

ARTICOL DE SINTEZĂ

Rinosinuzitele fungice (revista literaturii)

Lucia Gariuc^{1*}

¹*Catedra de otorinolaringologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data recepționării manuscrisului: 24.10.2018

Data acceptării spre publicare: 17.04.2019

Autor corespondent:

Gariuc Lucia, doctorand

Catedra de otorinolaringologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: lucia_gariuc@outlook.com

REVIEW ARTICLE

Fungal rhinosinusitis (literature review)

Lucia Gariuc^{1*}

¹*Chair of otorhinolaryngology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 24.10.2018

Accepted for publication on: 17.04.2019

Corresponding author:

Gariuc Lucia, PhD student

Chair of otorhinolaryngology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: lucia_gariuc@outlook.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Din cauza lipsei criteriilor standard pentru diagnosticare și a potențialei invazivități a rinosinuzitei fungice, în special, la pacienții cu risc, este esențial să existe un diagnostic corect și rapid în scopul inițierii tratamentului, cât de curând posibil, pentru un prognostic favorabil.

Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane referitoare la prezentarea cât mai amplă a formelor non-invazive și invazive de rinosinuzită fungică.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a studiilor contemporane la nivel internațional privind epidemiologia, etiologia, fiziopatologia, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențiat, complicațiile, tratamentul și prognosticul formelor non-invazive și invazive de rinosinuzită fungică.

What is not known yet, about the topic

Due to the lack of standard criteria for diagnosis and the potential invasiveness of fungal rhinosinusitis, especially in patients at risk, it is essential to have a correct and rapid diagnosis in order to initiate treatment as soon as possible for a favorable prognosis.

Research hypothesis

Exposure of a narrative synthesis of contemporary literature and ample presentation of non-invasive and invasive forms of fungal rhinosinusitis.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents a summary of contemporary international studies on the epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis, differentiated diagnosis, complications, treatment and prognosis of non-invasive and invasive forms of fungal rhinosinusitis.

Rezumat

Introducere. RSF rămâne o maladie controversată, cu fiziopatologie deocamdată neclară, cunoștințe incomplete despre epidemiologie și micologie medicală. Continuarea cercetărilor este necesară pentru a elucida rolul exact, etiologic și patogenetic, al speciilor de fungi în RSF, stabilirea diagnosticului și tratamentul RSF pentru a determina un prognostic mai bun.

Material și metode. Din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (Elsevier), au fost selectate articolele publicate în perioada anilor 2000-2017, după cuvintele cheie: rinosinuzită fungică, fungus ball, rinosinuzită fungică alergică, rinosinuzită fungică invazivă acută, rinosinuzită fungică invazivă cronică, rinosinuzită fungică invazivă granulomatoasă. A fost selectată și pro-

Abstract

Introduction. FRS remains a controversial disease, with unclear pathophysiology, incomplete knowledge of epidemiology and medical mycology. Further research is needed to elucidate the exact etiological and pathogenetic role of fungal species in CRS, improving the diagnosis and treatment of FRS to determine a better prognosis.

Material and methods. From the *PubMed* and *Scopus* (Elsevier) databases, articles published during the years 2000-2017, were selected according to the keywords: fungal rhinosinusitis, fungus ball, allergic fungal rhinosinusitis, acute invasive fungal rhinosinusitis, chronic invasive fungal rhinosinusitis, granulomatous invasive fungal rhinosinusitis. Infor-

cesată informația despre epidemiologia, etiologia, fiziopatologia, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențiat, complicațiile, tratamentul și prognosticul formelor non-invazive și invazive de rinosinuzită fungică.

Rezultate. După procesarea informației din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (Elsevier), conform criteriilor de căutare, au fost găsite 575 de articole privind RSF. Bibliografia finală conține 52 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Concluzii. RSF non-invazive includ infecțiile fungice saprofite, fungus ball și RSF determinate de eozinofile. RSFI necesită un diagnostic de urgență și un tratament precoce din cauza prognosticului vital și funcțional rezervat.

Cuvinte cheie: rinosinuzită fungică, fungus ball, rinosinuzită fungică alergică, rinosinuzită fungică invazivă acută, rinosinuzită fungică invazivă cronică, rinosinuzită fungică invazivă granulomatoasă.

Introducere

Rinosinuzita fungică (RSF) este una dintre cele mai provocatoare afecțiuni pentru medicii otorinolaringologi, în primul rând, din punct de vedere al diagnosticului și tratamentului [1, 2]. Din cauza lipsei criteriilor standard pentru diagnosticare și potențialei invazivități a RSF, în special, la pacienții cu risc, este esențial să existe un diagnostic corect și rapid în scopul inițierii tratamentului cât de curând posibil, pentru un prognostic favorabil. Unica modalitate de a stabili un diagnostic fiabil este realizarea examenului clinic detaliat și prelevarea probelor de biopsie [3, 4, 5].

În pofida recunoașterii timp de peste două secole a RSF ca entitate gravă și a rezultatelor tuturor studiilor care s-au desfășurat în ultimii ani, afecțiunea rămâne o maladie controversată, cu fiziopatologie deocamdată neclară, cunoștințe incomplete despre epidemiologie și micologie medicală [3, 6]. Continuarea cercetărilor este necesară pentru a elucida rolul exact, etiologic și patogenetic, al speciilor de fungi în rinosinuzita cronică (RSC), stabilirea diagnosticului și tratamentului RSF, pentru a determina un prognostic mai bun [1, 7, 8].

Fungii sunt din ce în ce mai frecvent implicați ca un important agent patogen în etiologia RSC – pot avea un rol minor, ca parte a unei interacțiuni mai complexe între factori multipli și, vice-versa, pot fi factorul principal în unele forme de RSC, însă, fungii nu reprezintă un factor etiologic universal [5, 9]. Cu toate acestea, incidența și prevalența diverselor forme de RSF nu a fost documentată cu precizie în studiile prospective. Estimarea mecanismului fiziopatologic exact este crucial pentru a stabili dacă sunt necesare modificări în tratamentul RSC și, dacă da, cum trebuie abordate acestea [1, 6]. Pentru a stabili strategii terapeutice adecvate și eficiente, și minimiza efectele secundare, este necesar de elucidat mecanismele fiziopatologice prin care fungii inițiază sau perpetuează inflamația, natura interacțiunilor fungice cu suprafața mucoaselor (de exemplu, ca parte a unui biofilm, care reprezintă un mecanism important de supraviețuire a microorganismelor sau ca un in-

formația pe suprafața mucoaselor) și impactul asupra informației pe care o furnizează asupra fiziologiei, etiologiei, fiziopatologiei, tabloului clinic, diagnosticului, diagnosticului diferențiat, complicațiilor, tratamentului și prognosticului formelor non-invazive și invazive de rinosinuzită fungică.

Results. After processing the information from the *PubMed* and *Scopus* (Elsevier) databases, 575 articles on FRS were found according to the search criteria. The final bibliography contains 52 relevant sources, which were considered representative for the materials published on the topic of this synthesis article.

Conclusions. Non-invasive FRSs include saprophytic fungal infections, fungus ball and FRS caused by eosinophils. IFRS requires emergency diagnosis and early treatment due to the reserved vital and functional prognosis.

Key words: fungal rhinosinusitis, fungus ball, allergic fungal rhinosinusitis, acute invasive fungal rhinosinusitis, chronic invasive fungal rhinosinusitis, granulomatous invasive fungal rhinosinusitis.

Introduction

Fungal rhinosinusitis (FRS) is one of the most challenging conditions for otolaryngologists, primarily in terms of diagnosis and treatment [1, 2]. Due to the lack of standard criteria for diagnosis and the potential invasiveness of FRS, especially in patients at risk, a correct and rapid diagnosis is essential in order to initiate treatment as quickly as possible for a favorable prognosis. The only way to make a reliable diagnosis is to perform the detailed clinical examination and take the biopsy samples [3, 4, 5].

Despite the recognition for over two centuries of FRS as a serious entity and due to the results of all the studies carried out in recent years, the condition is still a controversial disease, with an unclear pathophysiology, incomplete knowledge about epidemiology and medical mycology [3, 6]. Further research is needed to elucidate the exact etiological and pathogenetic role of fungal species in chronic rhinosinusitis (CRS), to improve the diagnosis and treatment of FRS to determine a better prognosis [1, 7, 8].

Fungi are increasingly involved as an important pathogen in the etiology of CRS; they may play a minor role, as part of a more complex interaction between multiple factors and, vice versa, they may be the main factor in some forms of CRS, however, fungi are not a universal etiological factor [5, 9]. However, the incidence and prevalence of various forms of FRS have not been accurately documented in prospective studies. Assessment of the exact pathophysiological mechanism is crucial in determining whether changes in CRS treatment are needed and, if so, how to address them [1, 6]. In order to establish appropriate and effective therapeutic strategies and minimize side effects, it is necessary to elucidate the pathophysiological mechanisms by which fungi initiate or perpetuate the inflammation, the nature of fungal interactions with the mucosal surface (for example, as part of a biofilm that represents an important mechanism for microorganism survival or as a non-specific invader of disturbed epithelial barriers), the optimal methods of drug delivery [1, 3, 10].

vadator nespecific al barierelor epiteliale perturbate), metode optime de livrare a medicamentelor [1, 3, 10].

În contextul dezvoltării și perfecționării rapide a tehnologiilor de diagnostic și tratament, scopul acestui articol este prezentarea sintezei celor mai recente date privind epidemiologia, etiologia, fiziopatologia, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențiat, complicațiile, tratamentul și prognosticul formelor non-invazive și invazive de RSF.

Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (Elsevier). Criteriile de selectare a articolelor au inclus formele non-invazive și formele invazive ale rinosinuzitelor fungice după următoarele cuvinte cheie: „rinosinuzită fungică”, „fungus ball”, „rinosinuzită fungică alergică”, „rinosinuzită fungică invazivă acută”, „rinosinuzită fungică invazivă cronică”, „rinosinuzită fungică invazivă granulomatoasă”.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 2000-2016. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul diferitor forme de RSF. Adițional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra epidemiologiei, etiologiei, fiziopatologiei, tabloului clinic, diagnosticului, diagnosticului diferențiat, complicațiilor, tratamentul și prognosticului formelor non-invazive și invazive de RSF.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (bias) în studiu, au fost efectuate căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului. Au fost evaluate doar studiile ce îndeplinesc criteriile de includere. Au fost utilizate criterii sigure de excludere a articolelor din studiu, de asemenea, au fost analizate atât cercetările care arată un rezultat pozitiv, cât și cercetările care nu pun în evidență beneficiul intervenției.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

Rezultate

După procesarea informației identificate de motorul de căutare *Google Search* și din bazele de date *PubMed* și *Scopus* (Elsevier), conform criteriilor de căutare, au fost găsite 575 de articole care abordează tematica RSF. După analiza primară a titlurilor, 74 de articole au fost calificate eventual relevante

In the context of rapid development and improvement of diagnostic and treatment technologies, the purpose of the article is to present a synthesis of the latest data on epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis, differentiated diagnosis, complications, treatment and prognosis of non-invasive and invasive forms of FRS.

Material and methods

In order to achieve the objective set, the initial search of the scientific literature, identified by *Google* search engine, *PubMed* and *Scopus* (Elsevier) databases, was carried out. The criteria for the selection of articles included non-invasive and invasive forms of fungal rhinosinusitis using the following keywords: “fungal rhinosinusitis”, “fungus ball”, “allergic fungal rhinosinusitis”, “acute invasive fungal rhinosinusitis”, “chronic invasive fungal rhinosinusitis”, and “granulomatous invasive fungal rhinosinusitis”.

For the advanced selection of bibliographic sources, the following filters were applied: full text articles, articles in English, articles published between 2000 and 2016. After a preliminary analysis of the titles, original articles, editorials, narrative synthesis, systematic and meta-analysis articles containing relevant information and contemporary concepts on the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of various forms of FRS were selected. In addition, search was performed on the lists of bibliographic references of the sources identified in order to highlight relevant additional publications, which were not found during the initial databases search.

The information from the publications included in the bibliography was collected, classified, evaluated and synthesized, highlighting the main features of the contemporary vision on epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis, differentiated diagnosis, complications, treatment and prognosis of non-invasive and invasive FRS forms.

In order to minimize the risk of systematic errors (bias) in the study, a thorough search in the databases was performed to identify the maximum number of publications relevant for the study purpose. Only studies that met the validity criteria were evaluated. Reliable criteria have been used to exclude the articles from the study. Both the researches pointing out positive results and the researches that do not highlight the benefit of the intervention have been analyzed.

If necessary, to clarify some notions, were consulted additional sources of information. Duplicate publications, articles that did not meet the purpose of the paper and which were not accessible for full view, were excluded from the list of publications generated by the search engine.

Results

After processing the information identified by the *Google* Search engine and from the *PubMed* and *Scopus* (Elsevier) databases, according to the search criteria, were found 575 articles addressing the topic of FRS. After the primary analysis of the titles, 74 articles were qualified possibly relevant for the given synthesis. After the repeated review of the sources, 52 publications were finally selected relevant to the purpose.

pentru sinteza dată. După trecerea în revistă repetată a acestor surse, au fost selectate, în cele din urmă, 52 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 52 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile, conținutul cărora nu reflecta tema abordată, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date HINARI (*Health Internet Work Access to Research Initiative*) sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost, ulterior, excluse din listă.

Rinosinuzitele fungice sunt divizate în două categorii în baza constatărilor histopatologice – non-invazive și invazive. Calificativul „invazivitate” se referă la invazia mucoasei și a osului sinusurilor, extinderea infecției în structurile și în țesuturile adiacente. RSF non-invazive sunt subdivizate în: infecții fungice saprofite, fungus ball și RSF determinate de eozinofile (RSF alergică, RS mucin eozinofilică și RSF eozinofilică). RSF invazive (RSFI) includ trei subtipuri – RSFI acută, RSFI cronică și RSFI granulomatoasă [7, 11, 12].

Colonizarea locală cu fungi saprofiți se referă la infestarea asimptomatică a crustelor mucoasei rinosinuzale cu fungi, frecvent la pacienții care au suportat, anterior, o intervenție chirurgicală sinuzală. Posibilitatea de creștere în continuare poate duce la formarea de fungus ball. Totuși, majoritatea pacienților cu colonizare locală cu fungi foarte rar prezintă consecințe clinice, sunt, de obicei, asimptomatici, au o evoluție benignă și un tratament nu este necesar [3, 7, 13].

Fungus ball este o manifestare relativ mai puțin frecventă a RSF, localizată, non-invazivă, deloc sau puțin agresivă și extramucozală. Conform recentelor recomandări ale savanților (Thompson G. *et al.*, 2012; Lop-Gros J. *et al.*, 2016), folosirea termenilor vechi și nespecifici de „aspergiloză”, „aspergilom” și „micetom” nu este adecvată [13, 14].

Epidemiologie. Fungus ball apare la persoanele imunocompetente normale, de obicei, la vârsta de 60-70 de ani, deși în unele studii retrospective vârsta a variat în limitele 14-87 de ani. Există o predilecție considerabilă și constantă de sex feminin de aproximativ 57-64%, cu un raport de 1,5-1,9:1 [3, 15, 16].

În genere, afecțiunea este unilaterală, cu afectarea doar a unui singur sinus (până la 90-99% din cazuri) [12, 17]. Cea mai frecventă localizare este sinusul maxilar (78-94%), urmată de cel sfenoidal (4-15%). Implicarea sinusurilor etmoidale (1-15%) este, frecvent, adiacentă sinusului maxilar [14, 17], iar implicarea sinusurilor frontale este mult mai rară, însă motivul pentru acest fapt rămâne neexplicat [17, 18]. O localizare multi-sinuzală a fost constatată doar în 6-41% din cazuri, sinusurile fiind, în mare parte, învecinate, iar implicarea bilaterală (3,3-10,3%) sau triplă (5,8-17,2%) a sinusurilor a fost rară [1, 12, 15].

Conform datelor lui Bosi G. *et al.* (2012), fungus ball reprezintă 3,7% din toate cazurile de RSC inflamatorii care necesită o intervenție chirurgicală [15].

Etiologie. Agentul patogen cel mai frecvent implicat (în ță-

The final bibliography comprised 52 articles considered representative for the materials published on the topic of the synthesis article.

The publications which did not reflect the topic addressed, although were selected by the search program, as well as the articles that were not accessible for free viewing through the HINARI database (Health Internet Work Access to Research Initiative) or available in the medical science library of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, were subsequently excluded from the list.

Fungal rhinosinusitis is divided into two categories based on histopathological findings – non-invasive and invasive ones. The term “invasiveness” refers to the invasion of the sinus mucosa and bone, the spread of infection in the adjacent structures and tissues. Non-invasive FRSs are subdivided into saprophytic fungal infections, fungus ball and FRS caused by eosinophils (allergic FRS, eosinophilic mucin RS and eosinophilic FRS), and invasive FRS (IFRS) includes three subtypes – acute IFRS, chronic IFRS, and granulomatous IFRS [7, 11, 12].

Local colonization with saprophytic fungi refers to the asymptomatic infestation of rhinosinus mucosal crusts with fungi, frequently in patients who have previously undergone sinus surgery. The possibility of further growth may lead to the formation of fungus ball. However, most patients with local colonization with fungi have clinical consequences very rarely. They are usually asymptomatic, have a benign evolution and treatment is not necessary [3, 7, 13].

Fungus ball is a relatively less frequent manifestation of FRS, being localized, non-invasive, nonaggressive or little aggressive or extramucosal. According to recent recommendations of some scientists (Thompson G. *et al.*, 2012; Lop-Gros J. *et al.*, 2016), the use of the old and unspecific terms of “aspergillosis”, “aspergilloma” and “mycetoma” is not appropriate [13, 14].

Epidemiology. Fungus ball occurs in normal immunocompetent persons, usually at the age of 60-70 years, although in some retrospective studies the age ranged within 14-87 years. There is a considerable and constant female predilection of approximately 57-64%, with a ratio of 1.5-1.9:1 [3, 15, 16].

In general, the disease is unilateral, only one sinus being affected (up to 90-99% of cases) [12, 17]. The most common localization is the maxillary sinus (78-94%), followed by the sphenoid sinus (4-15%). The involvement of ethmoid sinuses (1-15%) is frequently adjacent to the maxillary sinus [14, 17], and the involvement of frontal sinuses is much rarer, but the reason of the involvement is still unexplained [17, 18].

According to Bosi G. *et al.* (2012), fungus ball accounts for 3.7% of all inflammatory CRS cases requiring surgery [15].

Etiology. The most commonly involved pathogen (in European countries) is *Aspergillus* (in 90-96% of cases), mainly *Aspergillus fumigatus*, less commonly *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* and *Aspergillus nidulans*. The *Mucorales* species rank second. Other species of fungi are rarely found: *Cephalosporium*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum*, *Cladosporium* [1, 12, 15, 17].

The *pathophysiology* of sinus fungus ball remains unknown. The disease develops under 2 conditions: the penetra-

rile europene) este *Aspergillus* (în 90-96% din cazuri), în principal, *Aspergillus fumigatus*, mai rar, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* și *Aspergillus nidulans*. Pe locul doi se află speciile *Mucorales*. Mult mai rar sunt depistate alte specii de fungi: *Cephalosporium*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum*, *Cladosporium* [1, 12, 15, 17].

Fiziopatologia fungus ball sinuzal rămâne necunoscută. Afecțiunea se dezvoltă în 2 condiții: pătrunderea hifelor și sporilor fungici într-un sinus paranasal și crearea mediului care contribuie la creșterea fungilor [15, 19, 20].

Au fost sugerate 3 posibile teorii de dezvoltare a fungus ball: aerogenă, odontogenă și mixtă. Acest fapt sugerează că dereglările imune și / sau factorii care afectează mucusul nazal pot fi mai importante în fiziopatologia RSF, decât variațiile anatomice nazale cu obstrucția complexului ostiomeatal [21, 22, 23, 24]. Există tot mai multe dovezi că, concomitent cu infecția, răspunsurile inflamatorii imunologice la fungi au un rol major în etiologia și fiziopatologia RSC [25].

Tabloul clinic la pacienții cu fungus ball este nespecific, frecvent identic cu RSC bacteriană rezistentă la tratamentul cu antibiotice. Ceea ce trebuie să atragă atenția clinicianului este unilateralitatea simptomatologiei: o senzație de presiune cronică sau de dureri faciale care implică unul dintre sinusurile paranasale, acestea fiind completate de posibile simptome asociate (rinoree mucopurulentă sau purulentă antero-posterioară, cruste la nivelul foselor nazale, cacosmie sau disosmie) [1, 12, 14, 15]. Ocazional, pacienții pot prezenta simptome neobișnuite – epistaxis, tulburări vizuale, convulsii, febră, tuse și proptosis. În cazul unei localizări sfenoidale a fungus ball, sunt frecvente cefaleea și algiile faciale [1, 14, 15]. Simptomele sunt, de obicei, de lungă durată, pot fi prezente luni sau chiar ani, iar fungus ball poate fi depistat ocazional. Circa 18% din pacienți pot fi asimptomatici, iar 10% prezintă polipi nazali (PN) [17, 26, 27].

Examenul endoscopic nazal este nespecific în majoritatea cazurilor. Sinusoscopia (în cazul localizării maxilare) poate evidenția aspectul caracteristic de „minge de fungi” și ne permite să prelevăm material pentru analiza fungologică și histopatologică [1].

Examenul radiologic clasic poate identifica arii hiperdense focale, simulând un corp străin, ce reprezintă, de fapt, depozite de fosfat de calciu aglomerate la nivelul zonelor de necroză miceliană. Evocatoare este localizarea unilaterală a acestora [1].

TC rinosinuzală reprezintă cea mai fiabilă metodă imagistică de diagnostic, cu toate că diagnosticul specific al RSF necesită o confirmare microscopică. În cazul examenului prin TC, evocatoare pentru etiologia fungică (dar, fără a fi patognomice) sau, mai degrabă, asocierea acestora: prezența unei imagini de „tonalitate metalică” la nivel intrasinusal, cu aspect de corp străin; existența calcificatelor multiple sau a microcalcificatelor de partea opacității sinuzale; conținut heterogen, unilateral sau, mai rar, la nivelul mai multor sinusuri; lipsa zonelor de osteoliză, eventual doar o eroziune osoasă, probabil, cauzată de compresia mecanică îndelungată, exercitată de fungus ball la nivelul pereților osoși, și o inflamație cronică non-granulomatoasă la nivelul mucoasei [12, 14, 15, 26].

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este mult mai

tion of fungal hyphae and spores into a paranasal sinus and the creation of a medium contributing to the growth of fungi [15, 19, 20].

There are 3 possible theories of fungus ball development: aerogenous, odontogenic and mixed [15, 19, 20]. It has been suggested that immune disorders and / or factors affecting the nasal mucus may be more important in FRS pathophysiology than nasal anatomical variations with obstruction of the ostiomeatal complex [21, 22, 23, 24]. There is growing evidence that, along with infection, inflammatory immune responses to fungi play a major role in the etiology and pathophysiology of CRS [25].

The *clinical picture* in patients with fungus ball is nonspecific, frequently identical with bacterial CRS resistant to antibiotic treatment. The unilateral symptomatology should attract the clinician's attention, namely: a sensation of chronic pressure or facial pain that involves one of the paranasal sinuses, these being complemented by possible associated symptoms (mucopurulent or purulent antero-posterior rhinorrhea, crusts in nasal fossae, cacosmia or dysosmia) [1, 12, 14, 15]. Occasionally patients may have unusual symptoms – epistaxis, visual disorders, seizures, fever, cough and proptosis. In the case of sphenoid localization of fungus ball, headache and facial pain are common [1, 14, 15]. Symptoms are usually long lasting, may be present for months or even years, and fungus ball may be occasionally detected. About 18% of patients may be asymptomatic and 10% have nasal polyps (NP) [17, 26, 27].

Nasal endoscopic examination is nonspecific in most cases. Sinusoscopy (in the case of maxillary localization) can highlight the characteristic feature of “fungus ball” and allows collecting the material for fungal and histopathological analysis [1].

The classical radiological examination can identify focal hyperdense areas, simulating a foreign body, which in fact represents calcium phosphate deposits agglomerated in the areas of mycelial necrosis. Their unilateral localization is evocative [1].

Computed tomography (CT) imaging is the most reliable diagnostic imaging method, although the specific diagnosis of FRS requires microscopic confirmation. In the case of CT examination, some signs are evocative for the fungal etiology (but without being pathognomonic) or, rather, their association: the presence of a “metallic tone” image at the intrasinus level with a foreign body feature; the existence of multiple calcifications or microcalcifications on sinus opacity; heterogeneous content, unilaterally or, more rarely, in several sinuses; lack of osteolysis areas, possibly only bone erosion, probably caused by prolonged mechanical compression, exerted by fungus ball on bone walls, and chronic non-granulomatous inflammation of the mucosa [12, 14, 15, 26].

Magnetic resonance imaging (MRI) is much less useful in cases of FRS, but it is indicated in complicated forms, with areas of osteolysis and extension in adjacent tissues (invasive FRS). Sinus content appears on MRI as a hypointense signal or even absent signal at T1 and T2 (pseudotumoral image), due to high protein density and dehydration of these caseous masses, with increased concentrations of ferromagnetic elements [12, 26].

puțin utilă în cazurile de RSF, dar este indicată în forme complicate, cu zone de osteoliză și extindere în țesuturile adiacente (RSF invazive). Conținutul sinuzal apare la IRM ca un semnal hipointens sau chiar semnal absent în T1 și T2 (imagine pseudotumorală), din cauza densității proteice crescute și a deshidratării acestor mase cazeoase, cu concentrații crescute de elemente feromagnetice [12, 26].

Istoricul medical, examenul clinic, examenul endoscopic și examenul imagistic prezintă informații valoroase doar pentru suspiciunea de fungus ball, diagnosticul definitiv se bazează pe evaluarea macroscopică, biopsia și examenul histopatologic ale pieselor chirurgicale [1, 15, 28].

Fungus ball, din punct de vedere anatomopatologic, este o acumulare extramucosală de conglomerare dense de hife fungice degenerând, presate sub formă de strat sau sferă în cavitățile sinusurilor. Hifele se ramifică în unghi de 45° și măsoară 3-6 micrometri în diametru, iar structurile sporulate ajung până la 30 micrometri [12, 26]. Importante pentru diagnosticul pozitiv de fungus ball sunt lipsa invaziei fungice în mucoasa sinuzală, vasele sangvine sau os, lipsa mucinei alergice în sinusuri, lipsa reacției granulomatoase, deși inflamația cronică non-granulomatoasă poate fi observată la nivelul mucoasei [1, 14, 18].

Examenul micologic direct presupune examinarea pe lamă a masei cazeoase prelevate de la nivelul sinuzal, cu vizualizarea la microscop a filamentelor miceliene și are rezultate pozitive în 62-94% din cazuri [1, 12, 14, 18, 26]. Culturile micologice sunt mai puțin importante în cazul fungus ball sinuzal, din cauza creșterii fungice în doar 23-50% din culturi și rezultatele fals-pozitive prin contaminare accidentală, dar și din cauza sporilor saprofiți omniprezenți, fără semnificație patologică la persoanele sănătoase [1, 15, 17, 29].

Complicațiile sunt ocazional observate în fungus ball al sinusurilor paranazale netratat. Cea mai frecventă este RS bacteriană recurentă [17].

Diagnosticul diferențiat al fungus ball se face cu RSF invazivă (RSFI), RSC bacteriană, rinoscleromul, leziunile benigne ale sinusurilor (chist mucozal, polip antrocoanal, mucocele, hematom, pseudotumoră inflamatorie), tumorile benigne ale sinusurilor (papilom sinonazal, leziune fibro-osoasă, tumorile glandei salivare, tumorile mezenchimale – fibrom, lipom, mixom etc.), tumorile maligne ale sinusurilor (carcinom, adenocarcinom, limfom) [28].

Tratament. Scopul tratamentului pacienților cu fungus ball este îndepărtarea chirurgicală a masei hifelor fungice cu restabilirea drenajului și ventilării sinusului afectat. În majoritatea cazurilor, afecțiunea este gestionată prin tehnici endoscopice [12, 15, 30], iar intervenția chirurgicală deschisă (Caldwell-Luc), asociată sau nu cu tratamentul endoscopic, este necesară într-un număr mic de cazuri [15, 17, 28]. Ambele tehnici, endoscopică și chirurgicală deschisă, au rezultate similare, însă chirurgia endoscopică sinuzală este considerată „standardul de aur”, metodă mai puțin invazivă și intervenție chirurgicală de primă linie, având o rată de succes de 97% și o rată de complicații neglijabilă [15, 28, 30].

Atât intraoperator, cât și postoperator, este esențial de a realiza irigarea sinusurilor cu soluții saline, care cresc CMC, faci-

The medical history, clinical examination, endoscopic examination and imaging examination present valuable information only for the suspicion of fungus ball, the definitive diagnosis is based on the macroscopic evaluation, biopsy and histopathological examination of surgical parts [1, 15, 28].

Fungus ball, from an anatomopathological point of view, is an extramucosal accumulation of dense conglomerations of degenerating fungal hyphae, pressed as a layer or sphere into the sinus cavity. The hyphae branch at an angle of 45° and measure 3-6 micrometers in diameter, and the sporulated structures reach up to 30 micrometers [12, 26]. The lack of fungal invasion in the sinus mucosa, blood vessels or bone, the absence of allergic mucin in sinuses and the lack of granulomatous reaction [1, 14, 18] are important for the positive diagnosis of fungus ball.

The direct mycological examination involves the examination on the microscope slide of the caseous mass taken from the sinus and microscopic visualization of the mycelial filaments and positive results in 62-94% of cases [1, 12, 14, 18, 26]. Mycological cultures are less important in the case of sinus fungus ball, because of the fungal growth in only 23-50% of the cultures and the false-positive results by accidental contamination, but also because of the ubiquitous saprophytic spores without pathological significance in healthy persons [1, 15, 17, 29].

Complications are occasionally observed in untreated fungus ball of the paranasal sinuses. Recurrent bacterial RS is the most common [17].

The *differentiated diagnosis* of fungus ball is made with invasive FRS (IFRS), bacterial CRS, rhinoscleroma, benign sinus lesions (mucosal cyst, antrochoanal polyp, mucocele, hematoma, inflammatory pseudotumor), benign sinus tumors (sinonasal papilloma, fibro-osseous lesion, salivary gland tumors, mesenchymal tumors – fibroma, lipoma, myxoma etc.), malignant sinus tumors (carcinoma, adenocarcinoma, lymphoma) [28].

Treatment. The purpose of the treatment of patients with fungus ball is surgical removal of the fungal hyphae mass with the restoration of drainage and ventilation of the affected sinus. In most cases, the condition is managed by endoscopic techniques [12, 15, 30], and open surgery (Caldwell-Luc), whether associated or not associated with endoscopic treatment, is required in a small number of cases [15, 17, 28]. Both techniques – endoscopic and open surgery, have similar results, but endoscopic sinus surgery is considered the “gold standard”, less invasive method and first-line surgery, with a success rate of 97% and a negligible complication rate [15, 28, 30].

Both intraoperatively and postoperatively, it is essential to perform sinus irrigation with saline solution, which increases the mucociliary clearance, facilitates the elimination of mucoid secretions and the removal of any fungal residues. Intranasal cortisone instillations may also be used intraoperatively, and systemic or local antifungal treatment is rarely required [17, 31].

The *prognosis* in patients with fungus ball treated surgically (wide opening of the affected sinus and complete re-

litează eliminarea secrețiilor mucoide și îndepărtarea eventualelor reziduuri fungice. De asemenea, se pot utiliza intraoperator instilații cortizonice intrasinusale. Rareori este necesar un tratament antifungic sistemic sau local [17, 31].

Prognosticul la pacienții cu fungus ball tratați chirurgical (deschidere largă a sinusului afectat și îndepărtarea completă a hifelor fungice) este foarte bun [32]. Ratele de vindecare sunt de 98-100% [18]. În cazul intervenției chirurgicale riguroase, recidivele fungus ball sunt o excepție – ratele generale de recidive, raportate în literatura de specialitate, variază de la 0% până la 10% din cazuri [32].

Astfel, fungus ball a sinusurilor paranasale are o prezentare clinicopatologică distinctivă. Boala apare, mai frecvent, la pacienții vârstnici, cu o vârstă medie de 64 de ani și predomină la genul feminin. Clasic, implică un singur sinus paranasal, în mai mult de 90% din cazuri, cel mai frecvent, în sinusul maxilar și poate fi prezentă o distrugere osoasă asociată. Descoperirile caracteristice imagistice și examenul histopatologic confirmă diagnosticul. Calcificarea și / sau eroziunea peretelui sinusului intern la TC, sunt considerate cele mai specifice și au un rol puternic sugestiv pentru un diagnostic corect. La intervenție, se depistează, de obicei, o masă cazeoasă, friabilă, verde, maro, neagră sau galbenă. Această masă ușor se separă de mucoasa de bază. Există o imagine histopatologică caracteristică – agregarea lumenului hifei fungice. Chirurgia endoscopică a sinusului este tratamentul de bază, cu rezultate excelente și o morbiditate limitată, care nu necesită tratament antifungic local sau sistemic. *Rinosinuzita fungică alergică* (RSFA) este o formă distinctă și frecventă de RSF cu formarea PN, o inflamație fungică non-invazivă mediată imunologic, o afecțiune cronică, hipertrofică și refractară a sinusurilor, cu o înclinație marcată pentru recurență. Maladia se caracterizează prin acumularea mucinei fungice alergice la nivelul sinusurilor nazale, hipersensibilitate de tipul 1, imagine histologică caracteristică și o predilecție pentru formarea mucocele și eroziunilor osoase [1, 33, 34, 35].

Epidemiologie. RSFA este tot mai frecventă în diferite regiuni geografice, îndeosebi cu climat cald și umed. RSFA afectează adolescenții și adulții tineri cu vârsta cuprinsă între 20 și 42 de ani și o vârstă medie de diagnostic de 21,9 ani. Pacienții sunt, în general, din grupuri socio-economice vulnerabile, de obicei, imunocompetenți și cu antecedente de atopie, deși nu toți prezintă un istoric de rinită alergică (RA) sau astm [36, 37, 38].

Incidența și prevalența reală a RSFA este necunoscută. Incidența globală a maladiei este estimată la 5-12% din toate cazurile de afecțiuni sinuzale hipertrofice care necesită intervenție chirurgicală. RSFA, diagnosticată conform criteriilor Bent și Kuhn, prezintă variații geografice și afectează 4-25%, iar în India de Nord chiar până la 51%, din toate cazurile de RSC care necesită intervenții chirurgicale [38, 39, 40]. La 33-100% dintre pacienții cu RSFA este asociat astmul, la peste 27% – hipersensibilitatea la aspirină, la 60-100% – un istoric de RA, iar la 70-90% – semne de atopie [35, 39, 41].

Etiologie. Afecțiunea este considerată o reacție alergică la fungi. Fungii cauzali sunt, de obicei, din familia *Dematiaceous* – una din multiplele grupuri specifice de fungi, recunoscute pentru potențialul său patogen. Printre acestea, *Bipolaris spi-*

moval of fungal hyphae) is very good [32]. The recovery rates are 98-100% [18]. In the case of rigorous surgery, fungus ball recurrences are an exception – the general recurrence rates reported in the literature range from 0% to 10% of cases [32].

Thus, fungus ball of the paranasal sinuses has a distinctive clinicopathological presentation. The disease occurs more frequently in elderly patients, with a mean age of 64 years, and has a female predominance. Classically, it involves a single paranasal sinus in more than 90% of cases, most commonly the maxillary sinus, and associated bone destruction may be present. Characteristic imaging findings and histopathological examination confirm the diagnosis. Calcification and / or erosion of the inner sinus wall on CT scan are considered the most specific and have a strongly suggestive role for a correct diagnosis. At surgery, there is usually a cheesy, friable, green, brown, black or yellow mass. The lesion is easily separated from the underlying mucosa. There is a characteristic histopathological image – luminal aggregation of fungal hyphae. Endoscopic sinus surgery is the basic treatment with excellent results and limited morbidity that does not require local or systemic antifungal treatment.

Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is a distinct and frequent form of FRS with NP formation, an immunologically mediated non-invasive fungal inflammation, a chronic, hypertrophic and refractory sinus disease, with a marked recurrence tendency. The disease is characterized by the accumulation of allergic fungal mucin in the nasal sinuses, type 1 hypersensitivity, characteristic histological image and a predilection for mucocele formation and bone erosion [1, 33, 34, 35].

Epidemiology. AFRS is increasingly common in different geographical regions, especially in hot and humid climate. AFRS affects adolescents and young adults between the ages of 20 and 42, with the mean age of diagnosis of 21.9 years. Patients are generally from vulnerable socio-economic groups, usually immunocompetent and with a history of atopy, although not all have a history of allergic rhinitis (AR) or asthma [36, 37, 38].

The actual incidence and prevalence of AFRS is unknown. The overall incidence of the disease is estimated in 5-12% of all cases of hypertrophic sinus disorders that require surgery. AFRS, diagnosed according to the Bent and Kuhn criteria, has geographical variations and affects 4-25%, and in North India even up to 51%, of all CRS cases requiring surgery [38, 39, 40]. Asthma is associated in 33-100% of patients with AFRS, in over 27% – hypersensitivity to aspirin, in 60-100% – a history of AR, and 70-90% – signs of atopy [35, 39, 41].

Etiology. The condition is considered an allergic reaction to fungi. The causative fungi are usually from the *Dematiaceous family* – one of the many specific groups of fungi, recognized for its potential pathogen. Among them, *Bipolaris spicifera* is the most common species. Among other types of fungi are *Aspergillus*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Helminthosporium* and *Fusarium* [13, 39, 40, 41].

The *pathophysiology* of AFRS remains unknown and controversial. Allergy mediated by IgE (type I hypersensitivity) and possibly mediated by IgG – immune complexes (type III hypersensitivity), according to the Gell and Coombs classifi-

cifera este cea mai frecventă specie. Alte tipuri de fungi depistați sunt *Aspergillus*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Helminthosporium* și *Fusarium* [13, 39, 40, 41].

Fiziopatologia RSFA rămâne necunoscută și controversată. Alergia mediată de IgE (hipersensibilitate de tipul I) și, posibil, mediată de IgG – complexe imune (hipersensibilitate de tipul III), conform clasificării Gell și Coombs, cu declanșarea, ulterioară, a unui răspuns inflamator intens cu eozinofile și edem tisular este considerată un factor fiziopatologic important în dezvoltarea RSFA. Edemul tisular și alți factori de risc (modificările anatomice septale sau hipertrofia cornetelor cu obstrucția ostiumului sinuzal) favorizează staza secrețiilor în sinusuri, fapt care creează un mediu anaerob ideal pentru proliferarea ulterioară a fungilor cu creșterea gradului de expunere antigenică și posibilității declanșării reacțiilor alergice. La un moment dat, ciclul devine autoperpetuat și rezultă în produsul acestui proces: mucina alergică – materialul care umple sinusurile implicate la pacienții cu RSFA. Leziunea se poate extinde până la implicarea altor sinusuri, cauzând expansiune osoasă și eroziune [13, 35, 37].

Diagnosticul RSFA începe cu o anamneză detaliată. Există unele aspecte clinice care prezintă un semn de alertă pentru clinician: vârsta pacientului (de obicei tineri, cu vârsta medie de 22 de ani), imunocompetenți, cu un tablou clinic îndelungat de RSC [1, 33, 37, 39]. La examenul fizic, PN sunt o constatare universală endoscopică, dar, în cazuri mai severe, pot fi identificate diplopie, ptoză și telecanthus [34, 37, 40].

În cavitățile sinuzale se dezvoltă cruste nazale cu o consistență semisolidă, groasă, vâscoasă și colorată galben-verde, alb-cafeniu, gri, maro sau negru, cu consistență de unt de arahide din cauza suprainfecției bacteriene sau materialului fungic. Aceasta constă din fungi și mucină (o secreție pe bază de glicoproteine, bogată în carbohidrați) – mucus eozinofilic sau mucină fungică alergică. Eozinofilele sunt componentul celular predominant și consistent al mucusului eozinofilic [38, 41, 42].

Cea mai importantă parte a diagnosticului RSFA este examenul histopatologic. Evaluarea histologică a specimenului biopsic sau chirurgical relevă o triadă: eozinofilie, cristale Charcot-Leyden și hife fungice non-invazive ramificate extramucozale. Prezența fungilor în mucin, dar nu în țesuturile pacienților cu RSFA, diferențiază RSFA de RSFI [37, 40, 43]. Culturile fungice ale mucinei eozinofilice pot prezenta unele dovezi de susținere a diagnosticului și tratamentului RSFA, dar trebuie să fie interpretate cu prudență. Examenul histologic al mucinei alergice rămâne cel mai fiabil indicator al RSFA [37].

Imaginile TC frecvent prezintă un material dens, heterogen, asimetric care umple și extinde unul sau mai multe sinusuri paranasale. Sunt prezente zone de intensitate eterogenă a semnalului în sinusurile afectate, semn denumit „dublă densitate”. În cazuri mai severe, prin eroziunea oaselor adiacente și extensia sinusurilor, afecțiunea se extinde în țesuturile adiacente, inclusiv în spațiile ocupate de organe vitale – creier, orbită și vase mari. În funcție de studiu, frecvența eroziunii osoase variază de la 19% până la 98% [37, 38, 40]. Aspectele caracteristice ale IRM sunt zonele centrale hipointense sau lipsa semnalului în T1/T2, cu creșterea semnalului periferic T1 și T2 [1, 35, 40].

cation, with the subsequent onset of an intense inflammatory response with eosinophils and tissue edema is considered a physiopathologically important factor in the development of AFRS. Tissue edema and other risk factors (septal anatomical changes or hypertrophy of the conchae with the obstruction of the sinus ostium) favor stasis of sinus secretions, which creates an ideal anaerobic environment for the further proliferation of fungi with the increased degree of antigenic exposure and the possibility of triggering allergic reactions. At one point, the cycle becomes self-perpetuating and results in the process product: allergic mucin – the material that fills the sinuses involved in patients with AFRS. The lesion may extend to the involvement of other sinuses, causing bone expansion and erosion [13, 35, 37].

The AFRS *diagnosis* begins with a detailed history. There are some clinical aspects that present a warning sign for the clinician: patient's age (usually young people, with a mean age of 22 years), immunocompetent, with a long-term clinical picture of CRS [1, 33, 37, 39]. On physical examination, NPs are a universal endoscopic finding, but in more severe cases diplopia, ptosis and telecanthus can be identified [34, 37, 40].

Nasal crusts develop in sinus cavities having a semi-solid, thick and viscous consistency, yellow-green, white-brown, gray, brown or black colour; a peanut butter consistency due to bacterial superinfection or fungal material. It consists of fungi and mucin (a glycoprotein-based secretion, rich in carbohydrates) – eosinophilic mucus or allergic fungal mucin. Eosinophils are the predominant and consistent cellular component of eosinophilic mucus [38, 41, 42].

The histopathological examination is the most important part of AFRS diagnosis. Histological evaluation of the biopsy or surgical specimen reveals a triad: eosinophilia, Charcot-Leyden crystals and extramucosal branched non-invasive fungal hyphae. The presence of fungi in mucin, but not in the tissues of patients with AFRS, differentiates AFRS from IFRS [37, 40, 43]. The fungal cultures of the eosinophilic mucin may have some evidence to support the diagnosis and treatment of AFRS, but must be interpreted with caution. Histological examination of the allergic mucin remains the most reliable indicator of AFRS [37].

The CT images frequently show a dense, heterogeneous, asymmetrical material that fills and extends one or more paranasal sinuses. There are areas of heterogeneous intensity of the signal in the affected sinuses, a sign called “double density”. In more severe cases, due to erosion of the adjacent bones and extension of sinuses, the disease extends into the adjacent tissues, including the spaces occupied by vital organs – brain, orbit and large vessels. Depending on the study, the frequency of bone erosion ranges from 19% to 98% [37, 38, 40]. The characteristic features of MRI are the central hypointense areas or the lack of signal in T1/T2, with the increase of the peripheral signal T1 and T2 [1, 35, 40].

The most commonly used diagnostic criteria for AFRS were proposed by Bent and Kuhn in 1994. In order to make a positive diagnosis, patients must meet all 5 major criteria. Minor criteria only serve to support the diagnosis, to describe each patient individually [21, 34, 38].

Cele mai frecvent utilizate criterii de diagnostic ale RSFA au fost propuse de Bent și Kuhn în anul 1994. Pentru a constata un diagnostic pozitiv, pacienții trebuie să îndeplinească toate cele 5 criterii majore. Criteriile minore au doar rolul de a sprijini diagnosticul, pentru a descrie fiecare pacient în parte [21, 34, 38].

Criteriile de diagnostic majore ale RSFA sunt: a) mucină eozinofilică fără invazie fungică; b) colorare pozitivă pentru fungi a conținutului sinusurilor, fără invazie fungică în țesutul sinusurilor; c) PN cu o incidență variind de la 75% până la 100% din cazuri; d) semne imagistice caracteristice care reflectă structura excrescențelor dezvoltate în sinusuri și e) tipul I de hipersensibilitate la fungi (istoric, teste cutanate sau serologice) [24, 39, 43].

Celelalte 6 criterii sunt minore: 1) astm în antecedente; 2) predominanță unilaterală; 3) dovadă imagistică de eroziune osoasă; 4) cultură fungică rinosinuzală pozitivă; 5) prezența cristalelor Charcot-Leyden în probele preluate în timpul intervenției chirurgicale și 6) eozinofilie serică [1, 35, 39].

Diagnosticul diferențial. Problema principală a diagnosticului este diferențierea RSFA de alte afecțiuni micotice ale sinusurilor paranasale: colonizarea locală cu fungi saprofiti, fungus ball, RS mucin eozinofilică, diferite forme de RSFI etc. (Tabelul 1) [1, 37, 42].

Tratamentul optim al pacienților cu RSFA nu este deocamdată clar până în prezent și nu există niciun tratament de succes pe termen lung. Controlul RSFA necesită îndepărtarea secrețiilor pentru eliminarea antigenului și restaurarea drenajului sinuzal normal (tratament chirurgical) și controlul recurențelor (tratament medicamentos). Sunt utilizate combinații de metode chirurgicale și medicale (corticosteroizi, medicamente antifungice și imunoterapie) pentru gestionarea complicațiilor cu ameliorarea simptomelor. Scopul intervenției chirurgicale este eliminarea completă a secrețiilor locale, mucinei alergice și resturilor de fungi, extragerea PN, marsupializarea sinusurilor implicate cu prezervarea și menținerea integrității mucoasei subiacente și accesului pentru tratamentul postoperator, cu prevenirea ulterioară, pe termen lung, a recurenței, fie prin imunomodulare (imunoterapie și/ sau corticosteroizi) sau remedii antimicrobiene fungistatice. Chirurgia endoscopică a sinusurilor este necesară pentru cele mai multe cazuri și este o componentă importantă a managementului RSFA [24, 38, 39].

Un acceptat regim medical preoperator este inițierea terapiei cu corticosteroizi sistemici (0,5-1,0 mg/kg/zi de prednison), aproximativ 1 săptămână înainte de intervenția chirurgicală, pentru a reduce inflamația intranasală și volumul PN. Corticosteroizii sunt cei mai eficienți agenți în prevenirea recidivelor, iar în cazuri selectate, sunt utilizați drept tratament de primă linie. În plus, antibioticele sunt administrate preoperator ca urmare a RS bacteriene concomitente frecvente, post-obstructive [33, 37].

Îngrijirile postoperatorii încep imediat după intervenția chirurgicală prin irigare salină nazală. Corticosteroizii sistemici, inițiați până la intervenția chirurgicală, se continuă în perioada postoperatorie. Corticosteroizii, administrați sistemic sau sub formă de spray-uri nazale, sunt agenții cei mai eficienți

The major diagnostic criteria for AFRS are: a) eosinophilic mucin without fungal invasion; b) positive fungal staining of sinus content, without fungal invasion in sinus tissue; c) NP with an incidence ranging from 75% to 100% of cases; d) characteristic imaging signs reflecting the structure of the excrescences developed in sinuses and e) type I hypersensitivity to fungi (history, skin tests, or serological tests) [24, 39, 43].

The other 6 criteria are minor: 1) history of asthma; 2) unilateral predominance; 3) imaging evidence of bone erosion; 4) positive rhinosinus fungal culture; 5) presence of Charcot-Leyden crystals in samples taken during surgery; and 6) serum eosinophilia [1, 35, 39].

Differential diagnosis. The main problem of the diagnosis is the differentiation of AFRS from other fungal diseases of the paranasal sinuses: local colonization with saprophytic fungi, fungus ball, and eosinophilic mucin RS, different forms of IFRS etc. (Table 1) [1, 37, 42].

The optimal *treatment* of patients with AFRS is still unclear to date and there is no successful long-term treatment. The management of AFRS requires the removal of secretions for antigen elimination and restoration of normal sinus drainage (surgical treatment) and recurrence control (drug treatment). Combinations of surgical and medical methods (corticosteroids, antifungal drugs and immunotherapy) are used to manage the complications with symptoms relief. The purpose of the surgery is to completely eliminate local secretions, allergic mucin and fungal residues, to perform the extraction of NP, marsupialization of the involved sinuses by preserving and maintaining the integrity of the underlying mucosa and access for post-operative treatment with the subsequent long-term prevention of recurrence either by immunomodulation (immunotherapy and/or corticosteroids) or fungistatic antimicrobial remedies. Endoscopic sinus surgery is required for most cases and is an important component of AFRS management [24, 38, 39].

The accepted preoperative medical regimen includes the initiation of systemic corticosteroid therapy (0.5-1.0 mg/kg/day of prednisone) approximately a week prior to surgery to reduce intranasal inflammation and NP volume. Corticosteroids are the most effective agents in the prevention of relapses, and in selected cases are used as a first-line treatment. In addition, antibiotics are administered preoperatively as a result of common post-obstructive concomitant bacterial RS [33, 37].

The post-operative care begins immediately after surgery by saline nasal irrigation. Systemic corticosteroids, initiated before surgery, are continued during the postoperative period. Corticosteroids, administered systemically or in the form of nasal sprays, are the most effective agents in preventing recurrences and selecting cases for first-line treatment. Prednisolone, administered orally, beginning with 0.4-0.6 mg/kg/day post-operatively is recommended with a gradual reduction by 0.1 mg/kg/day every 4 days to 0.2 mg/kg/day. After maintaining the mucosa normal for 4 months, the dose is reduced to 0.1 mg/kg/day for another two months. Intranasal local corticosteroids (budesonide) are accepted as standard treatment in long-term postoperative medical management [24, 34, 35, 38].

în prevenirea recurențelor și selectarea cazurilor pentru tratamentul de primă linie. Se recomandă prednisolon, administrat pe cale orală, începând cu 0,4-0,6 mg/kg/zi postoperator, cu reducerea treptată, cu 0,1 mg/kg/zi la fiecare 4 zile, până la 0,2 mg/kg/zi. După menținerea normală a mucoasei timp de 4 luni, doza este redusă la 0,1 mg/kg/zi pentru încă două luni. Corticosteroidii locali intranasal (budesonida) sunt acceptați ca tratament standard în managementul medical postoperator pe termen lung [24, 34, 35, 38].

Tratamentul non-steroidian este atractiv și rațional, dar cu dovezi minime de eficiență și include utilizarea antagoniștilor receptorilor sau inhibitorilor sintezei de leucotriene (montelukast), anticorpilor monoclonali selectivi anti-IgE (omalizumab), imunoterapiei cu antigene fungice specifice, preparatelor antifungice sistemice (itraconazol – câte 200 mg de două ori pe zi peroral, o perioadă cuprinsă între 3 săptămâni și 6 luni postoperator, ketoconazol, fluconazol) și gelurilor cu antibiotice impregnate cu steroizi [24, 38, 39, 40].

Imunoterapia cu antigene fungice specifice poate fi considerată ca o opțiune suplimentară de tratament pentru abordarea afecțiunii alergice concomitente la pacienții cu RSFA [40]. Imunoterapia reduce formarea crustelor, dezvoltarea PN, necesitatea utilizării corticosteroidilor sistemici și rata de intervenții chirurgicale repetate [35].

O intervenție chirurgicală, atât în monoterapie, cât și în combinație cu alte tratamente medicale, conduce la ameliorarea rezultatelor, însă rata de recurență a PN și mucusului eozinofilic este extrem de ridicat. Tratamentul medical conservator, fără intervenție chirurgicală, nu este eficient pe termen lung [24, 33, 34].

O înțelegere mai bună a RSFA a condus la unele schimbări în conceptul de management al acestei afecțiuni. Tratamentul chirurgical și-a plasat accentele de la intervențiile radicale la procedee mai conservatoare cu prezervare tisulară, bazat aproape complet pe tehnicile endoscopice. Terapia medicală s-a deplasat de la tratamentul antifungic sistemic la diferite forme de tratament local și imunomodulator. Actualmente, standardul de aur este considerată chirurgia endoscopică combinată cu tratament anti-inflamator [37, 39, 40].

Complicații. Pe lângă potențialele complicații ale intervențiilor chirurgicale rinosinuzale (riscul accidentării orbitei și/sau penetrării intracraniene), este un risc suplimentar de afectare a structurilor expuse (dura mater și orbita), deoarece, adesea, afecțiunea se limitează cu aceste structuri, fără să le invadeze [42]. Extinderea RSFA dincolo de limitele sinusurilor paranazale apare în orbită, fosele craniene anterioară, medie și posterioară [37, 44].

Implicarea orbitei fără pierderea vederii a fost constatată în 14,6% dintre pacienți și rezultă, mai frecvent, în proptosis (6,1%) și telecantus (7,3%). Pierderea vederii (3,7%) este reversibilă cu tratamentul chirurgical imediat al afecțiunii de bază [37].

Evoluție și prognostic. RSFA este o inflamație fungică non-invazivă, rezistentă, imunologic mediată, cu o înclinație marcată pentru recurență. Intervenția chirurgicală pentru RSFA fără tratament medical postoperator este asociată cu rate de recurență de până la 100%. Ratele globale de recurență preco-

Non-steroidal treatment is attractive and rational, but with minimal evidence of efficacy, and includes the use of leukotriene receptor antagonists or leukotriene synthesis inhibitors (montelukast), selective anti-IgE monoclonal antibodies (omalizumab), immunotherapy with specific fungal antigens systemic antifungal preparations (itraconazole – 200 mg twice daily orally, between 3 weeks and 6 months postoperatively, ketoconazole, fluconazole) and steroid-impregnated antibiotic gels [24, 38, 39, 40].

Immunotherapy with specific fungal antigens may be considered as an additional treatment option for treating concomitant allergic disease in patients with AFRS [40]. Immunotherapy reduces crust formation, NP development, the need for systemic corticosteroids and the rate of repeated surgery [35].

Surgery, both alone and in combination with other medical treatments, leads to improved outcomes, but the recurrence rate of NP and eosinophilic mucus is extremely high. Conservative medical treatment, without surgery, is not effective in the long term [24, 33, 34].

A better understanding of AFRS has led to some changes in the management concept of this condition. The surgical treatment has shifted from radical interventions to more conservative procedures with tissue preservation, based almost entirely on endoscopic techniques. Medical therapy has shifted from systemic antifungal treatment to various forms of local and immunomodulatory treatment. Currently, endoscopic surgery combined with anti-inflammatory treatment is considered the gold standard [37, 39, 40].

Complications. In addition to the potential complications of rhinosinus surgery (risk of orbital and/or intracranial penetration), there is an additional risk of damage to exposed structures (dura mater and orbit), as the disease is often limited to these structures, without invading them [42]. The extension of AFRS beyond the limits of the paranasal sinuses occurs in orbit, the anterior, middle and posterior cranial fossae [37, 44].

Orbital involvement without loss of vision has been found in 14.6% of patients and results, more frequently, in proptosis (6.1%) and telecanthus (7.3%). Vision loss (3.7%) is reversible with immediate surgical treatment of the underlying condition [37].

Evolution and prognosis. AFRS is a non-invasive, resistant and immunologically mediated fungal inflammation, with a marked tendency to recur. Surgery for AFRS without postoperative medical treatment is associated with recurrence rates of up to 100%. Global rates of early (months) or late (years) recurrence vary from 10% to 100% with varying degrees of severity [35, 37, 40].

FRSs determined by eosinophils represent a heterogeneous group of entities, of which AFRS, eosinophilic mucin RS and eosinophilic FRS are distinct sub-categories. These conditions are related and poorly differentiated syndromes, and all refer to CRS (lasting >12 weeks), accompanied by opacification of sinuses with allergic mucin or a dense and thickened mucus, ranging from light brown to brown or black [13].

The reason for this subclassification is accounted for the

ce (luni) sau tardivă (ani) variază de la 10% până la 100% cu diferite grade de severitate [35, 37, 40].

RSF determinate de eozinofile reprezintă un grup eterogen de entități, dintre care RSFA, RS mucin eozinofilică și RSF eozinofilică sunt subcategoriile distincte. Aceste afecțiuni sunt sindroame înrudite, slab diferențiate și toate se referă la RSC (cu o durată >12 săptămâni), însoțită de opacifierea sinusurilor cu mucină alergică sau o îngroșare densă de mucus, de culoare care variază de la cafeniu-deschis până la maro sau negru [13].

Motivul acestei subclasificări este determinat de faptul că inflamația eozinofilică este o caracteristică importantă în patogeniza RSC, chiar dacă factori cauzali multipli – alergici și non-alergici, contribuie la aceasta. O altă observație importantă este asocierea puternică clinică și patologică a eozinofiliei cu astmul. În schimb, procesele patologice, considerate cele mai probabile în RSC fără inflamație eozinofilică, sunt modificările care afectează imunitatea (înnăscută sau dobândită) locală sau sistemică, CMC sau ventilația sinusurilor [25].

RS mucin eozinofilică a fost descrisă de Ferguson în anul 2000 ca o afecțiune sistemică cu dereglarea controlului imunologic, asociată cu eozinofilia căilor respiratorii superioare și inferioare și lipsa fungilor în mucina eozinofilică [6, 7, 45]. Spre deosebire de RSFA, în care aproximativ 40% dintre pacienți prezintă astm, în RS mucin eozinofilică peste 90% dintre pacienți prezintă astm. RS mucin eozinofilică apare bilateral, pe când RSFA poate fi unilaterală. Nu există nicio dovadă de infecție cu *Aspergillus* la acești pacienți, dar mucusul eozinofilic este similar cu cel observat în RSFA. RS mucin eozinofilică este similară cu RSFA, dar se dezvoltă în conformitate cu alte mecanisme, plus cauzată de o dereglare sistemică a controlului imunologic. Ferguson a constatat diferențe clinice și imunologice semnificative între RSFA și RS mucin eozinofilică [46]. Au fost propuse 4 mecanisme pentru patogenia RS mucin eozinofilice: RSFA, RSF eozinofilică non-alergică, superantigen care induce RS eozinofilică și RS eozinofilică exacerbată de aspirină [3, 6, 7, 45].

Prin urmare, RS mucin eozinofilică este o afecțiune uniform bilaterală, care apare, mai frecvent, la persoane mai în vârstă, combinată cu o frecvență semnificativ mai mare a astmului, o incidență crescută a sensibilității la aspirină și frecvent o deficiență de IgG₁. Nivelurile totale de IgE sunt crescute la pacienții cu ambele entități, dar sunt semnificativ mai mari în RSFA. Deficiența IgG₁ este frecventă în RS mucin eozinofilică și este rareori raportată în RSFA. Hipersensibilitatea de tip I (niveluri mai mari de IgE), cristalele Charcot-Leyden, eroziunea osoasă și opacitatea eterogenă cu expansiunea sinusurilor pe scano-gramele TC sunt semnificativ asociate cu RSFA, iar astmul este semnificativ asociat cu RS mucin eozinofilică [6, 7, 45].

RSF eozinofilică. Contrar opiniei predominante, că fungii sunt responsabili pentru RSC în doar un grup selectat dintre pacienții cu fiziopatologie distinctă, Ponikau și colaboratorii au demonstrat în 1999 prezența fungilor în mucusul nazal la 96% și au constatat hipersensibilitate de tip I la <25% dintre pacienții cu RSC. Savanții au depistat în mucusul fungi împreună cu eozinofile și produse de degradare a eozinofilelor. Deseori eozinofilele detectate în mucus erau în clustere cu câteva cristale Charcot-Leyden, dar mai ales sub formă de resturi celu-

fact that eosinophilic inflammation is an important feature in the pathogenesis of CRS, even though multiple causal factors, namely – allergic and non-allergic ones, contribute to it. A strong clinical and pathological association of eosinophilia with asthma is another important observation. In contrast, the pathological processes, considered most likely in CRS without eosinophilic inflammation, are the changes that affect the local or systemic (innate or acquired) immunity, mucociliary clearance, or sinus ventilation [25].

Eosinophilic mucin RS was described by Ferguson in 2000 as a systemic disorder with immunological control disorder, associated with upper and lower airway eosinophilia and lack of fungi in eosinophilic mucin [6, 7, 45]. Unlike AFRS, in which about 40% of patients have asthma, in eosinophilic mucin RS more than 90% of patients have asthma. Eosinophilic mucin RS develops bilaterally, whereas AFRS may be unilateral. There is no evidence of *Aspergillus* infection in these patients, but eosinophilic mucus is similar to that seen in AFRS. Eosinophilic mucin RS is similar to AFRS, but develops according to other mechanisms. AFRS represents an allergic response to fungi in predisposed persons, and eosinophilic mucin RS is caused by a systemic disorder of immunological control. Ferguson found significant clinical and immunological differences between AFRS and eosinophilic mucin RS [46]. Four mechanisms have been proposed for the pathogenesis of eosinophilic mucin RS: AFRS, non-allergic eosinophilic FRS, superantigen inducing eosinophilic RS and eosinophilic RS exacerbated by aspirin [3, 6, 7, 45].

Therefore, eosinophilic mucin RS is a uniform bilateral disorder, which occurs more frequently in older people, combined with a significantly higher frequency of asthma, an increased incidence of aspirin sensitivity, and frequently an IgG₁ deficiency. Total IgE levels are increased in patients with both entities, but are significantly higher in AFRS. IgG₁ deficiency is common in eosinophilic mucin RS and is rarely reported in AFRS. Type I hypersensitivity (higher IgE levels), Charcot-Leyden crystals, bone erosion and heterogeneous opacity with sinus expansion on CT scans are significantly associated with AFRS, and asthma is significantly associated with eosinophilic mucin RS [6, 7, 45].

Eosinophilic FRS. Contrary to the prevailing view that fungi are responsible for CRS in only a selected group of patients with distinct pathophysiology, Ponikau *et al.* demonstrated in 1999 the presence of fungi in the nasal mucus in 96% and found type I hypersensitivity in <25% of patients with CRS. Scientists have found in the mucus fungi together with eosinophils and eosinophil degradation products. Often, eosinophils detected in mucus were in clusters with several Charcot-Leyden crystals, but mostly in the form of cellular and crystal residues. Typical radiological features for AFRS may be present, but they are not mandatory, nasal polyposis is not mandatory either [3]. The scientists renamed “allergic mucin” into “eosinophilic mucin” and coined the term “eosinophilic FRS” [6, 7, 36].

Ponikau *et al.* (1999), further developed the hypothesis, demonstrating that fungi cause eosinophilic inflammation with a high level of major basic protein in mucus, in the ab-

lare și cristale. Caracteristicile radiologice tipice pentru RSFA pot fi prezente, dar nu sunt obligatorii, polipoza nazală, de asemenea, nu este obligatorie [3]. Savanții au redenumit „mucina alergică” în „mucină eozinofilică” și au inventat termenul „RSF eozinofilică” [6, 7, 36].

Ponikau și colaboratorii (1999), au dezvoltat, ulterior ipoteza, demonstrând că fungii provoacă inflamația eozinofilică cu un nivel ridicat de proteină bazică majoră în mucus, în absența reacției de hipersensibilitate de tip I la pacienții cu RSC. Proteina bazică majoră lezează epiteliul nazal din partea lumenului și permite infecțiilor bacteriene secundare afectarea epiteliului. Conceptul de eozinofilie non-atopică la fungii este susținut și de studiile, care au demonstrat că celulele mononucleare din sângele periferic al pacienților cu RSC arată răspunsuri exagerate umoral și celular după expunerea la specii frecvente de fungii transportate pe calea aerului, în particular la speciile *Alternaria*. Astfel de reacții lipsesc la subiecții sănătoși din lotul martor. Răspunsul inflamator și imunitar aberant la fungii omniprezenți poate explica inflamația eozinofilică cronică la pacienții cu RSC [6, 7, 36].

Spre deosebire de RSFA, care este o afecțiune IgE dependentă, RSF eozinofilică este o maladie non-IgE dependentă [3].

Așadar, în RSFA există mucină alergică (eozinofilică) cu multe eozinofile și prezența fungilor non-invasivi cu nivele crescute de IgE fungic specifică. Pacienții cu RSF eozinofilică și RS mucin eozinofilică nu prezintă IgE specifică și diferă prin prezența (RSF eozinofilică) sau absența (RS mucin eozinofilică) fungilor vizualizați microscopic în mucina eozinofilică.

Afecțiunile cu mucină eozinofilică pot fi divizate, în linii mari, în 2 categorii – non-fungice și fungice. Grupul non-fungic include RS mucin eozinofilică, iar grupul fungic include RSFA și RSF eozinofilică cu prezența hifelor fungice [3, 6].

RSFA, RS mucin eozinofilică și RSF eozinofilică ar putea fi diferite manifestări ale aceluiași proces patologic, cu o suprapunere considerabilă a caracteristicilor clinice, parametrilor imagistici și imunologici și posibilitatea tranziției de la o formă la alta la același pacient [3, 6, 7, 45].

Rinosinuzitele fungice invazive sunt un grup de afecțiuni cu trei subtipuri (RSFI acută, RSFI cronică și RSFI granulomatoasă), care necesită diagnostic de urgență și tratament precoce din cauza prognosticului vital și funcțional rezervat. Această afecțiune apare la pacienții imunocompromiși, pacienți cu neutropenie, terapie imunosupresoare, afecțiuni hematologice maligne, transplant de organe și de măduvă osoasă, infecție avansată cu HIV, diabet zaharat, malnutriție de proteine și corticodependenți. Mult mai rar (dar cazuri sunt raportate), RSFI poate apărea la persoanele imunocompetente. Astfel, majoritatea pacienților cu RSFI au deja o dezvoltare fizică slabă, din cauza bolilor anterioare sau asociată tratamentului, iar prognosticul este rezervat și mortalitatea ridicată. În plus, acești factori prezintă dificultăți în diagnosticul și tratamentul RSFI, care poate progresa rapid cu dereglări semnificative. Prin urmare, diagnosticul RSFI trebuie stabilit cât mai rapid posibil pentru inițierea tratamentului agresiv chirurgical și sistemic antifungic [1, 13, 47, 48].

Speciile *Aspergillus* și *Mucormycosis* sunt cele mai frecvente organisme în RSFI. Majoritatea (aproximativ 80%) infecțiilor

de tip I de hipersensibilitate în CRS pacienți. Major proteină de bază dăunează epitelului nazal și permite infecțiilor bacteriene secundare. Conceptul de eozinofilie non-atopică la fungii este susținut și de studiile, care au demonstrat că celulele mononucleare din sângele periferic al pacienților cu CRS arată răspunsuri exagerate umoral și celular după expunerea la specii frecvente de fungii transportate pe calea aerului, în particular la speciile *Alternaria*. Astfel de reacții lipsesc la subiecții sănătoși din lotul martor. Răspunsul inflamator și imunitar aberant la fungii omniprezenți poate explica inflamația eozinofilică cronică la pacienții cu CRS [6, 7, 36].

Unlke AFRS, care este o afecțiune IgE dependentă, eozinofilic FRS este o afecțiune non-IgE dependentă [3]. Astfel, în AFRS există o mucină alergică (eozinofilică) cu multe eozinofile și prezența fungilor non-invasivi cu nivele crescute de IgE fungic specifică. Pacienții cu eozinofilic FRS și eozinofilic mucin RS nu prezintă IgE specifică și diferă prin prezența (eozinofilic FRS) sau absența (eozinofilic mucin RS) de fungii vizualizați microscopic în eozinofilic mucin.

Eozinofilic mucin disorders can be broadly divided into 2 categories – non-fungal and fungal ones. The non-fungal group includes eozinofilic mucin RS, and the fungal group includes AFRS and eozinofilic FRS with the presence of fungal hyphae [3, 6].

AFRS, eozinofilic mucin RS and eozinofilic FRS could be different manifestations of the same pathological process, with a considerable overlap of clinical features, imaging and immunological parameters and the possibility of transition from one form to another in the same patient [3, 6, 7, 45].

Invasive fungal rhinosinusitis is a group of disorders with three subtypes (acute IFRS, chronic IFRS and granulomatous IFRS), which requires urgent diagnosis and early treatment due to the reserved vital and functional prognosis. This condition occurs in immunocompromised patients, patients with neutropenia, immunosuppressive therapy, hematologic disease, malignancies, organ and bone marrow transplantation, advanced HIV infection, diabetes mellitus, protein malnutrition and corticoid-dependent patients. Much less often (but cases are reported), IFRS can occur in immunocompetent persons. Thus, most patients with IFRS already have poor physical development, due to previous illnesses or treatment-related diseases, and the prognosis is reserved and mortality is high. In addition, these factors present difficulties in the diagnosis and treatment of IFRS, which can progress rapidly with significant disorders. Therefore, the diagnosis of IFRS should be established as soon as possible for the initiation of aggressive surgical and systemic antifungal treatment [1, 13, 47, 48].

The species *Aspergillus* and *Mucormycosis* are the most common organisms in IFRS. Most (about 80%) invasive fungal infections are caused by *Aspergillus fumigatus*. *Aspergillus flavus* is the second most common pathogen species (approximately 15-20%), *Aspergillus niger* and *Aspergillus terreus* occur to a lesser extent [1, 48].

The diagnosis of IFRS entails the following diagnostic criteria: (1) RS confirmed by imaging examination; (2) histopatho-

fungice invazive sunt cauzate de *Aspergillus fumigatus*. A doua cea mai frecventă specie patogenă (aproximativ 15-20%) este *Aspergillus flavus* și într-o măsură mai mică, *Aspergillus niger* și *Aspergillus terreus* [1, 48].

Pentru diagnosticul RSFI sunt propuse următoarele criterii de diagnostic: (1) RS confirmată la examenul imagistic; (2) dovada histopatologică de invazie fungică a mucoasei, submucoasei, vaselor sangvine sau oaselor sinusurilor paranazale și (3) țesut necrotic cu infiltrare minimă de celule inflamatorii [1, 4, 47, 48].

Este dificil de formulat suspiciunea clinică de RSFI, bazată numai pe tabloul clinic, deși etiologia fungică trebuie luată în considerare în cazurile de rinosinuzite cronice purulente rebele la două sau mai multe cure prelungite de antibioterapie [1, 47].

Examenul clinic otorinolaringologic poate furniza informații importante de diagnostic la pacienții cu factori de risc pentru RSFI. Cel mai frecvent semn este mucoasa nazală ischemică, cu zone pale și edematiată, care sângerează foarte puțin și este dureroasă la efectuarea diverselor manevre invazive. Escarele negre apar, de obicei, în ultimele faze ale bolii din cauza trombozei vasculare și necrozei tisulare și sunt considerate aproape patognomonice pentru RSFI. În cazul implicării orbitei, depistăm limitări ale mișcărilor globelor oculare, ptoză sau scăderea vederii. Potențialul de invazivitate al maladiei poate determina afecțiunea pielii, palatului dur și moale sau extensia intracraniană, care trebuie să excludă diagnosticul de infecție bacteriană [1].

Ajutor semnificativ în diagnostic oferă tehnicile imagistice, în special tomografia computerizată (TC). Cu toate că multe aspecte ale TC sunt sugestive pentru RSFI, niciuna dintre ele nu a fost stabilită ca patognomonică. Unele studii au raportat că infiltrarea tisulară adipoasă poate fi periantral și „poate reprezenta cea mai precoce dovadă imagistică a afecțiunii fungice invazive”. Alți autori au constatat că îngroșarea mucoasei sinuzale cu inflamația nazală unilaterală la pacienții cu risc pot reprezenta semne predictive timpurii de RSFI [1].

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) trebuie efectuată la pacienții cu suspiecții la extensia intracraniană a RSFI, această metodă fiind mai sensibilă la identificarea leziunilor intracraniene sau orbitale [1].

Examenul histopatologic este esențial și este cel care poate diagnostica cu certitudine afecțiunea, constatând necroza, inflamația și filamentele miceliene [1].

Tratamentul RSFI acute sau cronice constă în inversarea imunosupresiei, tratamentul antifungic sistemic adecvat și debridarea chirurgicală agresivă și promptă a țesuturilor afectate [48].

Rinosinuzita fungică invazivă acută este, în general, o afecțiune rară, dar cea mai periculoasă formă de RSF și cea mai frecventă formă de RSFI, cu o evoluție de până la 4 săptămâni, care progresează rapid, pune în pericol viața și necesită atenție medicală imediată. Pacienții cu această maladie au avut, anterior, rate de supraviețuire de 20-75%, care se corelează cu controlul afecțiunii de bază. Studiile recente au evidențiat, concomitent cu îmbunătățirea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei (supravegherea activă a populației cu risc, inver-

logical evidence of fungal invasion of the mucosa, submucosa, blood vessels or bones of the paranasal sinuses; and (3) necrotic tissue with minimal infiltration of inflammatory cells [1, 4, 47, 48].

The clinical suspicion of IFRS, based only on the clinical picture, is difficult to formulate, although the fungal etiology should be considered in cases of chronic purulent rhinosinusitis in two or more prolonged antibiotic treatments [1, 47].

The otorhinolaryngologic clinical examination can provide important diagnostic information in patients with risk factors for IFRS. The most common sign is ischemic nasal mucosa with pale and edematous areas, which bleeds very little and is painful when performing various invasive maneuvers. Black eschars usually occur in the last stages of the disease due to vascular thrombosis and tissue necrosis and are considered almost pathognomonic for IFRS. In the case of orbital involvement, limitation of the movements of the eyeballs is detected, as well as ptosis or loss of vision. The invasive potential of the disease can lead to the involvement of skin, hard and soft palate or intracranial extension, which must exclude the diagnosis of bacterial infection [1].

Imaging techniques offer significant diagnostic help, especially computerized tomography (CT). Although many aspects of CT are suggestive of IFRS, none of them has been established as pathognomonic. Some studies have reported that adipose tissue infiltration may be periantral and “may represent the earliest imagistic evidence of invasive fungal disease”. Other authors have found that thickening of the sinus mucosa with unilateral nasal inflammation in patients at risk may be early predictors of IFRS [1].

Magnetic resonance imaging (MRI) should be performed in patients with suspected intracranial extension of IFRS, this method being more sensitive to identifying intracranial or orbital lesions [1].

The histopathological examination is essential and it is the one that can diagnose the disease with certainty, finding necrosis, inflammation and mycelial filaments [1].

Treatment of acute or chronic IFRS consists of the reversal of immunosuppression, adequate systemic antifungal treatment and prompt aggressive surgical debridement of the affected tissues [48].

Acute invasive fungal rhinosinusitis is, in general, a rare condition, but the most dangerous form of FRS and the most common form of IFRS, with up to 4 weeks of rapid progression, endangers life and requires immediate medical care. Patients with AIFR previously had survival rates of 20-75%, correlating with the management of the underlying condition. Recent studies have highlighted that along with the improvement of diagnosis, treatment and prophylaxis (active surveillance of the at-risk population, reversal of neutropenia and other causes of immunosuppression, reversal of diabetic ketoacidosis, prompt aggressive surgical debridement and systemic antifungal chemotherapy), survival rates improved and mortality reduced from 50-80% to about 18% [12, 48, 49].

Etiology and pathogenesis. The disease occurs quite rarely – in up to 4% of patients with bone marrow transplantation – especially affecting severely immunocompromised patients.

sarea neutropeniei și altor cauze de imunosupresie, inversarea cetoacidozei diabetice, debridarea chirurgicală agresivă promptă și chimioterapia sistemică antifungică), ameliorarea ratelor de supraviețuire cu reducerea mortalității de la 50-80% la circa 18% [12, 48, 49].

Etiologie și patogenie. Afecțiunea apare destul de rar – până la 4% dintre pacienții cu transplant de măduvă osoasă – afectând, în special, pacienții sever imunocompromiși. Persoanele diagnosticate cu leucemie, sindromul imunodeficienței dobândite, anemie aplastică, diabet zaharat necontrolat sau hemocromatoză sunt cele mai vulnerabile. Pacienții cu transplanturi de organe sau de măduvă osoasă, cu chimioterapie anticancer și utilizarea corticosteroizilor pe termen lung, de asemenea, sunt vulnerabili [42, 50, 51].

Infecția este, adesea, atribuită invaziei fungice, care a colonizat anterior sinusurile, sau sporilor de fungi inhalați. *Aspergillus* sau fungii din clasa *Zygomycetes* sunt cei mai frecvenți agenți cauzatori, afecțiunea pe care o declanșează având o evoluție bruscă și extrem de agresivă. Fungii se dezvoltă și progresează rapid prin invadarea vaselor sangvine arteriale. Necroza tisulară, secundară obstrucției fluxului sangvin, conduce la infarct tisular de culoare pală, gri sau neagră. Prin țesutul osos al sinusurilor fungii se extind și invadează zonele adiacente (palatul dur, orbita, sinusul cavernos, nervii cranieni, baza craniului, artera carotidă și creierul). Afecțiunea se poate răspândi rapid (ore sau zile) și poate pune viața în pericol în cazul în care este nedagnosticată oportun sau netratată [12, 47, 50, 51].

Tabloul clinic. Primele simptome pot imita RSC bacteriană și includ febra, congestia nazală, dureri faciale, epistaxis, cefalee. Ulterior, pacienții pot prezenta o fază „latentă”, în care durerea poate dispărea tranzitoriu cu trecere rapidă la debutul semnelor și simptomelor severe. Simptomele tardive includ senzație de amorțeală facială sau amorțeală a palatului, ptoză, tulburări de vedere, edem facial, dureri dentare, simptome neurologice centrale și chiar deces. Afecțiunea, mai ales în cazul extensiei intracraniene, poate fi fatală rapid cu rate de mortalitate pe termen scurt de 30-83% dintre pacienți, iar în cazul afecțiunii netratate – o rată de mortalitate de 97-100% [12, 49, 50].

Cel mai frecvent factor care predispune la RSFI acută este neutropenia, în special, mai mică de 1000 neutrofile per μL de sânge, ceea ce reduce semnificativ răspunsul inflamator și capacitatea organismului de a se lupta cu infecția [50, 52].

RSFI acută este cel mai bine vizualizată la endoscopia nazală și afectează, de obicei, septul nazal, cornetele și sinusurile paranasale. Sunt prezente ulcere necrotice de sept nazal (escare), pe măsură ce vasele sangvine sunt afectate, se necrotizează și țesutul acestora [12, 42, 50].

Imagistica prin TC trebuie rapid utilizată în diagnosticul RSFI acute. Aspectele sugestive pentru această afecțiune includ edem în cavitatea nazală, îngroșare mucoperiosteală a sinusurilor, eroziune osoasă, invazie orbitală, edem a țesuturilor moi faciale și infiltrarea țesuturilor moi periantrale sau retroantrale. Deși aceste constatări nu sunt patognomonice pentru RSFI acută, cea mai frecventă constatare pe scanograamele TC este îngroșarea unilaterală severă a mucoasei cavității nazale și țesuturilor moi, inclusiv cornetelor, septului și părții

People diagnosed with leukemia, acquired immunodeficiency syndrome, aplastic anemia, uncontrolled diabetes mellitus or hemochromatosis are the most vulnerable. Patients with organ or bone marrow transplants, anticancer chemotherapy and long-term corticosteroid use are also vulnerable [42, 50, 51].

The infection is often attributed to fungal invasion, which previously colonized sinuses, or inhaled fungal spores. The *Aspergillus* or *Zygomycetes* fungi are the most common causative agents, triggering the condition which has a sudden and extremely aggressive evolution. Fungi develop and progress rapidly by invading arterial blood vessels. Tissue necrosis, secondary to blood flow obstruction, leads to tissue infarction which is pale, gray or black. Fungi spread and invade the adjacent areas (hard palate, orbit, cavernous sinus, cranial nerves, skull base, carotid artery and brain) through the bone tissue of sinuses. The disease can spread quickly (hours or days) and can endanger the life if it is not timely diagnosed or treated [12, 47, 50, 51].

Clinical picture. The first symptoms can mimic bacterial CRS and include fever, nasal congestion, facial pain, epistaxis, and headache. Thereafter, patients may experience a “latent” phase, in which pain may transiently disappear with the rapid onset of severe signs and symptoms. Late symptoms include sensation of facial numbness or numbness of the palate, ptosis, vision disorders, facial edema, toothache, central neurological symptoms and even death. The disease, especially in the case of intracranial extension, can be fatal with short-term mortality rates of 30-83% of patients, and in the case of untreated disease – a mortality rate of 97-100% [12, 49, 50].

The most common predisposing factor to acute IFRS is neutropenia, especially less than 1000 neutrophils per μL of blood, which significantly reduces the inflammatory response and the body's ability to fight infection [50, 52].

Acute IFRS is best visualized by nasal endoscopy and usually affects the nasal septum, conchae and paranasal sinuses. There are necrotic ulcers of the nasal septum (eschars), as the blood vessels are affected their tissue becomes necrotized [12, 42, 50].

The CT imaging should be rapidly used in acute IFRS diagnosis. The main features suggestive for this condition include nasal edema, mucoperiosteal thickening of sinuses, bone erosion, orbital invasion, edema of the facial soft tissue, and infiltration of the periantral or retroantral soft tissues. Although these findings are not pathognomonic for acute IFRS, severe unilateral thickening of the nasal mucosa and soft tissue, including the conchae, septum, and lower nasal part are the most common findings on CT scans. Bone damage can be easily seen on CT images with intracranial and intraorbital spread of inflammation, a highly suggestive picture for acute IFRS, but often found late. There is a predilection for unilateral involvement of the ethmoid and sphenoid sinuses [4, 12, 50].

MRI is another useful imaging technique for the detection of acute IFRS. The method is more sensitive, compared to CT, in the early screening and diagnosis of acute IFRS, it is superior in the evaluation of the intracranial and intra-orbital spread of the disease [4, 12, 50].

However, the “gold standard” of acute IFRS diagnosis is his-

inferioare nazale. Distrucțiile osoase pot fi ușor observate pe imaginile TC cu extindere intracraniană și intraorbitală a inflamației, tablou extrem de sugestiv pentru RSFI acută, dar, de multe ori, constatat tardiv. Există o predilecție pentru implicarea unilaterală a sinusurilor etmoid și sfenoidal [4, 12, 50].

IRM este o altă modalitate de imagistică utilă în detectarea RSFI acute. Metoda este mai sensibilă, comparativ cu TC, în screening-ul precoce și diagnosticul RSFI acute, este superioară în evaluarea extensiei intracraniene și intraorbitale a afecțiunii [4, 12, 50].

Cu toate acestea, „standardul de aur” pentru diagnosticul RSFI acute este examinarea histopatologică, care, însă, este consumatoare de timp și poate reține constatarea diagnosticului și administrarea tratamentului. Examenul histopatologic evidențiază hife fungice în mucoasa sinuzală, submucoasă, vasele sangvine sau oase și invadarea țesuturilor moi [4].

Diagnostic. Criteriile de diagnostic propuse pentru RSFI acută includ: (1) îngroșarea mucoasei sau nivele de fluid-aer care corespunde sinuzitei pe scanogramele imagistice și (2) dovada histopatologică a hifelor fungice în mucoasă, submucoasă, vasele sangvine sau oasele sinuzale [50].

Examenul fizic și endoscopia nazală sunt esențiale pentru determinarea semnelor de edem semnificativ, paloare, ischemie sau necroza mucoasei nazale și sinusurilor paranasale. Imagistica cu examenul fizic și endoscopia cu biopsie sunt cruciale în diagnosticul afecțiunii [2, 4].

Având în vedere rata de mortalitate ridicată și simptomele precoce nespecifice, RSFI acută trebuie suspectată la orice pacient care prezintă simptome de RSC și antecedente de disfuncții ale sistemului imunitar sau diabet zaharat slab controlat [49].

Tratamentul RSFI acute constă în (1) debridarea chirurgicală agresivă promptă a țesuturilor afectate, care reprezintă „standardul de aur”; (2) inversarea imunosupresiei și (3) tratamentul antifungic sistemic adecvat (amfotericina B – doze intravenoase de 0,25-1,0 mg/kg/zi până la o doză totală de 2-4 g timp de 6-8 săptămâni) [4, 46, 50]. După excluderea speciilor de *Mucormycoses*, se administrează intravenos voriconazol (6 mg/kg în 2 doze și apoi 4 mg/kg la fiecare 12 ore) – remediu eficient pentru tratamentul speciilor de *Aspergillus* și *Dematiaceous* [13].

În cazul când RSFI acută este refractară sau pacientul prezintă intoleranță la amfotericina B, tratamentul alternativ este cu isavuconazole (Cresemba) – un antifungic nou aprobat, sigur și eficient din punct de vedere clinic. Preparatul oferă distincte avantaje față de amfotericina B și posaconazole, deoarece nu este asociat cu nefrotoxicitate, posedă absorbție și biodisponibilitate excelente și este bine tolerat [49].

Preparatele antifungice pot fi administrate pe cale orală și intravenos, în baza severității infecției, agentului provocator, tratamentului imunosupresiv în curs de desfășurare sau tulburarea de bază [50].

Având în vedere rapiditatea cu care evoluează RSFI acută, tratamentul trebuie să fie la fel de prompt. Acesta constă într-o combinație de terapii chirurgicale și medicație antifungică agresivă, pentru restabilirea imunității pacientului. De multe ori sunt necesare intervenții chirurgicale repetate, tocmai pentru a se putea curăța complet zona și a stopa evoluția bolii.

topathological examination, which, however, is time-consuming and may delay the diagnosis and treatment. Histopathological examination reveals fungal hyphae in sinus mucosa, submucosa, blood vessels or bones and soft tissue invasion [4].

Diagnosis. The diagnostic criteria proposed for acute IFRS include: (1) thickening of the mucosa or air-fluid levels corresponding to sinusitis on imaging scans and (2) histopathological evidence of fungal hyphae in mucosa, submucosa, blood vessels or sinus bones [50].

Physical examination and nasal endoscopy are essential for the determination of signs of a considerable edema, pallor, ischemia or necrosis of the nasal mucosa and paranasal sinuses. Imaging along with physical examination and biopsy endoscopy are crucial for diagnosing the condition [2, 4].

Given the high mortality rate and non-specific early symptoms, acute IFRS should be suspected in any patient who has symptoms of CRS and a history of immune system dysfunction or poorly controlled diabetes mellitus [49].

Acute IFRS treatment consists of (1) prompt aggressive surgical debridement of the affected tissues, representing the “gold standard”; (2) reversal of immunosuppression, and (3) adequate systemic antifungal treatment (amphotericin B – intravenously, 0.25-1.0 mg/kg/day up to a total dose of 2-4 g for 6-8 weeks) [4, 46, 50]. After exclusion of *Mucormycoses* species, voriconazole – an effective remedy for the treatment of *Aspergillus* and *Dematiaceous* species, (6 mg/kg in 2 doses and then 4 mg/kg every 12 hours) is administered intravenously [13].

If acute IFRS is refractory or the patient has intolerance to amphotericin B, isavuconazole (Cresemba) is the alternative treatment – a newly approved, clinically safe and effective antifungal agent. The drug has distinct advantages over amphotericin B and posaconazole, as it is not associated with nephrotoxicity, has excellent absorption and bioavailability, and is well tolerated [49].

Antifungal preparations may be administered orally and intravenously, depending on the severity of infection, the causative agent, the ongoing immunosuppressive treatment or the underlying disorder [50].

Given the speed of acute IFRS evolution, treatment should be prompt. It consists of a combination of surgical therapies and aggressive antifungal medication, to restore patient's immunity. Repeated surgery is often required, just to be able to completely clean the area and stop the disease development. The combination of surgical and antifungal treatment has a recovery rate of 30-80% and a mortality rate of 10-40%. The lowest rate of healing is associated with the intracranial extension of the lesion [13, 42, 46, 50].

Increasing the absolute number of neutrophils in patients with quantitative neutropenia is an important step in the treatment of acute IFRS [50].

The *prognosis* is extremely poor if the host immune response does not improve. Patients on immunosuppressive therapy should probably discontinue the treatment [50].

Chronic invasive fungal rhinosinusitis, unlike acute IFRS, is much rarer, evolving over 12 weeks and presenting a much slower destructive process. The insidious progression occurs

Combi-na-ția de tratament chirurgical și antifun-gic are o rată de vindecare de 30-80% și o rată de mortalitate de 10-40%. Cea mai mică rată de vindecare este asociată cu extensia intracra-niană a leziunii [13, 42, 46, 50].

Creșterea numărului absolut de neutrofile la pacienții cu neutropenie cantitativă este un pas important în tratamentul RSFI acute [50].

Prognosticul este extrem de rezervat în cazul în care răs-punsul imunitar al gazdei nu se îmbunătățește. Pacienții care administrează tratament imunosupresiv trebuie, probabil, să contramandeze tratamentul [50].

Rinosinuzita fungică invazivă cronică, spre deosebire de RSFI acută, este mult mai rară, evoluează peste 12 săptămâni și prezintă un proces distructiv mult mai lent. Progresarea in-sidioasă are loc pe parcursul mai multor luni până la ani, în care organismele fungice invadează mucoasa, submucoasa, vasele sangvine și pereții osoși ai sinusurilor paranazale. Ex-tinderea către rețeaua vasculară sau structurile adiacente și reacțiile inflamatorii sunt foarte rare. Cele mai afectate sunt osul etmoid sau sinusurile sfenoidale, dar și alte sinusuri pot fi afectate la fel de ușor [12, 48, 50].

Boala evoluează pe un interval de până la trei luni, fiind declanșată frecvent de speciile de fungi *Mucor*, *Rhizopus*, *As-pergillus*, *Bipolaris* și *Candida* [12, 13, 50].

Pacienții au un istoric de RSC, sunt, de obicei, imunocom-petenți, dar cei cu diabet zaharat sau imunocompromiși sunt sensibili. Simptomele pot include dureri ale sinusurilor para-nazale, secreție nazală sero-hemoragică, epistaxis, PN și febră. În cazul extensiei leziunii, pacienții pot acuza edem perior-bital, ptoză, tulburări ale vederii până la orbire, paralizii ale nervilor cranieni și implicarea țesuturilor moi. Erodarea plăcii cribriforme poate rezulta cu cefalee cronică, convulsii, deficite neurologice focale. Invazia în fosa pterigopalatină, fosa infra-temporală și baza craniului se poate manifesta prin neuropatie craniană [12, 42, 50].

Examinarea intranasală relevă congestie nazală și mucoa-să polipoidă. Pot fi identificate mase din țesuturilor moi. La TC non-contrast se vede o hiperatenuare a țesuturilor moi în unul sau mai multe sinusuri paranazale, care poate imita mase sau o tumoare malignă cu distrugerea pereților sinusurilor și extinderea peste limitele acestuia. Pe imaginile IRM scade intensitatea semnalului pe imaginile T1 și semnificativ este diminuată intensitatea semnalului pe imaginile T2. În sinusu-rile paranazale se pot vedea și modificări pestrice lucente sau distrugere osoasă neregulată. Pot fi constatate, de asemenea, modificări sclerotice în pereții osoși ai sinusurilor afectate, care reprezintă leziunea cronică a sinusurilor [12].

Invazia structurilor adiacente – orbita, sinusul cavernos și fosa craniană anterioară, poate duce la abces epidural, abces sau encefalită parenchimatousă, meningită, tromboza sinusu-lui cavernos, osteomielită, anevrism micotic, accident vascular cerebral și diseminare hematogenă [12].

La fel ca și în cazul RSFI acute, se va urmări restabilirea echilibrului imunitar, prin exenterația chirurgicală a țesuturi-lor afectate și formațiunilor dezvoltate și administrarea trata-mentului antifun-gic sistemic [12, 51]. Terapia trebuie să fie la fel de agresivă ca și pentru RSFI acută din cauza ratelor mari

over several months to years, when fungal organisms invade the mucosa, submucosa, blood vessels and bone walls of the paranasal sinuses. The extension to the vascular network or adjacent structures and inflammatory reactions are very rare. The most affected are the ethmoid bone or sphenoid sinuses, but other sinuses can also be affected as easily [12, 48, 50].

The disease develops for up to three months, being fre-quently triggered by the species of fungi *Mucor*, *Rhizopus*, *As-pergillus*, *Bipolaris* and *Candida* [12, 13, 50].

Patients have a history of CRS, are usually immunocompe-tent, but patients with diabetes mellitus or immunocompro-mised are sensitive. Symptoms may include pain of the para-nasal sinuses, sero-haemorrhagic nasal secretion, epistaxis, NP and fever. In the case of lesion extension, the patients can complain of periorbital edema, ptosis, vision disorders up to blindness, paralysis of the cranial nerves and involvement of the soft tissues. The erosion of the cribriform plate can result in chronic headache, seizures, focal neurological deficits. In-vasion of the pterygopalatine fossa, infratemporal fossa, and skull base may manifest through cranial neuropathy [12, 42, 50].

Intranasal examination reveals nasal congestion and poly-poid mucosa. Masses of soft tissue can be identified. Non-con-tract CT shows soft tissue hyperattenuation in one or more paranasal sinuses, which can mimic a malignant tumor or masses by destroying sinus walls and extending beyond its limits. On MRI images the signal intensity decreases on T1 images and the signal intensity decreases significantly on T2 images. Shiny mottled changes or irregular bone destruction can also be found in the paranasal sinuses. Sclerotic changes in the bone walls of the affected sinuses can also be noted, which represent a chronic sinus lesion [12].

The invasion of adjacent structures – orbit, cavernous si-nus and anterior cranial fossa, can lead to epidural abscess, abscess or parenchymal encephalitis, meningitis, cavernous sinus thrombosis, osteomyelitis, mycotic aneurysm, stroke and hematogenous dissemination [12].

As in the case of acute IFRS, the recovery of the immune balance is essential, by surgical exenteration of the affected tissues and developed formations and the administration of the systemic antifungal treatment [12, 51]. Therapy should be as aggressive as for acute IFRS due to high mortality and mor-bidity rates [12].

Granulomatous invasive fungal rhinosinusitis, also known as primary paranasal granuloma or indolent FRS, is found in patients with an easily identifiable immune deficiency. Moreo-ver, the incidence of this disease is prevalent in Sudan, India, Pakistan and Saudi Arabia. Granulomatous IFRS is usually caused by *Aspergillus flavus*. The evolution may last from a few months to a few years, and the symptoms include chronic migraines and gradual edema of the face, until vision can be affected [12, 13, 42, 50].

Patients are generally immunocompetent. Symptoms in-clude ptosis or a mass extended in the nose, orbit, or paranasal sinuses. The name of the disease comes from a particular feature used in the diagnosis – the development of some non-caseous inflammatory granulomatous infiltrations with giant cells and

de mortalitate și morbiditate [12].

Rinosinuzita fungică invazivă granulomatoasă, cunoscută și sub numele de granulom paranasal primar sau RSF indolentă, se întâlnește la pacienții cu o deficiență imunitară ușor identificabilă. Mai mult decât atât, incidența acestei afecțiuni este predominantă în Sudan, India, Pakistan și Arabia Saudită. De obicei, RSFI granulomatoasă este provocată de *Aspergillus flavus*. Evoluția poate dura de la câteva luni până la câțiva ani, iar simptomele includ migrene cronice și edemul gradual al feței, până când poate fi afectată vederea [12, 13, 42, 50].

Pacienții sunt, în general, imunocompetenți. Simptomele includ toză sau o masă cu extindere în nas, orbită sau sinusurile

hyphae (inflammatory nodular lesions). The evolution is chronic and indolent with an eventual extension beyond the walls of the paranasal sinuses – in orbit and / or intracranially [12, 42, 50].

Imaging findings are rare and similar to those of chronic IFRS. The condition is often detected only when the patient presents with a mass growing in the area of the cheek, orbit, nose or paranasal sinuses. The microscopic analysis shows specific granulomatous formations and the presence of *Aspergillus flavus* fungi. Treatment includes surgery (debridement) and antifungal remedies [13, 42, 50]. Treatment with itraconazole 8-10 mg/kg/day decreases the high postoperative relapse rate [42].

Tabelul 1. Diagnosticul diferențial al diferitor forme de rinosinuzită fungică.

Parametru	Fungus ball	RSFA	RSFI
Epidemiologie	Afecțiuni cu frecvență mică, localizată, afectează persoane imunocompetente normale în vârstă de 60-70 de ani, predilecție considerabilă și constantă de sex feminin.	Afecțiuni frecventă în regiuni geografice cu climat cald și umed, afectează persoane tineri imunocompetente cu antecedente de atopie în vârstă de 20-42 de ani, fără predilecție de sex.	Afecțiune rară, afectează pacienții imunocompromiși și pacienții cu diabet zaharat slab controlat, fără predilecție de sex.
Incidență	3,7% din toate cazurile de RSC inflamatorii care necesită o intervenție chirurgicală.	4-25% din toate cazurile de RSC inflamatorii care necesită o intervenție chirurgicală.	0,5-4% dintre pacienții cu transplant de măduvă osoasă.
Etiologie	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Bipolaris spicifera</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> și <i>Aspergillus flavus</i>
Localizare	Unilaterală cu afectarea doar a unui singur sinus (cel mai frecvent, sinusul maxilar).	Afectarea mai multor sinusuri paranasale, afectare bilaterală.	Există o predilecție pentru implicarea unilaterală a sinusurilor etmoid și sfenoidal.
Invazivitate	Non-invazivă, extramucozală.	Non-invazivă, extramucozală.	Invazie fungică tisulară cu extindere în zonele adiacente.
Fiziopatologie	Teoriile aerogenă, odontogenă și mixtă.	Imunologic mediată: alergie mediată de IgE (hipersensibilitate de tipul I) și de IgG – complexe imune (hipersensibilitate de tipul III).	Pacienții sever imunocompromiși cu neutropenie.
Tabloul clinic	Nespecific, de lungă durată, frecvent identic cu RSC bacteriană refractară la tratamentul cu antibiotice.	Nespecific, de lungă durată, frecvent identic cu RSC bacteriană refractară la tratamentul cu antibiotice.	Primele simptome pot imita RSC bacteriană, ulterior, apar semne și simptome severe, inclusiv, în cazul extensiei leziunii.
Examenul endoscopic	Masă brânzoasă, friabilă, de culoare verde, maro, negru sau galbenă, care se separă cu ușurință de la nivelul mucoasei subiacente („minge de funghi“).	Polipi nazali, cruste nazale cu o consistență semisolidă, groasă, vâscoasă și colorată galben-verde, alb-cafeniu, gri, maro sau negru, cu consistență de unt de arahide (mucus eozinofilic).	Edem semnificativ, paloare, ischemie sau necroza mucoasei nazale și sinusurilor paranasale.
IRM	Semnal hipointens sau absent în T1 și T2 (imagine pseudotumorală).	Semnal hipointens sau absent în zonele centrale cu creșterea semnalului periferic în T1 și T2.	Semnal hipointens pe imaginile T1 și semnificativ diminuat pe imaginile T2, invazia structurilor adiacente.
Examenul histopatologic	Acumulare extramucozală de conglomerate dense de hife fungice degenerând, fără dovezi histologice de invazie fungică a mucoasei, vaselor sanguine sau osului.	Mucină eozinofilică care conține eozinofile, cristale Charcot-Leyden și hife fungice non-invazive, ramificate, extramucozale.	Necroză, inflamație și hife fungice în mucoasa sinuzală, submucoasă, vasele sangvine sau oase și invadarea țesuturilor moi.
Evoluție	Lentă, benignă și oligosimptomatică.	Rezistentă la tratament și cu recurențe frecvente.	Rapidă, cu rată mare de mortalitate în RSFI acută, indolentă cronică, cu o eventuală extindere în RSFI cronică și RSFI granulomatoasă.
Complicații	Ocazional, RS bacteriană recurentă.	Complicații extrasinuzale cu invadarea orbitei și foselor craniene.	Complicații extrasinuzale cu extensie în orbită și intracranian.
Tratament	Extracția completă a concrețiilor fungice (endoscopic sau chirurgical), irigarea sinusurilor cu soluții saline.	Îndepărtarea completă a mucinei alergice și PN (endoscopic sau chirurgical), controlul recurențelor (tratament medicamentos cu corticosteroizi, antifungice și imunoterapie).	Debridare chirurgicală agresivă, promptă a țesuturilor afectate, inversarea imunosupresiei și tratament antifungic sistemic adecvat.
Prognostic	Foarte bun, cu rată de vindecare de 98-100% și rată mică de recurențe.	Bun, cu recurențe frecvente.	Extrem de slab în cazul în care răspunsul imunitar al gazdei nu se îmbunătățește.

paranazale. Numele afecțiunii provine de la o particularitate utilizată în diagnosticare – dezvoltarea unor infiltrații granulomatoase inflamatorii non-cazeoase cu celule gigante și hife (leziuni inflamatorii în formă nodulară). Evoluția este indolentă cronică cu o eventuală extindere dincolo de pereții sinusurilor paranazale – în orbită și / sau intracranian [12, 42, 50].

Constatările imagistice sunt rare și similare cu cele ale RSFI cronice. Afecțiunea este de multe ori depistată doar atunci când pacientul se prezintă cu o masă crescută în zona

Conclusions

FRS is an important clinical issue with various manifestations, which should be considered in all immunocompromised patients and patients with CRS. It can be non-invasive or invasive, with five main subtypes.

Fungus ball occurs in a single sinus, most commonly in the maxillary sinus, and the affected individuals are not usually atopic. The sinuses contain hyper-attenuated material and there may be some evidence of a chronic rhinosinus disease

Table 1. Differential diagnosis of different forms of fungal rhinosinusitis.

Parameter	Fungus ball	Allergic fungal rhinosinusitis	Invasive fungal rhinosinusitis
Epidemiology	A localized and low frequency disease which affects normal immunocompetent persons aged 60-70 years.	A common disease in geographic regions with hot and humid climate which affects immunocompetent young people with a history of atopy, aged 20-42 years.	A rare disease which affects immunocompromised patients and patients with poorly controlled diabetes mellitus.
Incidence	3.7% of all chronic inflammatory rhinosinusitis cases requiring surgery.	4-25% of all chronic inflammatory rhinosinusitis cases requiring surgery.	0.5-4% of patients with bone marrow transplantation.
Etiology	<i>Aspergillus fumigatus</i> .	<i>Bipolaris spicifera</i> .	<i>Aspergillus fumigatus</i> and <i>Aspergillus flavus</i> .
Localization	Unilateral location, affecting just one sinus (most commonly the maxillary sinus).	Multiple paranasal sinuses are affected, bilateral involvement.	There is a predilection for unilateral involvement of ethmoid and sphenoid sinuses.
Invasiveness	Non-invasive, extramucosal.	Non-invasive, extramucosal.	Tissue fungal invasion with extension into adjacent areas.
Pathophysiology	Aerogenous, odontogenic and mixed theories.	Immunologically mediated: allergy mediated by IgE (type I hypersensitivity) and IgG (type III hypersensitivity).	Severe immunocompromised patients with neutropenia.
Clinical picture	Nonspecific, long-lasting, frequently identical with chronic bacterial rhinosinusitis refractory to antibiotic treatment.	Nonspecific, long-lasting, frequently identical with chronic bacterial rhinosinusitis refractory to antibiotic treatment.	The first symptoms can mimic chronic bacterial rhinosinusitis, severe signs and symptoms occur subsequently.
Endoscopic assessment	Cheesy, friable, green, brown, black or yellow mass, easily separable from the underlying mucosa („fungus ball”).	Nasal polyps, nasal crusts, semi-solid, thick, viscous yellowish-green, white-brown, gray, brown or black consistency, peanut butter consistency (eosinophilic mucus).	Significant edema, pallor, ischemia or necrosis of the nasal mucosa and paranasal sinuses.
CT	Unilaterally partial or total heterogeneous hyperdense sinus opacity with microcalcifications or metallic appearance, lack of osteolysis areas, bone erosion.	Areas of heterogeneous intensity („double density” sign) and erosion of adjacent bones with the disease extension in adjacent tissues in more severe cases.	Mucoperiosteal thickening of the sinus mucosa with unilateral nasal inflammation, nasal edema, bone erosion and destruction with intracranial and intraorbital invasion.
MRI	Hypointense or absent signal on T1 and T2 (pseudotumor image).	Hypointense signal or no signal in the central areas with increased peripheral signal on T1 and T2.	Hypointense signal on T1 images and significantly reduced signal on T2 images, invasion of adjacent structures.
Histopathological examination	Extramucosal accumulation of dense conglomerates of degenerated fungal hyphae, without histological evidence of fungal invasion of the mucosa, blood vessels or bone.	Eosinophilic mucin containing eosinophils, Charcot-Leyden crystals and non-invasive branched extramucosal fungal hyphae.	Necrosis, inflammation and fungal hyphae in sinus mucosa, submucosa, blood vessels or bones and soft tissue invasion.
Evolution	Slow, benign and oligosymptomatic.	Treatment-resistant, frequent recurrences.	Rapid, high mortality rate in acute invasive fungal rhinosinusitis, chronic and indolent with eventual extension in chronic invasive fungal rhinosinusitis and granulomatous invasive fungal rhinosinusitis.
Complications	Occasionally recurrent bacterial rhinosinusitis.	Extrasinus complications with invasion of the orbit and cranial fossae.	Extrasinus complications with orbital and intracranial extension.
Treatment	Complete (endoscopic or surgical) extraction of fungal concretions, sinus irrigation with saline solutions.	Complete (endoscopic or surgical) removal of allergic mucin and nasal polyps, recurrence management (treatment with corticosteroids, antifungal medication and immunotherapy).	Prompt aggressive surgical debridement of affected tissues, reversal of immunosuppression and appropriate systemic antifungal treatment.
Prognosis	Very good, with a recovery rate of 98-100% and low recurrence rate.	Good with frequent recurrences.	Extremely weak if the host immune response does not improve.

obrazului, a orbitei, a nasului sau a sinusurilor paranazale. La analiza microscopică se observă formațiunile granulomatoase specifice și prezența fungilor *Aspergillus flavus*. Tratamentul include o combinație din intervenția chirurgicală (debridare) și remedii antifungice [13, 42, 50]. Tratamentul cu itraconazol în doză de 8-10 mg/kg/zi scade rata mare postoperatorie de recidivă [42].

Concluzii

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.

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 rinosinuzale sau eroziune osoasă netedă. Îndepărtarea chirurgicală este metoda de elecție și recurența afecțiunii este neobișnuită.

RSFA este o afecțiune a indivizilor atopici tineri. Există, de obicei, pansinusită 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.

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.

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.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Patrascu E., Manea C., Sarafoleanu C. Difficulties in the diagnosis of fungal rhinosinusitis – literature review. *Rom. J. Rhinol.*, 2016; 6 (21): 11-17.
2. Ghadiali M., Deckard N., Farooq U. *et al.* Frozen-section biopsy analysis for acute invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2007; 136 (5): 714-719.
3. Workshop on Fungal Sinusitis. <http://www.isham.org/pdf/Report,%20fungal%20sinusitis%20workshop.pdf> (vizitat 30.05.2016).
4. Epstein V., Kern R. Invasive fungal sinusitis and complications of rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2008; 41 (3): 497-524.
5. Gungor A. On chronic rhinosinusitis and the prevalence of fungal sinus disease: problems of diagnostic accuracy and a proposed classification of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.*, 2012; 33 (5): 543-548.
6. Chakrabarti A., Denning D., Ferguson B. *et al.* Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope.*, 2009; 119 (9): 1809-1818.
7. Chatterjee S., Chakrabarti A. Epidemiology and medical mycology of fungal rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.*, 2009; 1 (1): 1-13.
8. El-Badawy N., Meawed T., El-Anwar M. Laboratory approach for detection of non-invasive fungal rhinosinusitis: a case-control study. *Int. Arab. J. Antimicrob. Agents.*, 2016; 6 (1): article 2.
9. Orlandi R., Marple B. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2010; 43 (3): 531-537.

or smooth bone erosion. Surgical removal is the method of choice, the disease recurrence being unusual.

AFRS is a condition of young atopic individuals. There is usually pansinusitis with expansion and thinning of the affected sinuses. The sinus content is hyper-attenuated and is characterized by an increased intensity of T1 signal and reduced intensity of T2 signal on MRI images. Surgical removal and antiallergic treatment are the main management methods, without the need for systemic or local antifungal toxic treatment.

Acute IFRS affects immunocompromised patients and patients with poorly controlled diabetes mellitus. Orbital and intracranial invasion is common, and mortality is high, except for early detection and aggressive treatment. The imaging features are subtle in the early stages and require attention to detect the early signs of invasion.

Chronic IFRS and chronic granulomatous IFRS are characterized by a prolonged clinical evolution with a slow progression of the disease. The imaging features may mimic aggressive neoplastic lesions. Orbital and cranial invasion is the common feature of these chronic sinus disorders.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

10. Piomchai P, Kasemsiri P, Laohasiriwong S. *et al.* Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options. *Int. J. Gen. Med.*, 2013; 6: 453-464.
11. Mensi M, Salgarello S, Pinsi G. *et al.* Mycetoma of the maxillary sinus: endodontic and microbiological correlations. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 2004; 98 (1): 119-123.
12. Aribandi M, McCoy V, Bazan C. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics*, 2007; 27 (5): 1283-1296.
13. Thompson G, Patterson T. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2012; 129 (2): 321-326.
14. Lop-Gros J, Gras-Cabrerizo J, Bothe-González C. *et al.* Fungus ball of the paranasal sinuses: analysis of our serie of patients. *Acta. Otorrinolaringol. Esp.*, 2016; 67 (4): 220-225.
15. Bosi G, de Braga G, de Almeida T. *et al.* Fungus ball of the paranasal sinuses: report of two cases and literature review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2012; 16 (2): 286-290.
16. Chen J, Ho C. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy.*, 2012; 26 (2): 117-119.
17. Naik S, Ravishankar S, Deekshith R. *et al.* Management of fungal sinusitis: a retrospectie study in a medical college hospital. *Online. J. Otolaryngol.*, 2015; 5 (3): 39-47.
18. Zhu H, Zhang W, Guan J. *et al.* CT imaging and clinical features of sinus fungus ball with bone erosion. *J. Nat. Sci.*, 2015; 1 (4): article e69.
19. Oshima H, Nomura K, Sugawara M. *et al.* Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 2014; 232 (3): 201-206.
20. Shin J, Baek B, Byun J. *et al.* Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. *Auris. Nasus. Larynx.*, 2016; 43 (5): 524-528.
21. Tsai T, Guo Y, Ho C. *et al.* The role of ostiomeatal complex obstruction in maxillary fungus ball. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 2006; 134 (3): 494-498.
22. Tsai T, Lan M, Ho C. There is no structural relationship between nasal septal deviation, concha bullosa, and paranasal sinus fungus balls. *Sci. World. J.*, 2012; 2012: article 181246.
23. Hwang S, Kang J, Cho J. *et al.* What is the relationship between the localization of maxillary fungal balls and intranasal anatomic variations? *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.*, 2012; 5 (4): 213-217.
24. Fokkens W, Lund V, Mullol J. *et al.* European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol.*, 2012; 50 (suppl. 23): 1-298.
25. Meltzer E, Hamilos D, Hadley J. *et al.* Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 2004; 114 (6, suppl.): 155-212.
26. Klossek J, Serrano E, Péroquin L. *et al.* Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope*, 1997; 107 (1): 112-117.
27. deShazo R, O'Brien M, Chapin K. *et al.* Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1997; 99 (4): 475-485.
28. Stephens J, Saleh H. Evaluation and treatment of isolated maxillary sinus disease. *Curr. Opin. Otolaryng. Head. Neck. Surg.*, 2013; 21 (1): 50-57.
29. Kim S, Choi J, Jeon H. *et al.* Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta. Otolaryngol.*, 2005; 125 (1): 72-75.
30. Dupret-Bories A, Vergez S, de Bonnecaze G. *et al.* Surgical treatment options for maxillary sinus fungus balls. *B-ENT*, 2013; 9 (1): 37-43.
31. Nicolai P, Lombardi D, Tomenzoli D. *et al.* Fungus ball of the paranasal sinuses: experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. *Laryngoscope.*, 2009; 119 (11): 2275-2279.
32. Pinar E, Imre A, Ece A. *et al.* Paranasal sinus fungus ball: analysis of clinical characteristics and surgical outcomes. *ENT Updates.*, 2015; 5 (3): 124-127.
33. Pant H, Schembri M, Wormald P. *et al.* IgE-mediated fungal allergy in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.*, 2009; 119 (6): 1046-1052.
34. Laury A, Wise S. Chapter 7: Allergic fungal rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2013; 27 (suppl. 1): S26-27.
35. Khattar V, Hathiram B. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: An Internat. J.*, 2009; 1 (1): 37-44.
36. Ponikau J, Sherris D, Kern E. *et al.* The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo. Clin. Proc.*, 1999; 74 (9): 877-884.
37. Marple B. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope.*, 2001; 111 (6): 1006-1019.
38. Marglani O. Update in the management of allergic fungal sinusitis. *Saudi. Med. J.*, 2014; 35 (8): 791-795.
39. Daniller T. Allergic fungal rhinosinusitis. *Curr. Allerg. Clin. Immunol.*, 2013; 26 (1): 20-24.
40. Ryan M. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2011; 44 (3): 697-710.
41. Corradini C, Del Ninno M, Schiavino D. *et al.* Allergic fungal sinusitis. A naso-sinusal specific hyperreactivity for an infectious disease? *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.*, 2003; 23 (3): 168-174.
42. deShazo R, Chapin K, Swain R. Fungal sinusitis. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337 (4): 254-259.
43. Al-Dousary S. Allergic fungal sinusitis: radiological and microbiological features of 59 cases. *Ann. Saudi. Med.*, 2008; 28 (1): 17-21.
44. Shah N, Rathore A. Intracranial extension of fungal sinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: An Internat. J.*, 2009; 1 (1): 55-61.
45. Ferguson B. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope.*, 2000; 110 (5, pt. 1): 799-813.
46. Khattar V, Hathiram B. Medical therapy for fungal rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: An Int. J.*, 2009; 1 (1): 63-67.
47. Daudia A, Jones N. Advances in management of paranasal sinus aspergillosis. *J. Laryngol. Otol.*, 2008; 122 (4): 331-335.
48. Ferguson B. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 2000; 33 (2): 227-235.
49. Ahmed Y, Delaney S, Markarian A. Successful Isavuconazole therapy in a patient with acute invasive fungal rhinosinusitis and acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Otolaryngol.*, 2016; 37 (2): 152-155.
50. Duggal P, Wise S. Chapter 8: Invasive fungal rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.*, 2013; 27 (suppl. 1): S28-30.
51. Bent J, Kuhn F. Allergic fungal sinusitis/polyposis. *Allergy. Asthma. Proc.*, 1996; 17 (5): 259-268.
52. 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; 44 (4): 512-520.