

Proposta de critérios de diagnóstico e de tratamento da otite externa necrotizante

Proposal for diagnostic and treatment criteria of necrotizing otitis externa

Ana Rita Lameiras • Rui Melo Cabral • Vera Cruz e Silva • Luís Roque dos Reis • Pedro Escada

RESUMO

A otite externa necrotizante (OEN) é uma infecção pouco frequente e potencialmente fatal com origem no canal auditivo externo. Dado que não se encontram descritas na literatura guidelines para esta patologia, observa-se frequentemente atraso no seu diagnóstico e tratamento. Este trabalho tem como objectivo a proposta de critérios de diagnóstico e de orientações terapêuticas específicas para a OEN. Procedemos à análise retrospectiva dos casos de OEN diagnosticados entre 2010 e 2013 no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Egas Moniz. Durante o período de estudo foram diagnosticados 9 doentes com OEN (idade média: 74.8 ± 7.7 anos). Com base nos nossos resultados e nos dados descritos na literatura, propomos critérios major e minor para o diagnóstico de OEN e orientações específicas para o tratamento desta patologia. Acreditamos que a utilização dos critérios e das orientações propostas permitirá um diagnóstico mais atempado e um tratamento mais eficaz desta infecção potencialmente fatal. Palavras-chave: Otite externa necrotizante, otite externa maligna, critérios de diagnóstico e tratamento.

Ana Rita Lameiras

Interna de Formação Específica em Otorrinolaringologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

Rui Melo Cabral

Interno de Formação Específica em Otorrinolaringologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

Vera Cruz e Silva

Interna de Formação Específica em Neurorradiologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE

Luís Roque dos Reis

Assistente Graduado de Otorrinolaringologia, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE

Pedro Escada

Assistente Sénior de Otorrinolaringologia, Director de Serviço, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental EPE

Correspondência:

Ana Rita Lameiras
Rua da Junqueira, 126, 1349-019 Lisboa
963112465
rita_lameiras@hotmail.com

Estudo realizado sem recurso a suporte financeiro ou bolsa

Trabalho aceite para Comunicação Livre no 62º Congresso Nacional da SPORL | 8º Congresso Luso-Brasileiro de ORL | IX Reunião Luso-Galaica de ORL

Artigo recebido a 20 de Abril de 2015. Aceite para publicação a 30 de Março de 2016.

ABSTRACT

Necrotizing external otitis (NOE) is an infrequent and potentially fatal infection with origin in the external ear canal. Since there are no guidelines for this pathology in the literature, it is often observed a delay in its diagnosis and treatment. This study aims the proposal of specific diagnostic criteria and treatment orientations for NOE. We conducted a retrospective analysis of the NOE cases diagnosed between 2010 and 2013 in the ENT service of Egas Moniz Hospital. During the study period 9 patients were diagnosed with NOE (mean age: 74.8 ± 7.7 years). Based on our results and on data described in the literature, we propose major and minor criteria for the diagnosis of NOE and specific orientations for the treatment of this pathology. We believe that the use of the proposed criteria and orientations will allow a more timely diagnosis and a more effective treatment of this potentially fatal infection.

Keywords: Necrotizing external otitis, Malignant external otitis, diagnostic criteria.

INTRODUÇÃO

A otite externa necrotizante (OEN) é uma infecção potencialmente fatal com origem no canal auditivo externo (CAE) e progressão para osteomielite do osso temporal. O processo infeccioso pode envolver a base do crânio e ocasionar complicações intracranianas, pelo que requer um diagnóstico e um tratamento urgentes¹. Não existem na literatura critérios baseados na evidência para o diagnóstico e tratamento da OEN, o que poderá explicar o atraso frequentemente observado no diagnóstico e tratamento desta entidade.

Este trabalho baseado num estudo retrospectivo de casos de OEN observados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Egas Moniz (HEM), Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), EPE tem como objectivos avaliar o diagnóstico e tratamento dos casos e propor critérios e orientações específicas para esta forma agressiva de otite externa.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é um estudo descritivo, longitudinal, baseado na análise retrospectiva dos casos de OEN observados entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2013 no Serviço de Otorrinolaringologia do HEM, CHLO, EPE. Na análise dos casos foram avaliados os seguintes parâmetros: idade, género, estado imunológico (diabetes e outras formas de

imunossupressão), sintomas de apresentação, otoscopia, achados imagiológicos por tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), agentes infecciosos isolados, antibioterapia e outcome clínico (evolução favorável/desfavorável).

Para a revisão da literatura procedeu-se à realização de uma pesquisa MEDLINE utilizando o PubMed. Na pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: malignant otitis externa, necrotizing otitis externa e skull-base osteomyelitis. Os títulos e os resumos dos artigos identificados foram revistos pelos autores para identificar os potencialmente relevantes. As referências dos artigos seleccionados foram analisadas com vista à identificação de outros com potencial relevância.

Os dados obtidos no estudo retrospectivo foram discutidos e comparados com os descritos na literatura.

RESULTADOS

Nove doentes foram diagnosticados com OEN durante o período de estudo: 4 mulheres (44.4%) e 5 homens (55.6%). A idade dos doentes variou entre 63 e 84 anos (média: 74.8 ± 7.7 anos). Registaram-se 6 casos à direita e 3 à esquerda. Todos foram unilaterais.

Sete dos doentes eram diabéticos ($n=7$; 77.8%), três dos quais insulín dependentes. Não foi registada nenhuma outra imunodeficiência. Os sintomas de apresentação mais frequentes foram a otalgia ($n=8$; 88.9%) e a otorreia ($n=4$; 44.4%). Outros sintomas descritos foram a cefaleia e a cervicalgia. O tempo médio entre o primeiro sintoma e o diagnóstico foi de 42.7 dias. Todos os doentes realizaram terapêutica médica habitual para a otite externa sem melhoria clínica antes do diagnóstico de OEN ter sido feito. À observação por otoscopia, os achados mais frequentes foram o edema e o eritema da pele do CAE (88.9%) e a presença de tecido de granulação na união ósteo-cartilaginosa do CAE (77.8%). Um doente

apresentou parésia dos VII, IX e XII pares cranianos.

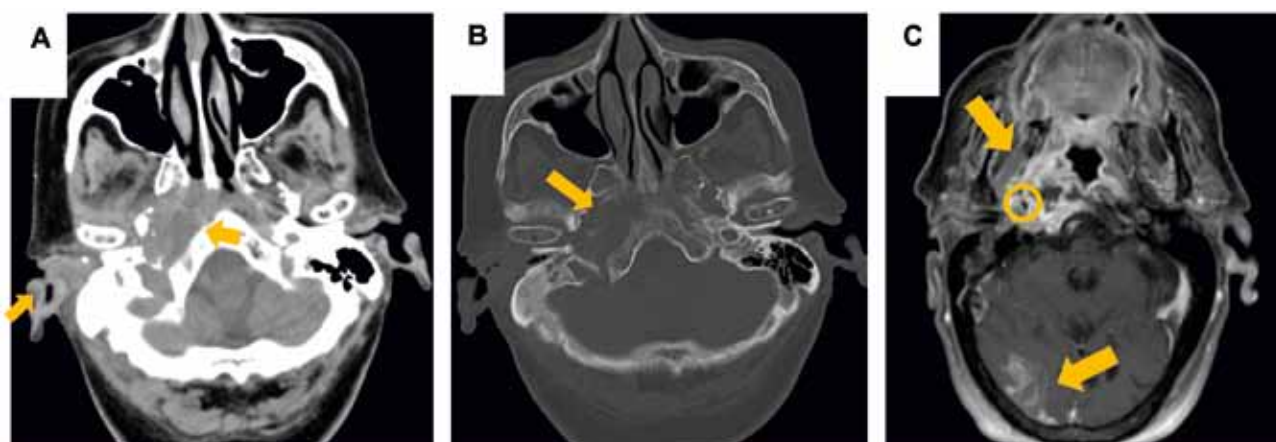
A avaliação analítica revelou elevação da velocidade de sedimentação (VS) em 66.7% ($n=6$) (média: 66.5 ± 18.9 mm/h; variação: 37-90 mm/h) e da proteína C reactiva (PCR) em 88.9% ($n=8$) (média: 5.5 ± 5.2 mg/dL; variação: 0.9-15 mg/dL). Observou-se leucocitose com neutrofilia em 33.3% ($n=3$).

Em todos os doentes foi realizado exame microbiológico por cultura do exsudado auricular antes do início da antibioterapia sistémica empírica para a OEN. A colheita do exsudado auricular foi realizada com zaragatoa e a amostra enviada ao laboratório à temperatura ambiente e em meio de transporte apropriado, de modo a manter a viabilidade do microorganismo e a evitar a multiplicação bacteriana. O agente infeccioso implicado mais frequentemente foi a *Pseudomonas aeruginosa*, isolada em 83.3% ($n=8$) dos casos em que foi identificado um agente patogénico pelo exame cultural. Num dos doentes foi identificada *Candida parapsilosis*. Em 22.2% ($n=2$) o exame cultural isolou dois microorganismos e em 33.3% ($n=4$) foi negativo. O perfil de sensibilidade antibiótica foi determinado para todos os agentes isolados.

Todos os doentes foram avaliados por TC, tendo quatro doentes sido também submetidos a RM. Nenhum doente foi submetido a cintigrafia com gálio (^{67}Ga) ou com tecnécio 99 m (Tc-99m). O estudo imagiológico revelou consistentemente extensão local ao CAE e extensão lateral (periauricular). Num dos casos com envolvimento da mastóide, observou-se parésia do VII par craniano. Dois doentes apresentaram estenose da carótida interna induzida pelo envolvimento do espaço carotídeo e respectivo canal pelo processo infeccioso. Num destes doentes observou-se lesão vascular isquémica sub-aguda do território de barragem das artérias cerebral média e posterior, provavelmente secundário à estenose da artéria carótida interna.

FIGURA 1

Estudo TC axial em algoritmo de partes moles (A) e ósseo (B) evidenciando área de edema periauricular direita e extenso processo destrutivo da base do crânio envolvendo o canal carotídeo, o foramen jugular e o clivus. Aspectos melhor visualizados no estudo RM axial T1 FatSat após administração IV de gadolínio (C), onde é também perceptível a estenose carotídea condicionada pelo processo infeccioso. Incidentalmente observa-se o reforço de sinal no parênquima cerebral occipital direito relativo a um enfarte isquémico concomitante.



Observou-se erosão óssea do CAE em 66.7% dos casos (n=6). Um dos doentes com erosão do clivus apresentou quadro de parésia dos IX e XII pares cranianos, justificável pela grande extensão da doença na base do crânio, com envolvimento do buraco látero posterior e do canal condiliano anterior.

Foi realizada em dois doentes biópsia cirúrgica endoscópica profunda, respectivamente, do cavum por extenso processo infiltrativo envolvendo o espaço mucoso faríngeo e da base do crânio (ápex petroso) por lesão infiltrativa a esse nível, para exclusão de tumor. Em ambos os casos o exame anatomopatológico foi compatível com lesão inflamatória, sem evidência de tumor maligno.

O tratamento local do CAE, incluindo a limpeza e a aplicação de agentes antimicrobianos, foi realizado diariamente em todos os casos. Procedeu-se ao controlo dos níveis de glicémia nos doentes diabéticos. A antibioterapia sistémica empírica mais frequentemente usada foi a ciprofloxacina (750 mg oral de 12/12h) em 66.7% dos casos (n=6). Sempre que necessário, a terapêutica antibiótica foi alterada de acordo com o perfil de sensibilidade dos agentes isolados no exame cultural. A *Pseudomonas aeruginosa* revelou sensibilidade à ciprofloxacina em todos os casos. No caso específico da OEN micótica por *Candida parapsilosis*, foi utilizado o fluconazol (400 mg oral de 24/24h, durante 6 semanas). Em nenhum dos doentes foi realizado desbridamento cirúrgico.

Observou-se em todos os doentes uma evolução clínica favorável, não tendo ocorrido recorrência ou morte em nenhum dos casos. O tempo médio de internamento foi de 28.7 dias.

DISCUSSÃO

A OEN consiste numa doença pouco frequente mas potencialmente fatal, que requer um diagnóstico e um tratamento urgentes². Encontram-se descritas na literatura guidelines para as formas clássicas de otite externa, contudo as mesmas não incluem as formas atípicas desta infecção e, particularmente, a OEN. Este facto poderá estar na base do atraso frequentemente observado no diagnóstico e tratamento da OEN, com conseqüente impacto negativo no seu prognóstico. Acreditamos, por isso, ser fundamental o estabelecimento de guidelines para esta forma severa de otite externa pelo que, com base nos nossos resultados e nos dados descritos na literatura, defendemos critérios de diagnóstico e orientações de tratamento para a OEN. Propomos critérios major e minor para o diagnóstico de OEN (Tabela 1). A distinção entre estas duas categorias de critérios tem por base a sua especificidade à apresentação. Embora quando presentes isoladamente os critérios minor sejam pouco específicos de OEN, a presença de pelo menos dois critérios minor e um major ou de dois critérios major sugere fortemente este diagnóstico.

TABELA 1

Proposta de critérios de diagnóstico de OEN

Crítérios major
Otite externa refractária à terapêutica médica habitual com duração > 2-3 semanas
Tecido de granulação no CAE (união ósteo-cartilaginosa)
Crítérios minor
Otalgia severa
Idade > 60 anos
Diabetes ou outra imunodeficiência
↑ VS
Isolamento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
TC com sinais de destruição ósteo-cartilaginosa
Paralisia facial ou de outros pares cranianos
Biópsia com ausência de tumor maligno

OEN - otite externa necrotizante;

CAE - canal auditivo externo;

VS - velocidade de sedimentação;

TC - tomografia computadorizada

O aspecto mais característico da OEN é a sua refractoridade ao tratamento convencional dirigido às formas clássicas de otite externa^{3,4}, pelo que um quadro de otite externa refractária à terapêutica habitual, com mais de 2-3 semanas de duração, deve fazer suspeitar do diagnóstico de OEN. Na nossa série de casos, observou-se uma média de 42.7 dias entre o primeiro sintoma e o diagnóstico, tendo todos os doentes realizado previamente terapêutica médica habitual para a otite externa sem melhoria clínica.

Este tipo de infecção ocorre mais frequentemente em indivíduos idosos¹. A idade dos doentes no nosso estudo variou entre os 63 e os 84 anos (média: 74.8 ± 7.7 anos), pelo que defendemos a idade superior a 60 anos como critério para o diagnóstico de OEN. Não parece haver um predomínio de género na OEN.

Os doentes diabéticos ou com outra imunossupressão apresentam maior susceptibilidade para esta forma invasiva de otite externa¹, devendo existir um elevado índice de suspeição para o diagnóstico de OEN neste grupo de doentes. De facto, 77.8% (n=7) dos doentes diagnosticados com OEN durante o período de estudo eram diabéticos, três dos quais insulino-dependentes.

O sintoma mais frequente na OEN é a otalgia severa, sendo frequentemente desproporcional às alterações observadas no exame físico⁵. A otalgia foi o sintoma de apresentação em 88.9% (n=8) dos casos na série descrita. À semelhança das outras formas de otite externa, os doentes podem também apresentar otorreia e obliteração do CAE por edema e exsudado, com conseqüente hipoacusia de condução⁶. A presença de tecido de granulação na união ósteo-cartilaginosa do CAE é um achado muito sugestivo do diagnóstico, sendo considerado por alguns autores um sinal patognomónico de OEN^{2,6,7}.

Nos estadios iniciais, a infecção encontra-se limitada à pele e aos tecidos moles do CAE. À medida que progride, a infecção envolve as estruturas ósseas do osso temporal com osteomielite e, nos estadios mais avançados, pode estender-se ao longo da base do crânio e/ou apresentar invasão intracraniana¹. Pode ocorrer paralisia de nervos cranianos, como resultado da secreção de neurotoxinas ou do efeito compressivo do processo destrutivo. O nervo facial (VII par craniano) é habitualmente o primeiro nervo craniano a ser afectado devido à sua localização no osso temporal, com a paralisia resultando tipicamente da extensão do processo inflamatório ao buraco estilomastoideu^{5,7}. A progressão da inflamação pode ocasionar envolvimento dos nervos cranianos baixos (IX, X, XI e XII) ao nível do buraco lácero posterior e do canal condiliano anterior. A extensão do processo inflamatório ao ápex petroso pode resultar em parésia dos V e VI pares cranianos⁵. A paralisia de nervos cranianos foi um achado raro na nossa série de casos. Contudo, a paralisia de nervos cranianos em doentes com otite externa, particularmente se refractária à terapêutica habitual, é muito sugestiva de OEN, representando um sinal de gravidade deste tipo de infecção. A parésia do nervo facial nem sempre reverte com a resolução do processo infeccioso, não devendo ser usada como indicador de sucesso terapêutico. Já os restantes pares cranianos apresentam boas taxas de recuperação com o tratamento⁵. As complicações intracranianas podem incluir meningite, abscesso cerebral e trombose de seios venosos durais. Estas são habitualmente fatais e refletem progressão severa da doença⁵.

Apesar de ser sobretudo clínico, o diagnóstico de OEN deve ser apoiado por testes laboratoriais, exame microbiológico e estudos de imagem. A avaliação laboratorial deve incluir glicémia, creatinina, leucograma, VS e PCR. É fundamental a avaliação da função renal, particularmente nos doentes diabéticos. Tipicamente a OEN cursa com elevação marcada da VS, pelo que este parâmetro laboratorial apresenta utilidade no diagnóstico e na avaliação da resposta à terapêutica^{2,4,6,8}. Na nossa série, 66.7% (n=6) dos doentes apresentou VS elevada, com um valor médio de 66.5 ± 18.9 mm/h comparável ao descrito noutros estudos, tendo-se observado diminuição gradual da VS com a evolução clínica favorável. A contagem de glóbulos brancos encontra-se habitualmente normal ou apenas moderadamente elevada apesar da natureza agressiva da infecção^{1,5}. De facto, observou-se leucocitose em apenas 33.3% (n=3) dos casos, pelo que parece não ser um bom indicador de severidade. A colheita de exsudado auricular deve ser realizada idealmente antes do início da terapêutica antibiótica. Contudo, na abordagem inicial recorre-se frequentemente à antibioterapia empírica local e/ou sistémica para a otite externa, o que pode alterar a flora do CAE e justificar a negatividade de alguns dos exames culturais. A *Pseudomonas aeruginosa* é o agente mais frequentemente implicado na OEN, sendo responsável

por quase 98% de todos os casos^{2,9}. Também no nosso estudo, foi o agente isolado mais frequentemente, numa percentagem de 83.3% (n=8).

A TC permite determinar a localização e extensão do processo inflamatório, apresentando elevada sensibilidade para a erosão óssea cortical, pelo que continua a ser o exame complementar de escolha na avaliação inicial da OEN^{5,6}. No presente estudo, a avaliação imagiológica por TC revelou em todos os casos extensão local ao CAE e extensão lateral (periauricular), observando-se erosão óssea do CAE em 66.7% (n=6) dos casos. A presença de sinais de destruição osteo-cartilaginosa na TC é, deste modo, um achado muito sugestivo de OEN, devendo alertar para este diagnóstico num doente com otite externa. Contudo, o facto da remineralização óssea continuar após a resolução da infecção limita a utilização da TC no follow-up da OEN^{10,11}. A RM fornece menor detalhe ósseo comparativamente à TC, contudo permite avaliar com maior sensibilidade a extensão do processo infeccioso para os espaços naso e parafaríngeo, intracraniano e retrocondilar, tendo-se revelado essencial na avaliação destes espaços anatómicos nos casos descritos. Deve, por isso, ser usada como complemento à TC sempre que se suspeite de extensão do processo inflamatório a estes níveis^{11,12}. Também a RM não deve ser usada para avaliar a resposta dos doentes ao tratamento¹³. A cintigrafia com ⁶⁷Ga é um método muito sensível mas não específico, que concentra o seu sinal positivo nas áreas de inflamação, apresentando utilidade no diagnóstico inicial, na avaliação da evolução do processo infeccioso e na decisão de interrupção da terapêutica¹⁴. A cintigrafia com Tc- 99m, por sua vez, demonstra a existência de alterações da actividade osteoblástica ($\geq 10\%$ acima do normal), apresentando utilidade na avaliação inicial dos doentes com suspeita de osteomielite. No entanto, pode apresentar alterações durante meses após a resolução do quadro, devido ao processo de reparação óssea, pelo que não pode ser usada na monitorização da resposta à terapêutica^{15,16}.

Os exames de imagem são particularmente úteis na determinação da extensão do processo inflamatório, no entanto apresentam baixa especificidade na diferenciação entre a OEN e outras entidades patológicas que podem apresentar sintomas semelhantes, nomeadamente tumores malignos do CAE, da nasofaringe e da base do crânio. Nestes casos, a realização de biópsia cirúrgica profunda é mandatária, sendo a ausência de tumor maligno critério diagnóstico para OEN².

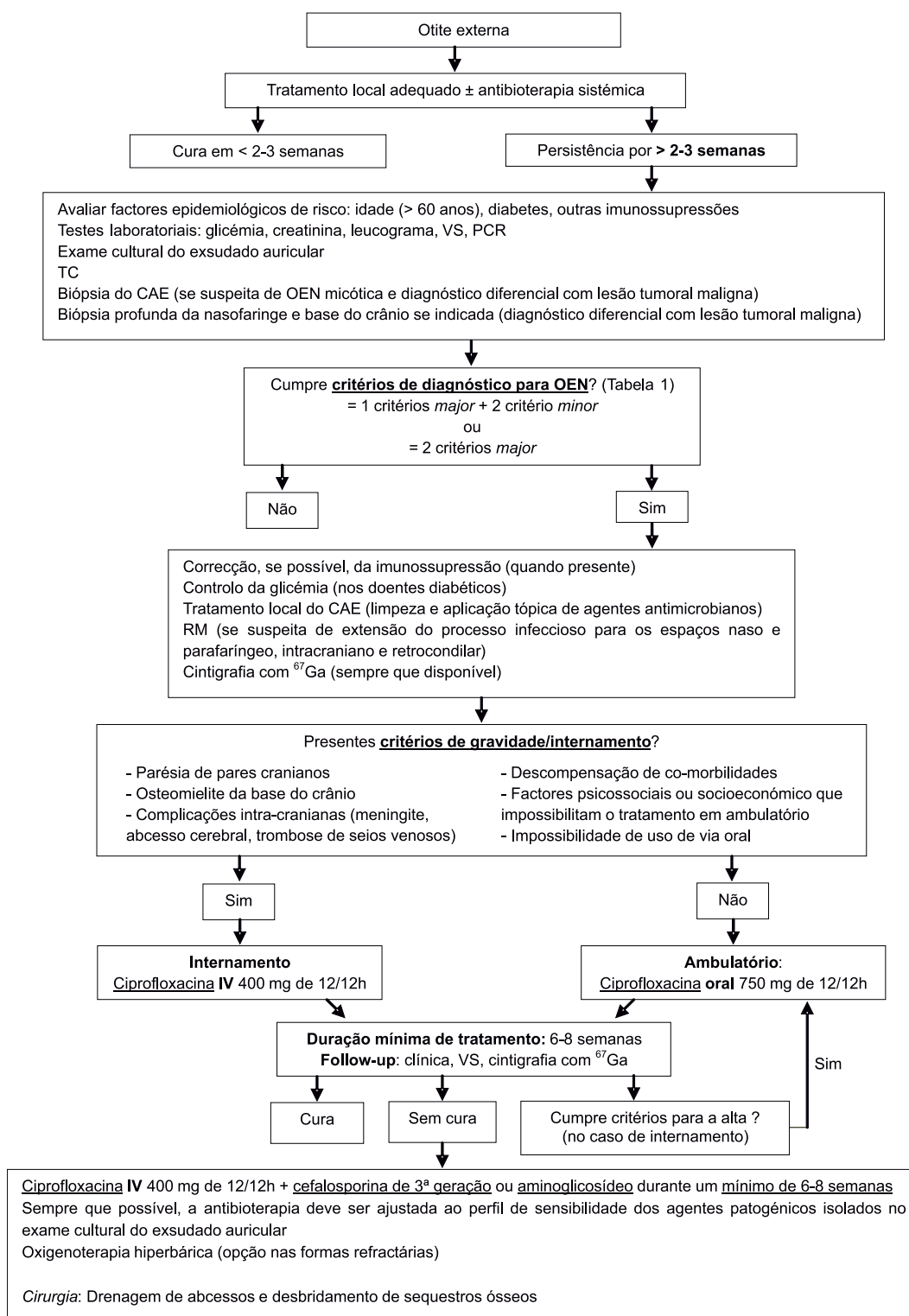
O tratamento da OEN deve incluir a correcção, se possível, da imunossupressão quando presente e o controlo da glicémia nos doentes diabéticos. É fundamental o tratamento local do CAE, que deve consistir na limpeza e na aplicação tópica de agentes antimicrobianos. A cura desta infecção depende de um diagnóstico precoce e um tratamento agressivo⁴. Considerando que o agente mais frequentemente envolvido é a *Pseudomonas*

aeruginosa, propomos a administração empírica de antibióticos com actividade anti-pseudomonas, após colheita de material para exame microbiológico. Previamente à introdução das quinolonas, era preferida a combinação entre um aminoglicosídeo e um beta-lactâmico. Contudo, em contraste com as quinolonas,

estes antibióticos são administrados por via endovenosa e estão associados a efeitos adversos relativamente comuns^{2,6,8,13}. Defendemos, deste modo, a utilização na OEN de ciprofloxacina oral na dose de 750 mg de 12/12h (biodisponibilidade para o osso e cartilagem superior a 90%¹⁷) como terapêutica empírica, nos casos de exame

FIGURA 2

Guidelines de diagnóstico e de tratamento propostas para a OEN



cultural positivo para *Pseudomonas aeruginosa* sensível à ciprofloxacina e nos casos de exame cultural negativo, sendo que a dose não requer ajuste em doentes idosos com disfunção renal², sempre que os doentes cumpram critérios para tratamento em ambulatório. Propomos a utilização de antibioterapia sistémica prolongada durante um período mínimo de 6-8 semanas, devido à presença de osteomielite⁴. Este esquema terapêutico foi utilizado em 66.7% dos casos no presente estudo, tendo-se observado evolução clínica favorável em todos os doentes. Contudo, tem-se observado uma resistência crescente da *Pseudomonas aeruginosa* à ciprofloxacina (37.1%)¹⁸, pelo que nestes casos e na presença de refratariedade ao esquema anterior propomos a utilização de ciprofloxacina IV na dose de 750 mg de 12/12h em combinação com uma cefalosporina de terceira geração (como por exemplo a ceftazidima) ou com um aminoglicosídeo.

Embora não existam estudos randomizados e controlados relativamente à eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da OEN¹⁹, a mesma tem vindo a ser usada como terapêutica adjuvante nesta forma severa de otite externa, pelo que defendemos nas guidelines propostas o carácter opcional da sua utilização nas formas refractárias.

O papel do tratamento cirúrgico na OEN tem sido amplamente discutido. A cirurgia tem indicação inequívoca na drenagem de abscessos e no desbridamento de sequestros ósseos^{1,6}. Contudo, apresenta um papel limitado no tratamento da osteomielite da base do crânio, devendo ser evitadas ressecções extensas pelo risco de exposição de osso saudável ao processo infeccioso e consequente progressão mais agressiva da doença^{1,6}.

As guidelines de diagnóstico e de tratamento propostas para a OEN encontram-se sistematizadas na Figura 2.

CONCLUSÃO

A OEN continua a ser uma entidade potencialmente fatal, que requer um diagnóstico e um tratamento urgentes. Revela-se, deste modo, essencial a publicação de guidelines para OEN. Acreditamos que a utilização dos critérios e das orientações propostas permitirá um diagnóstico mais atempado e um tratamento mais eficaz desta forma agressiva de otite externa.

Protecção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas:

- 1.Chen YA, Chan KC, Chen CK, Wu CM. Differential diagnosis and treatments of necrotizing otitis externa: a report of 19 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2011 Dec;38(6):666-70
- 2.Rubin Grandis J, Branstetter BF 4th, Yu VL. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis*. 2004 Jan;4(1):34-9
- 3.Patmore H, Jebreel A, Uppal S, Raine CH, et al. Skull base infection presenting with multiple lower cranial nerve palsies. *Am J Otolaryngol*. 2010 Sep-Oct;31(5):376-80
- 4.Bock K, Ovesen T. Optimised diagnosis and treatment of necrotizing external otitis is warranted. *Dan Med Bull*. 2011 Jul;58(7):A4292
- 5.Illing E, Olaleye O. Malignant otitis externa: a review of aetiology, presentation, investigations and current management strategies. *WebmedCentral OTORHINOLARYNGOLOGY* 2011;2(3):WMC001725
- 6.Hariga I, Mardassi A, Belhaj Younes F, Ben Amor M, et al. Necrotizing otitis externa: 19 cases' report. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Aug;267(8):1193-8
- 7.Guss J, Ruckenstein MJ. Infections of the External Ear. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al, eds. *Cummings Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2010:1944-1949
- 8.Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med*. 1988 Sep;85(3):391-8
- 9.Escada PA, Capucho MC, Correia JP, Pacheco T, et al. Otite externa maligna micótica: abordagem diagnóstica e terapêutica de uma situação rara. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial*. 1999;37(2):145-157
- 10.Sudhoff H, Rajagopal S, Mani N, Moumoulidis I, et al. Usefulness of CT scans in malignant external otitis: effective tool for the diagnosis, but of limited value in predicting outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Jan;265(1):53-6
- 11.Kwon BJ, Han MH, Oh SH, Song JJ, et al. MRI findings and spreading patterns of necrotizing external otitis: is a poor outcome predictable? *Clin Radiol*. 2006 Jun;61(6):495-504
- 12.Grandis JR, Curtin HD, Yu VL. Necrotizing (malignant) external otitis: prospective comparison of CT and MR imaging in diagnosis and follow-up. *Radiology*. 1995 Aug;196(2):499-504
- 13.Carfrae MJ, Kesser BW. Malignant otitis externa. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008 Jun;41(3):537-49
- 14.Stokkel MP, Boot CN, van Eck-Smit BL. SPECT gallium scintigraphy in malignant external otitis: initial staging and follow-up. Case reports. *Laryngoscope*. 1996 Mar;106(3 Pt 1):338-40
- 15.Weber PC, Seabold JE, Graham SM. Evaluation of temporal and facial osteomyelitis by simultaneous In-WBC/Tc-99m-MDP bone SPECT scintigraphy and computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:36-41.
- 16.Parisier SC, Lucente FE, Som PM, Hirschman SZ, et al. Nuclear scanning in necrotizing progressive "malignant" external otitis. *Laryngoscope* 1982;92:1016-9.
- 17.Jacobsen LM, Antonelli PJ. Errors in the diagnosis and management of necrotizing otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Oct;143(4):506-9
- 18.Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, et al. Antibiotic susceptibility of bacteria most commonly isolated from bone related infections: the role of cephalosporins in antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Mar;23(3):240-6
- 19.Phillips JS, Jones SE. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD004617