



La micosi acuta invasiva rinosinusale in età pediatrica

Irene Avato, Giulia Locatelli, Alessandro Pusateri, Francesco Chu, Pietro Canzi,
Giulia Danè, Michele Caputo, Anna Berardi, Elina Matti, Fabio Pagella, Marco Benazzo

*Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

La micosi acuta invasiva rinosinusale in età pediatrica

La micosi acuta invasiva rinosinusale è un'infezione caratterizzata da infiltrazione micotica della mucosa della cavità nasale e dei seni paranasali, osservata in soggetti immunocompromessi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di laboratorio, segni e sintomi all'esordio, reperti fibroendoscopici e radiologici relativi a 12 pazienti pediatrici affetti da micosi acuta invasiva e sottoposti ad intervento di chirurgia endoscopica funzionale rinosinusale presso la nostra clinica dal 1996 al 2009. Abbiamo, inoltre, valutato anche i risultati dell'esame colturale ed anatomopatologico eseguiti sul materiale asportato durante l'intervento. Tali dati sono coerenti con quanto descritto nelle diverse casistiche presenti in letteratura. La valutazione endoscopica rinosinusale è sicuramente l'esame fondamentale per la diagnosi di infezione micotica ed il trattamento unisce terapia farmacologica con antimicotici e l'intervento di chirurgia endoscopica. La prognosi è legata a diversi fattori come la rapidità nella diagnosi e nel trattamento, il tipo di infezione micotica, la disseminazione e, soprattutto, la ripresa della funzionalità immunitaria.

Pediatric acute invasive fungal rhinosinusitis

Pediatric acute invasive fungal rhinosinusitis is an infection that affects immunocompromised patients and which is characterized by micotic infiltration of the mucosa of the nasal cavity and paranasal sinuses. We retrospectively reviewed laboratory studies, onset signs and symptoms, nasal endoscopic findings and radiographs datas of 12 pediatric patients with acute invasive fungal rhinosinusitis, who underwent functional endoscopic sinus surgery in our Institution between 1996 and 2009. We also reviewed results from nasal tissue cultures and histopathological datas. These results appear to accord with datas described in scientific literature. Nasal endoscopic examination is the most informative test for possible fungal involvement and the treatment includes antifungal agents in combination with endoscopic surgical procedure. The prognosis is related to several factors, such as speed of diagnosis and treatment, the type of fungal infection, the dissemination and, mostly, complete neutrophil recovery.

Introduzione

La micosi acuta invasiva, infezione opportunistica caratterizzata da infiltrazione micotica della mucosa della cavità nasale e dei seni paranasali, colpisce soggetti con un sistema immunitario compromesso e presenta un decorso che non supera, per definizione, le 4 settimane.

In passato era anche definita “fulminante”, termine utilizzato per sottolineare la rapidità con la quale tale quadro clinico può portare al decesso del paziente, e “necrotizzante”, poiché nei prelievi di tessuto è possibile osservare un’importante necrosi tissutale associata ad invasione dei vasi sanguigni da parte di ife fungine, fenomeni vasculitici, trombotici ed emorragici ed infiltrato neutrofilo [1-2].

Nel 2008 il Comitato di Consenso EORTC-MSG ha stabilito delle definizioni standard di malattia fungina invasiva che si basano su tre livelli di evidenza (certa/provata, probabile, possibile) e si riferiscono a pazienti ematologici immunocompromessi e sottoposti a trapianto di cellule staminali [3].

L’*Aspergillus Species* e ceppi della famiglia degli *Zygomycetes* sono gli agenti eziologici più comuni [2, 4]. Nella patogenesi dell’infezione, l’inalazione dei conidi fungini rappresenta l’evento iniziale, ma l’insorgenza della malattia è strettamente correlata allo stato immunologico del soggetto [5].

Negli ultimi anni si è osservato un sensibile aumento delle micosi invasive, a causa del maggior numero di pazienti immunocompromessi per trapianto di cellule staminali emopoietiche o trapianti d’organo, per emopatie primitive, AIDS ed insufficienze midollari [5].

In ambito pediatrico l’esiguo numero di studi presenti in letteratura rende difficile stabilire se i dati relativi all’adulto possano rispecchiare la reale entità del problema.

I bambini sottoposti a trapianto allogenico sono più a rischio rispetto a quelli per i quali è indicato un trapianto autologo, sia per i regimi di condizionamento pretrapianto che comprendono la terapia radiante, sia a causa della terapia immunosoppressiva post-trapianto attuata come profilassi alla GVHD [6].

Secondo le linee guida europee del 2009 (ECIL 3-2009) per la gestione della terapia antifungina (linee guida per pazienti adulti) nei soli pazienti affetti da leucemia mieloide acuta è stato dimostrato il potere profilattico del posaconazolo (dose di 200 mg/die) nei periodi di neutropenia postchemioterapia di induzione e consolidamento [7]. Le misure preventive che possono essere adottate, al fine di ridurre al minimo il rischio di insorgenza di patologia micotica rinosinusale comprendono l’isolamento in camere con flusso d’aria laminare che limitino l’esposizione del paziente ai funghi patogeni e l’uso di farmaci antifungini di profilassi, per impedire l’invasione tissutale [5].

L’esordio della patologia è spesso subdolo e paucisintomatico e la diagnosi precoce è fondamentale per evitare le complicanze legate all’invasione orbitaria ed intracranica [8-9].

Qualora si riscontrino dati clinico-laboratoristici, endoscopici e radiologici tali da supportare una diagnosi di micosi acuta invasiva, possibile o probabile, è necessario iniziare (o potenziare) tempestivamente la terapia antifungina endovenosa e sottoporre il paziente ad un intervento chirurgico di chirurgia endoscopica funzionale rinosinusale (FESS).

Scopo del lavoro

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di rivalutare, anche in relazione ai dati emersi dalla revisione della letteratura, la casistica operatoria della Clinica Otorinolaringoiatrica dell’Università degli Studi di Pavia analizzando le fasi dell’*iter* diagnostico-terapeutico, prestando particolare attenzione al ruolo della chirurgia endoscopica rinosinusale e al *follow-up* otorinolaringoiatrico.

Materiali e metodi

È stato eseguito uno studio retrospettivo sulla casistica di pazienti in età pediatrica affetti da micosi acuta invasiva e trattati con chirurgia endoscopica funzionale rinosinusale presso la Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, tra il maggio 1996 e il settembre 2009. Preoperatoriamente tutti i pazienti sono stati sottoposti a fibroendoscopia nasale, TC del massiccio facciale ad alta definizione in proiezione assiale, coronale e sagittale, e/o RM del massiccio facciale e ricerca dell'antigene galattomannano; in tutti i casi, per conferma diagnostica, è stato eseguito l'esame colturale ed istopatologico del materiale contenuto nei seni paranasali e del turbinato medio. Il *follow-up* post-operatorio otorinolaringoiatrico ha previsto medicazioni endoscopiche rinosinusal.

Risultati

Sono stati seguiti 12 pazienti in età pediatrica (9 di sesso maschile e 3 di sesso femminile), di età compresa, al momento della diagnosi, tra 5 e 18 anni (età media 12 anni). Come patologia di base 4 pazienti presentavano leucemia mieloide acuta, 4 leucemia linfoblastica acuta, 1 *thalassemia major*, 1 linfoma di hodgkin, 1 anemia aplastica costituzionale di fanconi ed 1 linfocitopenia emofagocitica.

La complicanza rinosinusale si è manifestata in 4 bambini dopo trapianto di midollo osseo, in 7 durante la fase di aplasia midollare da chemioterapia, e in un caso dopo recidiva midollare di malattia.

La sintomatologia di esordio è caratterizzata da un corredo di segni e sintomi eterogenei ed aspecifici.

Nei casi osservati l'iperpiressia è il sintomo che compare con maggiore incidenza (8 su 12) 67%, seguito dalla cefalea (5 su 12) 42%, dalle algie facciali (4 su 12) 33%, dall'edema palpebrale (3 su 12) 25%, algie periorbitarie, congestione nasale, rinorrea, tumefazione facciale e fotofobia (2 su 12) 17%, lacrimazione e disturbi neurologici (parestesie all'emivolto) (1 su 12) 8.3%. Nessuno dei piccoli pazienti trattati presentava all'esordio calo del *visus*.

È stato osservato in 8 pazienti un quadro di neutropenia di grado severo (<500 cell/mm³), in 2 di grado moderato (<1000 cell/mm³); un paziente, pur essendo evidente una marcata leucopenia, non presentava neutropenia. In un caso non è stato possibile valutare la conta assoluta di neutrofili.

In 6 casi è stato somministrato il fattore di crescita stimolante le colonie dei granulociti neutrofili e si è osservata una parziale ripresa della capacità immunitaria.

Tutti i pazienti hanno mostrato segni suggestivi per micosi acuta invasiva: in 1 paziente si è osservata mucosa nasale di aspetto pallido/ischemico, in 9 bambini mucose edematose color rosso ciliegia o vinaccia (75%) ed in 6 casi (50%) la presenza di tessuto necrotico. In particolare 4 pazienti (33%) presentavano necrosi a livello del turbinato medio, 1 paziente (8.3%) necrosi della cartilagine settale e del turbinato inferiore ed in 1 caso (8.3%) la necrosi ha interessato i residui adenoidei e l'*agger nasi*. All'interno delle fosse nasali in 2 casi (16.6%) è stata segnalata la presenza di materiale biancastro verosimilmente di origine micotica, e in 5 casi (41.6%) sono state osservate secrezioni patologiche mucopurulente e/o sieromatiche. Un bambino presentava una lesione ulcerata a livello della cartilagine quadrangolare del setto.

Come primo accertamento radiologico 9 bambini hanno eseguito un esame TC del massiccio facciale ad alta definizione in proiezione assiale, coronale e sagittale (8 senza mezzo di contrasto iodato e 1 con mezzo di contrasto non iodico). Nel 44% dei soggetti (4 casi su 9) l'esame ha segnalato un ispessimento della mucosa a destra, nel 44% dei casi bilaterale (4 casi su 9) e solo in 1 caso si rilevava ispessimento ed erosione ossea a sinistra. L'ispessimento della mucosa viene segnalato a livello del seno mascellare nel 88.8% dei pazienti (8 casi su 9), del compartimento etmoidale nel 66.6% dei casi (6 pazienti su 9), del seno frontale e dello sfenoide nel 33.3% dei casi (3 su 9) e a livello dei recessi sfenoetmoidali nel 22.2%. La cellulite orbi-

taria e l'erosione ossea, segni di patologia più aggressiva, sono state rilevate nel 33% dei pazienti. Per 3 pazienti è stato eseguito come primo esame radiologico una RM del massiccio facciale. Nel primo caso si è potuto osservare un iniziale interessamento delle strutture lacrimali, nel secondo un interessamento del grasso periorbitario, mentre nel terzo un iniziale *contrast enhancement* in regione olfattoria suggestiva per reazione meningea in regione fronto-basale e multiple lesioni focali in regione pericerebellare destra, frontale superiore e a livello della circonvoluzione orbitaria a morfologia rotondeggiante e compatibili con localizzazione opportunistiche. In 8 pazienti è stata condotta la ricerca dell'antigene galattomannano: solo in 3 casi è stata accertata la positività dell'esame (valori normali <0.5 ng/dl). Sulla base del quadro clinico, endoscopico e radiologico si è potuto arrivare ad una diagnosi di micosi acuta invasiva probabile (secondo i criteri EORTC/MSG [3]) e si è deciso di sottoporre tutti i bambini ad intervento di chirurgia endoscopica funzionale rinosinusale. Con un approccio chirurgico mininvasivo video-assistito, avvalendosi di fibre ottiche rigide a visione 0° o a visione angolata (30°-45°-70°), è stato possibile visualizzare su schermo amplificatore il campo operatorio e, con l'ausilio di strumenti miniaturizzati taglienti o aspiratori motorizzati, procedere al trattamento di rimozione selettiva del tessuto patologico. In tutti i pazienti, intraoperatoriamente, sono state eseguite biopsie del turbinato medio e di tutte le strutture sospette per coinvolgimento micotico. L'esame istopatologico ha confermato nel 100% dei casi la diagnosi di micosi acuta invasiva. Sulla base del riscontro colturale e/o istopatologico è stato possibile porre diagnosi di micosi acuta invasiva provata, secondo i criteri EORTC/MSG [3], nel 100% dei casi da noi analizzati. Per 4 dei pazienti l'esame colturale ha avuto esito negativo; è stato, quindi, impossibile giungere ad una diagnosi eziologica. La specie fungina è stata isolata nel 66.6% dei casi. In 4 casi è stato isolato, come micete responsabile dell'infezione rinosinusale, *Aspergillus Flavus*, in 2 campioni sia *Aspergillus Flavus* sia *Aspergillus Fumigatus*, in un caso l'esame ha riconosciuto solo *Aspergillus Fumigatus* ed infine per un unico paziente è stato isolato *Rhizopus*. Tutti i pazienti sono stati seguiti nel tempo con *follow-up* congiunto oncoematologico, per la patologia di base, ed otorinolaringoiatrico con esecuzione di esame endoscopico. Solo in un caso sono state necessarie, nelle due settimane successive al primo intervento, altre due revisioni chirurgiche per la persistenza e la progressione del quadro micotico. Dei 12 bambini trattati, 4 (33%) sono deceduti per progressione del quadro micotico, in particolare per interessamento encefalico. Al momento del decesso in tutti i casi persisteva una franca compromissione della funzionalità immunitaria. Ad oggi gli altri 8 pazienti trattati non hanno presentato recidiva di patologia fungina e sono attualmente liberi da malattia, con un *follow-up* medio di 107 mesi (*follow-up* minimo di 25 mesi; *follow-up* massimo di 182 mesi).

Discussione

La micosi acuta invasiva è una infezione opportunistica rara, caratterizzata da un'incidenza che oscilla a seconda degli studi tra lo 0.5%-3.8% [10]. Tale patologia è caratterizzata da esordio subdolo. In letteratura la febbre resistente all'antibioticoterapia ad ampio spettro che si mantiene per più di 48 ore (90%), la cefalea e le algie facciali (20-60%) vengono descritti come i sintomi che compaiono con maggiore frequenza [8, 11]; nel nostro studio abbiamo riscontrato iperpiressia nel 67% dei casi, cefalea nel 42%, algie facciali nel 33% ma anche edema palpebrale 25%, e parestesie all'emivolto 8.3%, che vengono descritti come segni ad insorgenza più tardiva.

Un aspetto che deve essere indagato alla comparsa della sintomatologia è la condizione ematologica del bambino; tutti i nostri pazienti presentavano leucopenia, in particolare 10 neutropenia di grado moderato o severo. Tale condizione si conferma essere un importante fattore predisponente per lo sviluppo di patologia micotica invasiva.

In accordo con la convenzione scientifica attuale la valutazione otorinolaringoiatrica con esecuzione di endoscopia nasale è imprescindibile per poter evidenziare la presenza di reperti suggestivi quali pallore, l'imbrunimento e l'edema a carico della mucosa, che indicano l'ischemia del tessuto, nonché la presenza di escare che interessano principalmente il turbinato medio (67%), setto nasale (24%), palato duro (19%) e turbinato inferiore (10%) [8, 11-12].

Tutti i pazienti inclusi nel nostro studio sono stati sottoposti ad endoscopia nasale; nel 75% dei pazienti si è osservato edema diffuso della mucosa delle fosse nasali, nel 50% dei soggetti la presenza di tessuto necrotico, nell'8.3% mucosa pallida.

Nel nostro studio il processo necrotico, in accordo con quanto segnalato da altre esperienze, coinvolge in prevalenza il turbinato medio (33%), seguito dalla cartilagine settale e turbinato inferiore (8.3%); abbiamo anche riscontrato la presenza di tessuto necrotico in siti inusuali quali il tessuto linfatico rinofaringeo (8.3%).

Nel caso di sospetto diagnostico sulla base del dato clinico ed endoscopico è necessario sottoporre tempestivamente il paziente ad uno studio radiologico del massiccio facciale.

Gli studi presenti in letteratura affermano che l'esame TC del massiccio facciale ad alta definizione in proiezione assiale, coronale e sagittale sia l'esame *gold standard*. Permette di apprezzare l'ispessimento generalmente unilaterale della mucosa delle cavità nasali e dei seni paranasali e testimonia la presenza, in caso di patologia più aggressiva, di erosione ossea. L'esame RM del massiccio facciale deve essere eseguita in tutti i casi in cui vi sia il dubbio di interessamento intraorbitario o intracranico [13-15].

Gli esami TC del massiccio facciale, nel nostro studio, hanno evidenziato ispessimento unilaterale della mucosa nel 66.6% dei casi (6 su 9), nel 44% (4 su 9) un ispessimento bilaterale. Gli esami RM hanno confermato il sospetto di interessamento orbitario e intracranico. Le informazioni fornite dagli esami radiologici, di per sé morfologiche, appaiono utili per rafforzare l'ipotesi diagnostica se interpretate alla luce del quadro clinico ed endoscopico del paziente e sono fondamentali ai fini di una programmazione chirurgica.

Singh *et al* [16] descrivono nel 2009 un caso di patologia micotica invasiva diagnosticata mediante uso della biopsia ad ago sottile dell'area patologica.

La diagnosi citologica è una metodica caratterizzata, secondo gli autori, da una specificità del 100% e da una sensibilità del 75%, troppo bassa se rapportata alle sequele che, inevitabilmente, possono derivare dalla mancata o ritardata diagnosi di rinosinusite micotica acuta invasiva.

Gillespie *et al* [12] nel 2000 affermano che la biopsia del turbinato medio può essere considerata una buona tecnica di diagnosi per la micosi acuta invasiva e che l'intervento chirurgico deve essere eseguito solo dopo conferma istopatologica. Tale iter diagnostico determina inevitabilmente un ritardo terapeutico, aumentando di conseguenza il tasso di mortalità.

Per questi motivi, invece, riteniamo ad oggi necessario intervenire il più precocemente possibile con la bonifica chirurgica attendendo successivamente la conferma istopatologica sul materiale asportato.

In accordo con la convenzione scientifica attuale la terapia della micosi acuta invasiva è un trattamento combinato: terapia farmacologica antimicotica e intervento chirurgico.

I farmaci più usati nella pratica clinica sono l'amfotericina B liposomiale, preferita alle altre formulazioni perchè meno tossica a livello renale, e farmaci azolici, quali il voriconazolo.

L'approccio chirurgico è notevolmente cambiato nel corso degli anni ed estese resezioni chirurgiche come maxillectomie radicali, resezioni cranio facciali, *exenteratio* dell'orbita, non sono più ritenute di norma necessarie per migliorare la sopravvivenza del paziente [5].

Studi quali quello proposto da Malhotra PS [17] descrivono l'utilizzo della rinotomia laterale su pazienti di età pediatrica poiché consente una buona esposizione per eseguire maxillectomia, etmoidectomia e septectomia. La tecnica di chirurgia endoscopica endonasale da noi utilizzata consente di procedere in modo meno invasivo con gesti chirurgici selettivi, rivolti alle singole strutture anatomiche coinvolte. Questa selettività è resa possibile dalla particolare anatomia del distretto rinosinusale e dall'evoluzione di strumenti dedicati. Per questi motivi, a nostro avviso, soprattutto in ambito pediatrico, dovrebbe essere considerata ad oggi il *gold standard*. L'intervento chirurgico deve essere eseguito in regime d'urgenza e ha duplice scopo: diagnostico e terapeutico. Da una parte si vuole ottenere materiale per l'esame colturale e istopatologico a conferma diagnostica, dall'altra si vuole ridurre la carica micotica, asportare il tessuto necrotico infetto e migliorare la ventilazione a livello dei seni paranasali.

L'esame colturale spesso non consente di arrivare ad una diagnosi eziopatologica. In letteratura vengono riportate percentuali di successo nell'isolamento che oscillano in media intorno al 79% e la specie isolata con più frequenza è l'*Aspergillus spp*. Nel nostro studio il micete è stato isolato nel 66.6% dei casi, in 4 pazienti è stato isolato *Aspergillus Flavus*, in 2 sia *Aspergillus Flavus* sia *Aspergillus Fumigatus*, in 1 *Aspergillus Fumigatus*, in 1 *Rhizopus* e per 4 bambini l'esame colturale ha avuto esito negativo.

Per 8 bambini è stata richiesta la ricerca dell'antigene galattomannano di *Aspergillus spp* per una diagnosi microbiologica su siero; solo in 3 casi il test è risultato positivo (37.5%). Tale ricerca, secondo le linee guida EORTC/MSG [3], può essere utile in fase diagnostica per rafforzare il sospetto di infezione micotica.

L'esame istopatologico del materiale prelevato dalle aree macroscopicamente patologiche è fondamentale per la conferma diagnostica. In letteratura la percentuale di riscontro diagnostico oscilla tra l'80% ed il 100%, nel nostro studio abbiamo avuto una percentuale di conferma diagnostica del 100%, con evidenza di ife fungine nella mucosa, sottomucosa con o senza invasione dei vasi sanguigni e necrosi tissutale con minima reazione infiammatoria.

Diversi Autori, negli ultimi anni, hanno sottolineato il ruolo delle medicazioni endoscopiche post-operatorie, utili per verificare e mantenere la pervietà degli osti sinusali e per mantenere tersa la mucosa grazie all'asportazione di escare e di secrezioni [18]. Permettono anche di riconoscere prontamente eventuali complicanze o riesacerbazioni della patologia. Gillespie propone un controllo endoscopico a cadenza settimanale fino al ripristino della funzione immunitaria del soggetto, Otto *et al.* consigliano un *follow-up* a lungo termine, fino alla completa rigenerazione della mucosa ed alla scomparsa delle escare chirurgiche [12, 19]. Nel nostro studio in tutti i pazienti le medicazioni sono state eseguite per via endoscopica, spesso in narcosi data la giovane età dei pazienti.

L'intervento chirurgico non garantisce la guarigione del bambino, ed è ormai consolidata l'idea che la risoluzione del quadro micotico dipenda in larga misura dalla ripresa della funzione immunitaria del bambino, con un aumento del numero dei granulociti neutrofili, che può essere favorita con la somministrazione di G-CSF. Su 12 pazienti da noi trattati, il G-CSF è stato somministrato al 50% dei bambini.

Il tasso di mortalità in letteratura oscilla tra il 20 e l'90% [1, 5], nel nostro studio è del 33% con 4 bambini deceduti per progressione del quadro micotico, in particolare per interessamento encefalico, e nei quali persisteva, al momento del decesso, uno stato di compromissione della funzione immunitaria. I dati desumibili dal nostro studio, in linea con la letteratura, confermano, in conclusione, la necessità di un trattamento combinato otorinolaringoiatrico-farmacologico, in quanto l'intervento chirurgico in regime di urgenza, fondamentale per contenere la progressione del processo infettivo, non garantisce la sopravvivenza del paziente. Il ruolo dello specialista otorinolaringoiatra, nel trattamento e nell'auspicabile risoluzione del quadro clinico, è subordinato alla precocità del sospetto diagnostico del pediatra e alla ripresa della funzionalità immunologica del paziente.

Bibliografia

1. DeShazo RD, Chapin K, Swain R. Fungal sinusitis. *N Eng J Med* 1997;337:254-259.
2. Gowing NFC, Hamlin IME. Tissue reaction to *Aspergillus* in cases of Hodgkin's disease and leukemia. *J Clin Pathol* 1960;13:396-413.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-1821.
4. Chakrabarti A, Das A, Mandal J et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol* 2006;44:335-342.
5. Pagella F, De Bernardi F, Semino L et al. Il trattamento chirurgico endoscopico della rinosinusite micotica acuta fulminante. *L'Otorinolaringoiatria pediatrica* 2004;15:17;21.
6. Savage DG, Taylor P, Blackwell J et al. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:55-59.
7. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplantation* 2011;46:709-718.
8. Gillespie MB, O'Malley BW. An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:323-334.
9. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP et al. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:610-616.
10. Moeller CW, Martin J, Welch KC. Sinus evaluation preceding hematopoietic transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:796-801.
11. Mirza N, Lanza DC. Diagnosis and management of rhinosinusitis before scheduled immunosuppression: a schematic approach to the prevention of acute fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:313-321.
12. Gillespie MB, Huchton DM, O'Malley BW. Role of middle turbinate biopsy in the diagnosis of fulminant invasive fungal rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2000;110:1832-1836.
13. DelGaudio JM, Swain RE Jr, Kingdom TT et al. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:236-240.
14. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C et al. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *RadioGraphics* 2007;27:1283-1296.
15. Lowe LH, Aquino VM, Biavati MJ. Screening sinus CT scans in pediatric bone marrow transplant patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;52:253-260.
16. Singh N, Siddaraju N, Kumar S et al. Fine-needle aspiration biopsy as an initial diagnostic modality in a clinically unsuspected case of invasive maxillary fungal sinusitis. *Diagnostic Cytopathology* 2010;38:290-293.
17. Malhotra PS, DAnahey D, Sidman J. Bilateral lateral rhinotomy incisions for medial maxillectomies in the management of pediatric invasive fungal sinusitis. *Laryngoscope* 200;11:1960-1963.
18. Vener C, Carrabba M, Fracchiolla N et al. Invasive fungal sinusitis: an effective combined treatment in five haematological patients. *Leukemia & Lymphoma* 2007;48:1577-1586.
19. Otto KJ, Del Gaudio JM. Invasive fungal rhinosinusitis: what is the appropriate follow-up? *Am J Rhinol* 2006;20:582-585.