

RINOSINUZITELE FUNGICE: ASPECTE GENERALE DE ETIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Lucia Șciurov – doctorand ORL

Catedra Otorinolaringologie, Instituția Publică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

RSF este o problemă clinică importantă cu diverse manifestări, care trebuie luată în considerație la toți pacienții imunocompromiși și la toți pacienții cu RSC. Aceasta poate fi non-invazivă sau invazivă, cu cinci subtipuri principale. RSFI acută afectează pacienții imunocompromiși și pacienții cu diabet zaharat slab controlat. Invazia orbitală și intracraniană sunt frecvente, iar mortalitatea este ridicată, cu excepția cazurilor de detectare precoce și tratament agresiv. RSFI cronică și RSFI cronică granulomatoasă sunt caracterizate printr-o evoluție clinică îndelungată, cu progresarea lentă a afecțiunii, invazia frecventă a orbitei și craniului. RSFA este o afecțiune a indivizilor atopici tineri. Fungus ball apare într-un singur sinus, cel mai frecvent în sinusul maxilar, și indivizii afectați nu sunt, de obicei, atopici.

Cuvinte-cheie: rinosinuzita fungică, etiologie, fiziopatologie, diagnostic, tratament

Summary. Fungal rhinosinusitis: general aspects of etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment

Fungal rhinosinusitis is a major clinical problem with various aspects which should be considered in all immunocompromised patients and in all patients with chronic rhinosinusitis. It may be non-invasive or invasive with five main subtypes. Invasive acute fungal rhinosinusitis affects immunocompromised patients and patients with poorly controlled diabetes. Orbital and intracranial invasion are common, and mortality is high, except in cases of early detection and aggressive treatment. Granulomatous chronic fungal rhinosinusitis and chronic invasive fungal rhinosinusitis are characterized by a prolonged clinical course with slow progression of the disease, frequent invasion of the orbit and skull. Allergic fungal rhinosinusitis is a disease of young atopic individuals. Fungus ball usually affects one sinus, most frequently the maxillary sinus, and affected individuals are not usually atopic.

Key words: fungal rhinosinusitis, etiology, pathophysiology, diagnosis, treatment

Резюме. Грибковые риносинуситы: общие аспекты этиологии, патофизиологии, диагностики и лечения

Грибковый риносинусит является одной из основных клинических проблем, с различными событиями, которые должны рассматриваться у всех пациентов с ослабленным иммунитетом и у всех пациентов с хроническим риносинуситом. Может быть неинвазивным или инвазивным характером с пятью основными подтипами. Острый инвазивный грибковый риносинусит поражает пациентов с ослабленным иммунитетом и пациентов с неконтролируемым диабетом. Орбитальные и внутричерепные вторжения являются общими, и смертность высока, за исключением случаев раннего выявления и агрессивного лечения. Гранулематозный хронический инвазивный грибковый риносинусит характеризуются длительным клиническим течением с медленным прогрессированием заболевания, частые вторжения орбиты и черепа. Аллергический грибковый риносинусит это болезнь молодых atopических индивидуумов. Грибковое тело обычно поражает одну пазуху, чаще всего верхнечелюстные пазухи, а пострадавшие лица обычно не являются аллергиками.

Ключевые слова: грибковый риносинусит, этиология, патофизиология, диагностика, лечение

Rinosinuzitele fungice (RSF) sunt afecțiuni potențial periculoase, în funcție de tipul dezvoltat și de oportunitatea diagnosticării. În ultimii ani, incidența RSF a crescut considerabil, datorită supraviețuirii pacienților și echipamentelor contemporane de diagnosticare. Infecțiile fungice ale sinusurilor se clasifică în două categorii principale: non-invazive și invazive [1,2,3].

Epidemiologie. În studii prospective, pe loturi mari de pacienți cu rinosinuzită cronică (RSC) - 349-450 de pacienți, RSF a fost diagnosticată în 19,3-25,8% din cazuri. Circa 10,3% pacienți prezentau RSF alergică (RSFA), 15,2% pacienți – RSF cronică și 0,3% pacienți - fungus ball. Însă, aceste cifre a prevalenței diferitor forme de RSF, în primul rând prevalența RSF non-invazive, sunt subestimare [4, 5].

Etiologie. Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați în RSF sunt speciile de fungi *Aspergillus* (Fumi-

gatus, *Flavus* și *Niger*), care reprezintă 45% din totalul culturilor pozitive, și *Mucormycosis*. Sporii acestor fungi sunt omniprezenți în mediul înconjurător și pot cauza afecțiuni non-invazive și invazive [4,5,6].

Fiziopatologia RSF rămâne necunoscută. Pentru dezvoltare, hifele și sporiile fungice trebuie să pătrundă într-un sinus paranasal, iar condițiile trebuie să contribuie la creșterea fungilor. Aceste condiții se dezvoltă atunci, când unele patologii perturbă clearance-ul mucociliar normal și/sau obstrucționează ostiumul sinusal [7]. Au fost descriși o multitudine de factori predispozanți, cum ar fi alimentația proastă, imunitatea scăzută, diabetul zaharat, tratamentul îndelungat cu preparate antituberculoase sau cu antibiotice [8].

Există multiple căi fiziopatologice posibile care implică fungii în RSC:

- reacție sistemică sau locală imunoglobulin E (IgE) mediată la fungi,
- infecții invazive fulminante - RSF invazivă (RSFI) acută,
- infecții invazive cronice - RSFI cronică, RSFI cronică granulomatoasă,
- leziuni epiteliale ale mucoasei superficiale, cauzate de proteazele eozinofilice (proteina bazică majoră),
- afectarea barierei epiteliale cu reacție imunologică ulterioară,
- biofilme care conțin fungi [9,10,11,12].

Mucina la pacienții cu RSC conține clustere heterogene de eozinofile cu un nivel ridicat de granule eozinofilice de proteină bazică majoră, o proteină cationică toxică pentru microorganismele extracelulare, dar și pentru mucoasa respiratorie, predispunând pacienții cu RSC la infecții bacteriene secundare. Eozinofilele pot migra în mucoasa respiratorie prin expresia interleuchinei 13 (IL-13), indusă de molecule de adeziune în microvasculatură, cu migrarea ulterioară din vase în țesuturi. O altă citochină - IL-5, prin inhibarea apoptozei, promovează diferențierea, activarea și supraviețuirea eozinofilelor în țesuturi [9,13].

Expunerea celulelor mononucleare din sângele periferic la antigene fungice *in vitro* contribuie la creșterea producției IL-5 și IL-13 la 89% dintre pacienții cu RSC. Creșterea răspunsului umoral (IgG serică) corelează puternic cu creșterea răspunsului celular (producerea IL-5). Sub 30% din pacienții cu RSC prezintă anticorpi IgE specifici la fungi [9,13,14].

Aceste descoperiri au dus la o ipoteză, în care fungii de pe suprafața mucoaselor sinusurilor induce producerea citochinelor, care promovează migrația eozinofilelor prin intermediul epitelului spre mucin. Eozinofilele ajung la mucinul care conține fungi și eliberează proteinele cationice pentru a distruge fungii, dar, procedând astfel perpetuu și potențial agravează inflamația la nivelul mucoaselor, observată în RSC [9,13].

Studiile clinice cu tratament antifungic al RSC, inclusiv RSC cu polipi nazali, au determinat o îmbunătățire simptomatică, însă nu au demonstrat un efect clinic substanțial [9,15]. Unele studii au constatat că tratamentul antifungic este sigur și eficient, reduce încărcătura antigenică fungică în cavitățile nazale și paranazale și apoi scade răspunsul eozinofilic. Totuși, pentru a constata rolul medicamentelor antifungice intranasale în tratamentul RSC sunt necesare studii controlate și oarbe [13,15].

Așadar, fungii pot avea un rol minor în RSC, ca parte a unei interacțiuni mai complexe între factori multipli și, vice-versa, fungii pot fi factorul principal în unele forme de RSC, însă, fungii nu reprezintă un factor etiologic universal. Estimarea mecanismului

fiziopatologic exact este crucial pentru a stabili dacă sunt necesare modificări în tratamentul RSC și, dacă da, cum trebuie abordate acestea.

Infecțiile fungice ale sinusurilor paranazale se pot manifesta ca două entități distincte. Infecțiile cele mai severe (invazive) apar la cei cu imunitatea compromisă și se recunosc relativ ușor după amploarea simptomatologiei și evoluția bruscă. Rata de mortalitate fiind destul de mare în cazul RSFI, diagnosticarea timpurie și administrarea tratamentului adecvat sunt vitale [16].

Infecțiile non-invazive sunt cronice și, din păcate, sunt adesea confundate și tratate ca RSC perioade îndelungate de timp, până la recunoașterea exactă a afecțiunii [1,16].

Simptomatologie. RSF poate fi adesea dificil de diagnosticat, în măsura în care simptomele acesteia se pot confunda ușor cu simptomele sinuzitei bacteriene. Cele mai frecvente simptome sunt senzația de presiune și/sau de amorțeală în zona feței, nas înfundat frecvent, sinusuri inflamate, polipi nazali, strănuturi dese, tuse, dureri de cap, dureri faciale [6].

Tabloul clinic în infecțiile invazive implică prezența în cavitățile sinusurilor a unei secreții vâscoase, închise la culoare cu răspândire în țesuturile adiacente - orbită și structurile intracraniene [6].

Clasificarea RSF. În prezent, cei mai mulți rinoLOGI recunosc următoarele forme clinico-patologice de RSF:

1. *RSF non-invazivă (fără invazia stratului de mucoasă):*

- Fungus ball
- RSF legată de eozinofile (RSFA, RSF eozinofilică)

- RSF non-alergică

- Colonizarea locală cu fungi saprofiti.

2. *RSFI (cu invazia stratului de mucoasă):*

- RSFI acută (fulminantă),

- RSFI cronică,

- RSFI cronică granulomatoasă (indolentă) [2,16,17,18].

Așadar, RSF pot fi invazive și non-invazive. Formele RSF sunt entități distincte, cu diferite caracteristici clinice, de laborator și radiologice clare, fiecare formă de RSF poate fi diferențiată și fiecare formă de RSF are diferite abordări de tratament și pronostic.

Criteriile generale de diagnostic a diferitor tipuri de RSF. Diagnosticul RSF începe cu o anamneză detaliată. Adesea, pacienții au antecedente de afecțiuni rinosinuzale perioade îndelungate de timp sau afecțiuni rinosinuzale refractare la tratamentul medical sau chirurgical, administrat pentru rinosinuzita bacteriană [1,8].

Diagnosticul RSF se poate realiza direct sau indirect. Diagnosticul direct are ca scop izolarea și iden-

tificarea fungilor. Prelevarea și transportarea corectă a probelor sunt esențiale pentru identificarea corectă a fungilor [1].

Examenul patologic pentru evidențierea fungilor depistează în țesuturi și mucus celule inflamatorii și existența unor reacții specifice (cristale Charcot-Leyden). Colorarea poate fi făcută folosind hematoxilină-eozină, acid Schiff periodic sau impregnare Grocott-Gomori de argint, fungii fiind identificați prin morfologie [1].

Examenul histopatologic este o tehnică rapidă și relativ ieftină, care confirmă, de multe ori, diagnosticul pozitiv sau, cel puțin, induce suspiciunea de diagnostic. Aceasta face posibilă detectarea prezenței fungilor și confirmarea invaziei tisulare. În plus, anumiți parametri histopatologici în RSC sunt predictivi pentru răspunsul favorabil la FESS [1,19,20].

Examenul micologic este, de asemenea, un pas esențial în analiză și poate fi realizat cu sau fără colorație. Sensibilitatea acestuia este similară cu examenul histopatologic [1]. Deoarece culturile pentru depistarea fungilor sunt frecvent negative, Bent și Kuhn au acceptat că, dacă există toate celelalte criterii de diagnostic, inclusiv examenul histopatologic pozitiv a mucinei sinuzale, cultura fungică pozitivă nu este necesară pentru confirmarea diagnosticului [21].

Utilitatea tehnicilor de imunofluorescență în diagnosticul infecțiilor fungice a fost ferm confirmată în multe studii. Ele pot fi folosite pentru detectarea și identificarea precoce a fungilor pe diferite medii de culturi sau aproape pe orice fel de produse biologice (sânge, urină, lichid cefalorahidian etc.) [1].

Pentru diagnosticul infecțiilor fungice există și alte tehnici care pot utiliza testul imunologic (ELISA) pentru a determina antigenele active sau o amplificație genomică prin tehnici de biologie moleculară (reacția de polimerizare în lanț - PCR) [1].

Examenul serologic are ca scop identificarea imunoglobulinelor specifice care reprezintă un marker al infecției fungice precoce sau prezente. De remarcă faptul că, pentru a observa IgG serică specifică sunt necesare două condiții esențiale: antigenul fungic trebuie să aibă un contact suficient de lung cu sistemul imunitar al gazdei și sistemul imunitar al gazdei trebuie să fie competent. Acest lucru explică de ce, în cazul infecției fungice localizate a sinusurilor paranazale (fungus ball) și la pacienții imunodeprimați (SIDA, leucemie etc.), examenul serologic este negativ [1].

Testele cutanate sunt instrumente foarte importante de diagnostic în cazul patologiei fungice alergice. În ultimul timp, testele cutanate prin înțepătură au devenit o normă, care standardizează extractele fungice pentru testele intradermice clasice [1].

Sunt descrise mai multe suspiciuni privind diagnosticul RSF:

- Afectare izolată a unui sinus paranasal (maxilar,

sfenoid) sau tulburări asimetrice (procent semnificativ de afectare unilaterală) cu opacifiere și calcificare în interior și/sau densitate diferită pe scanogramele tomografiei computerizate (TC), hiposemnal în secreție și hipersemnal în mucoasa lezată pe secțiunile T2 ale imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM).

- Dureri faciale cu exacerbare, semne și simptome nespecifice de rinosinuzită (congestie, cefalee, rinoree etc.), edeme nazale și faciale.

- Secreție maronie groasă (mucină) și/sau cazeoasă la examenul endoscopic de diagnostic sau în timpul actului chirurgical.

- Zone ischemice sau necrotice la examenul endoscopic sau în timpul intervenției chirurgicale.

- Examinarea directă a secrețiilor cu eozinofilele degranulate și/sau cu aspect necrotic (cristale Charcot-Leyden).

- Identificarea directă a fungilor (hife), dacă este negativ - cultura pozitivă, dacă ambele sunt negative - PCR pozitivă (luând în considerare datele clinice și radiologice descrise anterior).

- Mucoasă cu inflamații nespecifice, dacă fungii sunt prezenți în epiteliu, submucoasă și/sau os - prezentare invazivă (se corelează cu caracteristicile clinice, constatările și statusul imun al pacientului).

- Prezentarea clinică și radiologică similară ca în mucina eozinofilică; nu există metode disponibile pentru identificarea pozitivă a fungilor, care poate indica RSC non-fungică eozinofilică (mucinică, atopică sau non-atopică).

- Prezența fungilor la examinare directă, prin cultură și/sau PCR poate fi determinată și la subiecții normali [18].

Diagnosticul RSF este, în primul rând, histologic. Distincția între RSFI și RSF non-invazivă este bazată pe dovezi histopatologice de invazie fungică a mucoasei sinusurilor și osului, și, eventual, răspândirea în structurile și țesuturile adiacente (orbită, baza craniului anterior și fosa pterigopalatină). În RSF non-invazivă infecția fungică este limitată la cavitatea sinusurilor, fără invazie fungică a membranei mucoase și a oaselor [6].

RSF non-invazivă include fungus ball și RSFA, care nu invadează, în general, osul sau țesuturile și, mai frecvent, sunt un rezultat al reacțiilor cutanate de hipersensibilitate. Dar o evoluție îndelungată a afecțiunii poate eroda, în cele din urmă, osul (osteită, osteomielită) ce poate determina o complicație intracraniană sau intraorbitală. Complicațiile pot apare la un pacient imunocompetent și se caracterizează prin prezența mucinei alergice, cristalelor Charcot-Leyden, eozinofilelor etc. [6,8,17].

RSFI este o afecțiune mai fatală, definită prin prezența hifelor fungice în mucoasă, submucoasă, oase sau vasele sangvine ale sinusurilor paranasale cu extensie intracraniană. Aceste subtipuri sunt enti-

tăți distincte, cu diferite caracteristici clinice și radiologice, cu diferite strategii de tratament și pronostic, care apar predominant la pacienții imunocompromiși în aproximativ 50% din cazuri. Conform datelor unor studii, incidența RSFI reprezintă 0,5-4% din pacienții cu transplant de măduvă osoasă. Ratele de mortalitate sunt semnificative (85-100%) în astfel de infecții netratate [3,8,17,18,22].

Factorii de risc pentru dezvoltarea RSFI includ utilizarea antibioticelor pe termen lung, cateter sinusal permanent, intubație nazală, administrarea medicamentelor imunosupresoare, anomalii metabolice sau steroide, diabet zaharat, neutropenie îndelungată și maladia sinusurilor [3].

Formele acute ale RSFI progresează rapid în câteva ore sau zile la infecții intracraniene fulminante. Formele cronice prezintă o creștere lentă și cauzează distrugere tisulară lentă cu invazie ulterioară. O durată a bolii mai mică de 4 săptămâni separă maladia acută de cea cronică [8,22].

RSFI acută afectează pacienții imunocompromiși și pacienții cu diabet zaharat insuficient controlat. Invazia orbitală și intracraniană este frecventă și mortalitatea tinde să fie ridicată cu excepția cazurilor de depistare precoce și tratament agresiv. Caracteristicile imagistice sunt adesea subtile în stadiile inițiale și evaluarea sinusurilor în acest grup de pacienți se efectuează pentru determinarea semnelor timpurii de invazie [17].

RSFI cronică și RSFI cronică granulomatoasă se caracterizează printr-o evoluție clinică îndelungată, cu progresarea lentă a bolii, complicații orbitale și intracraniene. Manifestările imagistice pot mima leziuni neoplazice agresive [17].

RSFA este mai frecventă la persoane tinere atopice. Se constată, de obicei, pansinusit cu expansiune și subțierea sinusurilor afectate. Conținutul sinusurilor este hiperatenuat cu creșterea intensității semnalului pe imaginile IRM T1 și semnal de intensitate scăzută pe imaginile IRM T2. Extirparea chirurgicală și remediile antialergice sunt baza tratamentului, fără a fi necesară terapia toxică antifungică sistemică sau locală [17].

Diagnosticul fungus ball este adesea întârziat, deoarece simptomele sunt, în general, similare cu cele ale RSC bacteriene, evoluția afecțiunii este lentă, oligosimptomatică și non-invazivă. Totodată, fungus ball tinde să apară într-un singur sinus, cel mai adesea sinusul maxilar, și persoanele afectate sunt, de obicei, non-atopice. Sinusul conține material hiperatenuat și pot exista dovezi de boală cronică a sinusurilor sau eroziuni osoase netede. Îndepărtarea chirurgicală este tratamentul de bază, iar recurențele sunt neobișnuite [17].

Complicațiile RSF variază de la relativ benigne la potențial letale și sunt divizate în trei categorii:

- locale – mucocele a sinusurilor paranasale, osteomielița osului frontal, abces subperiosteal a osului frontal,
- orbitale – edem inflamator, celulită orbitală (postseptală), abces subperiosteal, abces orbital, tromboza sinusului cavernos,
- intracraniene – meningită, abces epidural, abces subdural, abces intracerebral, tromboza sinusului cavernos, tromboza sinusului sagital superior [8].

Extensia intracraniană, insidioasă și rapidă, este cea mai de temut complicație a RSFI cu rate ridicate de mortalitate. Sunt cunoscute următoarele forme de extensie: 1) directă – cea mai frecventă, 2) hematogenă – periculoasă și asimptomatică cu formare de emboli și trombi micotici, 3) perineural cu paralizia nervilor cranieni și extensia la baza craniului anterior, 4) prin placa cribriformă a osului etmoid la baza craniului anterior, 5) foarte rar prin intervenția chirurgicală sau transfuzia de sânge [8].

Prin urmare, abordarea cea mai potrivită constă în diagnosticarea precoce și intervenția timpurie. Cu modalitățile contemporane de diagnosticare disponibile (TC, IRM, examenul microscopic, culturile și endoscopia nazală) diagnosticul este mult mai simplu, cu toate acestea, este necesar un grad ridicat de suspiciune clinică. Rezultatele de tratament s-au îmbunătățit foarte mult cu avansarea în tehnologia medicală și chirurgicală. Noii agenți antifungici și alte remedii au contribuit imens la rezultate mai bune prin eficacitate crescută și minimizarea efectelor secundare toxice ale medicamentelor tradiționale [8].

Managementul RSF include o combinație de proceduri medicale și chirurgicale. Pilonul principal în tratamentul medical al RSF este administrarea preparatelor antifungice: Amfotericină B în doză maximală de 2-4 g/zi, Lipozomal Ampho B în doză de 4 mg/kg/zi și poate fi crescută până la 10-15 mg/kg/zi, fluconazol sau itraconazol câte 400 mg de două ori pe zi [8].

Tratamentul chirurgical prin FESS este opțiunea principală. Există diverse opțiuni chirurgicale în RSF. În cazul afecțiunii non-invazive și a afecțiunii invazive, care este limitată la nivelul sinusurilor, fără implicare durală evidentă sau osteomieliță, metoda de elecție este eliminarea endoscopică. Dacă există extensia RSF, îndeosebi extensia intracraniană, se iau în considerare abordările non-endoscopice cu implicarea în echipa chirurgicală a neurochirurgilor [8].

Tratamentul postoperator include urmărirea și examinarea endoscopică regulată, lavaje nazale de două ori pe zi cu Amfotericină B. Preparatele antifungice sunt continuate timp de aproximativ 4 săptămâni sau până la vindecarea completă, constatată la examinarea endoscopică [8].

În concluzie, RSF este o problemă clinică impor-

tantă cu diverse manifestări, care trebuie luată în considerație la toți pacienții imunocompromiși și la toți pacienții cu RSC. Aceasta poate fi non-invazivă sau invazivă, cu cinci subtipuri principale [17].

RSFI acută afectează pacienții imunocompromiși și pacienții cu diabet zaharat slab controlat. Invazia orbitală și intracraniană sunt frecvente, iar mortalitatea este ridicată, cu excepția cazurilor de detectare precoce și tratament agresiv. Caracteristicile imagistice sunt subtile în stadiile inițiale și necesită atenție pentru depistarea semnelor precoce de invazie [17].

RSFI cronică și RSFI cronică granulomatoasă sunt caracterizate printr-o evoluție clinică îndelungată cu progresarea lentă a afecțiunii. Manifestările imagistice pot imita leziuni neoplazice agresive. Caracteristica acestor afecțiuni cronice ale sinusurilor este invazia orbitei și craniului [17].

RSFA este o afecțiune a indivizilor atopici tineri. Există, de obicei, pansinusit cu expansiune și subțierea sinusurilor afectate. Conținutul sinusurilor este hiperatenuat și este caracteristică intensitatea sporită a semnalului T1 și intensitatea redusă a semnalului T2 pe imaginile IRM. Extirparea chirurgicală și tratamentul antialergic sunt metodele principale de management, fără necesitatea tratamentului toxic antifungic sistemic sau local [17].

Fungus ball apare într-un singur sinus, cel mai frecvent în sinusul maxilar, și indivizii afectați nu sunt, de obicei, atopici. Sinusurile conțin material hiperatenuat și pot exista dovezi ale unei afecțiuni cronice rinossinuzale sau eroziune osoasă netedă. Îndepărtarea chirurgicală este metoda de elecție și recurența afecțiunii este neobișnuită [17].

Așadar, înțelegerea diferitelor tipuri de RSF și cunoașterea caracteristicilor radiologice speciale ale acestora permite diagnosticarea și inițierea tratamentului precoce pentru a evita un rezultat tardiv, dezvoltarea complicațiilor sau un rezultat fatal.

Bibliografie

1. Patrascu E., Manea C., Sarafoleanu C. Difficulties in the diagnosis of fungal rhinosinusitis -Literature review. *Rom. J. Rhinol.* 2016, vol. 6, no. 21, p. 11-17.
2. Chakrabarti A., Denning D., Ferguson B. et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope.* 2009, vol. 119, no. 9, p. 1809-1818.
3. Mirza N., Lanza D. Diagnosis and management of rhinosinusitis before scheduled immunosuppression: a schematic approach to the prevention of acute fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2000, vol. 33, no. 2, p. 313-321.
4. Collins M.M., Nair S.B., Wormald P.J. Prevalence of noninvasive fungal sinusitis in South Australia. *Am. J. Rhinol.* 2003, vol. 17, no. 3, p. 127-132.
5. Nazeri M., Hashemi S., Ardehali M. et al. Fungal

Rhino Sinusitis in Tehran, Iran. *Iran. J. Public. Health.* 2015, vol. 44, no. 3, p. 374-379.

6. Helliwell T. Inflammatory diseases of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Diagn. Histopath.* 2010, vol. 16, no. 6, p. 255-264.

7. Hathiram B.T., Khattar V.S. Fungus Balls of the Paranasal Sinuses. *Otorhinolaryngol. Clin.: Int. J.* 2009, vol. 1, no. 1, p. 33-35.

8. Shah N., Rathore A. Intracranial Extension of Fungal Sinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: An Internat. J.* 2009, vol. 1, no. 1, p. 55-61.

9. Orlandi R.R., Marple B.F. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2010, vol. 43, no. 3, p. 531-537.

10. Healy D.Y., Leid J.G., Sanderson A.R. et al. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2008, vol. 138, no. 5, p. 641-647.

11. Ahn C.N., Wise S.K., Lathers D.M. et al. Local production of antigen-specific IgE in different anatomic subsites of allergic fungal rhinosinusitis patients. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2009, vol. 141, no. 1, p. 97-103.

12. Tieu D.D., Kern R.C., Schleimer R.P. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009, vol. 124, no. 1, p. 37-42.

13. Sasama J., Sherris D., Shin S. et al. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2005, vol. 13, no. 1, p. 2-8.

14. Shin S.H., Ponikau J.U., Sherris D.A. et al. Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2004, vol. 114, no. 6, p. 1369-1375.

15. Ponikau J., Sherris D., Kita H. et al. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2002, vol. 110, no. 6, p. 862-866.

16. Ferguson B.J. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2000, vol. 33, no. 2, p. 227-235.

17. Aribandi M., McCoy V., Bazan C. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics.* 2007, vol. 27, no. 5, p. 1283-1296.

18. Brazilian Guidelines on Rhinosinusitis. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2008, vol. 74, no. 2, suppl. 0, p. 6-59.

19. Baudoin T., Cupić H., Geber G. et al. Histopathologic parameters as predictors of response to endoscopic sinus surgery in nonallergic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006, vol. 134, no. 5, p. 761-766.

20. Schell W.A. Histopathology of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2000, vol. 33, no. 2, p. 251-276.

21. Ferguson B.J. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2000, vol. 33, no. 2, p. 389-398.

22. Pagella F., De Bernardi F., Dalla Gasperina D. et al. Invasive fungal rhinosinusitis in adult patients: Our experience in diagnosis and management. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016, vol. 44, no. 4, p. 512-520.