

Znaczenie grzybów mikroskopowych w chorobach alergicznych u dzieci

The role of microscopic fungi in allergic diseases in children

Wanda Balińska-Miśkiewicz

I Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Zarodniki grzybów mikroskopowych są ważnymi aeroalergenami biorącymi udział w rozwoju chorób alergicznych. Stanowią trzeci co do częstości alergen po roztoczach kurzu domowego i pyłkach traw w astmie alergicznej u dzieci. Grzyby te biorą udział w patogenezie astmy, alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz atopowego zapalenia skóry. Najważniejsze źródło alergenów mikroskopowych stanowią grzyby z rodzaju *Alternaria* i *Cladosporium*, a w dalszej kolejności *Penicillium* i *Aspergillus*. Rzadziej opisywane rodzaje i gatunki grzybów mogą być trudne do zdiagnozowania z powodu ich braku w zestawach diagnostycznych punktowych testów skórnych i panelach immunoglobulin E specyficznych. Grzyby mikroskopowe częściej alergizują dzieci niż dorosłych, są też przyczyną ciężkich zaostrzeń astmy u dzieci. Kolejną trudność w rozpoznaniu alergii na grzyby mikroskopowe stanowi brak standaryzacji wyciągów potrzebnych do wykonywania testów skórnych. Leczenie astmy wywołanej alergenami grzybów nie odbiega znacząco od terapii astmy wywołanej innymi alergenami. Nadzieję na leczenie przyczynowe budzi immunoterapia swoista z alergenami grzybów pleśniowych, która jednak nie ma obecnie wystarczająco dobrze ugruntowanej pozycji. W porównaniu z innymi alergenami nie jest potwierdzona wystarczającą liczbą badań, zwłaszcza wśród dzieci.

SŁOWA KLUCZOWE: grzyby pleśniowe, grzyby mikroskopowe, alergia, astma, dzieci

ABSTRACT

Microscopic fungal spores are important aeroallergens associated with the development of allergic diseases. They are the third most common allergen after house dust mite and grass pollens in allergic asthma in children. These fungi are involved in the pathogenesis of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic dermatitis. The most important source of allergens are microscopic fungi of the genus *Alternaria* and *Cladosporium* followed *Penicillium* and *Aspergillus*. Less frequently reported types and species of fungi can be difficult to diagnose because they are absent in sets of diagnostic skin prick tests and immunoglobulin E-specific panels. Microscopic fungi are often more important allergens in children than adults, also they more often cause severe exacerbations of asthma in children. Additional problem of the allergy diagnosis is related to the lack of the standardization of extracts used in skin tests. Treatment of asthma caused by allergens of fungi do not differ significantly from the therapy of asthma induced by other allergens. The most desirable causal treatment would be allergen specific immunotherapy for mold, however, it is not sufficiently well established. Compared to other allergens it has not been confirmed by sufficient number of studies, especially among children.

KEY WORDS: mold, fungi, allergy, asthma, children

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med.
Wanda Balińska-Miśkiewicz
I Katedra i Klinika Pediatrii,
Alergologii i Kardiologii AM
ul. J.M. Hoene-Wrońskiego 13c
50-357 Wrocław
tel.: +48 71 770 30 91,
71 770 30 93
e-mail: wand1@wp.pl

Wprowadzenie

Zarodniki grzybów mikroskopowych należą do ważnych aeroalergenów wchodzących w skład zanieczyszczeń powietrza. Z opisanych ponad 120 tysięcy gatunków grzybów ok. 80 gatunków może być związanych z alergią układu oddechowego [1]. Ze względu na rozmiary rzędu mikrometrów są one nazywane grzybami mikroskopowymi. W literaturze funkcjonuje też nazwa grzyby pleśniowe. Najważniejsze źródło alergenów mikroskopowych

stanowią grzyby z rodzaju *Alternaria* i *Cladosporium*, a w dalszej kolejności *Penicillium* i *Aspergillus* [2], których znaczenie w wywoływaniu chorób alergicznych będzie omówione w dalszej części artykułu. Nadwrażliwość na inne gatunki grzybów mikroskopowych występuje rzadziej, na ten temat pojawia się jednak coraz więcej publikacji [3, 4].

Alergenami są zarodniki i fragmenty grzybní, których większość stanowią wewnątrzkomórkowe białka związane z metabolizmem grzyba [2]. Z uwagi na wielkość zarodniki grzybów

mikroskopowych łatwo penetrują do dolnych dróg oddechowych, ale mogą również osadzać się w górnych drogach oddechowych. Mogą być przyczyną astmy i alergicznego nieżytu nosa oraz spojówek, a także atopowego zapalenia skóry. Stanowią również przyczynę innych chorób, rzadko występujących u dzieci, jak: aspergiloza oskrzelowo-płucna związana najczęściej z mukowiscydą, grzybicze zapalenie zatok, czy też alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP). AZPP występuje najczęściej u osób dorosłych jako alergiczna choroba po przewlekłym narażeniu na alergeny grzybów pleśniowych.

Grzyby mikroskopowe bytują na zewnątrz i wewnątrz pomieszczeń. Rezerwuarem grzybów mikroskopowych mogą być systemy klimatyzacyjne, kryte baseny, sauny, szklarnie, drewniane domki letniskowe, piwnice, pralnie. Alergeny grzybów pleśniowych są też obecne w kurzu domowym i stanowią do 20% jego składu.

Mechanizmy działania grzybów w układzie oddechowym

Rozmiary większości alergenów grzybów mikroskopowych są znacznie mniejsze od alergenów pyłków traw ($<10\text{ }\mu\text{m}$), co umożliwia im dotarcie do dolnych dróg oddechowych [5]. Przypuszcza się, że nadwrażliwość na alergeny grzybów pleśniowych jest zależna od żywotności spor obecnych w powietrzu [6]. Dla zarodników *Alternaria* odsetek żywych komórek obejmuje 80% wszystkich zarodników obecnych w powietrzu. Progowe stężenie zarodników potrzebne do wywołania reakcji alergicznych u większości osób z nadwrażliwością na te grzyby wynosi 80 zarodników na 1 m^3 powietrza i jest znacząco niższe niż np. dla *Cladosporium* (2800 zarodników/ 1 m^3) [7]. *Alternaria* wywołuje częściej reakcje alergiczne, mimo iż narażenie na *Cladosporium* w powietrzu jest większe. Przyczynę może stanowić to, że odsetek żywych komórek *Cladosporium* w powietrzu wynosi 20-30% [6].

Grzyby przez syntetyzowanie toksyn i enzymów, które odgrywają ważną rolę w nasileniu reakcji alergicznej, mają prawdopodobnie znacznie większy wpływ na rozwój reakcji immunologicznej niż pozostałe alergeny pyłkowe [6]. Uważa się, że proteazy wytwarzane przez grzyby mogą działać na układ immunologiczny jako adjuwant w promocji odpowiedzi typu Th_2 . Mogą również bezpośrednio oddziaływać na nabłonek dróg oddechowych, powodując jego uszkodzenie i przyczyniać się do występowania nadreaktywności oskrzeli [8]. Dodatkowymi czynnikami odpowiedzialnymi za nasilenie reakcji immunologicznej przez grzyby mogą być produkowane przez nie lotne związki organiczne, działające drażniąco na układ oddechowy oraz niebiałkowe komponenty ściany komórkowej, jak glukan i chityna [6].

Cechą charakterystyczną reakcji astmatycznej na grzyby pleśniowe jest obecność silnej fazy opóźnionej. W przebiegu grzybiczego zapalenia zatok najczęściej mamy do czynienia z I, II i III typem reakcji wg Gella-Coombsa, podobnie jak w alergicznym aspergilowym zapaleniu oskrzeli. W zewnątrzpochnym zapaleniu pęcherzyków płucnych proces zapalny obejmuje natomiast III typ reakcji immunologicznej z tworzeniem kompleksów immunologicznych [9].

Za panalergen grzybów uważa się enolazę, enzym biorący udział w procesie glikolizy i powodujący reakcje krzyżowe między gatunkami [9]. Badania homologii enolaz pochodzących z gatunków *Cladosporium* i *Alternaria* wykazały identyczność w 89% sekwencji białkowej. Enolaza została również wyizolowana wśród alergenów lateksu *Hevea brasiliensis* [9]. Porównanie białka enola-

zy *Hevea brasiliensis* z enolazą grzybów *Caldosporium* i *Alternaria* wykazało identyczność sekwencji w odpowiednio 62% i 60%. Zgodność ta jest wystarczająco wysoka, aby prowadzić do reaktywności krzyżowej między powyższymi antygenami grzybów i lateksu [9].

W alergii na *Alternaria*, ale też i na inne grzyby pleśniowe istotną rolę może odgrywać czynnik genetyczny. Badania nad polimorfizmem genu dla integryny-beta 3 (ITGB3), obecnego na chromosomie 17 przeprowadzone w czterech różnych populacjach, potwierdziły jego znaczenie w patogenezie astmy i alergii na zarodniki grzybów mikroskopowych [10].

Alternaria

Alternaria alternata należy do gromady grzybów niedoskonałych. Z uwagi na rozpowszechnienie i właściwości aerodynamiczne stanowi ważny alergen mogący wywołać objawy z układu oddechowego. Ma stosunkowo długi okres wytwarzania zarodników, powodując utrzymywanie się ich wysokiego stężenia w atmosferze, co przyczynia się do częstego występowania nadwrażliwości na ten rodzaj grzyba. *Alternaria* należy do sezonowych grzybów pleśniowych, którego najwyższe stężenia obserwuje się w powietrzu od czerwca do sierpnia. Wewnątrz pomieszczeń zarodniki mogą być natomiast obecne w mniejszych stężeniach przez cały rok [2]. Zarodniki *Alternaria* należą do tzw. suchych, których uwalnianie zależy głównie od prędkości wiatru, a stężenie jest wyższe podczas bezdeszczowych, ciepłych i wietrznych dni. Zarodniki *Alternaria* są jednymi z największych wśród grzybów mikroskopowych i osiągają rozmiary powyżej $10\text{ }\mu\text{m}$. W szczycie sezonu stężenie zarodników wynosi kilkaset w 1 m^3 . Natomiast w zimie, gdy temperatura powietrza spada, powietrze jest od nich wolne. Gatunek *Alternaria alternata* bytuje w powierzchniowych warstwach gleb, na obumierających częściach roślin, jest również patogenem wielu gatunków roślin [2]. Występowanie nadwrażliwości na *Alternaria* różni się znacząco między badaniami epidemiologicznymi od 2,8% w Finlandii [11] do ponad 20% w Hiszpanii [12]. Różnice te wiąże się z innymi metodami badawczymi, ale również z doбором pacjentów, ich wiekiem i analizowanymi objawami, a przede wszystkim z warunkami klimatycznymi (różnicami w wilgotności i temperaturze powietrza), a także występowaniem innych czynników środowiskowych.

W randomizowanym badaniu populacyjnym z terenu Francji – French Six Cities study [5], w którym wzięło udział 6726 dzieci w wieku 9-11 lat, stwierdzono zależność między nadwrażliwością na *Alternaria alternata* potwierdzoną dodatnimi punktowymi testami skórnymi a wystąpieniem alergicznego nieżytu nosa, niezależnie od występowania astmy oskrzelowej. Częstość alergii na *Alternaria* w tym badaniu w populacji ogólnej dzieci wyniosła 2,8%, podczas gdy alergii monowalentna wystąpiła u 0,8%. Interesujący wydaje się fakt, iż związek między alergicznym nieżytem nosa a monowalentnym uczuleniem na *Alternaria* był silniejszy niż u pozostałych dzieci uczulonych na większą liczbę alergenów. W badaniu Cantani i wsp. [13] z terenu Włoch przeprowadzonym wśród 6840 dzieci z astmą i alergicznym nieżytem nosa 3,3% dzieci było uczulonych na *Alternaria*, a 1,3% miało alergię monowalentną na *Alternaria*. Pierwsze objawy alergii występowały u dzieci ok. 4.-5. r.ż. W badaniu Mari i wsp. [14] wśród 4962 pacjentów w wieku od 3 do 80 lat z objawami astmy i alergicznego nieżytu nosa 19% było uczulonych na którykolwiek z gatunków grzybów mikroskopowych, natomiast na *Alternaria* ok. 12%. W dużym badaniu prze-

prowadzonym w sześciu miastach USA [15] wśród 12 086 dzieci chorujących na astmę dodatnie testy skórne z alergenem *Alternaria* miało 38,3% dzieci.

Wśród alergenów grzybów pleśniowych *Alternaria* stanowi najczęstszą przyczynę alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej. *Alternaria* jest istotnym czynnikiem ryzyka astmy u dzieci w wieku szkolnym [16]. Częstsze występowanie objawów z układu oddechowego oraz występowanie nadreaktywności oskrzeli podczas narażenia na wysokie stężenia zarodników *Alternaria* stwierdzono w badaniu australijskim przeprowadzonym wśród 399 dzieci w wieku szkolnym [17]. Występowanie objawów było istotnie statystycznie częstsze u dzieci z dodatnimi punktowymi testami skórnymi w kierunku *Alternaria*, co podkreśla możliwość występowania zaostrzeń astmy podczas narażenia na wysokie stężenia tych alergenów. Narażenie na wyższe stężenia grzybów pleśniowych, w tym *Alternaria*, było przyczyną częstszych wizyt w oddziale pomocy doraźnej i hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy u dzieci w wieku od 1. r.ż. do 14 lat, natomiast nie stwierdzono takiej zależności wśród osób dorosłych [18]. W badaniu amerykańskim z Arizony [19] alergia na *Alternaria* była znaczącym czynnikiem ryzyka wystąpienia astmy u dzieci w wieku 6 i 11 lat.

Badany był również związek między występowaniem nadwrażliwości na *Alternaria* a alergicznym nieżytem nosa. Ze względu na stosunkowo duży rozmiar zarodników *Alternaria* (>10 µm) możliwe jest ich osadzanie w górnych drogach oddechowych, w tym na błonie śluzowej nosa i powodowanie w tym miejscu reakcji alergicznej. W badaniu australijskim [20] przeprowadzonym wśród 132 dzieci w wieku 7-12 lat, mających dodatnie punktowe testy skórne z alergenem *Alternaria* stwierdzono, że ekspozycja na wyższe stężenia zarodników tego grzyba była przyczyną wystąpienia alergicznego nieżytu nosa i spojówek u dzieci [20]. W badaniu Stark i wsp. [21] twierdzono również, że narażenie na wysokie stężenia zarodników *Alternaria* oraz *Aureobasidium*, *Aspergillus* i *Candida* w pierwszych 3 miesiącach życia w domach u dzieci obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku alergii, było związane z ryzykiem wystąpienia alergicznego nieżytu nosa w 5. r.ż.

Cladosporium

Cladosporium jest najczęściej występującym grzybem pleśniowym w powietrzu. Na zewnątrz pomieszczeń występuje w największym stężeniu sezonowo od czerwca do sierpnia. W badaniach powietrza atmosferycznego różnych regionów Europy spory z rodzaju *Cladosporium* dominowały stanowiąc do 80% wszystkich wychwyconych zarodników [9].

Zarodniki tego grzyba są alergenem spotykanym również całorocznie wewnątrz pomieszczeń. Zarodniki *Cladosporium* były najczęściej stwierdzane pośród innych grzybów pleśniowych w domach amerykańskich dzieci chorujących na astmę [22].

Cladosporium i *Alternaria* są trzecią co do częstości przyczyną nadwrażliwości po alergenach roztoczy kurzu domowego oraz pyłkach traw u dzieci w wieku przedszkolnym. Wśród dzieci mających dodatnie punktowe testy skórne z alergenami *Cladosporium* i *Alternaria* istotnie częściej występowała astma, atopowe zapalenie skóry i alergiczny nieżyt nosa. Wnioski takie wysunięto na podstawie badania brytyjskiego przeprowadzonego przez Tariq i wsp. [23] wśród 981 dzieci w wieku 4 lat, u których dodatnie punktowe testy skórne z alergenami *Cladosporium* i *Alternaria* występowały w 6%.

Najczęstsze występowanie specyficznych immunoglobulin E indukowanych alergenami *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*

i *Penicillium* stwierdzono wśród dzieci w wieku 7 lat, natomiast stężenia tych przeciwciał były niższe u dzieci starszych. Wyniki takie otrzymali Nolles i wsp. [24] w populacji 137 dzieci w wieku od 5 miesięcy do 14 lat.

Narażenie na *Cladosporium* może być przyczyną częstszych wizyt w oddziale pomocy doraźnej z powodu zaostrzeń astmy, co potwierdzono w badaniu kanadyjskim wśród dzieci w wieku od urodzenia do 9 lat narażonych na wysokie stężenia zarodników *Cladosporium* [25]. W badaniu Dales i wsp. [26] również z Kanady ekspozycja na zarodniki różnych gatunków grzybów mikroskopowych była w 8,8% przyczyną zaostrzeń astmy u dzieci wymagających wizyty w oddziale pomocy doraźnej. Niemowlęta narażone na podwyższone stężenia zarodników grzybów, w tym najczęściej, bo aż 44% dzieci na *Cladosporium*, w pierwszych 3 miesiącach życia znacząco częściej miały świszczący oddech [27]. Ponadto opisano przypadek kladosporiozy oskrzelowo-płucnej u 6-letniego dziecka chorującego na astmę [28].

Aspergillus

Rodzaj *Aspergillus* składa się z ok. 160 gatunków [7]. W dotychczasowych badaniach wykazano alergogenność dla kilku gatunków: *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus* i *A. oryzae* [29]. Jest to rodzaj często hodowany z kompostu i siana. W klimacie umiarkowanym i tropikalnym występuje w glebie i na roślinach oraz na ich szczątkach [7].

Aspergillus jest odpowiedzialny za ciężki przebieg astmy i alergicznego nieżytu nosa. Astma o umiarkowanym i ciężkim przebiegu występuje znacząco częściej niż postaci łagodne u dzieci mających dodatnie punktowe testy skórne z alergenem *Aspergillus fumigatus*. Potwierdziły to badania przeprowadzone u 96 dzieci w wieku od 5 do 18 lat [30]. Również ekspozycja na zarodniki *Aspergillus niger* i *Aspergillus unguis* oznaczonych wraz z 34 gatunkami innych grzybów pleśniowych była znacząco częstsza w domach dzieci chorujących na ciężką postać astmy w porównaniu z dziećmi zdrowymi [31].

Aspergillus odpowiada za aspergilozę oskrzelowo-płucną występującą nierzadko u pacjentów z mukowiscydą. *Aspergillus* częściej niż inne alergeny grzybów wywołuje alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. *Aspergillus oryzae* jest ponadto alergenem zawodowym piekarzy.

Penicillium

Grzyby z rodzaju *Penicillium* w środowisku wewnętrznym nie wykazują sezonowości, natomiast na zewnątrz pomieszczeń największe stężenie ich zarodników mierzone jest wiosną i zimą [7]. Grzyb ten bytuje najczęściej w glebach klimatu umiarkowanego, a do swojego rozwoju wymaga wilgoci. Jest spotykany na czerstwym chlebie, serach, na roślinach strączkowych i owocach cytrusowych, jabłkach oraz wilgotnym drewnie. *Penicillium* liczy ok. 220 gatunków i jest wykorzystywany m.in. do wytwarzania antybiotyków (*P. notatum* i *P. chrysogenum*), a także w przemyśle spożywczym do produkcji serów camembert i roquefort (*P. roqueforti*, *P. camemberti*) [7]. Opisano również liczne alergeny zarodników z rodzaju *Penicillium*.

Dzieci narażone w swoich pokojach na wyższe stężenia zarodników *Penicillium* mają częściej objawy astmy [32]. Już niemowlęta narażone na wysokie stężenia zarodników *Penicillium* w domu mają podwyższone ryzyko wystąpienia świszczącego oddechu

i przewlekłego kaszlu, co dowiedziono w badaniu Gent i wsp. [33] na grupie 880 niemowląt w 1. r.ż. Dzieci te były obciążone dodatkowym wywiadem rodzinnym w kierunku alergii, a kryterium włączenia do badania było posiadanie co najmniej jednego z rodzeństwa z rozpoznaną astmą. Ta sama grupa badaczy [34] udowodniła wpływ narażenia mierzonego w domu na zarodniki *Penicillium* na występowanie zwiększonej zmienności dobowej szczytowego przepływu wydechowego (PEF – *peak expiratory flow*) wśród 225 dzieci z astmą w wieku 6-12 lat. Podwyższona zmienność PEF dowodzi o zwiększonej reaktywności oskrzeli u tych dzieci.

Ekspozycja na wyższe stężenia zarodników *Penicillium* może być związana z częstszym występowaniem objawów astmy oraz koniecznością częstszych, nieplanowanych wizyt w gabinecie lekarskim z powodu tych objawów. Problem ten był tematem badania *Inner-City Asthma Study* (ICAS) przeprowadzonym przez Pongracic i wsp. [35] wśród 937 dzieci 5-11-letnich chorujących na astmę umiarkowaną i ciężką, u których objawy choroby występowały znacząco częściej, jeśli miały one alergię na grzyby potwierdzoną przynajmniej jednym dodatkowym punktowym testem skórnym z alergenami grzybów pleśniowych.

W badaniu Chang i wsp. [36] z Tajwanu najczęstszym rozpoznaniem wśród pacjentów uczulonych na co najmniej jeden gatunek grzyba było atopowe zapalenie skóry. Alergia układu oddechowego występowała rzadziej. Rodzaj *Penicillium* stanowił trzecią co do częstości (63,2%) przyczynę podwyższenia poziomu swoistych immunoglobulin E po *Candida* (81,2%) i *Aspergillus* (69,2%) wśród dzieci i dorosłych w wieku od 1. r.ż. do 67 lat (ze średnią wieku badanych 16,4 roku). Częste występowanie podwyższonych poziomów immunoglobulin E specyficznych z alergenem *Candida* u dzieci chorujących na atopowe zapalenie skóry może być spowodowane częstym współistnieniem nadkażenia skóry grzybami z rodzaju *Candida*.

Inne rodzaje grzybów mikroskopowych

Do innych grzybów mogących wywołać alergię należą m.in.: *Candida* spp., *Fusarium* spp., *Botrytis* spp., *Chaetomium* spp., *Epicoccum* spp., *Geotrichum* spp., *Helminthosporium* spp., *Monilia* spp., *Mucor* spp., *Phoma* spp., *Aureobasidium* spp., *Rhizopus* spp., *Rhodotorula* spp., *Saccharomyces* spp. [37] oraz rzadziej opisywane *Leptosphaeria* spp. [4], *Ganoderma* spp., *Drechslera* spp., *Torula* spp., *Didymella* spp. [3, 7]. Część z nich nie jest uwzględniana nawet w poszerzonej diagnostyce chorób alergicznych, dlatego też postuluje się ich wprowadzenie do zestawów testów skórnych.

Trudności diagnostyczne w alergii na grzyby mikroskopowe

Indywidualna odpowiedź na alergeny grzybów charakteryzuje się wysoką zmiennością, co utrudnia postawienie rozpoznania. Niezgodność między wynikami punktowych testów skórnych (PTS) i swoistych immunoglobulin E (sIgE) jest na tyle duża, że wymaga zastosowania obu metod, co nie jest uwzględniane w wielu badaniach [6]. Dodatkowym utrudnieniem jest fakt, że u ok. 20% populacji dodatnie PTS lub też sIgE z alergenami grzybów nie mają znaczenia klinicznego, ponieważ nie towarzyszą im objawy choroby. Ponadto badania epidemiologiczne dotyczące nadwrażliwości na alergeny grzybów są wykonywane z wykorzystaniem ekstraktów alergenowych pochodzących od różnych producentów, co utrudnia ich późniejsze porównanie [6]. Różnice

między ekstraktami używanymi do diagnostyki i immunoterapii mogą wynikać również z tego, iż grzyby pleśniowe, adaptując się do warunków otoczenia zmieniają swoje właściwości biochemiczne i alergogenne. Hodowla i przygotowanie ekstraktów wymaga zatem szczególnej staranności.

Cennym uzupełnieniem diagnostyki w przypadku alergicznego nieżytu nosa i nadwrażliwości na grzyby pleśniowe mogą być donosowe testy prowokacji. Testy prowokacji donosowej charakteryzują się znacznie lepszą swoistością w identyfikacji istotnie klinicznych postaci alergii na grzyby [38]. Próby prowokacji donosowej nie są, jak dotąd, w diagnostyce alergii powszechnie stosowane.

W zestawach diagnostycznych obecne są tylko najczęściej uczulające grzyby pleśniowe, należy jednak zwrócić uwagę na potencjalne alergeny, jakimi mogą być rzadsze gatunki tych grzybów.

Zapobieganie narażeniu na alergeny

Unikanie narażenia na alergen wywołujący nadwrażliwość należy do kanonu postępowania w chorobach alergicznych. Informacje o aktualnym stężeniu zarodników zewnątrzdomowych grzybów pleśniowych są dostępne w TV i serwisach internetowych. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergicznego [39] zaleca osobom uczulonym na alergeny grzybów mikroskopowych unikanie prac w ogrodzie i przy kompoście, grabienia liści, koszenia trawy oraz przebywania w miejscach korzystnych dla rozwoju grzybów, takich jak: szklarnie, drewniane domki letniskowe, piwnice, pralnie, kryte baseny. Ponadto osobom uczulonym na alergeny grzybów wewnątrzdomowych zaleca się unikanie miejsc, w których widoczny jest wzrost pleśni lub wyczuwalny jej zapach, ograniczenie kontaktu z roślinami doniczkowymi oraz drewnem kominkowym, usuwanie odpadków kuchennych, przechowywanie owoców i warzyw w lodówce, ponadto zadbanie o prawidłową wentylację pomieszczeń i unikanie ich zawilgocenia, a także wyłączenie z użycia nawilżaczy [39].

Leczenie

Leczenie alergii na grzyby pleśniowe jest objawowe i nie różni się od farmakoterapii alergii o innym czynniku etiologicznym. W przypadku alergicznego nieżytu nosa są to najczęściej leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy donosowe. Astma oskrzelowa leczona jest w zależności od jej stopnia nasilenia i kontroli wlewnymi glikokortykosteroidami, lekami antyleukotrienowymi oraz beta-mimetykami krótko lub długo działającymi.

Immunoterapia

Leczeniem przyczynowym jest alergenowo swoista immunoterapia. Jest to jedyna metoda terapeutyczna pozwalająca zapobiegać nowym uczuleniom oraz progresji objawów choroby alergicznej [40]. Do niedawna immunoterapia swoista alergenami grzybów ze względu na małą liczbę badań nie była zalecana przez wytyczne ekspertów i standardy immunoterapii. Dzięki pojawieniu się nowych badań immunoterapia swoista z alergenami *Alternaria* i *Cladosporium* została ujęta w standardach Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej (EAACI) w 2006 r. [41]. Obecnie immunoterapia jest zalecana w IgE-zależnej alergii na *Alternaria* i *Cladosporium* w standardach Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergicznego z 2010 r. [42], jednak z zastrze-

żeniem, że może być ona mniej skuteczna niż w przypadku alergii na roztocze kurzu domowego lub pyłki traw i drzew.

Badania na temat bezpieczeństwa i skuteczności immunoterapii z alergenami grzybów pleśniowych u dzieci i młodzieży są nieliczne. Dostępne opublikowane prace są często ograniczone brakiem kontrolnej grupy z użyciem *placebo*, krótkim okresem obserwacji (1 rok), wykorzystaniem niestandardyzowanych ekstraktów grzybów pleśniowych lub też otwartym charakterem badania [40]. Najnowsze badania z ośrodka łódzkiego [40] przeprowadzone z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną *placebo* u 50 dzieci w wieku 5-18 lat z alergią monowalentną na *Alternaria alternata* dowodzą, że alergenowo-specyficzna immunoterapia standaryzowaną szczepionką z ekstraktem alergenu *Alternaria alternata* zmniejsza objawy astmy i alergicznego nieżytu nosa oraz spojówek. Przyczynia się również do poprawy jakości życia pacjentów poddawanych immunoterapii oraz powoduje występowanie mniejszej liczby objawów po prowokacji donosowej alergenem *Alternarii* u tych pacjentów. Ponadto szczepionka ta daje niewiele objawów ubocznych, głównie w postaci obrzęku w miejscu iniekcji. Być może badanie to przyczyni się do utwierdzenia pozycji immunoterapii swoistej alergenem *Alternaria* w leczeniu astmy i alergicznego nieżytu nosa.

Podsumowanie

Grzyby mikroskopowe stanowią ważne źródło alergenów wpływających na rozwój chorób alergicznych, takich jak: astma, alergiczny nieżyt nosa i spojówek, atopowe zapalenie skóry. Mimo rozpowszechnienia grzybów na wszystkich szerokościach geograficznych częstość występowania nadwrażliwości na grzyby pleśniowe w dostępnych badaniach jest różna i zależy od doboru badanej populacji, od warunków klimatycznych oraz współistniejących czynników środowiskowych. Brak standaryzacji preparatów alergologicznych utrudnia wykonanie metaanalizy danych epidemiologicznych z poszczególnych badań dotyczących występowania alergii na grzyby mikroskopowe w różnych populacjach, a publikowane wyniki wykazują istotne rozbieżności.

Rozpoznanie alergii na grzyby pleśniowe nie jest łatwe ze względu na brak standaryzacji wyciągów alergenowych testów skórnych. Ograniczeniem może być też niewielka liczba alergenów grzybów w zestawach diagnostycznych testów skórnych i swoistych IgE. Należy jednak pamiętać o mniej znanych gatunkach grzybów pleśniowych jako potencjalnym źródle alergenów.

Immunoterapia swoista alergenami *Alternaria* i *Cladosporium* jest najlepiej udokumentowana, a najnowsze doniesienia budzą nadzieję na dalszy rozwój tej metody terapeutycznej. Immunoterapia pozwala na modulację układu odpornościowego, a przez to na zapobieganie rozwojowi dalszych uczuleń oraz hamowanie progresji obecnej choroby.

Nadwrażliwość na grzyby pleśniowe jest stwierdzana częściej w grupie dzieci niż dorosłych. Dzieci są również bardziej podatne na zaostrzenia astmy pod wpływem ekspozycji na alergeny grzybów. Alergia na grzyby jest trzecią w kolejności w astmie dziecięcą po roztoczach i pyłkach. Stąd też badania nad częstością występowania i objawami alergii, a także nad skutecznością i bezpieczeństwem immunoterapii swoistej z alergenami grzybów są szczególnie potrzebne w tej grupie wiekowej. Istotne są również dalsze badania nad wpływem rzadszych gatunków grzybów mikroskopowych na występowanie chorób alergicznych.

Piśmiennictwo

- Helbling A., Reimers A.: *Immunotherapy in fungal allergy*. Curr. Allergy Asthma Rep., 2003, 3, 447-453.
- Lipiec A., Rapijko P.: *Alternaria alternata – aerobiologia, charakterystyka alergenów i aspekt kliniczny*. Alergia, 2005, 2, 38-42.
- Grinn-Gofroń A.: *Rodzaj Didymella jako źródło potencjalnych alergenów grzybowych*. Alergoprofil, 2008, 4, 27-29.
- Grinn-Gofroń A.: *Rodzaj Leptosphaeria jako źródło potencjalnych alergenów grzybowych*. Alergoprofil, 2008, 4, 50-52.
- Randriamanantany Z.A., Annesi-Maesano I., Moreau D. i wsp.: *Alternaria sensitization and allergic rhinitis with or without asthma in the French Six Cities study*. Allergy, 2010, 65, 368-375.
- Semik-Orzech A., Barczyk A., Pierzchała W.: [The influence of sensitivity to fungal allergens on the development and course of allergic diseases of the respiratory tract]. Pneumonol. Alergol. Pol., 2008, 76, 29-36.
- Rapijko P.: *Najczęstsze alergeny i ich występowanie*. [w:] Alergia, choroby alergiczne, astma. red. A.M. Fal. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010, 163-168.
- Bush R.K., Prochnau J.J.: *Alternaria-induced asthma*. J. Allergy Clin. Immunol., 2004, 113, 227-234.
- Zawisza E., Baradin J., Lipiec A., Rapijko P.: *Zapalenie alergiczne i niealergiczne wywołane kontaktem z grzybami*. Alergia, 2007, 4, 16-20.
- Weiss L.A., Lester L.A., Gern J.E. i wsp.: *Variation in ITGB3 is associated with asthma and sensitization to mold allergen in four populations*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005, 172, 67-73.
- Reijula K., Leino M., Mussalo-Rauhamaa H. i wsp.: *IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to Alternaria alternata and Cladosporium herbarum*. Ann. Allergy Asthma Immunol., 2003, 91, 280-287.
- 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 Allergens of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy, 1997, 52, 711-716.
- Cantani A., Ciaschi V.: *Epidemiology of alternaria alternata allergy: a prospective study in 6840 Italian asthmatic children*. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2004, 8, 289-294.
- Mari A., Schneider P., Wally V. i wsp.: *Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts*. Clin. Exp. Allergy, 2003, 33, 1429-1438.
- Eggleston P.A., Rosenstreich D., Lynn H. i wsp.: *Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma*. J. Allergy Clin. Immunol., 1998, 102, 563-570.
- Perzanowski M.S., Sporik R., Squillace S.P. i wsp.: *Association of sensitization to Alternaria allergens with asthma among school-age children*. J. Allergy Clin. Immunol., 1998, 101, 626-632.
- Downs S.H., Mitakakis T.Z., Marks G.B. i wsp.: *Clinical importance of Alternaria exposure in children*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 164, 455-459.
- Atkinson R.W., Strachan D.P., Anderson H.R. i wsp.: *Temporal associations between daily counts of fungal spores and asthma exacerbations*. Occup. Environ. Med., 2006, 63, 580-590.
- Halonen M., Stern D., Wright A. i wsp.: *Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 155, 1356-1361.
- Andersson M., Downs S., Mitakakis T. i wsp.: *Natural exposure to Alternaria spores induces allergic rhinitis symptoms in sensitized children*. Pediatr. Allergy Immunol., 2003, 14, 100-105.
- Stark P.C., Celedón J.C., Chew G.L. i wsp.: *Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age*. Environ. Health Perspect., 2005, 113, 1405-1409.
- Jones R., Recer G.M., Hwang S.A., Lin S.: *Association between indoor mold and asthma among children in Buffalo, New York*. Indoor Air 2010.
- Tariq S.M., Matthews S.M., Stevens M., Hakim E.A.: *Sensitization to Alternaria and Cladosporium by the age of 4 years*. Clin. Exp. Allergy, 1996, 26, 794-798.
- Nolles G., Hoekstra M.O., Schouten J.P. i wsp.: *Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children*. Clin. Exp. Allergy, 2001, 31, 1564-1570.
- Raphoz M., Goldberg M.S., Garneau M. i wsp.: *Associations between atmospheric concentrations of spores and emergency department visits for asthma among children living in Montreal*. Arch. Environ. Health, 2010, 65, 201-210.
- Dales R.E., Cakmak S., Burnett R.T. i wsp.: *Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162, 2087-2090.
- Harley K.G., Macher J.M., Lipsett M. i wsp.: *Fungi and pollen exposure in the first months of life and risk of early childhood wheezing*. Thorax, 2009, 64, 353-358.
- Moreno-Ancillo A., Díaz-Pena J., Ferrer A. i wsp.: *Allergic bronchopulmonary cladosporiosis in a child*. J. Allergy Clin. Immunol., 1996, 97, 714-715.
- Hedayati M.T., Pasqualotto A.C., Warn P.A. i wsp.: *Aspergillus flavus: human pathogen, allergen and mycotoxin producer*. Microbiology (Reading, Engl.), 2007, 153, 1677-1692.
- Knutson A.P., Vijay H.M., Kumar V. i wsp.: *Mold-sensitivity in children with moderate-severe asthma is associated with HLA-DR and HLA-DQ*. Allergy, 2010, 65, 1367-1375.
- Vesper S., McKinstry C., Haugland R. i wsp.: *Higher Environmental Relative Moldiness Index (ERMIsm) values measured in Detroit homes of severely asthmatic children*. Sci. Total Environ., 2008, 394, 192-196.
- Turyk M., Curtis L., Scheff P. i wsp.: *Environmental allergens and asthma morbidity in low-income children*. J. Asthma, 2006, 43, 453-457.

33. Gent J.F., Ren P., Belanger K. i wsp.: *Levels of household mold associated with respiratory symptoms in the first year of life in a cohort at risk for asthma*. Environ. Health Perspect., 2002, 110, A781-786.
34. Bundy K.W., Gent J.F., Beckett W. i wsp.: *Household airborne Penicillium associated with peak expiratory flow variability in asthmatic children*. Ann. Allergy Asthma Immunol., 2000, 103, 26-30.
35. Pongracic J.A., O'Connor G.T., Muilenberg M.L. i wsp.: *Differential effects of outdoor versus indoor fungal spores on asthma morbidity in inner-city children*. J. Allergy Clin. Immunol., 2010, 125, 593-599.
36. Chang F., Lee J., Yang Y. i wsp.: *Analysis of the serum levels of fungi-specific immunoglobulin E in patients with allergic diseases*. Int. Arch. Allergy Immunol., 2011, 154, 49-56.
37. Garrett M.H., Rayment P.R., Hooper M.A. i wsp.: *Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children*. Clin. Exp. Allergy, 1998, 28, 459-467.
38. Modrzyński M., Zawisza E.: *Specific nasal provocation tests in patients hypersensitive to mould allergens*. Med. Sci. Monit., 2005, 11, CR44-48.
39. Samoliński B., Rapijko P., Lipiec A., Kurzawa R.: *Metody ograniczenia narażenia na alergen*. [w:] *Standardy w alergologii. Część I*. red. J. Kruszewski, L.M. Kowalski. Kraków, 2010, 145-149.
40. Kuna P., Kaczmarek J., Kupczyk M.: *Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to Alternaria alternata in children*. J. Allergy Clin. Immunol., 2011, 127, 502-508.e6.
41. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W. i wsp.: *Standards for practical allergen-specific immunotherapy*. Allergy, 2006, 61, Suppl. 82, 1-20.
42. Jutel M., Kowalski M., Rogala B. i wsp.: *Swoista immunoterapia alergenowa*. [w:] *Standardy w alergologii. Część I*. red. J. Kruszewski, L.M. Kowalski. Kraków, 2010, 154.

Praca wpłynęła do Redakcji: 2011.04.21.

Zaakceptowano do druku: 2011.05.17.