

# İNVAZİV ASPERGİLLOZA BAĞLI GELİŞEN ORBİTAL APEKS SENDROMU: OLGU SUNUMU

## ORBITAL APEX SYNDROME DUE TO INVASIVE ASPERGILLOSIS: CASE REPORT

 Dursun Mehmet MEHEL<sup>1</sup>,  Dođukan ÖZDEMİR<sup>2</sup>,  Seda Nur CIHAN<sup>2</sup>,  Ayşe ÇEÇEN<sup>2</sup>

### ÖZET

Aspergillus bağlı doku invazyonu baş boyun bölgesinde en sık paranasal sinüslerde görölmektedir. İnvaziv aspergilloz, fırsatçı enfeksiyondur ve sıklıkla immünsüprese hastalarda görölmektedir. Kemik erozyonuna yol açarak orbitaya, fırsatçı enfeksiyonun neden olduğu anjioinvazyon sebebiyle vasküler yolla kavernoöz sinüse ve intrakraniyal alana yayılabilir. 60 yaşında kadın hasta, üç aydır geçmeyen yüzün sağ yarımında ağrı şikayeti mevcuttu. Paranasal sinüs tomografisinde sağ maksiller sinüs anterior ve lateral duvarında defekt izlendi. Maksiller sinüsü dolduran polipoid nekroze dokudan punch biyopsiler alındı, patoloji sonucu aspergillozis olarak raporlandı. Vorikonazol tedavisinin ardından, cerrahi sonrası birinci yılında, II, III, IV, V2, VI. Kranial sinir paralizileri tespit edilen hastaya, tarafımızca sağ optik sinir dekompresyonu + fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi yapıldı. Enfeksiyon lamina papriseaya, kafa tabanı önüne ve sfenoid sinüs lateraline invazeydi. Hastaya 14 gün İV amfoterisin B tedavisinin ardından Posakonazol oral tedavi ile taburcu edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Aspergilloz, İnvaziv mantar sinüziti, Kranial sinir paralizisi, Orbital apeks sendromu

### ABSTRACT

Tissue invasion due to Aspergillus is most commonly seen in the paranasal sinuses in the head and neck region. Invasive aspergillosis is an opportunistic infection and is frequently seen in immunosuppressed patients. It can spread to the orbit by causing bone erosion, and to the cavernous sinus and intracranial area via vascular access due to angioinvasion caused by opportunistic infection. A 60-year-old female patient complained of pain in the right half of the face that had not gone away for three months. Paranasal sinus tomography revealed a defect in the anterior and lateral walls of the right maxillary sinus. Punch biopsies were taken from the polypoid necrotic tissue filling the maxillary sinus, and the pathology result was reported as aspergillosis. Following voriconazole treatment, in the first year after surgery, II, III, IV, V2, VI. We performed right optic nerve decompression + functional endoscopic sinus surgery on the patient who was diagnosed with cranial nerve paralysis. The infection invaded the lamina papyrea, anterior to the skull base, and lateral to the sphenoid sinus. The patient was discharged with Posaconazole oral therapy after 14 days of IV amphotericin B treatment.

**Keywords:** Aspergillosis, İnvazive fungal sinusitis, Cranial nerve paralysis, Orbital apex syndrome

Received:06.03.2024

Accepted:11.04.2024

Published:30.04.2024

**How to cite:** Mehel D. M. et al. İnvaziv Aspergilloza Bağlı Gelişen Orbital Apeks Sendromu: Olgu Sunumu. SMJ 2024; 2(1): 23-8.

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniđi

<sup>2</sup>Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD

\* sedancihan@gmail.com

\*Corresponding Author

## Giriş

İnvaziv veya noninvaziv olarak seyredilebilmekte olan *Aspergillus* enfeksiyonları, sporlarının solunması veya yutulması ile bulaşır ve nadiren doku invazyonu görülmektedir (1). Paranasal sinüslerde *Aspergillus* enfeksiyonunun sıklıkla noninvaziv formu görülmeyle birlikte, miçetoma veya alerjik sinüzit şeklinde de seyreder (2). İnvaziv aspergilloz, hızlı ilerleyen, fulminan fırsatçı enfeksiyondur ve uzun süreli antibiyotik ve kortikosteroid kullanan, kontrolsüz diyabeti olan, immüno-supresif ilaç kullanımı olan, kemoradyoterapi alan, hematolojik malignitesi olan ve transplant olan immüno-suprese hasta grubunda görülme ve yayılma riski artmaktadır (1). Debridman ve sistemik antifungal tedaviye rağmen tedavi başarısızlığı sık görülebilmektedir. Paranasal sinüslerin içerisindeki invaziv seyreden *aspergillus* enfeksiyonu, kemik erozyonuna yol açarak orbitaya, fırsatçı enfeksiyonun neden olduğu anjioinvazyon sebebiyle vasküler yolla kavernoöz sinüse ve intrakraniyal alana yayılabilir (3). Kemik destrüksiyonu ile orbitaya yayılım gösteren fungal enfeksiyonun orbitanın apeksini tutarak, orbital apeks sendromunun gelişmesine yol açabilmektedir. Kranial sinirlerden, orbitanın apeksinden geçen optik sinir (II), okulomotor sinir (III), troklear sinir (IV), abduzens siniri (VI) ve trigeminal sinirin oftalmik dalının (V1) etkilenmesi ile ortaya çıkan tabloya orbital apeks sendromu adı verilir (4). En sık görülen semptomlar, ilgili kranial sinirlerin tutulumuna bağlı olarak gelişen görme kaybı, pitozis, oftalmopleji, yüzde uyuşukluk, ışık refleksinin ve kornea refleksinin alınamamasıdır. Kranial sinirlere bağlı semptomların dışında hastada paranasal sinüzit ve şiddetli baş ağrıları görülebilmektedir.

Bu olgu sunumunda, invaziv aspergilloza bağlı orbital apeks sendromu gelişen diyabetik hastanın aydınlatılmış onam formu alınarak, klinik, radyolojik, patolojik olarak değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımımızın sunulması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

Altmış üç yaşında kadın hasta, üç aydır geçmeyen yüzün sağ yarımında ağrı şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Bilinen kontrolsüz tip 2 diyabetes mellitus tanısı mevcuttu ve insülin kullanmakta idi. Kontrolsüz diyabet nedeniyle sağ ayak 2. parmakta total amputasyon öyküsü mevcuttu.

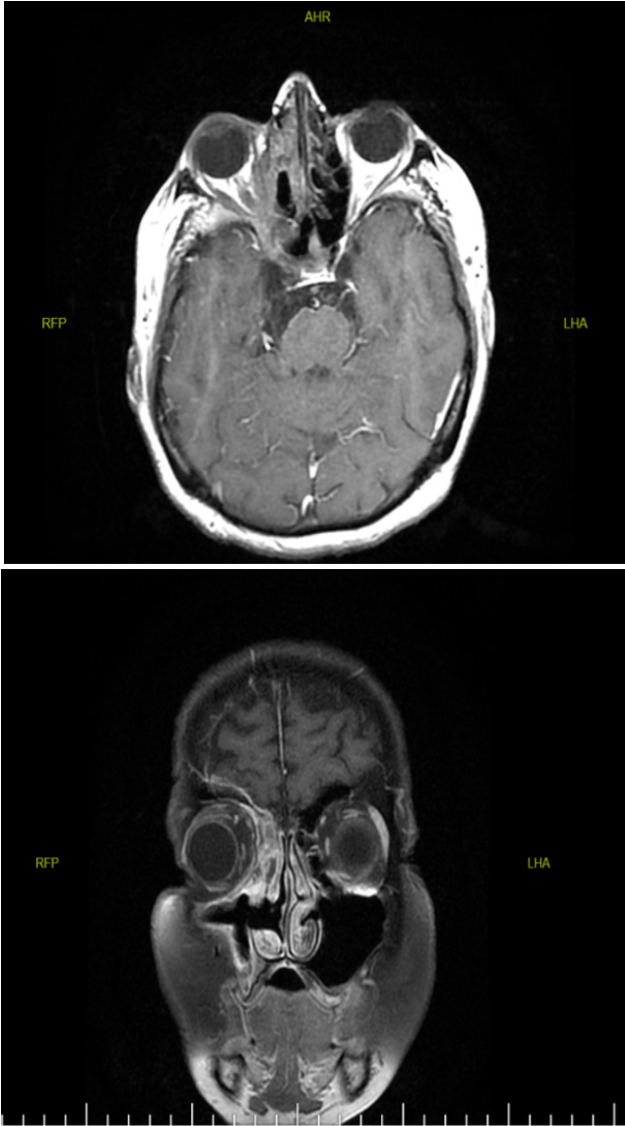
Bilinen başka bir hastalık ve ilaç kullanımı yoktu. Yapılan fizik muayenede endoskopik bakıda her iki nazal pasaj açıktı, aktif akıntı izlenmedi. Sağ yüz yarımında, malar bölgede 2x2 cm boyutunda, sert fikse kitle mevcuttu. Diğer kulak burun boğaz muayeneleri ve sistemik muayeneleri doğal idi. Kan tetkiklerinde, HbA1c: %8,81 idi. CRP: 56,9 mg/L, beyaz küre: 9610/mcL olarak saptandı. Yapılan paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinde sağ maksiller sinüs anterior ve lateral duvarında defekt izlendi. Sağ maksiller sinüs duvarlarında yer yer skleroz artışı izlendi. Hastaya fungal sinüzit ve paranasal sinüs maligniteleri ön tanısı ile cerrahi planlandı.

Hastaya genel anestezi altında endoskopik olarak unsinektomi yapıldı ve takiben maksiller sinüsü dolduran polipoid nekroze dokudan punch biyopsiler alındı ve sinüs içi temizlendi. Orbita tabanının destrükte olduğu görüldü.

Patoloji sonucunun Aspergillozis olarak raporlanmasının ardından baş ve yüz ağrısı şikayetinin artış göstermesi üzerine çekilen kontrol paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinde sağ maksiller sinüs tüm duvarlarında destrüksiyon izlendi. Sağ maksiller sinüs içerisinde mukozal kalınlaşmalar ve efüzyon artışı izlendi. Hasta Enfeksiyon Hastalıklarına konsülte edildi. Enfeksiyon hastalıkları önerisi ile vorikonazol tedavisi başlandı. Bir haftalık IV vorikonazol yükleme tedavisi sonrası 1 ay 2x200 mg oral vorikonazol tedavisi verildi. Yatış süresince sıkı kan şekeri takibi yapılan hastanın kan şekeri regülasyonu sağlandı.

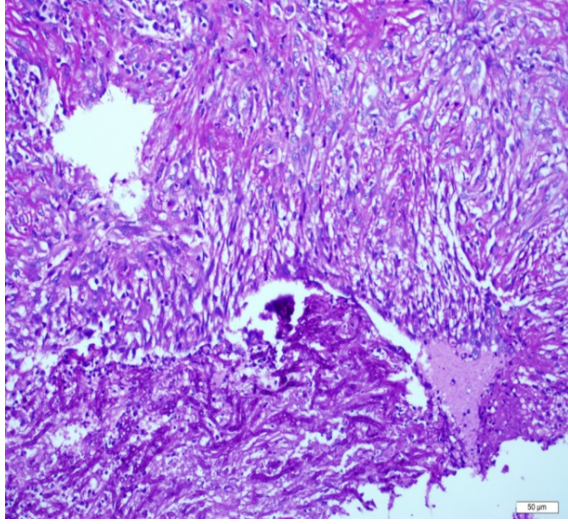
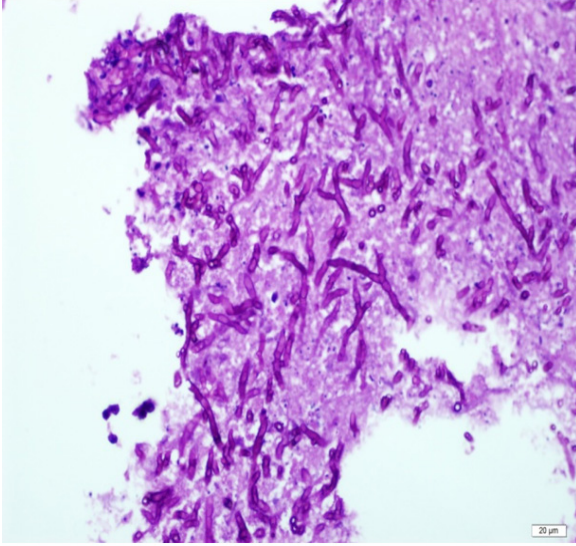
Rutin takiplerinde sorunu olmayan cerrahi sonrası birinci yılında, 15 gündür başlayan görme azlığı şikayeti ile kliniğimize yeniden başvurdu. Hastanın baş ve yüz ağrısı, yüz sağ yarımında hissizlik şikayeti de mevcuttu. Tarafımızca yapılan endoskopik muayenesinde, sağ maksiller sinüs ön duvarında pürülan sekresyonlu krutlar mevcuttu. Maksiller sinüs superior duvarı orbita tabanında yumuşak doku izlendi. Sağ göz hareketleri her yöne kısıtlı ve sağ gözde indirekt ve direkt ışık refleksi saptanmadı. Sağ gözde pitozis mevcuttu. Hastaya güncel kontrastlı maksillofasial bilgisayarlı tomografi görüntüleme ve kontrastlı beyin MR görüntülemeleri yapıldı. Radyolojik incelemede, sağ maksiller sinüs medial duvarında operasyona sekonder defekt mevcuttu. Sağ orbita medialinde ekstrakonal

yerleşimli 32x14 mm boyutunda T1AG'de hipointens, T2AG2de hiperintens, postkontrast seride kontrast tutulumu gösteren lezyon görüldü (Resim 1). Lezyonun intrakonal alana uzanımı bulunmamakla birlikte lezyon posteriorda optik kanala, superior ve inferoorbital fissüre ve pterygopalatin fossaya uzanım göstermekteydi. Lezyon düzeylerinde ayrıca sağ orbita medial ve inferior duvarlarında da defekt izlendi.



**Resim 1.** 1A: T1 aksiyel kesitte sağ orbita medialinde ekstrakonal yerleşimli 32x14 mm boyutunda hipointens lezyon, 1B: T1 koronal kesitte orbita mediali yerleşimli kontrast tutulumu gösteren lezyon.

Göz hastalıkları tarafından yapılan göz muayenesinde sağ göz tam pitoz, göz hareketleri yok, görme ışık hissi yok, sağ göz ışık refleksi yok, fundus doğal disk doğal olarak değerlendirildi. Tarafımızca genel anestezi altında sağ optik sinir dekompresyonu + fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi yapıldı. Endoskopik bakıda sağ lamina papriseaya invaze beyaz kirli renkli akıntı mevcuttu ve enfeksiyon lamina papriseaya, kafa tabanı önüne ve sfenoid sinüs lateraline invaze idi. Akıntılı hücreler temizlendi, granülasyon dokuları alındı. Enfekte granülasyon dokuları temizlendi. Optik sinir dekompresyonu edildi. Postoperatif görme muayenesinde sağ gözde direkt ve indirekt ışık refleksi yoktu. Işık hissi yoktu ve göz hareketleri sağ gözde her yöne paralitikti. Patoloji sonucu invaziv aspergillozis olarak raporlandı. Spesimde solunum yolu epiteli ile döşeli, yaygın ödemli ve kronik inflame mukoza örneklerinde yer yer ülser ve nekrotik alanlar izlendi (Resim 2A, 2B). Ülser ve nekrotik alanları içerisinde aspergillozis ile uyumlu mantar hif yapıları izlendi. Ayrıca histiyositler ve yabancı cisim tipi multinükleer dev hücrelerin eşlik ettiği granümatöz enflamasyon mevcuttu. Hif yapıları subepitelyal alanı infiltre etmekteydi. Bir alanda vasküler duvarda şüpheli infiltrasyon saptandı. Yer yer kemik parçaları izlenmiş olup bu parçalarda mantar invazyonu izlenmedi. Enfeksiyon Hastalıklarına yeniden konsülte edilen hastaya 5 mg/kg'dan amfoterisin B tedavisi başlandı. 14 gün IV amfoterisin B tedavisinin ardından posakonazol 1x300 mg oral tedavi ile taburcu edildi.



**Resim 2.** 2A: Patolojik incelemede PAS boyama ile x40 büyütmede Aspergillus'a ait septalı ve 45 derece açılar yapan dallanmalar içeren hif yapıları, 2B: PAS boyama ile x20 büyütmede doku invazyonu ve etrafında oluşan iltihabi reaksiyon

Hasta takibin 1. yılında iki haftadır olan görme bulanıklığı ve ardından gelişen sağ gözde görme kaybı ile başvurdu. Yapılan klinik muayenede II, III, IV, V2, VI. kranial sinir paralizileri tespit edildi. Görüntülemelerde optik kanala, superior ve inferoorbital fissüre uzanan lezyon saptandı ve bu bölgelerin infiltrasyonuna bağlı olarak ilgili kranial sinirlerde paralizi geliştiği düşünüldü. İnvaziv aspergilloza bağlı orbital apeks sendromu tanısı alan hastaya orbital dekompresyon ardından da antifungal tedavi verildi. Postoperatif 1. yılında olan hastanın endoskopik muayenesinde patoloji saptanmadı. Sağ gözde göz hareketlerinde her yöne düzelme mevcuttu ancak sağ gözde görme kaybı devam

etmekte idi. Pitoz gerilemişti (Resim 3). Hastanın oral posakonazol tedavisine devam edildi.



**Resim 3.** Postoperatif 6. ayda sağ göz mediale bakışta paralizideki gerileme

### Tartışma

İnvaziv fungal sinüzitler, hızlı ilerleyen ve mortalitesi yüksek olan enfeksiyonlardır. Sıklıkla mukormikozis etken olmasına rağmen aspergillus bağlı invaziv paranasal sinüs enfeksiyonları da görülebilmektedir (3). İnvaziv aspergilloziste, nazal kaviteden ve paranasal sinüslerden fungal organizmaların meydana getirdiği kemik destrüksiyonu ve orbital ve intrakraniyal yapılara mukozal invazyon görülmektedir. Sıklıkla immün sistemi baskılanmış bireylerde görülmektedir ve kötü prognoza sahip, mortaliteye ilerleyebilen tablolara yol açabilmektedir. Kaya ve ark. (2) tarafından yapılan olgu sunumunda, erken dönemde cerrahi ve antifungal tedaviye rağmen intrakraniyal komplikasyonlar gelişmiş ve olgu mortal seyretmiştir. İnvaziv fungal sinüzitte sağkalım yaklaşık %50'dir (3). Serebral yayılımı olan invaziv aspergilloziste mortalite %50-95 olarak belirtilmiştir (5). En sık görülen immünsüpresyona yol açan durum diyabetes mellitustur (3, 4). Bizim hastamızda immünsüpresyon yapan nedenler görülmemesine rağmen, kontrolsüz diyabet mevcuttu.

Enfeksiyon, ilk aşamada aspergillus sporlarının inhalasyonu ile başlar ve paranasal sinüslere yerleşmesi ile birlikte burun akıntısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, fasiyal hassasiyet gibi nonspesifik sinüzit semptomlarına sebep olur (2). Sonraki aşamalarda, ethmoid ve sfenoid sinüs aracılığı ile, kemik invazyonu yaparak direkt yolla ve anjiyovasküler invazyon yaparak hematogen yolla orbitaya yayılım gösterir. Bu aşamada orbitanın apeksinde yerleşim gösteren kranial sinirlerin etkilenimine bağlı olarak, görme azlığı veya kaybı, tüm yönlerde bakışta oftalmopleji, pitozis, doku invazyonuna bağlı ağrı ve periorbital selülit gelişir (1). İlerleyen aşamalarda intrakranial yayılım göstererek, kavernoöz sinüs trombozu, menenjit, beyin apsesi, serebral infarkt ve ölüme yol açabilir (2). Ayrıcı tanıda, paranasal sinüs maligniteleri ekarte edilmelidir. Olgumuz bize ilk başvurusunda nonspesifik sinüzit semptomları ile başvurmuş ve geniş cerrahi debridman ve sistemik antifungal tedaviye rağmen nüks gelişmiştir. Hastanın kliniğimize yeniden başvurusunda orbital apeks sendromu gelişmiş ve görme kaybı, her yöne bakışta oftalmopleji, pitozis, yüzde hissizlik, kornea ve ışık refleksi kaybı mevcuttu.

Kesin tanı fungal elemanların kültürde üretilmesi ile mikrobiyolojik olarak konulmaktadır, kültürde üreme saptanması ile tiplendirme de yapılabilmektedir. Paranasal sinüslerde en sık izole edilen tipler, Aspergillus fumigatus ve Aspergillus flavus'tur (2). Ancak her zaman pozitif kültür sonucu elde edilememektedir. Bu durumda, etkenin histopatolojik olarak incelenmesi de önem arz etmektedir. Aspergillozis, invaziv formunda çevre dokulara invazyon gösterdiğinden malignitelerle karışabilmektedir (1). Ayrımı, histopatolojik olarak yapılabilmektedir. Ayrıca kan tetkiki ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya serolojik inceleme ile de Aspergillus açısından pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir (1). Olgumuzda tanı histopatolojik inceleme ile konulmuş olup, kültürde üretilmemesi nedeniyle tiplendirme yapılamadı. Görüntüleme yöntemleri de tanı koymada önem arz etmektedir. Kemik destrüksiyonunun gösterilmesinde paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi, orbita ve intrakranial yayılımın gösterilmesinde orbita ve

beyin manyetik rezonans görüntülemeleri tercih edilmektedir. Olgumuza yapılan görüntülemeler, invaziv fungal enfeksiyon ile uyumlu saptandı ve MR görüntülemeye enfeksiyonun orbitanın apeksine uzanımı görüldü. Olgumuzda intrakranial yayılım saptanmadı.

İnvaziv aspergilloziste, tedavide erken dönemde agresif yaklaşım tedavi başarısı açısından önemlidir. Agresif debridman yapılmalıdır ve erken dönemde sistemik antifungal tedavi başlanmalıdır (3). Ayrıca immün süpresyona neden olan durum kontrol altına alınmalıdır. Hasta enfeksiyon hastalıkları, kulak burun ve boğaz hastalıkları ve ilgili diğer klinikler ile birlikte multidisipliner olarak ele alınmalı ve uygun tedavi düzenlenmelidir. Antifungal tedavide ilk tercih lipozomal Amfoterisin B'dir (6). Amfoterisin B dışında, itrakonazol, vorikonazol, mikafungin ve posakonazolün de aspergillus etkinliği bulunmaktadır (1). Tedaviye ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi de başlanabilmektedir (5). Hastamıza, cerrahi debridman sonrası ilk olarak bir ay oral vorikonazol tedavisi verilmiştir. Sonrasında nüks gelişmesi ve enfeksiyonun orbitaya ilerlemesi nedeniyle yeniden cerrahi debridman yapılarak, iki hafta amfoterisin B, sonrasında da uzun dönem oral posakonazol tedavisi almıştır. Hasta halen posakonazol tedavisine devam etmekte olup, nüks görülmemiştir.

Sonuç olarak, immün sistemi baskılanmış hasta grubunda görülebilen tedavisi zor olan ve mortalitesi yüksek olan invaziv aspergillozda erken dönemde agresif tedavi verilmeli, tedavi sonrasında hasta nüks ve tedavi başarısızlığı açısından yakın takipte olunmalıdır. Enfeksiyon çevre dokulara direkt invazyon ve intrakranial alana hematogen yolla yayılım gösterebileceğinden meydana gelebilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

#### **Acknowledgements**

None

#### **Conflict of interest**

None

#### **Funding**

None

## Referanslar

1. Rallis G, Gkinis G, Dais P, Stathopoulos P. Visual loss due to paranasal sinus invasive aspergillosis in a diabetic patient. *Ann Maxillofac Surg* 2014 Jul-Dec;4(2):247-50.
2. Kaya S, Yavuz İ, Çobanoğlu Ü, Ural A, Yılmaz G, Köksal İ. İmmün kompetan bir olguda fatal seyirli sino-orbital aspergilloz. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):546-52.
3. Çolak AY, Gökçay F, Çelebisoy N, Gökçay A, Güler A, Pullukçu H. İnvaziv fungal sinüzite bağlı gelişen üç oftalmopleji olgusu. *Turk J Neurol* 2017;23(4):225-8.
4. Badakere A, Patil-Chhablani P. Orbital apex syndrome: a review. *Eye and brain* 2019; 11:63–72.
5. Knipping S, Holzhausen HJ, Koesling S, Bloching M. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses and the skull base. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007 Oct;264(10):1163-9.
6. Umemura A, Suzuka T. A case of rhinocerebral mucormycosis presenting orbital apex syndrome. *No Shinkei geka. Neurological Surgery* 1998;26(5):439-42.