

Gómez García, Luis E.<sup>1</sup>  
 Flores Lagunes, Katya Damaris<sup>2</sup>  
 Alonso Narváez, Adriana<sup>1</sup>  
 Cruz Ibarra, Nayelli<sup>1</sup>  
 González Arenas, Efrén<sup>1</sup>  
 Yalaupari Mejía, Juan Pablo<sup>3</sup>  
 Reyes Gómez, Ulises<sup>4</sup>

## Pansinusitis fúngica alérgica en adolescente inmunocompetente | Allergic Fungal Pansinusitis in an Immunocompetent Adolescent

Fecha de aceptación: mayo 2023

### Resumen

En los últimos años las publicaciones de niños sin compromiso inmunológico con Rinosinusitis Fúngica Alérgica (RSFA) son más frecuentes, su origen es la respuesta alérgica mediada por hipersensibilidad a diversos agentes fúngicos en las fosas nasales y senos paranasales sin invasión de la mucosa.

Masculino 10 años, consulta por disminución de la agudeza visual sin respuesta favorable, tres meses después se agrega, aumento de volumen del canto interno en órbita izquierda, epífora y empeoramiento de la agudeza visual, secundaria a rinosinusitis. La TAC mostró en seno esfenoidal masa multilobulada, heterogénea y en fosa nasal derecha en áreas III y IV de Cottle, el seno maxilar izquierdo ocupado en 95%. Se realizó extracción quirúrgica de la misma, el examen histopatológico evidenció en las tinciones de PAS y Grocott: hifas delgadas septadas sugestivas de *Aspergillum spp*, se dio tratamiento específico presentación clínica en la etapa pediátrica se diferencia del adulto, en que la mayoría de niños presentan deformidad facial unilateral con el antecedente de enfermedad rinosinusal crónica benigna.

**Palabras clave:** *Aspergillum spp* deformidad facial, rinosinusitis fúngica alérgica, tinciones de PAS y Grocott.

### Abstract

**INTRODUCTION.** In recent years, reports of children without immunological compromise with Allergic Fungal Rhinosinusitis (ARSF) are more frequent; its origin is related to the allergic response mediated by hypersensitivity to various fungal agents in the nasal passages and paranasal sinuses without mucosa invasion.

**CLINICAL CASE.** 10-year-old male, consulted for decreased visual acuity without a favorable response, three months later an increase in the volume of the internal canthus in the left orbit, epiphora and worsening of visual acuity, secondary to rhinosinusitis. CT showed a multilobulated, heterogeneous mass in the sphenoid sinus and in the right nostril in areas III and IV of Cottle, the left maxillary sinus being 95% occupied. Surgical extraction of it was performed, the histopathological examination evidenced in PAS and Grocott staining: thin septate hyphae suggestive of *Aspergillum spp*. Specific treatment was given.

**CONCLUSION.** The clinical presentation in the pediatric stage differs from that in adults, in that the majority of children present unilateral facial deformity with a history of benign chronic rhinosinus disease.

**Key words:** *Aspergillum spp*, facial deformity, allergic fungal rhinosinusitis, PAS and Grocott stains.

<sup>1</sup> Servicio de Infectología Pediátrica Centro Médico Nacional "20 de noviembre" Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado

<sup>2</sup> Coordinación de Pediatría. Centro Médico Nacional "20 de noviembre" Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado

<sup>3</sup> Hospital de la Mujer. Secretaría de Salud, Ciudad de México

<sup>4</sup> Unidad de Investigación en Pediatría Instituto San Rafael, SLP

**Correspondencia:** Dr. Efrén González-Arenas Centro Médico Nacional "20 de noviembre", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Avenida Félix Cuevas 540, Esquina Avenida Coyoacán. Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez. Ciudad de México. CP 03229.

**Dirección electrónica:** go.lenrique@gmail.com, glezefren@yahoo.com.mx y/o reyes\_gu@yahoo.com

## Introducción

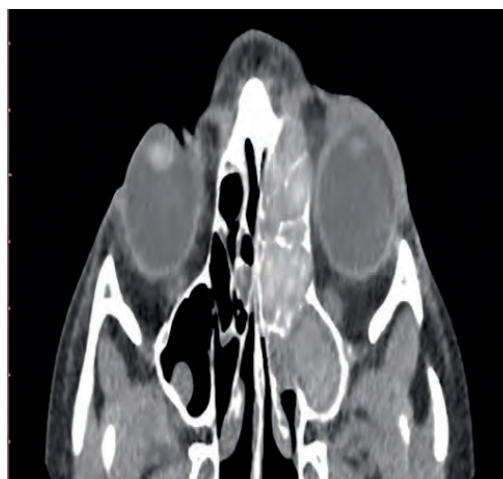
La rinosinusitis fúngica alérgica (RSFA) se clasifica dentro de la rinosinusitis crónica y representa el 5 y 10% de ellas.<sup>1</sup> Fue descrita por primera vez en 1970 como manifestación en la vía aérea superior por aspergilosis broncopulmonar alérgica. Sin embargo, hoy día, se sabe que dichos padecimientos son entidades totalmente diferentes y que *Aspergillus* sp, es sólo uno de los múltiples agentes etiológicos involucrados. La RSFA, generalmente se presenta en adultos y ocasionalmente en niños inmunológicamente competentes, que surge como respuesta de hipersensibilidad tipo I y II, al estímulo fúngico en la nariz y senos paranasales, causando acumulo de mucina eosinofílica.<sup>1,2</sup> Su cuadro clínico es inespecífico, de evolución insidiosa y crónica, lo cual puede condicionar mayor riesgo de complicaciones, siendo la erosión ósea la más frecuente con una frecuencia de 20-30% de los casos, otras son, la extensión extrasinusal a órbita, tejidos blandos contiguos y sistema nervioso central.<sup>3,6</sup> En vista de que la sinusitis crónica es motivo frecuente de consulta de primer contacto y para especialistas, consideramos que la RSFA es un padecimiento que los médicos que atienden a estos pacientes deben estar familiarizados, para disminuir las posibles complicaciones que afecten su calidad de vida.

Se da a conocer el presente caso, para hacer énfasis en que es una patología que debe de tomarse en cuenta en el diagnóstico diferencial en sinusitis crónica, ya que al ser poco frecuente pasa desapercibida y por ello puede generar complicaciones. Se recalcan los criterios que permiten la sospecha clínica y el abordaje diagnóstico-terapéutico que estos niños requieren y referirlos oportunamente a centros de atención de tercer nivel.

Masculino de 10 años, originario y residente de Torreón, Coahuila México. Antecedentes de importancia, habita casa con material perdurable, con todos los servicios urbanos, ubicada cerca de planta industrial minera, con exposición constante a óxido de calcio y polvo, usan sistema de aire lavado residencial para refrescar el ambiente, con marcha alérgica desde los 7 años (alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma bronquial). Inicia padecimiento en diciembre del 2020, por alteraciones de la agudeza visual, es valorado por oftalmólogo quien indica lentes, tres meses después se agrega, aumento de volumen del canto interno en órbita izquierda, epífora y empeora la agudeza visual, nuevamente valorado por oftalmólogo quien sospecha celulitis orbitaria secundaria a rinosinusitis, solicita Tomografía Axial Computada (Figura 1) helicoidal multicorte de cráneo y senos paranasales que reporta: seno frontal con ocupación por densidad similar a tejidos blandos en hemiseno izquierdo del 50%, celdillas etmoidales anteriores y posteriores ocupadas en el 80% de lado izquierdo; en seno esfenoidal se aprecia masa multilobulada, heterogénea y, fosa nasal derecha en áreas III y IV de Cottle que contacta con cornete medio y lamina papirácea izquierda, seno maxilar izquierdo ocupado en 95%, además se observa discreto realce a la administración de medio de contraste, sin datos de erosión ósea, con desplazamiento del globo ocular. Se documenta masa tumoral de etiología a determinar, por lo que se solicita Resonancia Magnética Nuclear (Figura 2) de cráneo y senos paranasales simple y contrastada, en la cual se ob-

serva en las imágenes ponderadas en T1: lesión dependiente de celdillas etmoidales izquierdas con extensión a seno maxilar heterogénea, isointensa con respecto a parénquima cerebral en región etmoidal y heterogénea e hiperintensa en su porción maxilar; en T2: lesión heterogénea e hipointensa con respecto a parénquima cerebral. Por las características clínicas y de radioimagen se concluye el diagnóstico de sinusitis maxilo-etmoidal izquierda y poliposis nasosinusal, inicia tratamiento con amoxicilina más ácido clavulánico y loratadina-fenilefrina. Es referido al servicio de otorrinolaringología de este Centro Médico para realizar cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales. A su ingreso al Servicio de admisión continua Pediatría, se corrobora aumento de volumen del canto interno de ojo izquierdo, agudeza visual: ojo derecho 20/20, ojo izquierdo 20/50 que mejora a 20/30 con agujero estenoscopico, edema de carúncula, hipoglobo izquierdo de 4 mm, desplazamiento horizontal ojo izquierdo: 2mm, se realiza rinoscopia anterior, observando en fosa nasal izquierda en área III y meato medio lesión ocupativa de bordes definidos, traslúcida, brillante, la cual impide visualización de estructuras posteriores, resto sin datos patológicos, estudios preoperatorios dentro de percentiles normales, perfil inmunológico; subpoblación de linfocitos con alteración del índice CD4/CD8 de 1.34, CD4: 611 cel/ml, CD8: 457 cel/ml, IgE 2070 mg/dL., resto de inmunoglobulinas en percentiles normales, se comenta con el Servicio de Inmunología y Alergia quien sugiere vigilancia por la consulta externa. Por lo que se programa para exploración quirúrgica endoscópica. A la exploración quirúrgica, con los siguientes hallazgos: fosa nasal izquierda múltiples pólipos localizados en ático y meato medio (Figura 3) los cuales se resecan. En región etmoidal se aprecia tumoración de aspecto verdoso, encapsulada, la cual se extiende del borde anterior del seno esfenoidal y meato medio al seno maxilar izquierdo. Se lleva a cabo etmoidectomía posterior, esfenoidotomía, ampliación de ostium del seno maxilar izquierdo y extensión por antrostomía posterior, del interior de dicha masa se extrae secreción mucopurulenta no fétida (Figura 4).

Figura 1.



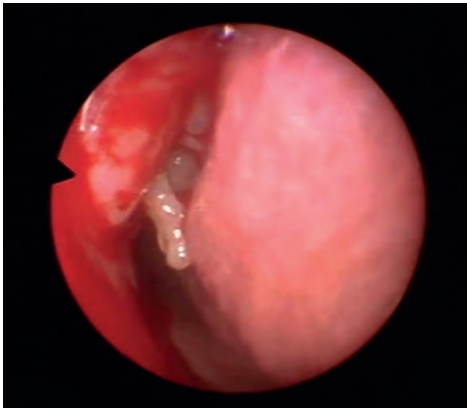
TAC de cráneo y senos paranasales simple y contrastada, corte axial, ventana para orbita y tejidos blandos. Se aprecia ocupación del seno etmoidal y maxilar izquierdo, que contactan con el cornete medio y la lámina papirácea ipsilateral

Figura 2.



RM cráneo simple y contrastada, corte coronal ponderada en T1. Lesión dependiente de celdillas etmoidales izquierdas con extensión a seno maxilar, con discreto desplazamiento del globo ocular.

Figura 3.



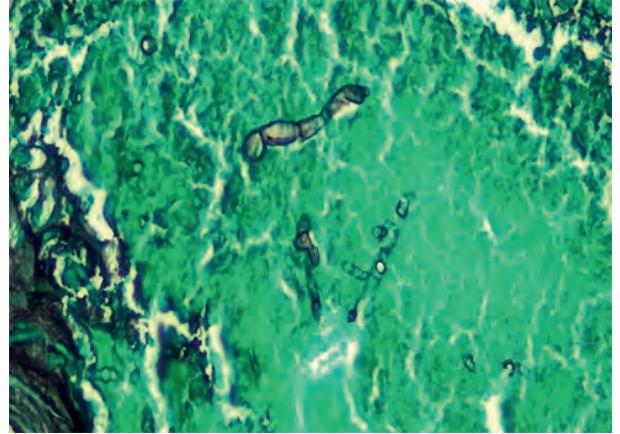
Fosa nasal izquierda, presencia de neoformaciones pediculadas de color blanco aperlado concordantes con pólipos localizados en el meato medio.

Figura 4.



Se identifica en meato medio, lesión de color verdoso con aspecto similar a arcilla, sugerente de infección micótica.

Figura 5.



100x tinción Grocott-Gomori: hifas septadas hialinas rotadas a 45°

Accidentalmente debido a la friabilidad del tejido se ocasiona fistula de líquido cefalorraquídeo en región etmoidal posterior; por lo que se realiza turbinectomía medial izquierda y colocación de esquirla ósea sobre la fístula, se sella con colgajo de cornete medio y pegamento tipo Tisseel y se irriga el lecho quirúrgico con anfotericina B. Por el accidente quirúrgico, ante la sospecha de sinusitis alérgica fúngica, se decide iniciar antifúngicos, ceftriaxona, acetazolamida y medidas anti-fístula. El examen histopatológico de dicha lesión se evidenció en las tintines de PAS y Grocott: hifas delgadas septadas en ángulo de 45° sugestivas de *Aspergillus* spp (Figura 5). Los cultivos se reportaron como negativos. El paciente fue egresado sin fuga de líquido cefalorraquídeo, en buen estado general, con seguimiento por la consulta externa hasta el momento con buena evolución clínica y sin datos de recidiva.

## Discusión

La RSFA, está clasificada dentro de las rinosinusitis crónicas, de acuerdo con los criterios aceptados y validados por la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Su peculiaridad es la persistencia de síntomas por más de 12 semanas, su frecuencia se reporta entre el 5-10% de estos casos. Es una respuesta alérgica y/o de hipersensibilidad secundaria a la presencia de antígenos fúngicos y es un proceso inflamatorio benigno, no invade la mucosa de los senos paranasales, con evolución subaguda o crónica, está última es la que nos ocupa ya que se presenta en individuos sin alteraciones inmunológicas, rara vez se presentan complicaciones y en circunstancias especiales invade la base del cráneo con el riesgo de migrar al Sistema Nervioso Central y causar la muerte.<sup>1, 5, 6</sup> En los niños con sospecha clínica de RSFA, debe de realizarse anamnesis completa, haciendo hincapié en los siguientes datos; historial de enfermedad sinusal crónica, poliposis nasal y alteraciones en la Tomografía Axial Computada (TAC). Esta patología ha sido reportada desde ya hace varios años en adultos y niños inmunológicamente competentes, sin

embargo, en estos últimos es poco conocida, los escasos reportes ocurren en adolescentes y adultos jóvenes con edad media de 13 años, relación varón/mujer de 1.5 a 2.1.<sup>3-5, 7-10</sup> La Rinosinusitis Fúngica Alérgica y la Bola fúngica, son las dos entidades que están clasificadas dentro de la Rinosinusitis Fúngica No Invasiva y se presentan en hospederos sin compromiso inmunológico.<sup>11</sup> A diferencia de la Rinosinusitis Fúngica Invasiva que se presenta en pacientes inmunológicamente suprimidos e incluye a la Sinusitis fúngica aguda y crónica invasiva y sinusitis granulomatosa fúngica crónica invasiva.

En los niños con *RSFA* se han identificado diversos factores de riesgo de los cuales en nuestro paciente se observaron los siguientes: originario y residente de la zona rural desértica y minera, esto conlleva a las personas a usar estrategias para refrescar y humidificar el ambiente con "aire lavado". Hiperreactividad bronquial y rinitis probablemente alérgica desde los 5 años de edad, utilizando momentánea intranasal por intervalos de 3 a 5 meses en forma consecutiva por más de 3 años, y dicho esteroide condiciona sequedad de la mucosa, epistaxis de repetición, y puede erosionar la mucosa nasal pudiendo llegar a la perforación septal, lo que condiciona la respuesta local al contacto con hongos circulantes en aerosoles.<sup>12, 13</sup> Su etiopatogenia, no está del todo esclarecida, sin embargo, se postula que es el resultado de una respuesta mediada por hipersensibilidad tipo I y II por el atrapamiento de esporas fúngicas en el moco nasal o sinusal, sin invadir la mucosa y submucosa de los senos paranasales en pacientes atópicos, dichas esporas germinan a hifas generando inflamación, debido a que generan estímulo antigénico local, desencadenando respuesta local de hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE, y es común encontrarla elevada en suero, la persistencia de niveles séricos elevados pudiera reflejar el estado clínico-alérgico del paciente. Por su parte la hipersensibilidad tipo II, está regulada por complejos inmunes mediada por linfocitos Th2,<sup>2, 14</sup> y su interrelación en la mucosa rinosinusal es de suma importancia, ya que condiciona inflamación crónica secundaria al antígeno fúngico, activando a través de moléculas de señalización intercelular a la Inmunidad celular, la cual está mediada por Linfocitos "T" específicos, los cuales deben poseer moléculas genéticamente histocompatibles, y que se encuentran localizadas en las cadenas beta del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II HLA-DRB1\*1501 y \*1503.<sup>2, 15-17</sup> Por otra parte y no menos importante es la degranulación de mastocitos y eosinofilia intensa con la subsecuente liberación de citocinas, destacando la IL-5 y 13, que cumplen la función de amplificar el proceso inflamatorio, lo que contribuye a la remodelación de la zona afectada, dando origen a la formación de pólipos. El mecanismo inmunopatológico en la mucosa nasal, secundaria a las especies de *Aspergillus* ha sido poco estudiada, sin embargo, se sabe que la inmunidad innata es la involucrada secundaria a los mecanismos de virulencia y patogenicidad y lo hacen a través de moléculas y genes localizados en su estructura, su capacidad de multiplicación, facultad de adaptación al estrés, mecanismos de evasión del sistema inmune. En referencia al fenómeno alérgico, se han documentado regiones epitópicas del *Aspergillus*, los péptidos alérgicos Asp f1 y Asp f34 localizadas en los patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), los

cuales tienen relación directa con el sistema inmune en el interior del seno, ya que al anidarse en la mucosa satisfacen sus necesidades energéticas y desencadenan su reprogramación metabólica y funcional, lo que permite diferenciarla plenamente del micetoma rinosinusal, por otra parte, ha caído en desuso el término aspergiloma ya que además del *Aspergillus*, se han identificado diferentes cepas, y la gran mayoría de investigadores mencionan al *A. fumigatus*, como el más directamente asociado, seguido del *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*.<sup>13, 18, 19</sup> Las especies de *Aspergillus* son saprofitos, ubicuos, cosmopolitas, tiene gran capacidad de esporulación, se encuentran en medio ambiente, materia vegetal en descomposición y humedad, lo cual puede causar infección en humanos, dicha infección la adquiere por diversas vías, la más frecuente es por la vía aérea por aerolización como lo describe Milosev,<sup>20</sup> al inhalar las conidias, colonizan la mucosa de la vía aérea superior de hospederos, formando parte de su biota, sin embargo, en aquellos con factores de riesgo como el caso que presentamos, el *Aspergillus* desempeña el papel de alérgeno por medio de sus péptidos alérgicos y causar Rinosinusitis Fúngica Alérgica. Dicha teoría, aunque no del todo explicativa, sugiere que las esporas al llegar a la mucosa nasal por vía aérea generan dicha reacción alérgica favoreciendo su multiplicación y perpetuar el fenómeno alérgico sin causar invasión tisular, además se asocia, como en nuestro caso a lesiones de la mucosa nasal por la sinusitis alérgica y uso de esteroides locales los cuales utilizaba el paciente por largos periodos, otras alteraciones descritas en diversas publicaciones son cirugías dentarias, intervenciones quirúrgicas en los senos paranasales, diabetes, entre otras, las cuales se encuentran más relacionadas en el paciente adulto, a diferencia de lo que ocurre en niños con inmunosupresión hemato-oncológica posquimioterapia o bien aquellos con uso de corticoides crónicos y trasplantados, en quienes la manifestación clínica sobresaliente es la fiebre y su rápida evolución.<sup>21, 22</sup> Igualmente se han descrito otros agentes etiológicos como la *Curvularia lunata*, *Alternaria* spp, *Pseudallescheria boydii*, *Exserohilum rostratum*, *Bipolaris spicifera*, *Mucor*, *Fusarium*, *Chrysosporium*, *Rhizopus*, *Trichoderma*

*longibrachiatum*, dichos agentes causales pueden ser identificados en cultivos en forma variable, del 23 al 67%.<sup>12, 23-27</sup> Existe otra teoría, en la que se ha postulado la asociación con el mecanismo superantígeno con *Staphylococcus aureus*, lo cual produce una importante producción local de IgE específica, con degranulación de mastocitos y eosinófilos y la síntesis exagerada de mediadores bioquímicos de inflamación, secundario a su reprogramación inmunometabólica y funcional de las células procesadoras de antígenos locales, lo cual amplifica la respuesta inflamatoria, con la subsecuente remodelación de la vía respiratoria, facilitando de esta manera la colonización fúngica.<sup>15, 18</sup>

Es de vital importancia comentar que llegar al diagnóstico certero al inicio del cuadro clínico es extremadamente complejo, debido a que la evolución clínica de la *RSFA* es crónica generalmente además del tipo de hospederos en quienes sucede, por lo que, en extremas ocasiones puede presentar complicaciones mortales por invasión craneal, ésta se sospecha cuando el paciente presenta cefalea intensa, signos meníngeos o focalización neurológica; en nuestro paciente no se documentó dicha



extensión y para que ésta suceda depende que sea el seno paranasal afectado, el esfenoidal es el más involucrado<sup>5, 28</sup>. Los niños en quienes se presenta dicha la RSFA el cuadro clínico es inespecífico con afectación unilateral hasta en 70% en comparación de los adultos que son del 37%,<sup>11, 29</sup> es compleja con evolución crónica, en ésta última muy rara vez se llegan a presentar complicaciones graves y en muy raras ocasiones como es el caso de nuestro paciente la afectación puede diseminarse a varios de los senos paranasales debido al bloqueo del ostium por pólipos nasales y por las características de la mucina. Sin embargo, hoy día siguen siendo válidos los criterios diagnósticos descritos por Bent y Kuhn en 1994,<sup>5, 28-30</sup> quienes los clasifican criterios mayores y menores, los cuales fueron documentados en nuestro paciente; adolescente inmunológicamente competente, atopias caracterizadas por hipersensibilidad tipo I con aumento importante de la IgE, poliposis nasal la cual se ha llegado a observar en el 100% de los pacientes y maxilo-etmoidal izquierda, asimetría facial unilateral caracterizada por aumento de volumen del canto interno en órbita izquierda, diplopía, epifora, proptosis, causados por compresión extrínusinal ejercida de los senos hacia la órbita, ocasionándole aplanamiento malar por la expansión del esqueleto facial, lo cual se explica por la flexibilidad de la estructura ósea alterando todo ello la agudeza visual.<sup>7, 9, 29-33</sup> Así mismo de los estudios de Radioimagen realizados fueron la TAC y RMN de senos paranasales, en la cual se observó datos compatibles con Pansinusitis, estos estudios son los métodos diagnósticos más importantes.<sup>5</sup> Las alteraciones observadas en la TAC Helicoidal Multicorte demostraron ocupación de prácticamente todos los senos paranasales como una masa expansiva, sin erosión ósea, por su parte las imágenes descritas en la RMN son secundarias a las señales hipointensas en especial en las secuencias T1 y T2 por el acumulo de hemosiderina y metales como hierro y manganeso en la mucina alérgica, secundario a las alteraciones originadas por el movimiento macromoléculas, generalmente es unilateral y asimétrica, igualmente se observó remodelación sin erosión ósea, las cuales se observan hasta en el 56% de los

casos debido al involucro de las estructuras de las paredes orbitarias y alteraciones en la fosa craneal anterior, media y posterior. En los niños dicha afectación ósea acompañada de proptosis se observa hasta en el 50% de los casos, de las cuales el 90% se recuperan totalmente, y cuando se combinan la TAC y RMN, se observa mayor sensibilidad.<sup>12, 34-37</sup>

Es importante hacer mención que durante el desbridamiento del techo del seno esfenoidal en nuestro paciente, accidentalmente éste se lesionó, generando una fístula de líquido cefalorraquídeo de bajo gasto, por lo que decidimos administrar Anfotericina liposomal a dosis e intervalos terapéuticos, dicho accidente probablemente se debió a que en la RSFA la acumulación lenta de mucina se asocia a expansión de estructuras adyacentes de la órbita, con descalcificación ósea y pérdida de la arquitectura y, se presenta hasta en el 50% de los casos, dato que en su momento nos inclinó a sospechar la forma invasiva, sin embargo, el estudio histopatológico realizado no pudo demostrar invasión de la mucosa y submucosa, sin embargo, dentro de los criterios mayores están los histopatológicos los cuales son los indicadores más confiables, estos fueron descritos por deShazo<sup>8</sup>, la mucina alérgica obtenida durante la cirugía endoscópica mostró proceso inflamatorio característico con eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas, cristales de Charcot-Leyden, sin evidencia de invasión fúngica ni necrosis de la mucosa o formación de granulomas de células gigantes, igualmente se observaron por tinciones de PAS y Grocott hifas delgadas septadas en ángulo de 45° sugestivas de *Aspergillus* spp, la muestra fue sembrada en medios de cultivo enriquecidos reportándose negativo.<sup>36,37</sup>

La Sinusitis Fúngica Alérgica es una enfermedad de presentación muy rara en la edad pediátrica, sin embargo, los criterios de Bent y Kuhn actualmente siguen siendo válidos en la sospecha diagnóstica. En los niños como en los adultos la patogénesis de la enfermedad está dada por la presencia de antígenos fúngicos. Las alteraciones faciales son más frecuentes en los niños, el desbridamiento quirúrgico es el estándar de oro en el manejo de estos pacientes.

## Referencias

1. Thompson III GR, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(2):321-326.
2. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 395-402.
3. Coste A, Bretagne S, Lankowski R. Micosis rinosinusales. *EMC Otorrinolaringología*. 2003;32(3):1-6.
4. Katragkou, Aspasia; Roilides, Emmanuel. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2011;24(3): 225-229.
5. Naik A, Bo-Yun YD, Bellafiore FJ, Amine MA, and Hasaneen W. Chronic allergic fungal sinusitis invading the skull base in an immunocompetent male: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2021; 1(16) CASE 2161.
6. Rondón LG, Lorea A, Piastrelini R, Figueroa E y Ruggeri CS. Rinosinusitis micótica alérgica con destrucción de base de cráneo. *Rev Hosp Ital B Aires*. 2021; 41(4): 186-192.
7. McClay JE, Marple B, Kapadia L, Biavati MJ, Nussenbaum B, et al. (2002) Clinical presentation of allergic fungal sinusitis in children. *Laryngoscope* 112: 565-9.
8. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Swain R, Lyons M, Bryars WC, Alsip S. Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99 (4): 475-485.
9. Alenzi HL, Al Momen A, Molani F. Pediatric allergic fungal rhinosinusitis with extensive intracranial extension. Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2020;75: 43 7-40.
10. Lafi AH, Al Momen A, Molani F. Pediatric allergic fungal rhinosinusitis with extensive intracranial extension-Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 75: 437-440.
11. Karpova EP, Vagina EE, Yemelyanova MP, Speranskogo GN. Chronic rhinosinusitis in children. *Pediatr Zhurnal im GN Speranskogo*. 2016; 95(2):110-113.

12. Berlucchi M, Pedrucci B. Allergic Fungal Sinusitis in Children. *J Aller Ther.* 2012; S5: 004.
13. Hutson K, Clark A, Hopkins C, Ahmed S, Kumar N, Carrie S, Erskine S, Sunkaraneni V, Philpott C; CRES Group. Evaluation of Smoking as a Modifying Factor in Chronic Rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 147(2):159-165.
14. García VC y Salavert LM. Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(4):219-228.
15. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 181-188.
16. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L and Slavin RG. HLA-DQB1\*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114:1376-1383.
17. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 723-729.
18. Hamilos DL, Lund VJ. Etiology of chronic rhinosinusitis: The role of fungus. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004; 193: 27-31.
19. Stańczek S, Zdybicka-Barabas A, Wojda I, Wiater A, et al. Fungal  $\alpha$ -1,3-Glucan as a New Pathogen-Associated Molecular Pattern in the Insect Model Host *Galleria mellonella*. *Molecules.* 2021; 26: 5097.
20. Milosev B, el-Mahgoub S, Aal OA, el-Hassan AM. Primary aspergiloma of the paranasal sinuses in the Sudan. A review of seventeen cases. *Br J Surg.* 1969; 87002056(2):132-137.
21. Lop GJ, Gras CJR, Bothe GC, Montserrat GJR, Sumarroca TA y Massegur SH. Bola fúngica sinusal: análisis de nuestra casuística. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016; 67(4): 220-225.
22. Kontoyiannis DP, Body GP. Invasive aspergilosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002; 21:161-172.
23. Campbell JM, Graham JM, Gray HC, Bower C, Blaiss MS Jones SM. Allergic fungal sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. 96: 286-290.
24. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. *Medical Mycology.* 2009, 47 (Suppl 1): S324-S330.
25. Daniller T. Allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2013; 26(1):20-24.
26. Pirrón LJA, Hernández CLE. Presentación clínica y manejo endoscópico de bola fúngica del receso del seno frontal y mucocelo secundario. *An Med (Mex).* 2019; 64 (4): 302-306.
27. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy JL. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(7): 37.
28. Lai JC, Lee HS, Chen MK, Tsai YL. Patient satisfaction and treatment outcome of fungus ball rhinosinusitis treated by functional endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268: 227-230.
29. Yemail MC, Reyes J, Navarro A, Barbón J. Sinusitis fúngica alérgica en paciente pediátrico. Reporte de un caso. *Rev FASO.* 2017; (24):81-84.
30. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 111: 580-88.
31. Paquot RJ, Horcasitas PARA, Ramos ME. Rinosisinitis alérgica micótica en Niños. *An Orl Mex* 2014; 59: 276-281.
32. Gupta AK, Shah N, Kameswaran M, Rai D, Janakiram TN, Chopra H, et al. *Allergic fungal rhinosinusitis.* *Clin Rhinol.* 2012;5(2): 72-86.
33. Glass D, and Amedee RG. Allergic Fungal Rhinosinusitis: A Review. *The Ochsner Journal.* 2011; 11:271-275.
34. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 1997; 107(2):170-176.
35. Aribandi M, McCoy V, Bazan III C. Imaging Features of Invasive and Noninvasive Fungal Sinusitis: A Review. *Radio Graphics.* 2007; 27: 1283-1296.
36. Cho, SH, Hamilos DL, Han DH & Laidlaw TM. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1505-1511.
37. Sumit S. Understanding Allergic Fungal Rhino-Sinusitis. *Glob J Oto.* 2018; 13(3):0090-0094.