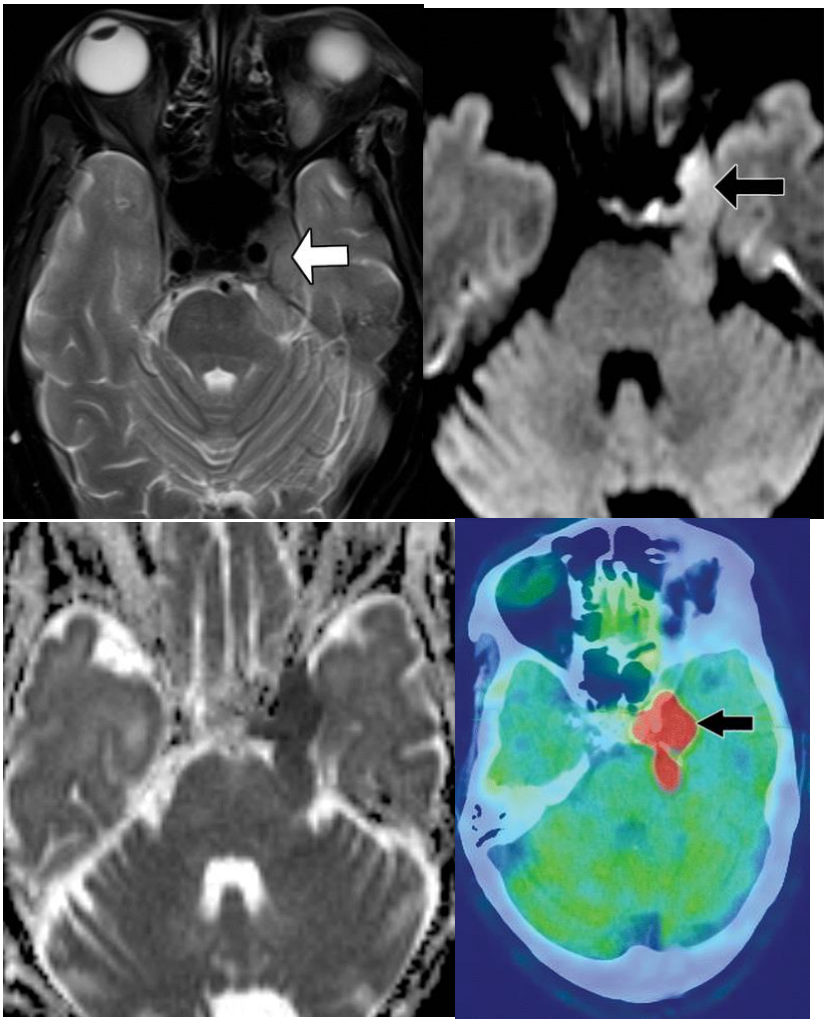
Chondrosarcoma



Chondrosarcoma ในผู้ป่วยชายอายุ 25 ปี มาด้วยอาการชาที่ใบหน้าด้านซ้ายมีมองเห็นภาพซ้อน (diplopia) เมื่อมองไปด้านซ้ายมีอาการเคี้ยงยากทางด้านซ้าย รวมถึงมีอาการปวดหัวด้านซ้าย 2 ปี ผู้ป่วยมี left lateral rectus palsy, left temporalis wasting, และมี absent left corneal reflex. (a) Axial nonenhanced CT image แสดงให้เห็นmassที่ทำให้เกิด expansion ของ left petrous apex. และเห็น large calcified componentของ massทางด้าน anterior (ดังลูกศร). (b) Axial fat-suppressed T2-weighted MR image แสดงให้เห็น markedly hyperintense mass lesion (ดังลูกศร) involve posterior partของ left cavernous sinus.

Systemic Neoplasia

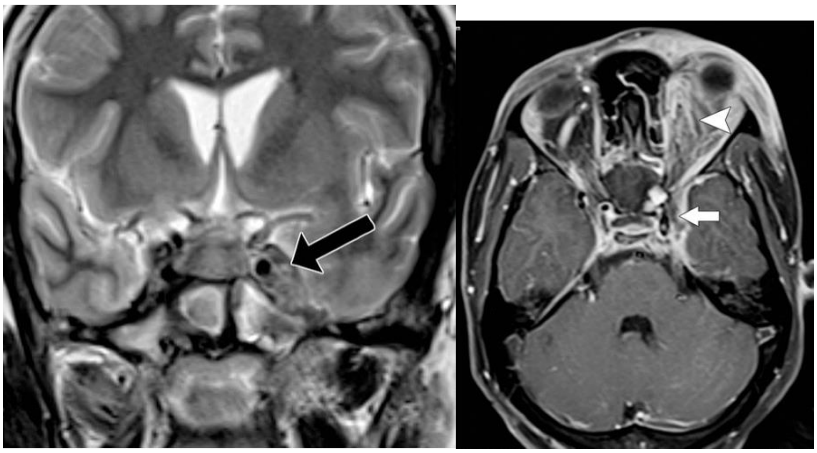
Lymphoma



Lymphoma ในผู้ป่วยชายอายุ 61ปี มาด้วยอาการ left-sided facial pain, diplopia, weight loss, และ fever 2 ปี (a) Axial T2-weighted fat-saturated MR image แสดงให้เห็น isointense soft tissue involve และ expand. left cavernous sinus (ดังลูกศร). (b, c) Axial diffusion-weighted MR image (b) และ apparent diffusion coefficient map (c) แสดงให้เห็น diffusion restriction ใน mass (ดังลูกศรในภาพ b) ใน left cavernous sinus. (d) Axial PET/CT fusion image แสดงให้เห็น intense uptake of fluorine 18 fluorodeoxyglucose (FDG) ใน mass (arrow). รอยโรคอื่นๆที่มี intense FDG uptake สามารถพบได้ใน lungs, kidneys, liver, และ lymph node [findings จาก *histopathologiy ของ specimen*จาก biopsy เป็น high-grade non-Hodgkin lymphoma]

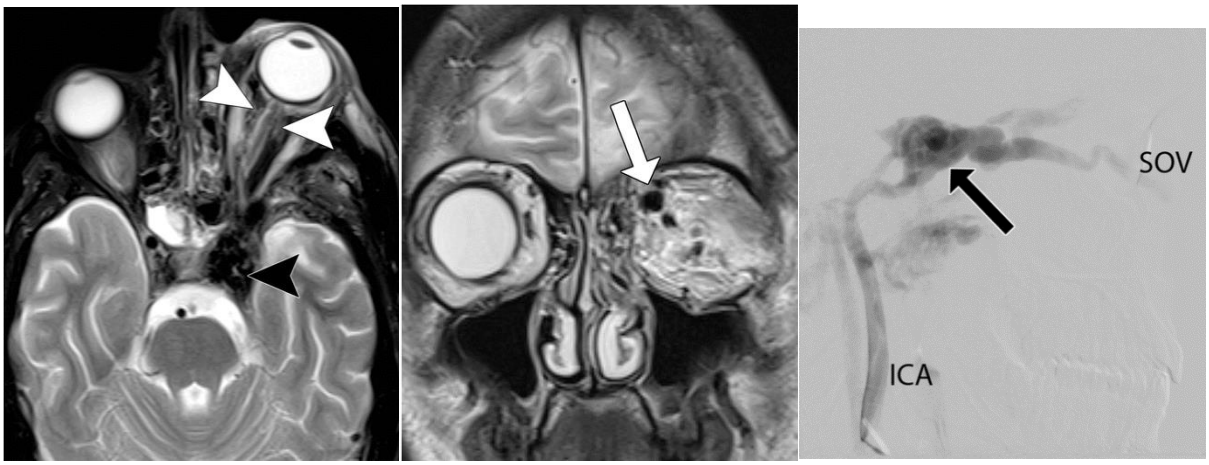
- **Vascular condition**

Cavernous sinus thrombosis



Cavernous sinus thrombosis ในผู้ป่วยหญิงอายุ 24 มาด้วยอาการปวดหัว 2 สัปดาห์ มี left-sided exophthalmos, และ multiple episodes of seizures ใน 2 4ชั่วโมงที่ผ่านมา (a) Coronal T2-weighted MR imageแสดงให้เห็น bulky left cavernous sinus และมี convex lateral margin (ดังลูกศร). (b) Axial contrast-enhanced fat-suppressed T1-weighted MR imageแสดงให้เห็น filling defects ที่ left cavernous sinus (ลูกศร) และใน left superior ophthalmic vein (ดังหัวลูกศร). และยังพบabnormal enhancement ที่ retro-orbital fat ร่วมกับ enhance soft-tissue thickening ที่บริเวณ preseptal spaceของleft orbit.

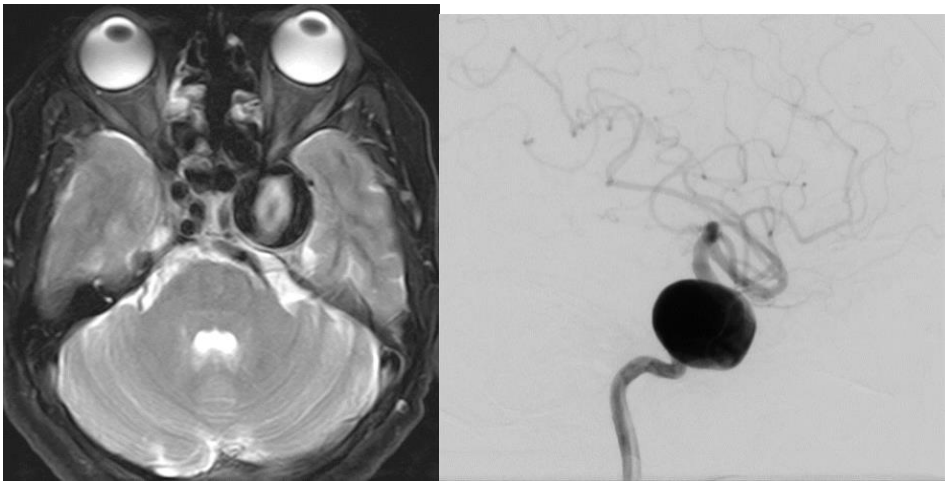
Carotid-cavernous fistula



CCF ในผู้ป่วยชายอายุ 20-year-old manมีประวัติhead injury 1 เดือนที่แล้วและมีprogressive left exophthalmos ในเวลา2 สัปดาห์ที่ผ่านมา (a) Axial fat-suppressed T2-weighted MR image แสดงให้เห็น

bulky และ hypointense left cavernous sinus (black arrowhead) ร่วมกับมีleft-sided exophthalmos. และยังพบ the stranding ของ retrobulbar fat และมี the prominent extraocular muscles inที่ left orbit (ดังหัวลูกศรขาว). (b) Coronal T2-weighted MR imageของ orbits แสดงให้เห็นว่ามี dilated left superior ophthalmic vein (ดังลูกศร). (c) Digital subtraction angiographic image ของleft ICA ที่ได้จาก lateral view แสดงให้เห็น opacification ของ left cavernous sinus (ดังลูกศร) และแขนงของ left cavernous sinus ในearly arterial phase. SOV = superior ophthalmic vein.

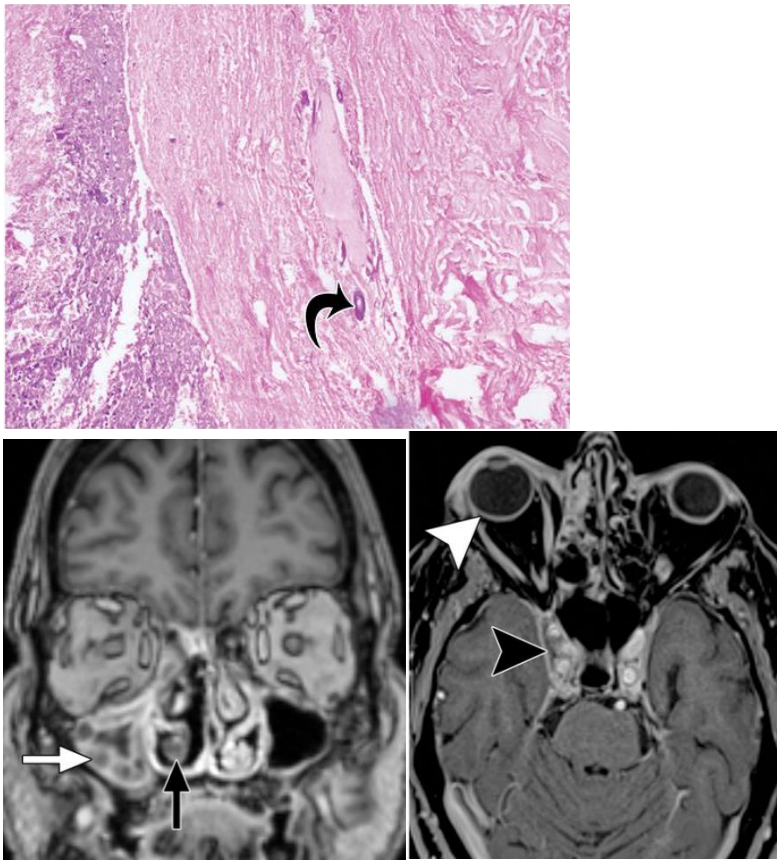
ICA aneurysm



ICA aneurysm ในผู้ป่วยหญิง อายุ 50 มาด้วยอาการปวดหัวบางเวลา 2 ปี และยังมี right hemiparesis 1 วัน หลังจาก loss of consciousness 1 episode (a) Axial fat-suppressed T2-weighted MR image แสดงถึง rounded heterogeneous lesion ที่ left cavernous sinus. The heterogeneous signal intensity ใน lesion จากการมี turbulent flow.และยังพบ small acute infarctsเล็กน้อยบริเวณ left frontal lobe ที่มีเลือดไปเลี้ยงโดน middle cerebral artery (not shown). (b) Digital subtraction angiographic image ของ left ICA จาก lateral view แสดงถึง large aneurysm involve ที่ cavernous segment ของ ICA.

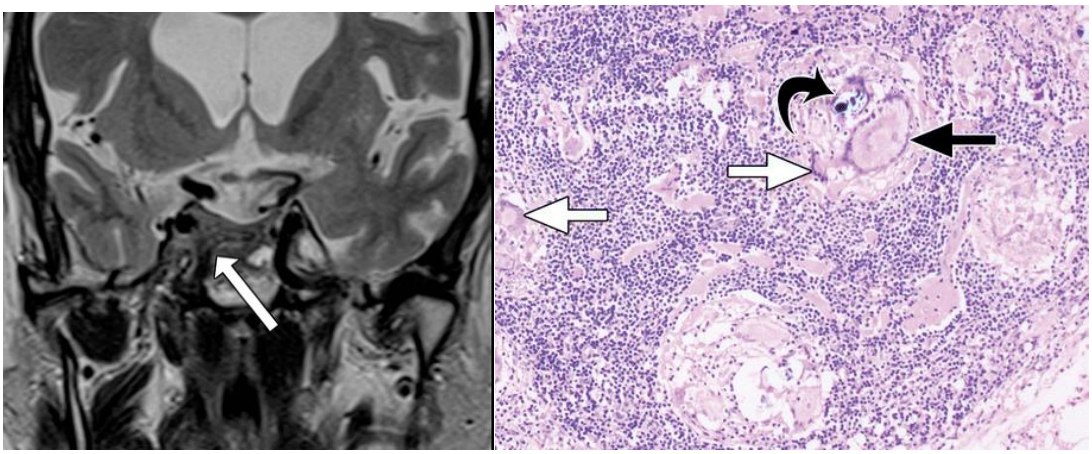
- **Infective and Inflammatory Conditions**

Fungal infection



Acute invasive fungal infectionในผู้ป่วยชายอายุ 62-year-old underlying disease คือ uncontrolled diabetes mellitus มาด้วยอาการ right facial pain เป็นเวลา 1 สัปดาห์, loss of vision ที่ตาข้างขวาพร้อมกับfever 2 วัน. hemoglobin A1c 13.6 g/dL (a) Coronal contrast-enhanced T1-weighted MR imageแสดงให้เห็น mucosal thickening involveที่ right maxillary sinus (ดังลูกศรขาว) และ nonenhancing nasal turbinates (ดังลูกศรดำ) ด้านขวา (b) Axial contrast-enhanced fat-suppressed T1-weighted MR image แสดง filling defect ที่right cavernous sinus (หัวลูกศรดำ), right exophthalmos (ดังหัวลูกศรขาว). (c) ภาพแสดงถึง necrotic debris with occasional broad aseptate basophilic fungal hyphae (ดังลูกศร). Fungal culture (ไม่ได้แสดงในรูป) ขึ้นเป็น Aspergillus flavus และ Rhizopus arrhizus. (H-E stain; กำลังขยาย, ×200.)

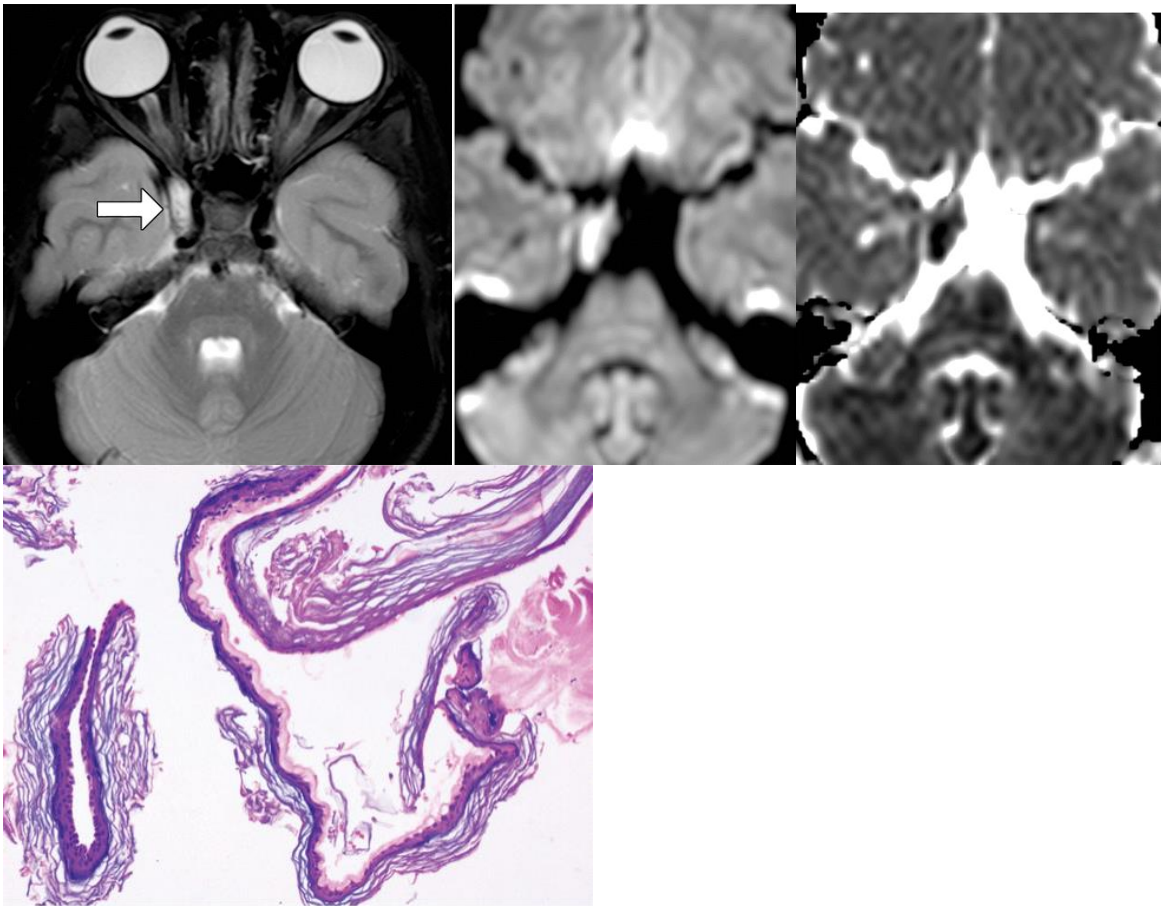
Sarcoidosis



Sarcoidosis ในผู้ป่วยชายอายุ 64 มาด้วย cognitive impairment 1 ปี polyuria และ polydipsia 2 เดือน ไม่มี Cranial nerve deficit (a) Coronal T2-weighted MR image แสดงถึง T2-hypointense soft tissue (ดังลูกศร) involveที่ right sphenoid sinusและที่ right cavernous sinus (b) Photomicrograph แสดงถึง supraclavicular lymph nodeที่บางส่วนโดนทำลายด้วย discrete granulomas ที่ประกอบด้วย epithelioid histiocytes ปนกับ few lymphocytesแบบ Langhans-type (ดังลูกศรขาว) และ foreign body–type (ดังลูกศรตรงสีดำ) multinucleate giant cells. Basophilic concentric lamellar bodies (ดังลูกศรโค้งสีดำ) เป็น Schaumann bodies . Serum angiotensin-converting enzyme levelอยู่ในระดับปกติ (H-E stain; original magnification, ×100.)

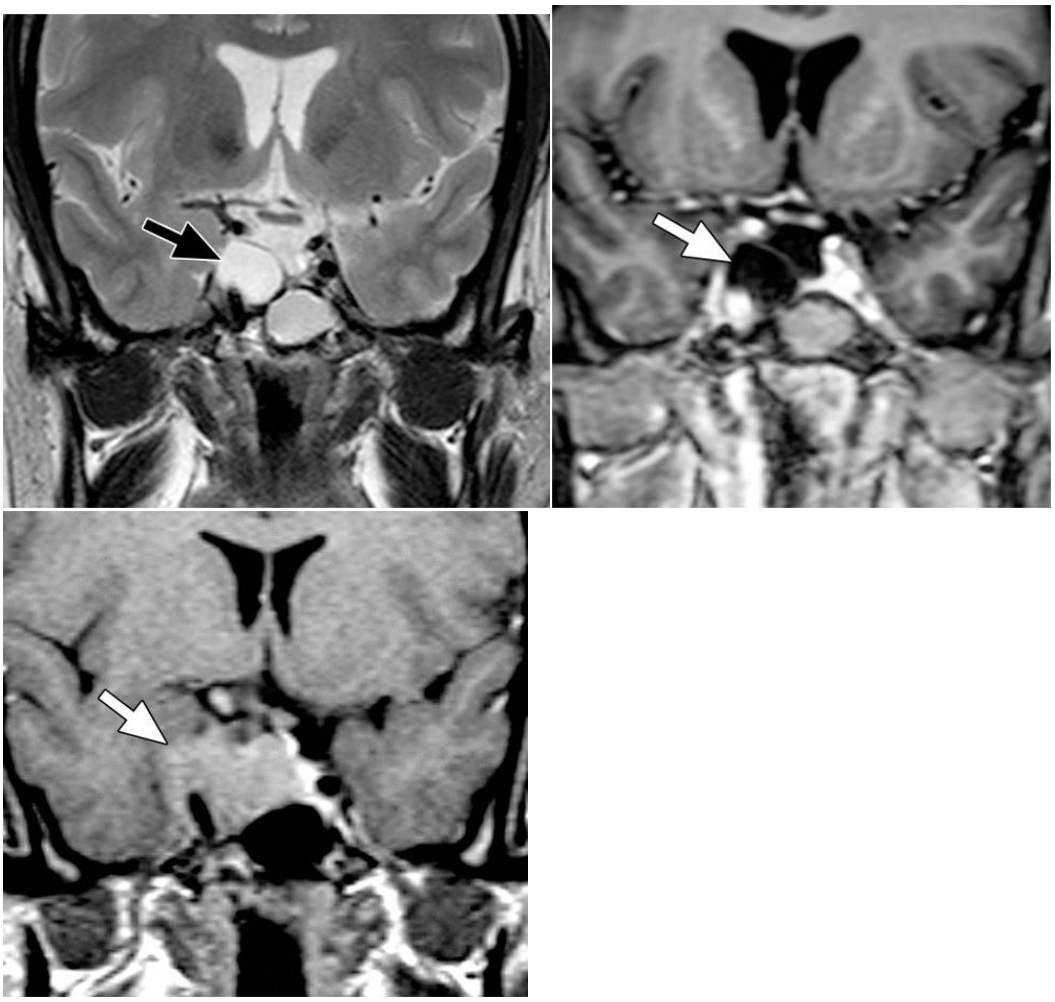
- **Congenital and Miscellaneous Lesions**

Epidermoid and dermoid cyst



Epidermoid cyst ผู้ป่วยหญิงอายุ 9-year-old girl ปวดหัวเป็นๆหาย ชอบมองด้วยตาข้างซาซ้ายมากกว่าข้างขวา. (a) Axial fat-suppressed T2-weighted MR image แสดงให้เห็น T2-hyperintense lesion (ลูกศร) ที่บริเวณright cavernous sinus lesion อยู่ที่ medial ถึง lateral dura ของ cavernous sinus. (b, c) Axial diffusion-weighted MR image (b)และ apparent diffusion coefficient map (c) แสดงถึงdiffusion restriction ใน lesion ไม่มี enhancement was demonstrated (ไม่ได้แสดงในภาพ) (d) ภาพแสดงให้เห็น cyst wall ที่ประกอบด้วย fibrocollagenous tissue ที่เป็นการเรียงตัวของ stratified squamous epithelial cells และ lamellated keratin ไม่เห็นAdnexal structures (H-E stain; กำลังขยาย, ×100.)

CSF pseudocyst



CSF pseudocyst ในผู้ป่วยหญิง 55 ปี มาด้วย diplopia 2 เดือน. She เคยผ่าตัด pituitary macroadenoma 11 ปีที่แล้ว. (a) Coronal T2-weighted MR image แสดงให้เห็น athin-walled T2-hyperintense lesion (ดังลูกศร)ครอบคลุมบริเวณ right cavernous sinus และ right side of the sella. (b) Coronal gadolinium-enhanced T1-weighted MR image แสดงให้เห็นว่า no associated enhancement ใน lesion (ดังลูกศร). (c) Coronal contrast-enhanced T1-weighted MR image ที่ส่งตรวจเมื่อ 11 ปีที่แล้ว (ก่อนการผ่าตัด) แสดง hypoenhancing pituitary macroadenoma (ดังลูกศร) ร่วมกับมี right cavernous sinus invasion และมี complete encasement of the right ICA

Imaging clue for diagnosis

Imaging Clue	Diagnosis
T2 hypointensity	Chronic inflammation, fungal infection, Langerhans cell histiocytosis, lymphoma, aneurysm with flow void
Marked T2 hyperintensity	Cavernoma, hemangioma, chondrosarcoma
T1 hyperintensity	Dermoid cyst, melanoma, adenoma with hemorrhage, aneurysm with thrombosis and/or slow flow, lipoma
Calcifications	Chondrosarcoma, chordoma
CT hyperattenuation	Meningioma, melanoma, highly cellular neoplasms, thrombosed aneurysm
Hyperostosis	Meningioma
Hemorrhage	Adenoma, schwannoma
Intense homogeneous enhancement	Meningioma, lymphoma, cavernous hemangioma, aneurysm, juvenile nasopharyngeal angiofibroma, chronic inflammatory disease
Diffusion restriction	Lymphoma, epidermoid cyst
Dural disease	Meningioma, inflammatory disease
Perineural extension	Neurogenic tumors, adenoid cystic carcinoma, nasopharyngeal carcinoma, melanoma, lymphoma
Constriction of the ICA	Meningioma, inflammatory lesions
Flow voids	Hemangiopericytoma, juvenile nasopharyngeal angiofibroma, CCF
Dilated superior ophthalmic vein	CCF, cavernous sinus thrombosis

Treatment/Management

<u>Cavernous Sinus Tumors</u>

- Tumor ที่บริเวณ Cavernous sinus ผ่าตัดยาก เสี่ยงต่อการเกิดความเสียหายต่อ Neurological structure การทำ Complete Excision จึงเป็นไปได้ยาก หรือ การทำ Surgical resection ก็มีความเสี่ยงสูงเช่นกัน Radiotherapy จึงเป็นตัวเลือกที่ดีที่จะช่วยลดขนาดของTumor ทำให้ลดความเสี่ยงในการผ่าตัด

-Cavernous sinus meningioma สามารถรักษาแบบ stereotactic radiosurgery ได้โดยใช้ความเข้มของรังสี 12-14 Gy 3 dose สามารถคุมการเติบโตของก้อนได้ถึง 94-98 %

-Pituitary adenoma มักแนะนำให้ทำ Transsphenoidal surgery แนะนำให้ทำ Gamma knife surgery (GKS) ใน recurrent หรือ residual pituitary adenoma

-Radiotherapy ช่วยบรรเทาอาการในผู้ป่วย nasopharyngeal cancerได้

-Whole radiotherapyช่วยบรรเทาอาการในผู้ป่วยที่เป็นจาก metastatic lesions ได้

Cavernous Sinus Vascular

-Carotid-cavernous aneurysms มีโอกาส ruptured ต่ำที่สุดบรรดา aneurysm มักจะเป็น unruptured

-2003 ISUIA ได้ประเมินการรักษา Unruptured intracranial aneurysms ในผู้ป่วยอายุ 40 ปี ที่มี large cavernous sinus aneurysm ที่ cavernous carotid artery (>25mm) ว่าไม่ได้ประโยชน์ทั้งทางด้านการรักษาและ cost-effectiveness

-การรักษา Carotid cavernous fistula ขึ้นอยู่กัย classificationของ Carotid-cavernous fistula, onset ของอาการ และความเสี่ยงของlong-term neurological impairment ส่วนใหญ่ Indirect CCFs (20-60%) ปิดได้เอง ส่วน Direct CCFs ต้องรักษา ถ้ามีอาการและมี risk progression ร่วมกับ morbidity เพราะส่วนใหญ่ผู้ป่วยในกรณีนี้ CCFs มักไม่ปิดเอง

-Endovascular treatment with trans-arterial or transvenous embolization ใช้ในการปิด CCFs

-หากทำ endovascular ไม่ได้หรือ failed ในการทำ แนะนำให้ผ่าตัดทำ packing, sealing with fascia and glue, suturing หรือ clipping ที่บริเวณ fistula.

-Stereotactic radiosurgery มีข้อบ่งชี้ให้ทำเมื่อทำ endovascular และ surgical intervention ไม่ได้หรือมีriskจากmorbidity

-ลดintraocular pressureด้วย topical agents, beta-blockers, acetazolamide, and intravenous corticosteroidsช่วยบรรเทาอาการได้ ถ้ามีvision loss หรือ intraocular pressure ยังสูงอยู่ อาจต้องทำclosure of the fistula

-การรักษา Cavernous sinus thrombosis (CST) ควรให้ antimicrobial อาจทำsurgical drainage of the air sinuses or mastoid regions และให้ antithrombotic therapiesร่วมด้วย

-ผู้ป่วย CST ควรได้รับIV antibiotic อย่างน้อย 3-4 สัปดาห์ ในบางรายอาจให้ถึง 6-7 สัปดาห์ ขึ้นอยู่กับ clinical ของผู้ป่วย การให้ยารักษาให้เป็น broad-spectrum antibiotic อาจให้เป็น vancomycin หรือเป็นnafcillin plus a third-generation cephalosporin plus metronidazole จนกว่าจะระบุเชื้อได้ การให้Antifungal therapy อย่าง Amphotericin-B อาจจำเป็นในประเทศกำลังพัฒนา

-Retrospective analysis แนะนำว่า การให้ยา heparin อาจช่วยลด mortality rate ใน septic cavernous-sinus thrombosis

-การให้Steroidsใน acute phase ของcerebral venous thrombosis (CVT) ไม่มีประโยชน์และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยที่ไม่มี parenchymal cerebral lesions. การให้corticosteroid ในCSTจะมีประโยชน์ในการช่วยลด inflammation และ vasogenic edema รอบๆ cranial nerves และorbital structuresของผู้ป่วยได้

Inflammation

-Glucocorticoids ใช้ในการรักษา THS โดยเริ่มให้ high-dose glucocorticoids เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ หลังจากนั่นค่อยๆ tapering เป็นเวลา 4 to 6 weeks หรืออาจใช้เวลาหลายเดือน ต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิดและการ repeat MRI เป็นเวลา 1-2 เดือนเพื่อให้แน่ใจว่าการให้ corticosteroid ยังคง effective อยู่และไม่มี evidenceของการ developสาเหตอื่นๆ ในcase report แสดงให้เห็นว่ามีการprogression จากTHS ไปเป็น CCF

-Radiotherapyและการให้ยา immunosuppressive เช่น cyclosporine, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, และ infliximab มีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

-โรค inflammatory ที่ทำให้เกิด CCS อื่นๆ อาจตอบสนองต่อการรักษาแบบ specific ใน systemic inflammationหรือ vasculitis etiology

References

1. Azarmina M, Azarmina H. The six syndromes of the sixth cranial nerve. J Ophthalmic Vis Res. 2013 Apr;8(2):160-71. PMID: 23943691; PMCID: PMC3740468.
2. Kuybu O, Dossani RH. Cavernous Sinus Syndromes. [Updated 2021 Jul 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532976/
3. Cavernous Sinus Syndrome. In: Bissonnette B, Luginbuehl I, Engelhardt T. eds. Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications, 2e. McGraw Hill; 2019. Accessed October 09, 2021. https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2674&sectionid=220524528
4. ณัฐกานต์ บูรณะกุล, สมศักดิ์ เทียมเก่า, North-eastern Thai journal of Neuroscience ปีที่ 11 ฉบับที่ 1 (มกราคม - มีนาคม 2559) หน้า 75-83. accessed October 9, 2021, https://neurosci.kku.ac.th/wp-content/uploads/2016/02/Interesting-Case.pdf
5. Andrew Go Lee, MD, Arko Ghosh, Nita Bhat, MBBS, MS, Shruthi Harish Bindiganavile, MBBS, MS, Cavernous sinus syndrome, American academy of ophthalmology, september 8, 2021, available from https://eyewiki.aao.org/Cavernous_Sinus_Syndrome#cite_note-:3-5
6. https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2019180122
7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532976