

İmmün Kompetan Bir Olguda Fatal Seyirli Sino-Orbital Aspergilloz

Fatal Sino-Orbital Aspergillosis in an Immunocompetent Case

Selçuk KAYA¹, İlknur YAVUZ¹, Ümit ÇOBANOĞLU², Ahmet URAL³,
Gürdal YILMAZ¹, İftihar KÖKSAL¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

¹ Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Trabzon, Turkey.

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

² Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Trabzon, Turkey.

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Trabzon.

³ Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Trabzon, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 21.10.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 12.04.2011

ÖZET

Aspergillus türlerinin neden olduğu paranazal sinüs enfeksiyonları, genellikle hafif semptomların eşlik ettiği klinik tablolar şeklinde görülürken, özellikle immün kompromize bireylerde invazif formda, mortal seyreden enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu raporda, immün sistemi normal olan bir bireyde gelişen fatal sino-orbital aspergilloz olgusunun sunulması amaçlanmıştır. Yetmiş dört yaşında bir kadın hasta, ateş ve uzun süren (15 gün) ve giderek artan baş ağrısı şikayetleriyle hastanemize başvurmuştur. Hastanın takibinde bulantı-kusma, konfüzyon ve ense sertliği gelişmesi üzerine alınan beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın değerlendirilmesinde; Gram ve aside dirençli boyama ile direkt incelemede mikroorganizma görülmemiş, BOS kültüründe üreme olmamış, HSV ve tüberküloz PCR testleri negatif sonuç vermiştir. Ampirik olarak uygulanan seftriakson, ampisilin ve konvansiyonel antitüberküloz tedaviye rağmen bulguların devam etmesi ve ayrıca takipne, sağ gözde propitozis ve progresif solunum yetmezliği gelişmesi nedeniyle hasta yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Olgunun yapılan radyolojik incelemelerinde sfenoid sinüsü dolduran, kemik yapıyı destrükte eden ve nazal kaviteye, suprasellar sisternaya da uzanım gösteren yumuşak doku lezyonu, orbital vende dilatasyon, kavernöz sinüs trombozu, sol serebral pedinkülde infarkt görülmüştür. Operasyona alınan hastanın her iki sfenoid sinüs ağzından pü ve mantar topu aspire edilmiş; sfenoid sinüsten alınan operasyon materyalinin Gomeri metenamin gümüş (GMS), periyodik asid-Schiff (PAS) ve hematoksilen eosin (HE) boyama yöntemleriyle değerlendirilmesi sonunda dikotom dallanan hifler saptanmıştır. Olguya invazif sino-orbital

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Selçuk Kaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 462 377 5632, **E-posta (E-mail):** eselkaya@yahoo.com

aspergilloz tanısı, klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular ile konulmuştur. Uygulanan antifungal ve cerrahi tedaviye rağmen olgu kaybedilmiştir. Sonuç olarak, immün sistemi normal olan bireylerde de aspergillozun görülebileceği akılda tutulmalı; bu olguların tanı ve tedavisindeki gecikmelerin mortalite ile sonuçlanabileceği göz önüne alınarak, multidisipliner bir yaklaşım ile gerek erken tanı gerekse tedavi başarısı sağlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Aspergillus*; invazif; sino-orbital aspergilloz; immün kompetan; tanı; tedavi.

ABSTRACT

The paranasal sinus infections caused by *Aspergillus* spp. are usually presented clinically with mild symptoms, however they may lead to invasive disease and mortality especially in immunocompromised individuals. In this report a fatal case of sino-orbital aspergillosis developed in an immunocompetent patient has been presented. Seventy-four years old female patient was admitted to the hospital with the complaints of fever and progressively increasing headache that continued for 15 days. Due to the development of nausea, vomiting, loss of consciousness and stiff-neck in the following days, cerebrospinal fluid (CSF) sample was obtained. Direct microscopic examination of the Gram and acid-fast staining of the CSF sample revealed no microorganisms, no growth was detected in CSF culture and PCR amplification was negative for Herpes simplex virus and *Mycobacterium tuberculosis*. Since no response was achieved by empirical ceftriaxone, ampicillin and conventional anti-tuberculosis treatment and tachypnea, proptosis and progressive respiratory failure developed in the patient, she was transferred to the intensive care unit. The radiological examination revealed soft tissue lesion filling the sphenoid sinus, extending to the nasal cavity and suprasellar cistern, destruction of bones, dilated orbital vein, cavernous sinus thrombosis and infarction on left cerebral peduncle. Patient was operated and pus and fungus ball were aspirated from the openings of both sphenoid sinuses. Gomori methenamine silver, periodic acid-Schiff and haematoxylin-eosine staining of the operational material exhibited dichotomously branching hyphae. The patient was diagnosed as invasive sino-orbital aspergillosis based on the clinical, radiological and histopathological findings. Despite antifungal therapy and surgical debridement, the patient died. It should always be kept in mind that aspergillosis can develop in immunocompetent individuals. Delay in diagnosis and treatment may lead to fatality. Thus multidisciplinary approach is necessary for early diagnosis and successful treatment of aspergillus infections.

Key words: *Aspergillus*; invasive; sino-orbital aspergillosis; immunocompetent; diagnosis; treatment.

GİRİŞ

Aspergillus'a bağlı olarak gelişen paranasal sinüs enfeksiyonları, nadir görülen, çoğunlukla invazif olmayan ve hafif semptomlarla seyreden enfeksiyonlardır¹. Bu enfeksiyonlar, sıklıkla invazif olan ve olmayan iki farklı formda karşımıza çıkmaktadır. İnvazif olmayan form, miçetoma (aspergilloma ve fungus topu) ve allerjik sinüzit şeklinde görülürken, hastalığın invazif formu yavaş kemik erozyonuyla giden kronik ağrısız hastalık tablosu veya immün kompromize hastalarda olduğu gibi fulminan seyretmektedir²⁻⁴.

Bu raporda, immün sistemi normal olan bir bireyde gelişen sino-orbital aspergilloz olgusu sunulmuş ve immün kompetan bireylerde aspergillozun her zaman selim gidişli olmayıp, uygun antifungal tedavi ve cerrahiye rağmen ölümlü sonuçlanabileceği konusuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Kırsal kesimden gelen 74 yaşında bir kadın hasta baş ağrısı şikayetiyle hastanemize başvurdu. Hastanın 15 gün önce dengesini kaybederek düşme ve sonrasında başlayan zonklar tarzda baş ağrısı şikayeti vardı. Baş ağrısı şikayetinin artması üzerine gittiği sağlık kuruluşunda yapılan bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) normal bulunan hastaya sinüzit ön tanısıyla moksifloksasin (1 x 400 mg/gün, PO), analjezik-antiinflamatuvar ve anti-depresan ilaç tedavileri uygulanmıştı. Şikayetinde gerileme olmayan hastanın takiplerinde 38°C'yi bulan ateşin de olması nedeniyle kurumumuza yönlendirildi.

Kurumumuza 31.05.2010 tarihinde baş ağrısı şikayetiyle yatırılmış olan hastanın bilinci açık, oryantasyon-kooperasyonu mevcut olup, 38.3°C ateşi ve sol alt ekstremitede hipostezisi mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bir özellik yoktu. Öz geçmişi osteoporoz tanısı mevcut olup 15 yıl önce sağ kalçaya protez operasyonu yapıldığı tespit edildi. Kardeşi küçük yaşta tüberküloz nedeniyle eksitus olmuştu. Laboratuvar değerleri; beyaz küre: 21×10^3 /UL, hemoglobin: 12.9 g/dL, hematokrit %38.4, trombosit: 202×10^3 /UL, sedimentasyon: 76 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): > 20.6 mg/dL, prokalsitonin (PCT): 0.946 ng/ml olarak bulundu. Kan biyokimyasında glukoz: 115 mg/dL, BUN: 44 mg/dL, kreatinin: 1.7 mg/dL, AST: 22 U/L, ALT: 12 U/L, sodyum: 134 mEq/L, potasyum: 4.2 mEq/L, total protein: 7.5 g/dL, albumin: 4.4 g/dL, HbA1C: 5.9 idi. Bir gün sonrasında konfüzyon ve ense sertliği gelişmesi üzerine hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) berrak görünümde, basıncı normal, protein 112 mg/dL ve glukoz 51 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 155) idi. Thoma lamı incelemesinde 2×10 lökosit ve 3×10 eritrosit görüldü. BOS'un Gram ve Wright boyamasıyla yapılan incelemesinde bir özellik yoktu. Bu bulgularla hastaya ampirik olarak seftriakson (2 x 2 g, IV) başlandı ve BOS'tan tüberküloz-PCR, aside dirençli basil (ARB) boyaması, adenozin deaminaz (ADA) çalışılması ve kültür yapılması planlandı. Hastanın bu tedavi altındaki takibinde bulantı-kusma, takipne, konfüzyon ve sağ gözde propitozisi gelişti. Bu nedenle *Listeria* ve tüberküloz enfeksiyonları açısından almakta olduğu tedaviye ampirik olarak ampisilin (12 g/gün) ve dördümlü antitüberküloz ilaçları (izoniazid 1 x 300 mg + rifampisin 1 x 600 mg + etambutol 1 x 1600 mg + pirazinamid 1 x 2000 mg) eklendi ve olguda ensefalit/menenjit ön tanıları düşünüldü. Ancak saatler içinde solunumundaki progresif kötüleşme nedeniyle entübe edilen hasta nöroloji/nöroşirürji yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne devredildi.

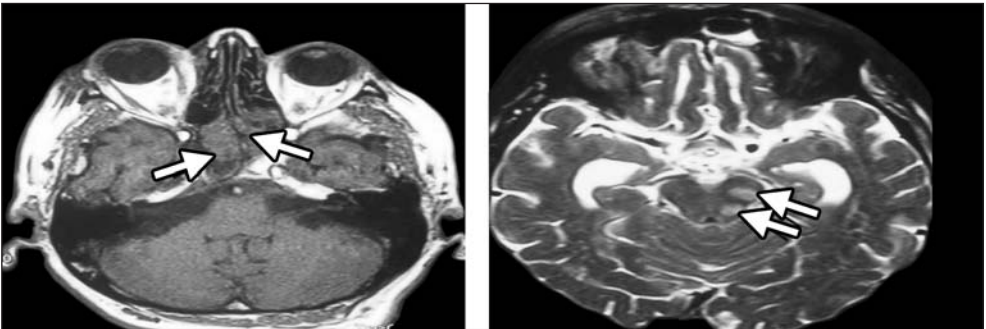
Nöroloji/nöroşirürji YBÜ'de almakta olduğu antibiyotikler kesilerek meropenem (3 x 2 g, IV) ve asiklovir (3 x 750 mg, IV) tedavisi başlandı. Çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)'nde bilateral serebral beyaz cevherde özgül olmayan hiperintens odaklar ve sfenoid sinüste inflamatuvar değişiklikler tespit edildi. Bunun dışında patolojik bir bulgu yoktu. Elektroensefalografisi (EEG) normal olarak değerlendirildi. Hastanın BOS kültüründe bir üreme olmadı. BOS'da herpes simpleks virus ve tüberküloz PCR testi negatif bulundu; ARB boyamasında basil görülmedi. BOS, kan ve idrar kültürlerinde bir üreme saptanmadı. Serumda çalışılan galaktomannan antijeni negatif bulundu. Epstein-Barr virus için yapılan özgül testler geçirilmiş enfeksiyonla uyumlu, brusella aglütini-

nasyon testi negatif bulundu. Serumda Western-blot testiyle *Borrelia* IgM negatifti. Hastanın yapılan göz dibi muayenesi ve glop bütünlüğü normal olarak değerlendirildi. Çekilen orbital-paranasal sinüs BT'de sfenoid sinüsü dolduran, kemik yapıyı destrükte eden ve nazal kaviteye, suprasellar sisternaya da uzanım gösteren yumuşak doku lezyonu görüldü. Sağ orbital ven belirgin olarak dilate idi. Kavernöz sinüs trombozu mevcuttu. Hastanın aynı gün çekilen orbital MRG'sinde orbital selülit ve sfenoid + etmoid sinüslerde inflamatuvar değişiklikler saptandı. Sol serebral pedinkülde yaklaşık 1 cm boyutunda birbirine komşu iki adet infarkt ve/veya serebrit düşündürülen hiperintens lezyon görüldü ve bu lezyonların öncelikli olarak enfeksiyonla ilişkili infarkt olabileceği belirtildi (Resim 1).

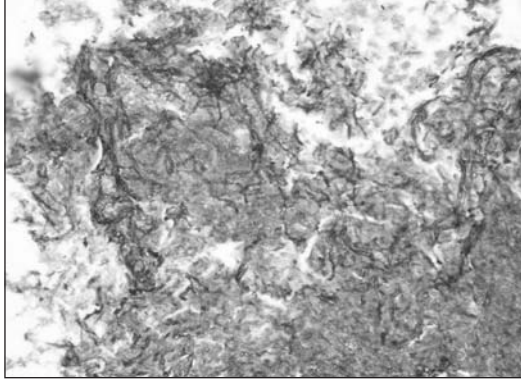
Hastanın devam eden ateşleri ve çekilen orbital-paranasal sinüs BT'de "fungal enfeksiyonla uyumlu görünüm"den söz edilmesi nedeniyle tedaviye amfoterisin B deoksikolat (1 mg/kg) eklendi. Fizik muayenede sert-yumuşak damak bileşkesinde sarı-beyaz renkli üzeri nekroze mukozal bir lezyon fark edildi ve kulak burun boğaz (KBB) uzmanları tarafından bu bölgeden insizyonel biyopsi alındı. Biyopsinin Gram boyaması ve histopatolojik değerlendirilmesinde bir özellik olmayıp, kültüründen de herhangi bir mikroorganizma izole edilemedi. Takiplerinde serum beyaz küre, CRP ve PCT değerlerinde başlangıç değerlerine göre belirgin bir düzelme gözlenmeyen olgu KBB bölümünce 10.06.2010 tarihinde operasyona alındı. Hastanın her iki sfenoid sinüs ağızından pü ve mantar topu aspire edildi. Genel durumu giderek kötüleşen hasta, postoperatif ikinci günde ekstitus oldu. Gomori metenamin gümüş (GMS), periyodik asid-Schiff (PAS) ve hematoksilen eozin (HE) boyama yöntemleriyle incelenen sfenoid sinüs materyalinde dikotom dallanan hifler saptandı. Olgu, histopatolojik değerlendirmeler sonucunda invazif aspergilloz olarak kabul edildi (Resim 2).

TARTIŞMA

İnvazif sino-orbital aspergilloz (ISOA), sıklıkla immün kompromize bireylerde görülen, hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur⁵⁻⁷. Önceleri sağlıklı olan bireylerde nadir görülen bu enfeksiyonun sıklığında, özellikle 2000 yılından itibaren önemli bir artış dikkati çekmektedir⁸. ISOA, aflatoksin gibi fungal toksinlerin yol açtığı, kan damarlarının invazyonu, dolaşım bozuklukları ve koagülasyon nekrozuyla karakterize olan hızlı progresif bir gidiş



Resim 1. *Aspergillus spp.*'ye bağlı sinüzal tutulum (solda); sol serebral pedinkülde yaklaşık 1 cm boyutunda birbirine komşu iki adet hiperintens lezyon (sağda).



Resim 2. Gomori metenamin gümüş boyasıyla yapılan histopatolojik incelemede septalı, dallanma gösteren mantar hifleri.

göstermektedir⁸. Hastalık, sporların inhalasyon yoluyla alınmasını takiben nazal akıntı, tıkanıklık, fasiyal dolgunluk, ağrı ve kanama gibi özgül olmayan bulgularla başlamaktadır¹. İkinci aşamada etmosfenoid sinüsler veya kan damarları boyunca yayılım sonucu orbital enfeksiyon gelişmektedir. Bu dönemde karakteristik belirti ve bulgular ağrı, proptozis, kemozis, periorbital selülit ve oftalmoplejidir^{5,6,8}. Santral retinal arterin oklüzyonu/kompresyonu ve/veya optik sinir tutulumu görme kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Üçüncü aşamada ise enfeksiyon serebral yüzeyler veya orbital apeks yoluyla intrakraniyal olarak yayılmaktadır⁸. ISOA'nın nörolojik bulguları genellikle özgül olmamasına rağmen fokal bulgular gelişebilmektedir. Direkt kraniyal yayılım sonucu karotid/kavernöz sinüs trombozu, serebral infarkt, mikotik anevrizmalar, menenjit, apse gelişimi ve ölüm görülebilmektedir⁸. Olgumuzun kabulünde baş ağrısı şikayeti mevcutken, takip eden günlerde proptozis, ateş, bulantı, periorbital selülit ve bilinç kaybı gelişmiştir.

Etkilenen sinüs mukozasının biyopsi materyalinden etkenin izole edilmesi, ISOA tanısı için altın standarttır⁸. Ancak fungal kültürlerde her zaman pozitif sonuç elde edilemeyeceği de unutulmamalıdır⁹. Olgumuzun operasyon materyalinin kültüründe bir üreme görülmemiştir ve bu kültür negatifliğinin almakta olduğu antifungal tedaviye bağlı olduğu düşünülmüştür. Fungusun izole edilemeyesinden dolayı ileri tiplendirme yapılamamıştır. Mikrobiyolojik tanının her olguda mümkün olmayışı nedeniyle, etkilenen bölgeden alınacak materyalin mikroskopik incelemesi aspergilloz tanısı için çok önemlidir¹⁰. Olgumuzun tanısı, sfenoid sinüsten elde edilen operasyon materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik değerlendirmesiyle konulmuştur.

ISOA tanısında kullanılan BT ve MRG, yumuşak dokudaki infiltrasyon, destrüksiyon ve sıklıkla komşu yapılara yayılımı göstermektedir⁸. Ancak bu bulgular mukormukozis gibi diğer enfektif durumlar ve inflamatuvar psödötümör, vasküler hastalıklar, benign/malign tümörlerle karıştırılabilmektedir^{5,8,10-12}. Olgumuzun orbital-paranasal sinüs BT'sinde sfenoid sinüsü dolduran, kemik yapıyı destrükte eden ve nazal kaviteye, suprasellar sistranaya da uzanım gösteren yumuşak doku lezyonununun mantar enfeksiyonu ile uyumlu ola-

bileceği ifade edilmiştir. Olgumuzda aynı zamanda sağ orbital vende belirgin olarak dilatasyon ve kavernöz sinüste trombozu saptanmıştır. Çekilen orbital MRG ile orbital sellülit ve sfenoid + etmoid sinüzit teyid edilmiş ve beyinde enfeksiyonla ilişkili olabilecek infarkt saptanmıştır.

Günümüzde ISOA'nın tedavisi halen tartışmalıdır. Hastalığın doğası, konağın immün durumu ve doku invazyonunun derecesi gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Tedavi oftalmolog, otorinolaringolog, enfeksiyon hastalıkları ve beyin cerrahi uzmanlarını içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Tedaviye yanıt, erken tanı ve antifungal tedavinin başlanması ve cerrahi debridman ile yakından ilişkilidir^{5,8,13,14}. Ancak hastalıklı dokuların tam bir cerrahi eksizyonu, özellikle kafa tabanı ve intrakraniyal tutulumlarda zordur⁸. Vorikonazol yüksek etkinliği, iyi tolere edilmesi, amfoterisin B'ye kıyasla toksisitesinin nadir olması gibi nedenlerle günümüzde invazif aspergilloz tedavisinde en seçkin ilaç olma özelliğindedir¹⁵⁻¹⁷. *Aspergillus*'a bağlı olarak gelişen paranasal sinüs enfeksiyonlarında etken sıklıkla *A.fumigatus* ve *A.flavus* olmakla birlikte daha nadir de olsa etken olabilen *A.terreus*'un amfoterisin B'ye dirençli olması da bu ilacın kullanımını kısıtlayan bir diğer faktördür^{7,8,11,13}. Olgumuzun orbital-paranasal sinüs BT'sinin mantar enfeksiyonu ile uyumlu olması sonucunda antifungal tedavisi başlanmış olup, etki spektrumunda bu bölge enfeksiyonlarında etken olabilecek zygomycetes sınıfı mantarları da içermesi nedeniyle amfoterisin B tercih edilmiştir. Aspergilloz tanısı konulduğunda ise olgu kaybedilmiştir.

ISOA'nın prognozu kötüdür^{5,11,14}. Erken tanı ve agresif cerrahiyle birlikte uygulanan tıbbi tedaviye rağmen mortalite oranı özellikle immün kompromize hastalarda %35-90'ları bulmaktadır^{8,11,14}. Bu oranlar intrakraniyal yayılım varlığında %80-100 olmaktadır¹⁷⁻¹⁹. İmmün durumu normal olarak değerlendirilen olgumuzda, kötü prognostik gidişin en önemli nedeni ISOA olmasıdır. Şikayetlerinin başlangıcından antifungal/cerrahi tedaviye kadar geçen sürenin uzunluğu, prognoz üzerine olumsuz etki eden diğer önemli faktördür. Bu süre olgumuzda bir ayı bulmuştur.

Sonuç olarak, immün kompetan bireyde de invazif aspergillozun gelişebileceği konusunda klinisyen her zaman uyanık olmalı ve bu tür olguların takibinde disiplinler arası iş birliği sağlanmalıdır. Zira bu olgularda ipuçlarının iyi değerlendirilerek doğru tanı araçlarının kullanılması ve olguların erken tanı ve tedavisi, klinik seyir açısından en az immün durum kadar büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. DeShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. N Engl J Med 1997; 337(4): 254-9.
2. Garcia-Reija MF, Crespo-Pinilla JL, Labayru-Echheverria C, et al. Invasive maxillary aspergillosis: report of a case and review of the literature. Med Oral 2002; 7(3): 200-5.
3. Karci B, Burhanoglu D, Erdem T, et al. Fungal infections of the paranasal sinuses. Rev Laryngol Otol Rhinol 2001; 122(1): 31-5.
4. Brandwein M. Histopathology of sinonasal fungal disease. Otolaryngol Clin North Am 1993; 26(6): 949-81.
5. Browning AC, Sim KT, Timms JM, et al. Successful treatment of invasive cavernous sinus aspergillosis with oral itraconazole monotherapy. J Neuroophthalmol 2006; 26(2): 103-6.

6. Miyabe S, Koizuka I, Ochi K, et al. Two cases of *Aspergillus* sinusitis with bone destruction. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30(Suppl): S115-21.
7. Safdar A, Dommers MP, Talwani R, Thompson CR. Intracranial perineural extension of invasive mycosis. A novel mechanism of disease propagation by *Aspergillus fumigatus*. *Clin Infect Dis* 2002; 35(5): 50-3.
8. Akhaddar A, Gazzaz M, Albouzidi A, Lmimouni B, Elmostarchid B, Boucetta M. Invasive *Aspergillus terreus* sinusitis with orbitocranial extension: case report. *Surg Neurol* 2008; 69(5): 490-5.
9. Castelnovo P, Pagella F, Semino L, et al. Endoscopic treatment of the isolated sphenoid sinus lesion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262(2): 142-7.
10. Boutarbouch M, El-Ouahabi YA, Derraz S, El-Khamlichi A. Sphenoid sinus aspergillosis simulating pituitary tumor in immunocompetent patient. *J Clin Neurosci* 2009; 16(6): 840-1.
11. Chopra H, Dua K, Malhotra V, Gupta RP, Puri H. Invasive fungal sinusitis of isolated sphenoid sinus in immunocompetent subjects. *Mycoses* 2006; 49(1): 30-6.
12. Dinowitz M, Leen JS, Hameed M, Wolanski L, Frohman L. Sudden painless visual loss. *Surv Ophthalmol* 2001; 46(2): 143-8.
13. Alrajhi AA, Enani M, Mahasin Z, Al-Omran K. Chronic invasive aspergillosis of the paranasal sinuses in immunocompetent hosts from Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(1): 83-6.
14. Kusaka K, Shimamura I, Ohashi Y. Long term survival of patient with invasive aspergillosis involving orbit, paranasal sinus and central nervous system. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(6): 791-2.
15. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8): 3623-6.
16. Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole-mechanisms of action and resistance, spectrum of activity. *Mycoses* 2006; 49(Suppl 1): 2-6.
17. Lassi-Flörl C, Griff K, Mayr A, et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10 year single centre experience. *Br J Haematol* 2005; 131(2): 201-7.
18. Robinson MR, Fine HF, Ross ML, et al. Sino-orbital-cerebral aspergillosis in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(12): 1197-203.
19. Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH. Cranioserebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and outcome in 25 cases. *Neurosurgery* 2004; 55(3): 602-13.