

Aleksandra Semik-Orzech, Adam Barczyk, Władysław Pierzchała

Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała

Wpływ występowania nadwrażliwości na alergenry grzybów na rozwój i przebieg chorób alergicznych układu oddechowego

The influence of sensitivity to fungal allergens on the development and course of allergic diseases of the respiratory tract

Abstract

Several epidemiological and diagnostic studies reported increasing prevalence of allergic reactivity to fungi assessed with the use of skin testing or IgE detection. The role of sensitization to fungi in relation to the prevalence and clinical importance in atopic patients remains largely unknown. Although an allergic reaction to fungal allergens is suggested as an important contributing factor in the development of respiratory symptoms, other mechanisms, such as increased exposure to fungal metabolites, mycotoxins and other compounds of immuno-suppressant or irritant properties, may also be important. Sensitivity to fungal allergens has been recognized as a risk factor for the development and persistence of asthma, asthma severity and potentially fatal asthma exacerbations, the increased number of episodes of respiratory arrest and admissions to intensive care unit. Thus far, the role of fungi as the dominant exogenous trigger of asthma has not been completely explored. Some authors suggest, that sensitization to fungal allergens is related with specific phenotype of severe asthma. It remains to be clarified, whether this association is caused by colonization of the airways with fungi or an extreme response to exogenous spores.

This review critically discusses the present state of knowledge on the prevalence of IgE-mediated allergy to fungi, as well as the contribution of sensitization to fungi to the allergic manifestations, on the basis of the recent literature. We also try to assess the importance of these connections for the future treatment of allergic disorders of the respiratory tract.

Key words: molds, allergic diseases, bronchial asthma, prevalence

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 29–36

Streszczenie

W badaniach epidemiologicznych i diagnostycznych, przeprowadzonych w ostatnich latach z zastosowaniem testów skórnych lub oceny stężenia sIgE, wykazano wzrost rozpowszechnienia nadwrażliwości na mykoalergenry. U chorych z atopią w znacznym stopniu nie wyjaśniono roli nadwrażliwości na alergenry grzybów zarówno w kontekście jej rozpowszechnienia, jak i znaczenia klinicznego. Chociaż reakcja alergiczna na alergenry grzybów jest ważnym czynnikiem powodującym powstanie objawów ze strony układu oddechowego, uważa się, że inne czynniki, takie jak zwiększone narażenie na metabolity grzybów — w tym mykotoksyny oraz inne substancje o działaniu immunosupresyjnym i drażniącym — mogą również mieć znaczenie. Nadwrażliwość na alergenry grzybów jest czynnikiem ryzyka rozwoju ciężkich postaci astmy oskrzelowej oraz potencjalnie zagrażających życiu zaostrzeń tej choroby, występowania ciężkiej niewydolności oddechowej i związanych z tym hospitalizacji na oddziałach IOM. Ostatecznie jednak nie wyjaśniono roli mykoalergenów jako kluczowego, egzogenego czynnika odpowiedzialnego za rozwój astmy oskrzelowej. Zgodnie z opinią niektórych badaczy, obecność nadwrażliwości na alergenry grzybów wiąże się ściśle z istnieniem odrębnego fenotypu ciężkiej postaci astmy oskrzelowej. Nie rozstrzygnięto, czy w tym fenotypie astmy stopień nasilenia objawów jest spowodowany kolonizacją dróg oddechowych przez niektóre gatunki grzybów, czy też jest wynikiem nadmiernej odpowiedzi układu immunologicznego na zarodniki grzybów obecne w powietrzu.

Adres do korespondencji: Aleksandra Semik-Orzech, Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Medyków 14, 40–752 Katowice, tel.: (032) 252 38 31, (032) 789 46 51; faks: (032) 252 38 31; e-mail: pneumo@slam.katowice.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.08.2007 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

W pracy przedstawiono krytyczny przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat rozpowszechnienia zależnej od IgE nadwrażliwości na mykoalergeny oraz związków między jej występowaniem a rozwojem i przebiegiem chorób alergicznych na podstawie najnowszej literatury. Dokonano również próby oceny znaczenia tych związków dla rozwoju nowych metod leczenia chorób alergicznych układu oddechowego w przyszłości.

Słowa kluczowe: grzyby pleśniowe, choroby alergiczne, astma oskrzelowa, rozpowszechnienie

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 29–36

Wprowadzenie

Nadwrażliwość jest patologiczną, jakościowo zmienioną odczynowością tkanek spowodowaną powtórным zetknięciem z antygenem i polegającą na rozwoju reakcji immunologicznej związanej z powstaniem swoistych przeciwciał lub uczulonych limfocytów. W jej wyniku może dochodzić do bardzo silnej odpowiedzi zarówno typu komórkowego, jak i humoralnego, a w krańcowych wypadkach nawet do niszczenia własnych komórek. Jednym z wielu negatywnych skutków, jakie na zdrowie człowieka wywiera ekspozycja na grzyby, są choroby alergiczne spowodowane powstawaniem reakcji nadwrażliwości. Mogą one przebiegać pod postacią zespołu objawów spowodowanych inhalacją zarodników grzybów obecnych w powietrzu, alergii pokarmowej, alergii kontaktowej, uczulenia na antybiotyki lub też reakcji o charakterze alergicznym spowodowanych ogniskami zakażenia grzybiczego istniejącymi w organizmie [1]. Zarodniki grzybów należą do najliczniej reprezentowanych cząstek biologicznych w powietrzu atmosferycznym, swą liczebnością znacznie przewyższając liczbę ziaren pyłków pozostałych alergenów środowiskowych. Ze względu na ich bardzo małe rozmiary (1 ziarno pyłku traw zajmuje objętość równą objętości 200 zarodników z rodzaju *Cladosporium*), zarodniki grzybów, które przedostają się wraz z wdychanym powietrzem do dróg oddechowych, mogą odpowiadać za rozwój zapalenia alergicznego obejmującego zarówno górne, jak i dolne drogi oddechowe (gdzie zarodniki penetrują szczególnie łatwo) [2]. Wyniki niektórych badań epidemiologicznych i klinicznych, przeprowadzonych w ostatnich latach, poddały w wątpliwość powszechnie dotychczas uznawaną teorię o znaczeniu roztoczy kurzu domowego jako kluczowego czynnika egzogenne powodującego rozwój astmy oskrzelowej [3]. Jednocześnie ostatecznie nie potwierdzono roli grzybów mikroskopowych jako potencjalnie najistotniejszego czynnika w rozwoju alergicznych postaci astmy, gdyż, mimo niemal stałego narażenia na obecność tych patogenów, zarówno ich stężenia w powietrzu atmosferycznym, jak i indywidualna odpowiedź na ich alergeny w po-

wszechnie stosowanych testach diagnostycznych charakteryzują się wysoką zmiennością (co znacznie utrudnia dokonanie pomiaru stopnia narażenia oraz ostateczne postawienie wiarygodnej diagnozy).

Celem pracy jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat rozpowszechnienia nadwrażliwości na alergeny grzybów mikroskopowych wśród pacjentów z chorobami alergicznymi układu oddechowego oraz wpływu tej nadwrażliwości na rozwój i przebieg kliniczny tych chorób.

Rozpowszechnienie nadwrażliwości na alergeny grzybów

Ujednolicenie i podsumowanie wyników badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia alergii na grzyby mikroskopowe na świecie jest niezwykle trudne. Pomiary nadwrażliwości na alergeny grzybów za pomocą testów skórnych są dokonywane z użyciem ekstraktów alergenowych pochodzących od różnych producentów, a odpowiedź skóry na wprowadzony alergen zmienia się w czasie (nawet jeżeli kolejny test u tej samej osoby jest wykonywany z użyciem tego samego odczynnika). Dodatkowo, niezgodność między wynikami osiąganymi za pomocą punktowych testów skórnych (PTS) i badania RAST (*radioallergosorbent test*) jest na tyle istotna, że wiarygodna identyfikacja możliwie największej liczby osób uczulonych na alergeny grzybów wymaga jednoczesnego zastosowania obu metod, co nie jest uwzględniane przez niektóre ośrodki badawcze. Wiarygodne oszacowanie rzeczywistego rozpowszechnienia alergii na grzyby utrudnia również fakt, że u około 20% populacji, u której stwierdza się dodatni odczyn PTS lub RAST na alergeny grzybów, wynik ten nie ma znaczenia klinicznego, gdyż nie towarzyszą mu charakterystyczne objawy konieczne do prawidłowego rozpoznania tych chorób. Potwierdziły to wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Izraelu, w którym jedynie połowa, spośród 11% badanych, u których stwierdzono dodatnie wyniki PTS z alergenami grzybów, zgłaszała występowanie objawów klinicznych alergii na grzyby [4]. W tym samym badaniu [4]

w grupie chorych, u których stwierdzono monowalentne uczulenie na grzyby, objawy kliniczne zgłaszało jedynie 15% osób. Wydaje się, że dla potwierdzenia znaczenia klinicznego uczulenia na grzyby w grupie osób z dodatnim wynikiem PTS należy przeprowadzić próbę swoistej prowokacji alergenowej. W badaniach przeprowadzonych dotychczas u chorych na alergiczny nieżyt nosa (ANN), u których obecność sIgE lub dodatnie wyniki PTS z alergenami grzybów weryfikowano za pomocą swoistego testu prowokacyjnego, stwierdzono słabą, dodatnią korelację zarówno między stężeniem sIgE i wynikami testu prowokacji ($r = 0,48$), jak i między wynikami PTS oraz testu prowokacji ($r = 0,66$), wskazując jednocześnie, że prowokacja alergenem charakteryzuje się znacznie lepszą swoistością w identyfikacji istotnych klinicznie postaci alergii na grzyby [5]. Należy zaznaczyć, że diagnostykę alergii na grzyby mikroskopowe utrudnia także fakt, iż większość pacjentów wykazuje nadwrażliwość na kilka gatunków tych patogenów, co może wynikać zarówno z niezależnego uczulenia na więcej niż jeden alergen, jak i z występowania reakcji krzyżowych. Niezwykle istotnym elementem dotyczącym zagadnienia nadwrażliwości na alergeny grzybów jest silnie wyrażona zmienność właściwości biochemicznych i alergogennych grzybów pochodzących z różnych hodowli, nawet w obrębie jednego gatunku. Zmienność ta jest głównie wynikiem nieograniczonych zdolności adaptacyjnych tych organizmów do zmieniających się warunków otoczenia, co stawia szczególne wysokie wymagania dotyczące jakości i standaryzacji ekstraktów stosowanych w diagnostyce omawianych chorób.

Chociaż od dawna wiadomo o występowaniu zarodników grzybów w powietrzu atmosferycznym, wiedza na temat ilościowej i jakościowej charakterystyki tego naturalnego bioareozolu jest wciąż niekompletna. Dotychczas nie opracowano uniwersalnej metody służącej do oceny zarodników unoszących się w powietrzu, która łączyłaby ciągły pomiar objętościowy z wiarygodną i kompletną identyfikacją wszystkich gatunków grzybów. Urządzenia dokonujące pomiarów metodą objętościową (np. aparat Burkarda) wyłapują cząsteczki zawieszone w powietrzu w sposób selektywny, wykazując ograniczoną efektywność w stosunku do zarodników o wymiarach poniżej 5 mikronów [6]. Tym samym umożliwiają bardzo dobrą ocenę stężenia w powietrzu ziaren pyłków roślin i zarodników z rodzaju *Alternaria*, *Cladosporium* czy *Epicoccum*, jednocześnie nie zapewniając oceny zarodników, których wielkość nie przekracza 5 mikronów [6]. Podobna wybiórczość charaktery-

zuje urządzenia pomiarowe, które wyłapują z otoczenia zarodniki i poprzez umożliwienie rozwoju kolonii grzybów na dostarczonym podłożu pozwalają na identyfikację ich gatunków (np. aparat typu Andersena). Wynika to z faktu, że zarodniki nie wszystkich gatunków grzybów posiadają zdolność zapoczątkowania wzrostu kolonii na podłożu zastosowanym w aparacie [6]. Ponadto ciągły pomiar przy użyciu tej metody z praktycznego punktu widzenia jest trudny do przeprowadzenia ze względu na olbrzymią liczbę kolonii, którym powinno się stworzyć możliwości rozwoju. Najlepszym rozwiązaniem problemu pomiarów stężenia zarodników w atmosferze wydaje się równoległe zastosowanie obu metod, jednak w praktyce większość badań dotyczących środowiska zewnętrznego dokonuje się metodą ciągłego pomiaru objętościowego, a zarodników obecnych wewnątrz pomieszczeń — drugą z wymienionych metod [6].

Na podstawie znajomości nisz ekologicznych zajmowanych przez poszczególne gatunki grzybów odpowiedzialnych za rozwój chorób alergicznych patogeny te podzielono na „zewnątrz-” i „wewnątrzdomowe”, mimo że większość gatunków występuje zarówno w jednym, jak i w drugim środowisku. Liczba i rodzaj gatunków oraz stężenie zarodników unoszących się w powietrzu zależą od wielu czynników, takich jak: warunki lokalne, sezonowe czynniki klimatyczne (temperatura, liczba opadów, wiatry i stopień wilgotności), pora dnia oraz rodzaj ludzkiej aktywności. Sezon występowania zarodników grzybów zewnątrzdomowych w atmosferze nie jest ściśle określony. Pojawiają się one w powietrzu wczesną wiosną, a szczytowe stężenia osiągają późnym latem i jesienią, kiedy to stężenie zarodników niektórych gatunków w atmosferze 100–1000-krotnie przekracza stężenie ziaren pyłków roślin. Zerowe stężenia zarodników grzybów w powietrzu atmosferycznym stwierdza się jedynie zimą, po obfitych opadach śniegu.

Na podstawie analizy porównawczej wyników badań oceniających stężenie zarodników grzybów w powietrzu atmosferycznym, prowadzonych w ostatnich 20 latach w różnych krajach Europy, stwierdzono, że zdecydowanie dominującą częścią naturalnego bioareozolu są zarodniki grzybów należące do rodzaju *Cladosporium*, które przewyższają swą liczebnością zarówno ziarna pyłków roślin, jak i spory grzybowe z rodzaju *Alternaria* [7]. Zarodniki *Cladosporium* występują powszechnie w bardzo dużej ilości nie tylko w środowisku zewnętrznym, ale i wewnątrz pomieszczeń. Stworzenie odpowiednich warunków mikrośrodowiska pomieszczeń zamkniętych (wysoka wilgotność i temperatura otoczenia, wadliwa wentylacja) może

ułatwiać rozwój różnych gatunków grzybów, które rozwijają się zazwyczaj w: przewodach wentylacyjnych, centralnego ogrzewania i klimatyzacji, w otoczeniu rur wodociągowych, wzrastają na często podlewanych roślinach, odpadkach organicznych, meblach, tapetach i kurzu w materacach [8–10]. Do alergizujących grzybów kolonizujących środowisko domowe w pierwszej kolejności należą gatunki z rodzajów *Penicillium* i *Aspergillus*, w drugiej uczulają gatunki *Cladosporium*, a w trzeciej — *Fusarium*, *Phoma* i *Ulocladium* [11]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach w Polsce wykazano, że najczęstszą przyczyną alergii wziewnych wśród alergenów pleśniowych są alergeny grzybów z rodzaju *Alternaria* i *Cladosporium*, a w dalszej kolejności *Penicillium* i *Aspergillus* [6, 12, 13]. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań szacuje się, że w zależności od rejonu świata uczulenie na alergeny grzybów dotyczy 5–30% osób z atopią [6]. W kilkunastu przeprowadzonych dotychczas na świecie badaniach epidemiologicznych i klinicznych wykazano zmienny stopień rozpowszechnienia uczulenia na alergeny grzybów u chorych z ANN (11,8–31%), astmą oskrzelową (44–45,8%) oraz ANN współistniejącym z astmą (28,3%), oceniany przez stwierdzenie dodatniego wyniku PTS i/lub swoistych IgE [14–18]. W badaniach przeprowadzonych przez polskich badaczy dodatnie testy śródskórne z alergenami grzybów stwierdzano u odpowiednio: 16% (Romański i wsp.), 24% (Droszcz i wsp.) i 30% (Romański) chorych na astmę oskrzelową. Odsetek ten był niższy w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, gdzie dodatnie testy punktowe z alergenami grzybów zaobserwowano u odpowiednio: 4,5% (Zawisza) i u 2% (Samoliński) pacjentów, a u 7% — dodatnie testy śródskórne (Gniazdowski) [6].

Mechanizmy uszkodzającego działania grzybów w układzie oddechowym

Słabo poznano czynniki różnicujące alergogenność poszczególnych gatunków grzybów. Uważa się, że stopień uczulania przez poszczególne ich gatunki mogą się wiązać z łatwością uwalniania alergenu po kontakcie zarodnika z powierzchnią błony śluzowej oraz stopniem żywotności spor obecnych w powietrzu atmosferycznym [13]. Szacuje się na przykład, że dla zarodników z rodzaju *Alternaria alternata* odsetek komórek żywych obejmuje 80% wszystkich obecnych w powietrzu, podczas gdy dla *Cladosporium herbarum* jedynie 20–30% [19]. Czynniki te wpływają na to, że mimo narażenia na znacznie większe ilości zarodników *Cladosporium* obecnych w powietrzu dostającym

się do dróg oddechowych, częstość uczulenia na ten alergen nie jest wysoka w porównaniu z *Alternaria*. Liczbę zarodników niezbędną do wywołania objawów choroby alergicznej układu oddechowego u większości osób z nadwrażliwością na te alergeny dla populacji polskiej oceniono na 100 zarodników w 1 m³ powietrza dla rodzaju *Alternaria* i aż na 2800 dla zarodników z rodzaju *Cladosporium* [20].

Dotychczas nie ustalono, dlaczego niektóre alergeny grzybów pleśniowych wywołują cięższe objawy ze strony dróg oddechowych niż inne, powszechnie występujące alergeny środowiskowe. Jedną z zasadniczych różnic między alergenami grzybów a pozostałymi alergenami pyłkowymi jest fakt, iż grzyby są nie tylko źródłem alergizujących białek, lecz posiadają dodatkową zdolność rozmnażania się i infekowania skóry oraz kolonizowania układu oddechowego [21]. Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że przez syntetyzowanie niealergizujących toksyn i enzymów, które odgrywają istotną rolę w nasilaniu reakcji alergicznej, grzyby mają znacznie silniejszy wpływ na rozwój odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko patogenom niż pozostałe alergeny pyłkowe. Wykazano, że niektóre gatunki grzybów odpowiedzialnych za rozwój chorób alergicznych mogą stanowić źródło białek uszkodzających drogi oddechowe, które jednocześnie wykazują cechy alergenu. W badaniach przeprowadzonych przez Kheradmand i wsp. [22] wykazano, że aktywność wewnątrzkomórkowych proteaz syntetyzowanych przez *A. fumigatus* wiąże się z rozwojem zapalenia alergicznego zależnego od aktywności eozynofiliów w drogach oddechowych u myszy. Udowodniono, że proteazy te wywołują obkurczanie się komórek nabłonka oddechowego, ich następce złuszczenie oraz nasilenie syntezy cytokin prozapalnych (IL-6, *interleukin-6* i IL-8, *interleukin-8*) [23]. Uważa się również, że dodatkowymi czynnikami odpowiedzialnymi za wywoływanie silnej reakcji immunologicznej przez grzyby mogą być: synteza lotnych związków organicznych (stanowiących czynniki drażniące błonę śluzową dróg oddechowych) [24], niebiałkowe komponenty ściany komórkowej (takie jak glukan i chityna) [25, 26], a także krzyżowe reakcje autoimmunologiczne spowodowane wysoką homologią antygenów grzybów do niektórych ludzkich białek (występujące zwłaszcza u chorych na przewlekłą astmę) [27, 28]. Uwzględniając wszystkie wymienione mechanizmy, wysunięto hipotezę, że uszkodzające działanie grzybów w drogach oddechowych wiąże się z równoległym indukowaniem zapalenia alergicznego oraz uszkodzeniem komórek nabłonka oddechowego przez działanie niealergizujących białek i toksyn.

Występowanie nadwrażliwości na alergeny grzybów a rozwój chorób alergicznych układu oddechowego

W licznych badaniach przeprowadzonych dotychczas w Stanach Zjednoczonych i Europie udowodniono istnienie związku między występowaniem nadwrażliwości na alergeny grzybów a obecnością atopii, astmy oskrzelowej oraz astmy współistniejącej z ANN [12, 14, 15, 17, 29]. W badaniach tych wykazano, że za zaostrzenie objawów zarówno astmy, jak i ANN może odpowiadać wiele różnych gatunków grzybów, w tym najważniejsze występujące w Europie — grzyby z rodzaju *Cladosporium* i *A. fumigatus* [21]. Uczulenie na *C. albicans*, który nie jest alergenem wziewnym, dotyczy około 10% chorych na astmę łagodną i 33% chorych na astmę ciężką [30]. Alergia wziewna u osób nadwrażliwych na alergeny grzybów może mieć charakter zarówno sezonowy, jak i całoroczny. Większość osób wykazujących nadwrażliwość na tę grupę alergenów inhalacyjnych prezentuje objawy przez cały rok, z wyraźnym nasileniem w okresie letnim i jesiennym, co wiąże się z cyklem występowania zarodników w powietrzu. Jedynie dla pacjentów uczulonych wybiórczo na alergeny grzybów zewnątrzdomowych zima pozostaje okresem bezobjawowym. Objawy ANN u osób nadwrażliwych na alergeny grzybów są typowe dla tej jednostki chorobowej, jednak, podobnie jak w nadwrażliwości na alergeny roztoczy kurzu domowego, dominuje blokada nosa [12, 13]. Często współwystępują objawy ze strony dolnych dróg oddechowych, między innymi przewlekły kaszel. W badaniu przeprowadzonym przez Mari i wsp. [16] wśród 4962 pacjentów z chorobami alergicznymi dróg oddechowych częstość występowania alergii na pleśń wynosiła 19%, w tym u 66% chorych stwierdzano uczulenie na grzyby z rodzaju *Alternaria*. W podobnym badaniu przeprowadzonym w Finlandii wykazano, że częstość występowania dodatknych testów skórnych na ten sam rodzaj grzybów w grupie 1504 pacjentów z podejrzeniem chorób alergicznych układu oddechowego wynosiła 2,8% [18]. W badaniu przeprowadzonym w Polsce częstość występowania dodatknych testów skórnych na alergeny pleśni wśród 814 pacjentów z ANN wynosiła 11% i aż w 84% przypadków były to odczyny na alergeny grzybów z rodzaju *Alternaria* [6]. Duże rozbieżności w rozpowszechnieniu reakcji alergicznych na poszczególne gatunki grzybów, jakie uzyskiwano w dotychczas prowadzonych badaniach, zależą między innymi od różnych warunków klimatycznych i ekspozycyjnych, wieku badanej populacji oraz liczby i różnorodności eks-

traktów stosowanych do badań diagnostycznych. Rozpowszechnienie uczulenia na alergeny grzybów zmienia się nie tylko w zależności od regionu świata, ale również z wiekiem. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na większą częstość występowania alergii wziewnej na zarodniki grzybów mikroskopowych w populacji dziecięcej i u ludzi młodych w porównaniu z populacją dorosłych w wieku średnim i starszym, co najprawdopodobniej wiąże się z łatwiejszym eliminowaniem tych patogenów po zakończeniu procesu dojrzewania układu immunologicznego [15, 17, 21].

W jednym z badań, przeprowadzonym wśród 1132 chorych na astmę w kilkunastu krajach europejskich, Australii, Nowej Zelandii oraz Stanach Zjednoczonych, Zureik i wsp. [31] wykazali, że uczulenie na *Alternaria alternata* lub *Cladosporium herbarum* stanowiło istotny czynnik ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej. Co ciekawe, w tym samym badaniu nie wykazano takiego związku dla innych alergenów pyłkowych, mimo że u chorych z ciężką astmą częstość występowania uczulenia, na przykład na roztocze kurzu domowego, była wyższa niż na alergeny grzybów. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach dostarczyły również wielu dowodów potwierdzających istnienie ścisłej zależności między współwystępowaniem uczulenia na alergeny grzybów a rozwojem ciężkiej postaci astmy oskrzelowej [31–35]. U chorych z tą postacią astmy dodatnie wyniki testów skórnych na alergeny grzybów (*A. fumigatus*, *P. notatum*, *C. herbarium*, *A. alternata* i *C. albicans*) występują częściej (76%) niż u chorych na astmę łagodną lub umiarkowaną (16–19%) [30]. Również w badaniu, w którym ciężkość astmy definiowano wartością natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in 1 second*), wykazano podwojenie częstości występowania dodatknych wyników badania RAST w kierunku alergenów grzybów u chorych na astmę umiarkowaną i ciężką (31–35%) w porównaniu z chorymi na astmę łagodną oraz zdrowymi ochotnikami (17–19%) [36]. Istnieją silne dowody potwierdzające obecność związku między wysokim stężeniem spor grzybów w powietrzu atmosferycznym a zwiększoną częstością występowania napadów astmy, nasileniem typowych objawów bronchospastycznych, spadkiem wartości szczytowej objętości wydechowej (PEF, *peak expiratory flow*), a także zwiększeniem liczby hospitalizacji i zgonów z powodu astmy [35, 37, 38]. W związku z coraz liczniejszymi przesłankami potwierdzającymi istnienie takiej zależności, w 2006 roku Denning i wsp. [21] zasugerowali istnienie fenotypu ciężkiej astmy powiązanej z uczuleniem na alergeny grzybów

(SAFS, *severe asthma with fungal sensitisation*). Znaczenie grzybów, jako pierwotnych czynników egzogennych wywołujących astmę, nie zostało ostatecznie wyjaśnione, co wiąże się z faktem, że ekspozycja na te alergenów jest wysoce zmienna w czasie (i w związku z tym trudna do zmierzenia). Przyczynowa rola grzybów w rozwoju ciężkiej postaci astmy, poza narażeniem na zarodniki obecne w powietrzu atmosferycznym, może być związana z kolonizacją dróg oddechowych, skóry lub zatok przez te patogeny, co wiąże się ze stałą ekspozycją na ich antygeny.

Istnieje wiele dowodów wskazujących, że stwierdzenie nadwrażliwości na alergenów grzybów pleśniowych ma związek z podwyższonym ryzykiem rozwoju ciężkiej postaci astmy. W populacji osób z przewlekłą astmą, które wymagają specjalistycznego leczenia z powodu częstych zaostrzeń choroby, 20–25% ma dodatnie testy skórne na *Aspergillus* lub alergenów innych, powszechnie występujących grzybów [16, 34, 39]. Wśród chorych na ciężką postać astmy oskrzelowej objawy uczulenia na alergenów grzybów występują u 21–70% chorych (wskaźnik ten, uzyskiwany w poszczególnych badaniach epidemiologicznych, zmienia się w zależności od jakości i liczby testowanych alergenów grzybów oraz izolowanego lub łącznego uwzględniania dodatnich wyników PTS i RAST) [16, 30, 31, 39, 40]. Wynika z tego, że ciężka postać astmy oskrzelowej, która współwystępuje z uczuleniem na alergenów grzybów, może dotyczyć około 1,1–2,2 mln osób w Europie [21]. Uczulenie na grzyby wiąże się nie tylko z cięższym klinicznym przebiegiem astmy, ale również z występowaniem większego stopnia nadreaktywności oskrzeli w tej postaci choroby, zwiększoną częstością hospitalizacji na oddziałach OIOM oraz zwiększoną śmiertelnością w jej przebiegu [30–32, 34, 35]. Dodatnia odpowiedź na alergenów grzybów w testach skórnych jest szczególnie powszechna u pacjentów z astmą oskrzelową zagrażającą życiu [34]. Wielokrotnie wykazywano, że zgony z powodu ciężkiej postaci astmy najczęściej występują w lipcu, sierpniu i wrześniu, co najprawdopodobniej wiąże się ze szczytowym stężeniem spor grzybów w powietrzu atmosferycznym w tym okresie [38, 41].

Jedną z najpoważniejszych chorób uczuleniowych układu oddechowego, spowodowanych nadwrażliwością na antygeny gatunku *Aspergillus fumigatus*, jest alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (ABPA, *allergic bronchopulmonary aspergillosis*). Dane dotyczące zachorowalności na ABPA, które pochodzą z badań epidemiologicznych, różnią się między sobą dosyć znacznie, jed-

nak uważa się, że ABPA może dotyczyć około 1–2% chorych na astmę oskrzelową (czyli ok. 15% chorych na astmę uczulonych na *Aspergillus fumigatus*) oraz około 7–35% pacjentów chorujących na mukowiscydozę [42]. Patogeneza ABPA nie została w pełni wyjaśniona. Uważa się, że upośledzenie mechanizmu oczyszczania oskrzeli w astmie (związane z ich obkurczeniem, obrzękiem błony śluzowej i nagromadzeniem lepkiego śluzu) sprzyja przedłużonemu utrzymywaniu się zainhalowanych zarodników *Aspergillus fumigatus*, prowadząc do kolonizacji dróg oddechowych przez tego grzyba [42, 43]. W następstwie dochodzi do powstawania przewlekłej odpowiedzi immunologicznej z wytworzeniem przeciwciał przeciwko antygenom grzyba w klasie IgE i IgG oraz rozwoju odpowiedzi typu natychmiastowego, odpowiedzialnej za nasilanie skurczu oskrzeli, obrzęku błony śluzowej i eozynofilii. Antygeny *Aspergillus fumigatus* stymulują rozwój odpowiedzi immunologicznej zależnej od aktywności limfocytów Th2, prowadząc do powstawania nacieków eozynofilowych, które poprzez syntezę i uwalnianie toksycznych substancji (m.in. białka kationowego eozynofilów [ECP, *eosinophil cationic protein*] i głównego białka zasadowego [MBP, *major basic protein*]) prowadzą do rozwoju zmian destrukcyjnych w obrębie ściany oskrzeli i tkanki płucnej [42, 43]. Równocześnie proteazy syntetyzowane przez ten gatunek grzyba prowadzą do aktywacji komórek nabłonka oddechowego i uwalniania chemokin odpowiedzialnych za rozwój przewlekłego zapalenia neutrofilowego w drogach oddechowych [43]. Pacjenci, u których rozpoznano ABPA, poza typowymi objawami astmy oskrzelowej (duszność, świszczący oddech, ból w klatce piersiowej), często wykrztuszają brązowe czopy śluzowe przypominające odlewy oskrzeli, a w trakcie ostrej fazy choroby zgłaszają także gorączkę oraz krwioplucie. W fazie włóknienia płuc u chorych tych często stwierdza się rozstrzenie oskrzeli, palce pałeczkowate, sinię oraz cechy przewlekłego serca płucnego. Rozpoznanie ABPA można postawić na podstawie stwierdzenia sześciu pierwszych, spośród siedmiu kryteriów głównych: astma oskrzelowa w wywiadzie, eozynofilia krwi obwodowej ($> 1,000 \text{ mm}^{-3}$), dodatni wynik testu skórno-tytułowego z antygenami *Aspergillus fumigatus*, dodatni odczyn precypitacyjny w surowicy przeciwko antygenom *Aspergillus fumigatus*, podwyższone stężenie IgE w surowicy krwi ($> 1 \mu\text{g/ml}$), nacieki w płucach, centralne rozstrzenie oskrzeli [42, 43]. Dodatkowymi kryteriami potwierdzającymi rozpoznanie choroby są: stwierdzenie obecności fragmentów grzybni *Aspergillus fumigatus* w płwocinie,

wykrztuszanie brązowych czopów śluzowych zawierających eozynofile oraz kryształki Charcot-Leyden oraz dodatni wynik testu skórno-tytu opóźnionego (odczyn Arthusa) z antygenami *Aspergillus fumigatus* [42, 43].

Konsekwencje terapeutyczne związków między występowaniem nadwrażliwości na alergeny grzybów a rozwojem chorób alergicznych układu oddechowego

Wstępne wyniki badań klinicznych dotyczących zastosowania terapii przeciugrzybiczej u osób ze stwierdzonymi chorobami alergicznymi układu oddechowego uczulonych na alergeny grzybów prawdopodobnie potwierdzają związek między nadwrażliwością na alergeny grzybów a występowaniem tych chorób oraz stopniem ich nasilenia. W większości przeprowadzonych dotychczas badań u chorych, u których rozpoznawano infekcję lub kolonizację różnymi gatunkami grzybów bez względu na jej lokalizację (skóra, zatoki oboczne nosa, dolne drogi oddechowe), stwierdzano istotną poprawę parametrów odzwierciedlających funkcjonowanie układu oddechowego po zastosowaniu próby eradykacji tych patogenów. W przeprowadzonych dotychczas dwóch badaniach klinicznych [44, 45] potwierdzono wysoką skuteczność stosowania systemowej terapii przeciugrzybiczej itraconazolem u chorych na alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną, co wiąże się między innymi ze zmniejszeniem liczby eozynofili (ECP, *eosinophil cationic protein*) w dolnych drogach oddechowych [45]. Również w grupie chorych na ciężką postać astmy oskrzelowej z potwierdzonym w badaniu RAST uczuleniem na *Aspergillus fumigatus* (lecz niespełniających kryteriów rozpoznania aspergilozy płucnej), po zakończeniu kilkunastomiesięcznej terapii itraconazolem stwierdzano istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji spowodowanych zaostrzeniami astmy oraz redukcję całkowitej dawki glukokortykosteroidów koniecznej do prawidłowej kontroli choroby [46]. W innym badaniu zastosowanie fluconazolu w leczeniu grzybicy skórnej u pacjentów z astmą oskrzelową wiązało się z istotnym zmniejszeniem stopnia nasilenia typowych objawów astmy, spadkiem nadreaktywności oskrzeli oraz zmniejszeniem stosowanych dawek glukokortykosteroidów u wszystkich badanych chorych [47]. Również donosowa terapia amfoterycyną B u pacjentów z alergicznym, grzybiczym zapaleniem zatok wiązała się nie tylko ze zmniejszeniem objawów alergicznego nieżyty nosa, ale również astmy oskrzelowej [48].

Piśmiennictwo

1. Brown W.D. Mould allergy affecting the ears, nose and throat. *Otolaryng. Clin. N. Amer.* 1971; 4: 3.
2. Lacey J. Fungi and Actinomycetes as allergen. W: Kay A.B. *Allergy and allergic diseases*. Blackwell Science, London 1997.
3. Woodcock A.A., Forster L., Matthews E. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 225–236.
4. Katz Y., Verleger H., Barr J. i wsp. Indoor survey of moulds and prevalence of mould atopy in Israel. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 148–149.
5. Modrzyński M., Zawisza E. Specific nasal provocation tests in patients hypersensitive to mould allergens. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: 44–48.
6. Lipiec A. Nadwrażliwość na grzyby pleśniowe u chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Warszawa 1999.
7. D'Amato G., Spiekma F.T. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. *Allergy* 1995; 50: 870–877.
8. Kauffman H.F. Fungal allergy and immune demence. W: *Aerobiologic and clinical aspects of allergic moulds*. EAACI Aerobiology Subcommittee Course Syllabus, Rhodes 1977.
9. Garrett M.H., Rayment P.R., Hooper M.A., Abramson M.J., Hooper B.M. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factor and respiratory health in children. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 459–467.
10. Pirhonen I., Nevalainen A., Husman T., Pekkanen J. Home dampness, moulds and their influence on respiratory infections and symptoms in adults in Finland. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2618–2622.
11. Gravesen S., Frisvad J.C., Samson R.A. i wsp. *Microfungi*. Munksgaard, Copenhagen 1994.
12. Lipiec A., Rapijko P., Samoliński B. Uczulenie na alergeny grzybów z rodzaju *Alternaria* i *Cladosporium* u chorych z alergicznym nieżytem nosa. *Ann. Univerist. Marie Curie-Skłodowskiej Sectio EEE. Horticultura* 2003; 13: 389–395.
13. Rapijko P., Lipiec A., Emeryk A. Annual total amount of pollen and the frequency of positive skin prick test results to pollen allergen. *Pol. J. Environ. Studies* 2006; 15: 653–660.
14. D'Amato G., Chatzigeorgiou G., Corsico R. i wsp. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. A European multicenter study promoted by the Subcommittee on Aerobiology and Environmental Aspects of Inhalant Allergen of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1997; 52: 711–716.
15. Ezeamuzie C.I., Al-Ali S., Khan M. i wsp. IgE-mediated sensitization to mould allergen among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 121: 300–307.
16. Mari A., Schneider P., Wally V., Breitenbach M., Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1429–1438.
17. Nolles G., Hoekstra M.O., Schouten J.P., Gerritsen J., Kauffman H.F. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 1564–1570.
18. Reijula K., Leino M., Mussalo-Rauhamaa H. i wsp. IgE-mediated allergy to fungal allergen in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium Herbarum*. *Ann. Allergy Astma Immunol.* 2003; 91: 280–287.
19. Govi V. Aerial diffusion of phytopathogenic fungi. *Aerobiologia* 1992; 8: 84–93.
20. Rapijko P., Lipiec A., Modrzyński M. Threshold pollen concentration necessary to evoke allergic symptoms. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 2004; 10: 91–94.
21. Denning D.W., O'Driscoll B.R., Hogaboam C.M., Bowyer P., Niven R.M. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 615–626.
22. Kheradmand F., Kiss A., Xu J., Lee S.H., Kolattukudy P.E., Corry D.B. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J. Immunol.* 2002; 169: 5904–5911.
23. Nigam S., Ghosh P.C., Sarma P.U. A new glycoprotein allergen/antigen with the protease activity from *Aspergillus fumigatus*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 132: 124–131.
24. Papuas G.P., Herbert R.J., Henderson W. The respiratory effects of volatile organic compounds. *Int. J. Occup. Environ. Health* 2000; 6: 1–8.

25. Fogelmark B., Thorn J., Rylander R. Inhalation of beta-D-glucan causes airway eosinophilia. *Mediators Inflamm.* 2001; 10: 13–19.
26. Beijer L., Thorn J., Rylander R. Mould exposure at home related to inflammatory markers in blood. *Eur. Respir. J.* 2003; 2: 317–322.
27. Crameri R., Faith A., Hemmann S. i wsp. Humoral and cell-mediated autoimmunity in allergy to *Aspergillus fumigatus*. *J. Exp. Med.* 1996; 184: 265–270.
28. Flückiger S., Scapozza L., Mayer C., Blaser K., Folkers G., Crameri R. Immunological and structural analysis of IgE-mediated cross-reactivity between manganese superoxide dismutases. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002; 128: 292–303.
29. Beaumont F., Kauffman H.F., de Monchy J.G., Sluiter H.J., de Vries K. Volumetric aerobiological survey of conidial fungi in the north-east Netherlands. Comparison of aerobiological data and skin tests with mould extracts in an asthmatic population. *Allergy* 1985; 40: 181–186.
30. O'Driscoll R.B., Hopkins L., Denning D.W. Mold sensitisation allergy is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm. Med.* 2005; 5: 4.
31. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. i wsp. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community Respiratory Health Survey. *BMJ* 2002; 325: 411–415.
32. Black P.N., Udy A.A., Brodie S.M. Sensitivity to fungal allergen is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000; 55: 501–504.
33. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M., Barbee R.A., Cline M.G. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to common allergen. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 271–277.
34. O'Hollaren M.T., Yunginger J.W., Offord K.P. i wsp. Exposure to aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory agrest in young patients with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 359–363.
35. Targonski P.V., Persky V.W., Ramekrishan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 955–961.
36. Langley S.J., Goldthorpe G., Truman N. Impaired lung function in asthma is associated with sensitisation to airborne moulds. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A309.
37. Delfino R.J., Zeiger R.S., Seltzer J.M. i wsp. The effect of outdoor fungal spore concentrations on daily asthma severity. *Environ. Health Perspect.* 1997; 105: 622–635.
38. Jenkins P.F., Mullins J.K., Davies B.H., Williams D.A. The possible role of aero-allergens in the epidemic asthma deaths. *Clin. Allergy* 1981; 11: 611–620.
39. Boulet L.P., Turcotte H., Laprise C. i wsp. Comparative degree and type of sensitisation to common indoor and outdoor allergen in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 52–59.
40. Neukirch C., Henry C., Leynaert B., Liard R., Bousquet J., Neukirch F. Is sensitisation to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 709–711.
41. Khot A., Burn R. Seasonal variation and time trends of deaths from asthma in England and Wales 1960–1982. *BMJ* 1984; 289: 233–234.
42. Latgé J.P. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12: 310–350.
43. Gibson P.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27: 185–191.
44. Stevens D.A., Schwartz H.J., Lee J.Y. i wsp. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 11: 756–762.
45. Wark P.A., Hensley M.J., Saltos N. i wsp. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 952–957.
46. Riding D., Denning D., Francis H.C. The effect of itraconazole therapy in severe asthma patients allergic to *Aspergillus*: a retrospective audit. Abstr. 75: Advances against aspergillosis. www.Aspergillus.man.ac.uk
47. Ward G.W., Woodfolk J.A., Hayden M.L., Jackson S., Platts-Mills T.A. Treatment of late-onset asthma with fluconazole. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 541–546.
48. Ponikau J.U., Sherris D.A., Kita H., Kern E.B. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhino-sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 862–866.