

Invasieve aspergillose van de orbitale apex

Invasive aspergillosis of the orbital apex

R.P.J. Geerlings¹, dr. P.H.M.F. van Domburg², D.W. van Dam³

Dit artikel is een bewerking van: Geerlings RP, Van Domburg PH. Orbitale apex syndroom door aspergillose. Tijdschr Neurol Neurochir 2014;1:176-81.

Samenvatting

Intracraniële schimmelinfecties zijn zeldzaam en worden overwegend gezien bij immuungecompromiteerde patiënten. Soms kan een infectie, ook bij een patiënt zonder aanwijzingen voor een afweerstoornis, leiden tot een chronisch invasief proces, met name 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 doorgroei in de apex van de linker orbita. Neurochirurgische biopsie toonde een *Aspergillus* spp. als verwekker die gevoelig bleek te zijn voor voriconazol. Op basis van anamnese en voorgeschiedenis waren er bij onze patiënte geen aanwijzingen voor immuundeficiëntie.

(Tijdschr Infect 2015;10(3):79-83)

Summary

Intracranial fungal infections are rare and principally associated with immune compromised patients. However, such infections incidentally 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. An MRI scan of the brain showed a parasellar mass spreading into the left orbital apex. Neurosurgical biopsy revealed an *Aspergillus* species, that appeared to be voriconazol-sensitive. There were no signs of immunodeficiency based on the available data.

Inleiding

De sinus cavernosus is een complex veneus drainage systeem in de dura mater van de schedelbasis, waarop veneuze structuren aan weerszijden van de sella turcica en die van het achterhoofdsgat aansluiten. Aan de voorzijde van dit vaatbed grenst de apex van de orbita. Hier betreden de hersenzenuwen die betrokken zijn bij visus (de n. opticus: n.II) en de oculomotoriek (de n. oculomotorius: n.III, de n. trochlearis: n.IV en de n. abducens:

n.VI), na passage door het vaatbed, de orbita.^{1,2} Ook de ramus oftalmicus (n.V₁) en de ramus maxillaris (n.V₂) van de n. trigeminus (n.V) lopen door de sinus cavernosus. Progressieve visusdaling aan één oog in combinatie met pijn en een meervoudige oogspierparese, bij een verder gezonde patiënt, is daarom verdacht voor pathologie van de sinus cavernosus. Men dient in een dergelijk geval dan ook rekening te houden met zeldzame, chronisch infectieuze aandoeningen.^{2,3} Wij beschrijven een patiënte

¹ANIOS neurologie, afdeling Neurologie, Orbis Medisch Centrum, Sittard (thans werkzaam als promovenda Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe) ²neuroloog, afdeling Neurologie, Orbis Medisch Centrum, Sittard ³arts-microbioloog, afdeling Medische Microbiologie & Infectiepreventie, Orbis Medisch Centrum, Sittard. Typering en resistentie *Aspergillus* werden verricht door de medische microbiologie, afdeling bacteriologie van UMC St. Radboud Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: mw. R.P.J. Geerlings, promovenda Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe (Afdeling Onderzoek & Ontwikkeling), Postbus 61, 5590 AB Heeze, tel: 040-2279233, e-mailadres: rpjgeerlings@gmail.com.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: cerebrale aspergillose, invasieve aspergillose, orbitale apex syndroom, voriconazol.

Keywords: cerebral aspergillosis, invasive aspergillosis, orbital apex syndrome, voriconazole.

Ontvangen 27 november 2014, geaccepteerd 13 mei 2015.



Figuur 1. X-thorax met restafwijkingen op basis van pleuritis rechts.

zonder aanwijzingen voor immuundeficiëntie met een orbitale apex syndroom ten gevolge van invasieve aspergillose.

Ziektegeschiedenis

Een 79-jarige vrouw werd door de oogarts naar de neuroloog verwezen met sinds tien dagen progressieve visusdaling van het linkeroog. Sinds tien weken had zij periorbitale pijn 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 linkeroog tot ongeveer 1/60, met enkel lichtperceptie temporaal. De visus van het rechteroog was ongestoord. Een 'visual evoked potential' (VEP) van het linkeroog was niet opwekbaar, suggestief voor een stoornis van de nervus opticus. Neurologisch onderzoek toonde isocore licht-reactieve pupillen, maar de volgbewegingen van het linker oog waren in alle blikrichtingen sterk beperkt, behoudens enige adductie. Zij gaf een doof gevoel aan rondom het linkeroog en in mindere mate van de linkerwang. Er waren geen andere neurologische symptomen, geen huidafwijkingen en geen koorts.

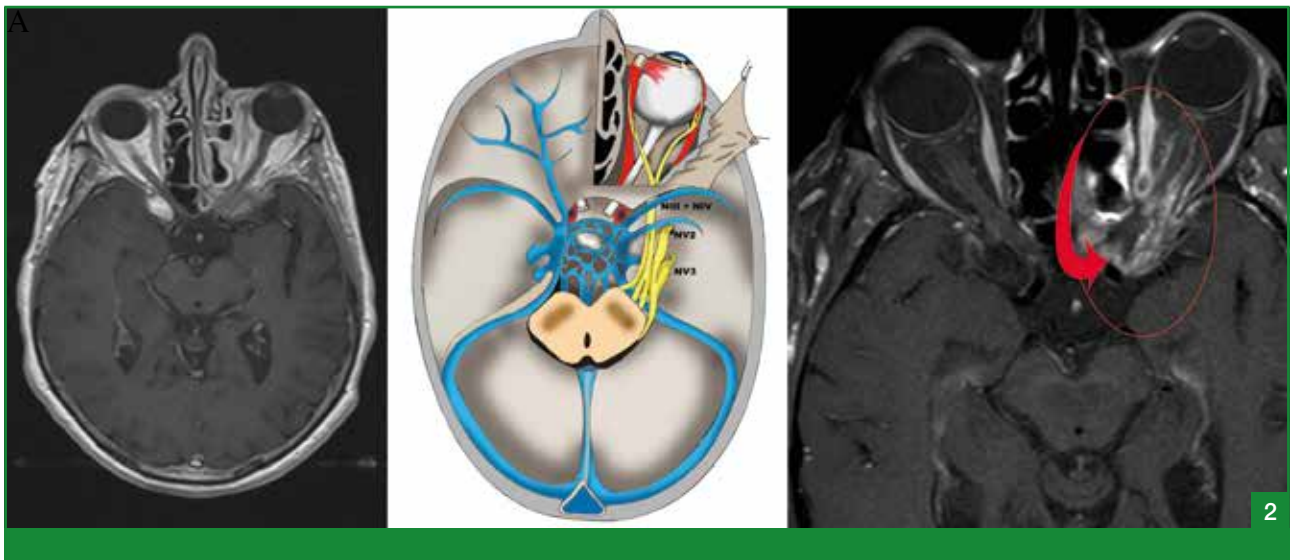
Haar medische voorgeschiedenis vermeldde verder een doorgemaakte herpes zoster trigemini drie jaar eerder. Zij was bij de longarts bekend met een resttoestand na tuberculose op 35-jarige leeftijd: informatie over de vroegere diagnostiek en behandeling (via consultatiedienst destijds) ontbrak. De X-thorax (zie *Figuur 1*) en later een CT-thorax (hier niet weergegeven) toonden een status na verkalkte pleuritis rechts en pleuravocht links, zonder aanwijzingen voor interstitiële pathologie. Een recente

punctie van het pleuravocht links toonde, naast lymfocyten en reactieve mesotheelcellen, geen tekenen van maligniteit of granulomateuze ontsteking. Het Gram-preparaat liet sporadisch leukocyten en sporadisch erythrocyten zien, maar geen micro-organismen. Banale en anaerobe kweken waren negatief. Er is niet specifiek gekweekt op gisten en schimmels. Ziehl-Neelsen-kleuring en mycobacteriële kweek waren eveneens negatief. Bij herhaalde bronchoscopie en bronchoalveolaire lavage (BAL), werden geen aanwijzingen voor tuberculose of pulmonale mycose aangetoond. Zij had geen orgaantransplantaties ondergaan en zij had geen diabetes mellitus of langdurig corticosteroiden gebruikt.

Daarnaast werd de KNO-arts in consult gevraagd in verband met heesheid. 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 een otitis externa links doorgemaakt, klinisch geduid als *Candida*-infectie en behandeld met zure oordruppels. Bij afwezigheid van kweken blijft het ongewis of de infectie een *Candida*-infectie betrof of mogelijk een *Aspergillus*-infectie.

De verdere diagnostiek was gericht op de te verwachten neurologische lokalisatie van pathologie aan de apex van de orbita. Een MRI-scan van de hersenen vervaardigd na toediening van gadolinium (zie *Figuur 2*) toonde een massa links parasellair, vanaf de schedelbasis doorgroeiend in de apex van de orbita. Er was contrastaan-kleuring rondom de linker nervus opticus met daarnaast enige verdikking en contrastaan-kleuring van de extrinsieke oogspieren links, met name rondom de m. rectus medialis superior en inferior. De hypofyse had een normale configuratie. Er was zwelling van de mucosa van de sinus sferoïdalis te zien. We konden daarom doorbraak vanuit de sinus sferoïdalis naar de schedelbasis niet uitsluiten. De sinus maxillaris (niet zichtbaar op afgebeelde scansneden) toonde geen afwijking, zodat het proces niet primair vanuit deze structuur lijkt te zijn ontstaan.

Liquoronderzoek toonde een normaal celgetal, eiwit- en glucosegehalte en was negatief voor pathologische cellen. Bacteriële kweek en polymerasekettingreactie ('polymerase chain reaction', PCR) van herpes simplex virus type 1 en 2, varicella zoster virus en enterovirus waren negatief. Aanvullend onderzoek naar sarcoïdose (ACE-bepaling), reumafactoren in serum, en antistoffen tegen *Borrelia* in liquor en serum waren alle negatief. Er werd geen diagnostiek naar syfilis verricht. Een positron emissie tomografie (FDG-PET)-CT-scan van thorax en abdomen toonde geen aanwijzingen voor een primair proces elders.



Figuur 2. Axiale T1-gewogen MRI-beelden waarop de pathologische contrastaancloring rond de structuren in linker orbitale apex zichtbaar is (rood omcirkeld). Ter oriëntatie is een situatietekening van de relevante anatomische structuren (orbita dak verwijderd) nabij de sinus cavernosus bijgevoegd. De rode pijl op de MRI-afbeelding wijst naar de plaats van de transsfenoïdale biopsie. *NIII*; *n. oculomotorius*, *NIV*; *n. trochlearis*, *NV2*; *ramus maxillaris van de n. trigeminus*, *NV3*; *ramus mandibularis van de n. trigeminus*. (De *ramus oftalmicus (NV1) van de n. trigeminus* wordt hier niet weergegeven).

Samenvattend was sprake van een invasieve parasellaire massa in de sinus cavernosus doorgroeiend in de orbitale apex, zonder aanknopingspunten voor een etiologie in de medische voorgeschiedenis. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een inflammatoir proces, een lymfoom, een primair cerebrale maligniteit of metastase. Voor nadere diagnostiek werd door de neurochirurg een biopsie genomen van het parasellaire weefsel rond de *n. opticus*, meteen naast de sinus cavernosus. Hierbij werd een wit-gele, weke massa aangetroffen. Microscopisch werd weefsel gezien met een ontstekingsinfiltraat met hierin hyfen, die positief aankleurden in de PAS-kleuring, passend bij *Aspergillus*-species. Met behulp van PCR werd een *Aspergillus* bevestigd. Ter beoordeling van mogelijke voriconazolresistentie werd, in overleg met de arts-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. Intraveneuze behandeling met voriconazol werd gestart en na vier weken werd overgegaan op orale behandeling met voriconazol.

Beschouwing

De beschreven combinatie van de visusdaling, oogspierparese en uitval van de eerste tak van de *n. trigeminus* valt te lokaliseren ter hoogte van de schedelbasis rond de sinus cavernosus en wordt het orbitale apex syndroom genoemd.¹⁻⁵ De cerebrale MRI-scan van onze patiënte (zie *Figuur 2*) toonde een contrasthoudende massa in dit

gebied, met doorgroei per continuïtatum in de orbita langs de linker nervus opticus en de extrinsieke oogspieren. Deze hersenzenuwen zijn in dit traject intraduraal gelokaliseerd en doorkruisen hier de sinus cavernosus.¹ Een biopsie van het proces leidde tot de diagnose invasieve aspergillose. Dit is een zeldzame diagnose die overwegend wordt gezien bij immuungecompromitteerde patiënten zoals na langdurig gebruik van corticosteroiden en bij neutropenie, met name na het ondergaan van orgaan- of stamceltransplantaties (bij leukemie) of cytotoxische chemotherapie.^{2,4-13} Incidenteel komt invasieve aspergillose voor als opportunistische infectie bij hiv/aids of na langdurige intensive care opname. Invasieve aspergillose wordt steeds frequenter gediagnosticeerd omdat immuungecompromitteerde patiënten een langere levensverwachting hebben en aspergillose in immuuncompetente patiënten vaker latent aanwezig is.^{7,8,14} Behalve nabij de sinus cavernosus kan cerebrale aspergillose ook elders in de hersenen, op vrijwel elke lokalisatie intracranieel voorkomen. Contrastaancloring bij MRI is meestal gering.⁶ Een voorkeurslocatie voor cerebrale aspergillose in het parenchym lijkt de grijs-witstofovergang, maar ook lokalisaties in de basale kernen, thalamus, corpus callosum en hersenstam zijn beschreven.^{6,7,15} *Aspergillus* kan zich ook leptomeningeaal verspreiden met contrastaancloring van de dura mater rondom de paranasale sinussen.^{7,8} Bij beeldvorming is dan sprake van solitaire of multifocale noduli of infiltraten met een halo ring of vasogeen oedeem, multipole ringvormige of nodulaire abcessen of mycotische aneurys-

mata.^{4,7,9,10} Cerebrale aspergillose kan ook aanleiding geven tot een acute presentatie als ischemisch of bloedig CVA doordat de schimmel de adventitia van arteriën invadeert en een cerebrale vasculitis veroorzaakt met mycotische aneurysmata of trombose en infarcten tot gevolg.⁴ Men zal dan waarschijnlijk niet meteen aan een primair infectieuze oorzaak denken. Andere neurologische verschijnselen van invasieve aspergillose die in de literatuur worden genoemd zijn asymmetrische zwelling in het gelaat, exoftalmie op basis van veneuze afvoedbelemmering van de oculaire venen, proptosis, ischemie van het palatum en boterosie.⁷ Ook aspecifieke 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.^{6,7,9}

Sporen (conidia) van *Aspergillus* spp. worden vooral aangetroffen in aarde en compost.⁷ Sporen invaderen het lichaam van hun gastheer meestal na inhalatie via de sinopulmonale route. Behalve de sinopulmonale route zijn andere mogelijkheden als porte d'entrée beschreven, zoals huid, middenoor, tractus gastro-intestinalis, of iatrogeen door chirurgie in keel-neus-oor regio.^{8,9} Een daarop volgende acute reactie varieert van allergische verschijnselen tot een ernstige angio-invasieve aspergillose, met name bij neutropenie.^{3-5,9,14} De meer chronisch verlopende (eventueel latente) aspergillose wordt vooral gezien bij een onderliggende longziekte als emfyseem of tuberculose.⁷ Nadat de sporen het lichaam zijn binnengedrongen kunnen ze zich hematogeen verspreiden naar nagenoeg elk orgaan. Hieruit kan een gelokaliseerde chronisch granulerende ontsteking ontstaan.^{4,6-12}

Onze patiënte had pulmonaal restafwijkingen na tuberculose op jonge leeftijd, maar er werden geen aanwijzingen gevonden voor reactivatie hiervan, noch van pulmonale aspergillose bij herhaalde BAL. Een primair pulmonaal focus van de aspergillose kan echter niet met zekerheid worden uitgesloten omdat een BAL een sensitiviteit van 50% heeft bij focale longlaesies.⁷ Ook bij uitgebreid KNO-onderzoek, inclusief MRI van de sinussen, ontbraken aanknopingspunten voor een primair focus van de massa in de sinus cavernosus. Tijdens opname werd wel een wit beslag op de stembanden gezien, waarvan de samenhang met de intracranieële afwijking onzeker blijft. Anderhalf jaar eerder maakte zij een otitis externa door, die zeker een rol kan spelen in de etiologie, omdat daarbij geen nadere microbiologische diagnostiek was verricht en volstaan werd met lokale behandeling. Na spreiding door de sinus cavernosus zou dit dan tot een chronisch granulerende ontsteking aan de schedelbasis kunnen hebben geleid. Uiteindelijk werd gekozen

voor een transsfenoïdale biopsie door de neurochirurg, voor nadere histologische diagnostiek.

Diagnostiek naar *Aspergillus* kan, naast kweken, op meerdere manieren plaatsvinden. In ons geval werd retrospectief gekozen voor PCR, waarmee DNA van *Aspergillus* werd aangetoond en nadere specificatie kon plaatsvinden.¹⁶ Met 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA) in serum of plasma kan galactomannan worden aangetoond, een bestanddeel van de celmembraan.^{9,16} Galactomannan is ook detecteerbaar in liquor en materiaal verkregen via BAL, maar bij deze laatste dient rekening gehouden te worden met contaminatie via de mondholte of sporen uit de omgeving.¹⁶

Een andere techniek is het meten van beta-d-glucan, ook een bestanddeel van de celwand van de *Aspergillus*.^{9,16} De beta-d-glucan-test is aspecifiek voor aspergillose en zal ook positief zijn bij aanwezigheid van andere invasieve schimmelinfecties.⁷

Azolen behoren tot de eerstelijns therapie in de behandeling van aspergillose. Voriconazol is het middel van eerste keuze bij een invasieve aspergillose in verband met goede passage van de bloed-hersenbarrière. Bij het falen van voriconazol als behandeling kan een echinocandine of een (liposomaal) amfotericine B worden bijgegeven.^{6-10,13} 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.⁷ Naast medicamenteuze therapie valt, indien mogelijk, radicale resectie van sinusale, cutane of cerebrale aspergillose te overwegen.⁴

Progressie van ziekte kan optreden door resistentie tegen azolen.^{9,12} Azoolresistentie kent in Nederland een prevalentie van 4,5% en kan ontstaan door een 'tandem repeat' in combinatie met een substitutie op codon L98 in het *Cyp51A*-gen (TR/L98H) of een 'tandem repeat' in combinatie met mutatie op codons Y121 en T289 van *Aspergillus*.^{18,19} Voriconazol blijft niettemin het middel van eerste keuze bij invasieve ziekte. Bij een aangetoonde voriconazolresistentie kan een ander antifungaal middel worden overwogen met een ander aangrijpingspunt in de celmembraan of celwand, zoals een (liposomaal) amfotericine B, of een echinocandine.^{11,15}

Onze patiënte kreeg aanvankelijk vier weken intraveneuze behandeling, tweemaal daags 4mg/kg voriconazol, op geleide van bloedspiegels, gevolgd door orale voriconazolbehandeling, waarop het klinisch beeld binnen enkele weken geleidelijk verbeterde. Dit herstel was ook een

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. Bij kweek-negatieve uitslagen kan PCR op biopsieweefsel *Aspergillus* aantonen.
3. Een resistentiebepaling tegen azolen kan ook worden uitgevoerd op biopsieweefsel.
4. Invasieve aspergillose kent een toenemende prevalentie in zowel immuungecompromitteerde als immunocompetente patiënten.
5. Diagnostiek en behandeling bij vermoeden op invasieve cerebrale aspergillose dient bij voorkeur multidisciplinair te gebeuren in samenwerking met de longarts, KNO-arts, infectioloog en/of arts-microbioloog.
6. Voriconazol blijft het middel van eerste keuze in de behandeling van invasieve aspergillose. Bij voriconazol-resistentie kan een antifungaal middel met een ander aangrijpingspunt in de celmembraan of celwand worden overwogen, zoals een (liposomaal) amfotericine B, of een echinocandine.

bevestiging van de diagnose invasieve aspergillose, bij een nog onzekere etiologie. 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 van het linkeroog verbeterde helaas niet na behandeling.

Conclusie

Bij patiënten met klinische symptomen die wijzen op pathologie van de orbitale apex vanuit de sinus cavernosus, dienen opportunistische infecties, maar ook invasieve aspergillose, in de differentiaaldiagnose 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, et al. [Cavernous sinus syndrome]. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:156-60.
2. Yeh S, et al. Orbital apex syndrome. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:490-8.
3. Bone I, et al. Syndromes of the orbital fissure, cavernous sinus, cerebello-pontine angle, and skull base. J Neurol Neurosurgery Psychiatry 2005;76 Suppl 3:iii29-iii38.
4. Yip CM, et al. Orbital apex syndrome due to aspergillosis with subsequent fatal subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol Int 2012;3:124.
5. Hedges TR, et al. Parasellar and orbital apex syndrome caused by aspergillosis. Neurology 1976;26:117-120.
6. DeLone DR, et al. Disseminated aspergillosis involving the brain: distribution and imaging characteristics. Am J Neuroradiol 1999;20:1597-1604.
7. Almutairi BM, et al. Invasive aspergillosis of the brain: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 2009;29:375-9.
8. Cho YS, et al. Intracranial aspergillosis involving the internal auditory canal and inner ear in an immunocompetent patient. Am J Neuroradiol 2007;28:138-40.
9. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med 2009;360:1870-84.
10. Siddiqui K, et al. A case of invasive aspergillosis in a patient with no identifiable immunodeficiencies. Libyan J Med 2008;3:49-51.
11. Kose S, et al. Central nervous system aspergillosis in an immunocompetent patient. J Infect Dev Ctries 2011;5:313-5.
12. Van der Linden JW, et al. [Azole-resistant invasive aspergillosis]. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:A765.
13. Van 't Wout JW, et al. [New developments in antifungal therapy: fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin]. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148:1679-84.
14. De Boer MGJ. Nieuwe risicofactoren met betrekking tot transmissie en het ontwikkelen van *Pneumocystis* pneumonie en invasieve aspergillose na transplantatie. Tijdschr Infect 2011;6:228-32.
15. Kasliwal MK, et al. Frontal intra-axial mass lesion in an adult. Invasive aspergillosis. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia 2011;18:1230, 1283.
16. Verweij PE, et al. [Improved diagnostics in invasive aspergillosis and systematic monitoring in patients at high risk of infection]. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:561-7.
17. Snelders E. Azool resistentie bij *Aspergillus fumigatus*. Tijdschr Infect 2012;7:145-7.
18. Verweij PE, et al. [Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* in the Netherlands--increase due to environmental fungicides?]. Ned Tijdschr Geneeskd 2012;156:A4458.
19. Seyedmousavi S, et al. In vitro interaction of voriconazole and anidulafungin against triazole-resistant *Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(2):796-803.