

## Orbitale apex syndroom door aspergillose

Orbital apex syndrome caused by aspergillosis

R.P.J. Geerlings<sup>1</sup>, dr. P.H.M.F. van Domburg<sup>2</sup>

### Samenvatting

Intracranïële schimmelinfecties zijn zeldzaam en worden overwegend gezien bij immuungecompromitteerde patiënten. Soms kan een infectie, ook bij een patiënt zonder aanwijzingen voor een afweerstoornis, leiden tot een chronisch invasief proces, met name ook aan de schedelbasis. Wij beschrijven een 79-jarige patiënte met progressieve oftalmoplegie en visusdaling van het linker oog en het klinisch beeld van een orbitale apex syndroom. De MRI-scan van de hersenen toonde een massa links parasellair met door-groei in de apex van de linker orbita. Neurochirurgische biopsie toonde een aspergillus als verwekker die niet resistent bleek te zijn voor voriconazol. Op basis van anamnese en voorgeschiedenis waren er bij onze patiënte geen aanwijzingen voor immuundeficiëntie. Bij een langzaam progressief ruimte innemend proces in de nabijheid van de sinus cavernosus, moet worden gedacht aan behandelbare infectieuze aandoeningen, ook bij immuuncompetente patiënten.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;115:176-81)

### Summary

Intracranial fungal infections are rare and principally associated with immune compromised patients. Incidentally, however, such infections may elicit a chronic invasive space occupying process, particularly also at the base of the skull. We describe a 79 year old patient with progressive loss of vision of her left eye and a clinical appearance of the orbital apex syndrome. MR imaging of the brain showed a parasellar mass spreading into the left orbital apex. Neurosurgical biopsy revealed an *Aspergillus* species not resistant to voriconazol. There were no signs of immunodeficiency based on the available data. In case of a slowly growing space occupying process adjacent to the cavernous sinus, treatable chronic inflammatory reactions should be considered, even in non immune compromised patients.

### Inleiding

Bij progressieve visusdaling aan één oog in combinatie met een meervoudige oogspierparese, bij een verder gezonde patiënt, ligt het voor de hand om ook aan retro-orbitale pathologie aan de schedelbasis in de nabijheid van de sinus cavernosus te denken, waar alle betrokken zenuwbanen samenkomen.<sup>1,2</sup> Het karakteristieke beloop van die structuren helpt ons aan een lokalisatorische diagnose, maar de etiologie van afwijkingen in de nabij-

heid van de sinus cavernosus varieert sterk. Men dient dan ook rekening te houden met zeldzame, onverwachte, chronisch infectieuze aandoeningen.<sup>2,3</sup> Wij beschrijven een patiënte met een orbitale apex syndroom ten gevolge van invasieve aspergillose, zonder aanwijzingen voor immuundeficiëntie.

### Ziektegeschiedenis

Een 79-jarige vrouw werd door de oogarts naar de neuro-

<sup>1</sup>ANIOS Neurologie (thans werkzaam als promovendus Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe), <sup>2</sup>Neuroloog, afdeling Neurologie, Orbis Medisch Centrum, Sittard, Correspondentie graag richten aan: mw. drs. R.P.J. Geerlings, promovendus Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Postbus 61, 5590 AB Heeze. Tel: +31 40 2279233, e-mailadres: rpjgeerlings@gmail.com.

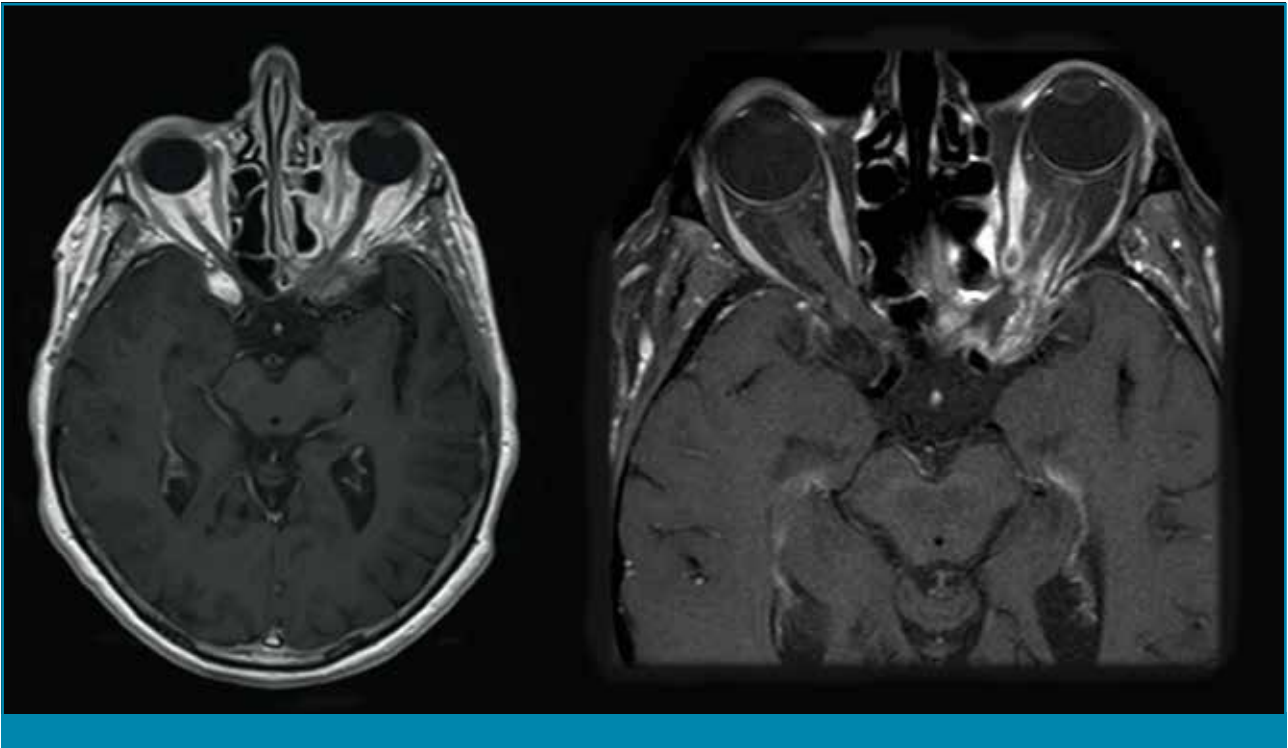
Typering en resistentie aspergillus werden verricht door medische microbiologie, afdeling bacteriologie van UMC St. Radboud Nijmegen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** azoolresistentie, cerebrale aspergillose, invasieve aspergillose, orbitale apex syndroom.

**Keywords:** azole resistance, cerebral aspergillosis, invasive aspergillosis, orbital apex syndrome.

Ontvangen 19 september 2013, geaccepteerd 21 januari 2014.



**Figuur 1.** Links: transversale T1-gewogen MRI van de hersenen toont een massa in de linker orbita rondom de linker n. opticus en m. rectus medialis en m. rectus lateralis. Rechts: T1-gewogen detailopname na toediening van intraveneus gadolinium contrast-middel met contrastaankeuring van de massa.

loog verwezen met sinds tien dagen progressieve visusdaling van het linker oog. Sinds tien weken had zij pijn periorbitaal links die goed reageerde op pregabaline en drie weken eerder had zij klachten van diplopie ontwikkeld. Bij oogheelkundig onderzoek waren er geen aanwijzingen voor intra-orbitale pathologie, maar wel een sterk afgenomen visus van het linker oog tot ongeveer 1/60, met enkel lichtperceptie temporaal. De visus van het rechter oog was ongestoord. Een visual evoked potential (VEP) van het linker oog was niet opwekbaar, suggestief voor een opticopathie. Neurologisch onderzoek toonde isocore lichtreactieve pupillen, een ptosis en convergent strabisme van het linkeroog. De volgbewegingen van het linker oog waren in alle blikrichtingen sterk beperkt, behoudens enige adductie. Zij gaf een doof gevoel aan rondom het linker oog en in mindere mate van de linker wang. De motoriek van het gelaat was symmetrisch intact evenals de lagere hersenzenuwen. Er waren geen huidafwijkingen in het gelaat.

In verband met toenemende heesheid werd de KNO-arts in consult gevraagd. Laryngoscopie toonde een beslag op de epiglottis en stembanden verdacht voor candidose, maar wegens een groot risico op complicaties werd afgezien van biopsie. Bij navraag had zij anderhalf jaar eerder otitis externa links doorgemaakt op basis van een

candida infectie e.c.i die was behandeld met zure oordruppels.

Haar medische voorgeschiedenis vermeldde verder een doorgemaakte herpes zoster trigemini drie jaar eerder en een resttoestand na pleuritis mogelijk op basis van tuberculose op 35-jarige leeftijd: meer informatie over de diagnostiek en behandeling destijds ontbrak. In verband hiermee werd wel de longarts in consult gevraagd. De X-thorax (zie *Figuur 2*, pagina 178) en later een CT-thorax (hier niet weergegeven) toonden een status na verkalkte pleuritis rechts en pleuravocht links, zonder aanwijzingen voor interstitiële pathologie. Bij herhaalde bronchoscopie en bronchoalveolaire lavage (BAL), uitgevoerd door de longarts, werden echter geen aanwijzingen voor tuberculose of pulmonale mycose aangetoond. Zij had geen orgaantransplantaties of bloedtransfusies ondergaan. Zij had geen diabetes mellitus of langdurig corticosteroïden gebruikt.

Vanwege de verdenking op een afwijking links retro-orbitaal werd een MRI-scan van de hersenen vervaardigd na toediening van gadolinium (zie *Figuur 1*). Deze toonde een massa links parasellair, vanaf de schedelbasis doorgroeiend in de apex van de orbita. De hypofyse had een normale configuratie. Er was contrastaankeuring rondom



**Figuur 2.** X-thorax met restafwijkingen op basis van pleuritis rechts.

de linker nervus opticus met daarnaast enige verdikking en contrastaankeuring van de extrinsieke oogspieren links, met name rondom de m. rectus medialis superior en inferior.

Liquor onderzoek toonde een normaal cel- en eiwitgetal en was negatief voor pathologische cellen. Bacterie kweek en PRC van herpes simplex virus type 1 en 2, varicella-zostervirus en enterovirus waren negatief. Aanvullend onderzoek naar sarcoïdose (ACE-bepaling), reumafactoren in serum en antistoffen tegen *Borrelia* in liquor en serum waren alle negatief. Een positron emissie tomografie (FDG-PET)-CT-scan van thorax en abdomen toonde geen aanwijzingen voor primair proces elders.

Samenvattend was sprake van een progressieve externe oftalmoplegie en opticopathie door een parasellaire massa aan linker orbitale apex, zonder aanknopingspunten voor een etiologie in de medische voorgeschiedenis. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een infectieus of inflammatoir proces, een lymfoom, een primair cerebrale maligniteit of metastase. Voor nadere weefsel diagnostiek werd door de neurochirurg een transsphenoidale biopsie verricht. Hierbij werd een wit-gele, weke massa aangetroffen. Met behulp van polymerase chain reaction (PCR) werd hieruit een aspergillus aangetoond. Ter beoordeling van mogelijke voriconazolresistentie werd in overleg met de microbioloog DNA-onderzoek verricht. Daarbij werd geen tandem repeat aangetoond in de promotorregio van het CYP51A-gen van aspergillus, waaruit blijkt dat dit type geen resistentie vertoont. Orale behandeling met voriconazol werd gestart.

## Beschouwing

### Anatomie

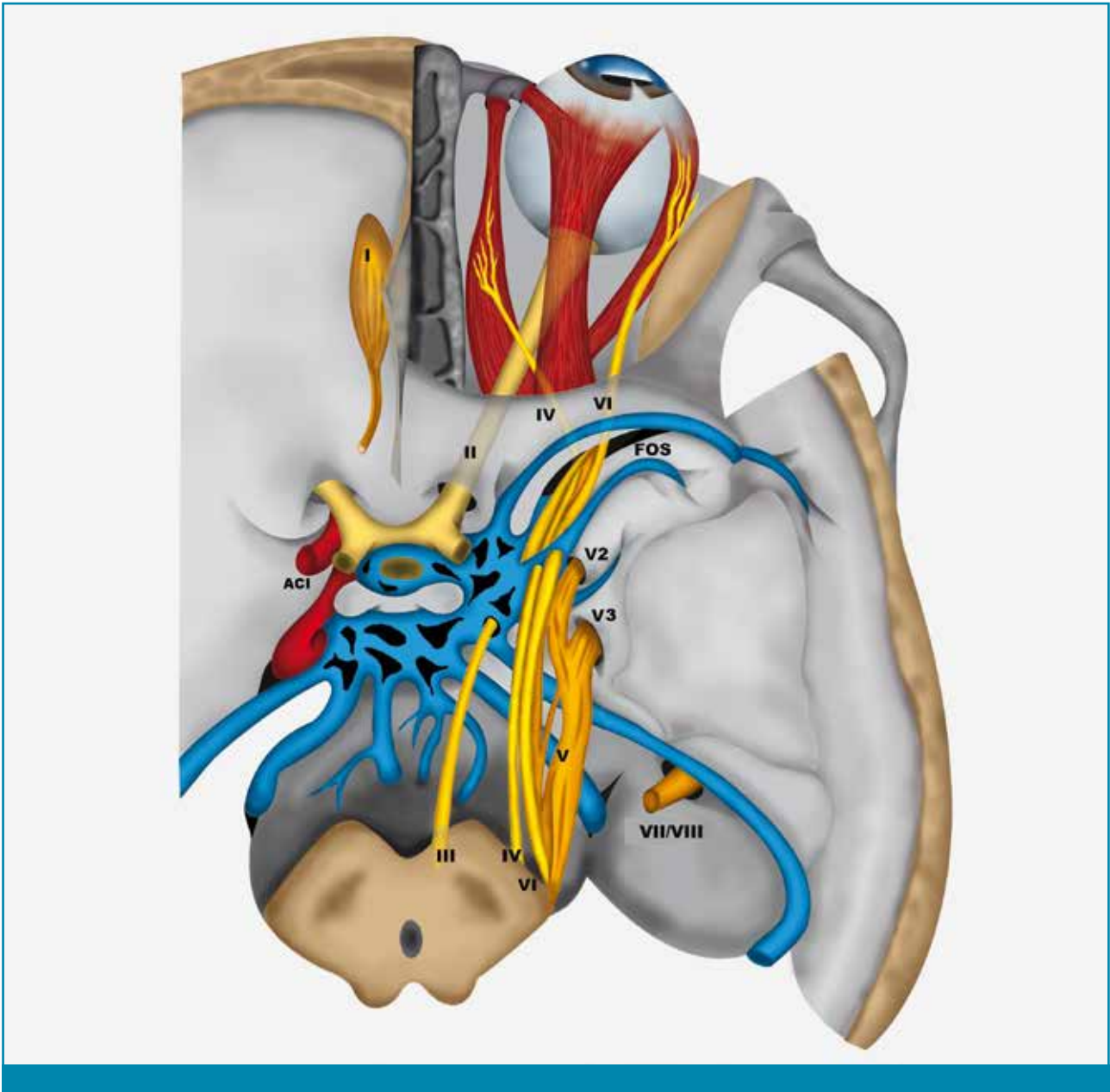
Bij onze patiënte is sprake van een opticopathie van het linker oog, in combinatie met een oftalmoplegie met een subtotale paralyse van de oogmusculatuur gebaseerd op betrokkenheid van de n. oculomotorius, n. trochlearis en n. abducens. De sensibele stoornis rondom het linker oog, betrof een gebied dat wordt geïnnerveerd door de ramus oftalmicus, de eerste tak van de n. trigeminus (n.V1), en in mindere mate van de tweede tak van de n. trigeminus (n.V2), de ramus maxillaris. Een combinatie van deze hersenzenuwen tezamen valt te lokaliseren ter hoogte van de schedelbasis rond de sinus cavernosus en wordt het orbitale apex syndroom genoemd.<sup>1-5</sup> In tegenstelling tot het fissura orbitalis superior syndroom is bij het orbitale apex syndroom ook sprake van visusverlies door aantasting van de n. opticus die zich buiten de fissura orbitalis superior bevindt (zie *Figuur 3*).<sup>1,2,4</sup>

De cerebrale MRI-scan van onze patiënte (zie *Figuur 1*) toonde een contrasthoudende massa parasellaire links met spreiding langs structuren in de orbitale apex. De linker nervus opticus en de extrinsieke oogspieren toonden contrastaankeuring, wijzend op doorgroei per continuitatum. De uitval van de oculaire musculatuur zou niet alleen door betrokkenheid van de hersenzenuwen kunnen worden verklaard maar ook door doorgroei van de massa in de oogspieren zelf.

De sinus cavernosus is gelokaliseerd tussen twee lagen dura mater waarvan de ene zich tegen de botstructuren van de schedelbasis van het os sphenoidale en de sella turcica bevindt en de ander de meningeale laag vormt. Syndromen van de sinus cavernosus en daarmee ook de massa die bij onze patiënte rond de orbitale apex werd gezien, zijn daarom intraduraal gelokaliseerd. Vasculaire structuren die zich in de sinus cavernosus bevinden zijn de a. carotis interna en de veneuze v. oftalmica superior en inferior en de vv. centralis retinarum en de cerebrale vv. cerebrales mediales en inferiores en vv. meningae mediae.<sup>1</sup> Orthosympathische en parasympathische vezels verlopen gekoppeld aan respectievelijk de n. VI en n. III.<sup>1,3</sup>

### Invasieve aspergillose

Invasieve aspergillose is een zeldzame diagnose die overwegend wordt gezien bij immuungecompromitteerde patiënten zoals patiënten met leukemie, na het ondergaan van orgaan- of stamceltransplantaties, cytotoxisch chemotherapie of als opportunistische infectie bij hiv/aids en patiënten die langdurig corticosteroiden gebruiken.<sup>2,4-12</sup> Invasieve aspergillose wordt steeds frequenter



**Figuur 3.** Illustratie dr. P.H.M.F. van Domburg van de sinus cavernosus met het chiasma opticum met de n. II (n. opticus) en de hersenzenuwen n.III (n. oculomotorius), n.IV (n. trochlearis), n. VI (n. abducens) en de n. V (n. trigeminus met apart weergegeven n.V3 (ramus mandibularis van de n. trigeminus) en n.V<sub>2</sub> (ramus maxillaris van de n. trigeminus). Tevens zijn de n. I (n. olfactorius) en de n. VII/n.VIII (n. facialis en n. vestibulocochlearis, ook wel n. statoacusticus) weergegeven, die zich buiten de orbitale apex bevinden. FOS: fissura orbitalis superior.

gediagnosticeerd omdat immuungecompromitteerde patiënten een langere levensverwachting hebben en aspergillose in immunocompetente patiënten vaker latent aanwezig is.<sup>7,8</sup> Daarom moet deze ziekte eerder in onze differentiaaldiagnose worden betrokken, temeer omdat het om een goed behandelbare aandoening gaat die fataal kan verlopen als niet tijdig wordt ingegrepen.<sup>8,9,12</sup>

Behalve nabij de sinus cavernosus kan cerebrale aspergillose ook elders in de hersenen, op vrijwel elke lokali-

satie intracranieel voorkomen. Contrastaankeuring bij MRI is meestal gering.<sup>7</sup> Lokalisaties in de basale kernen, thalamus, corpus callosum en hersenstam zijn beschreven.<sup>6,13</sup> Een voorkeurlocatie voor cerebrale aspergillose in het parenchym lijkt de grijs-witte stof overgang.<sup>7</sup> Aspergillus kan zich ook leptomeningeaal verspreiden met contrastaankeuring van de dura mater rondom de paranasale sinussen.<sup>7,8</sup>

Bij beeldvorming is dan sprake van solitaire of multifocale noduli of infiltraten met een halo ring of vasogeen

oedeem, dan wel multipale ringvormige of nodulaire abcessen of mycotische aneurysmata.<sup>4,7,9,10</sup> Cerebrale aspergillus kan ook aanleiding geven tot een acute presentatie als ischemisch of bloedig cerebrovasculair accident (CVA) doordat de fungus de adventitia van arteriën invadeert en een cerebrale vasculitis veroorzaakt met mycotische aneurysmata of trombose en infarcten tot gevolg.<sup>4</sup>

De aspergillus invadeert het lichaam van zijn gastheer meestal na inhalatie van sporen (conidia) via de sino-pulmonale route, wat vervolgens kan leiden tot sinusitis of astmatische verschijnselen.<sup>3-5,9</sup> Een onderliggende longziekte als emfyseem of tuberculose vergroot de kans op ontstaan van een latente, langzaam progressieve aspergillose.<sup>9</sup> Onze patiënte had mogelijk tuberculose doorgemaakt op jonge leeftijd, zoals veel van haar leeftijdgenoten, maar er waren geen aanwijzingen voor reactivatie hiervan.

Een iatrogene infectie met aspergillus kan worden veroorzaakt door chirurgie in keel-neus-oor regio.

In zeldzame gevallen zijn de gastro-intestinale tractus, huid en middenoor beschreven als porte d'entrée.<sup>8,9</sup> Nadat de sporen het lichaam zijn binnengedrongen kunnen ze zich hematogeen verspreiden naar nagenoeg elk orgaan waarna ontwikkeling tot een hyfe plaatsvindt. Hieruit kan een gelokaliseerde chronisch granulierende ontsteking ontstaan.<sup>4,6-12</sup> Daarom moet bij een massa van onbekende oorsprong aan de schedelbasis ook laagdrempelig worden gedacht aan een primaire infectie in de bovenste luchtwegen. Voor het detecteren van vroeg pulmonale aspergillose is een hoge resolutie-CT-thorax sensitiever dan een conventionele röntgenfoto.<sup>7,9,14</sup>

Neurologische verschijnselen van invasieve aspergillose die in de literatuur worden genoemd zijn asymmetrische zwelling in het gelaat, exoftalmie op basis van veneuze afvloedbelemmering van de oculaire venen, proptosis, ischemie van het palatum en boterosie.<sup>9</sup> Ook specifieke verschijnselen, zoals verandering van bewustzijn al dan niet gepaard gaand met koorts of een insult zijn beschreven en kunnen duiden op een uitbreiding van intracranieële infectie.<sup>6,7,9</sup>

Bij onze patiënte werd anderhalf jaar voor de diagnose cerebrale invasieve aspergillose een otitis externa op basis van een candidose vastgesteld. Tijdens opname werd tevens een wit beslag op de stembanden gezien, verdacht voor candidose, waarvan de samenhang met

de intracranieële afwijking onzeker blijft. Verder was zij bekend met een pulmonale restafwijking rechts verdacht voor pleuritis, maar bij herhaaldelijke bronchoscopie werden geen aanwijzingen gevonden voor aspergillose of een andere verwekker. Een BAL heeft een sensitiviteit van 50% bij focale longlaesies, waarmee een primair pulmonaal focus van de aspergillose niet kon worden uitgesloten. Gezien het ontbreken van aanknopingspunten voor de etiologie van de massa in de orbitale apex en bij herhaling negatieve BAL werd gekozen voor een transsfenoinale biopsie om tot een histologische diagnose te komen.

### *Microbiologische diagnostiek*

Diagnostiek naar aspergillus kan op meerdere manieren plaatsvinden. In ons geval werd gekozen voor polymerasekettingreactie ('polymerase chain reaction', PCR), waarmee DNA van schimmels kan worden aangetoond en nadere specificatie kan plaatsvinden (sensitiviteit 65-100%, specificiteit 90-100%).<sup>14</sup> Met enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kan galactomannan worden aangetoond, een bestanddeel van de celmembranen (sensitiviteit circa 95%, specificiteit circa 98%). Galactomannan is ook detecteerbaar in liquor en materiaal verkregen via BAL, maar bij deze laatste dient rekening gehouden te worden met contaminatie via mondholte of sporen uit de omgeving.<sup>14</sup>

Een andere techniek is het meten van beta-d-glucan, ook een bestanddeel van de celwand van de aspergillus.<sup>9,14</sup> De beta-d-glucantest is specifiek voor aspergillose en zal ook positief zijn bij aanwezigheid van andere invasieve schimmelinfecties.<sup>9</sup>

### *Medicamenteuze behandeling*

Aspergillose wordt medicamenteus behandeld met azolen.<sup>9,11,12</sup> In tegenstelling tot amphotericine B gaat voriconazol wel door de bloed-hersenbarrière en zal daarom beter aanslaan bij invasieve ziekte.<sup>6-10</sup> In de literatuur wordt geen onderscheid gemaakt tussen intra- of extracerebrale lokalisatie van invasieve aspergillose. Over de optimale behandelduur bestaat geen consensus en zijn de immunocompetentie van de patiënt en de omvang van de infectie bepalend.<sup>9</sup> Naast medicamenteuze therapie valt, indien mogelijk, radicale resectie van sinusale, cutane of cerebrale aspergillose te overwegen.<sup>4</sup>

Progressie van ziekte kan optreden door subtherapeutische spiegels of resistentie tegen azolen.<sup>9,12</sup> Azoolresistentie kent in Nederland een prevalentie van 4,5% en ontstaat door een puntmutatie in het Cyp51A-gen van aspergillus. Deze mutatie verstoort de werking

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij een massa aan de schedelbasis, in de nabijheid van de sinus cavernosus, moet men ook bedacht zijn op behandelbare infecties zoals een invasieve aspergillose.
2. Controleer bij complexe oftalmoplegie of er sprake is van sensibiliteitsverlies in het verzorgingsgebied van de ramus oftalmicus of de ramus maxillaris van de n. trigeminus om een syndroom van de sinus cavernosus of orbitale apex waarschijnlijk te achten.
3. Invasieve aspergillose kent een toenemende prevalentie in zowel immuungecompromitteerde als immunocompetente patiënten.
4. Bij vermoeden invasieve aspergillose dient medebeoordeling door longarts en KNO-arts te worden overwogen.
5. Gezien de prevalentie van 4,5% op resistentie tegen azolen is het zinvol om een resistentiebepaling te laten verrichten.

van azolen, die normaliter aangrijpen op ergosterol in de celmembraan. Voor de resistentie bepaling van aspergillose wordt gezocht naar een tandem repeat in de promotorregio van het CYP51A-gen (afdeling medische microbiologie Universitair Medisch Centrum Radboud Nijmegen) wat pleit voor een azoolresistentie. Voriconazol blijft niettemin middel van eerste keuze en bij een aangetoonde voriconazolresistentie kan een ander azool worden overwogen met een ander aangrijpingspunt in de celmembraan, zoals bijvoorbeeld amfotericine B of caspofungine.<sup>12</sup>

Onze patiënte kreeg tweemaal daags 4mg/kg voriconazol waarop het klinisch beeld binnen enkele weken geleidelijk verbeterde. Een MRI-scan van de hersenen en schedelbasis twee maanden na het stellen van de diagnose en starten van behandeling toonde een geringe afname van de orbitale massa. Ruim zestien maanden na het stellen van de diagnose was de massa in de orbitale apex op beeldvorming niet meer waarneembaar waarop voriconazol werd gestaakt. Patiënte maakte het goed, maar de visus aan het linker oog verbeterde helaas niet na behandeling.

### Conclusie

Bij patiënten met klinische symptomen die wijzen op retro-orbitale pathologie, dienen opportunistische infecties in de nabijheid van de sinus cavernosus, waaronder invasieve aspergillose, in de differentiaal diagnose te worden opgenomen. Voor een adequate behandeling is, naast de gangbare microbiologische diagnostiek bij invasieve aspergillose het bepalen van azoolresistentie aan te raden.

### Referenties

1. Van Overbeeke JJ, Bartels RHMA, Pieters JM. Het sinus-cavernosussyndroom. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:156-60.
2. Yeh S, Foroosan R. Orbital apex syndrome. Curr Opin Ophthalmol. 2004;15:490-8.
3. Bone I, Hadley DM. Syndromes of the orbital fissure, cavernous sinus, cerebello-pontine angle, and skull base. J Neurol neurosurg Psychiatry 2005;76:29-38.
4. Chi-Man Y, Shu-Shong H, Wei-Chuan L, et al. Orbital apex syndrome due to aspergillosis with subsequent fatal subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol Int 2012;3:124.
5. Hedges TR, Leung LSE. Parasellar and orbital apex syndrome caused by aspergillosis. Neurology 1976;26:117-20.
6. DeLone DR, Goldstein RA, Petermann G, et al. Disseminated aspergillosis involving the brain: distribution and imaging characteristics. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20:1597-1604.
7. Almutairi BM, Nguyen TB, Jansen GH, et al. Invasive aspergillosis of the brain: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 2009;29:375-9.
8. Cho Y-S, Lee DK, Hong SD, et al. Intracranial aspergillosis involving the internal auditory canal and inner ear in an immunocompetent patient. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:138-40.
9. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med 2009;360:1870-84.
10. Siddiqui K, Douglas M, Carey MP et al. A case of invasive aspergillosis in a patient with no identifiable immunodeficiencies. Libyan J Med 2008;3:49-51.
11. Köse S, Çavdar G, Serin Senger S, et al. Central nervous system aspergillosis in an immunocompetent patient. J Infect Dev Ctries 2011;5:313-5.
12. Van der Linden JW, Warris A, van der Meer JW et al. Azoolresistente invasieve aspergillose. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:A765.
13. Kasliwal MK, Agrawal D, Sharma BS. Frontal intra-axial mass lesion in an adult. Invasive aspergillosis. J Clin Neurosci. 2011;18:1230.
14. Verweij PE, van Die CE, Blijlevens NMA, et al. Verbeterde diagnostiek van invasieve aspergillose en systematische controle bij patiënten met een verhoogd risico. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:561-7.