

9. Cengizlier R. *et al.* Evaluation of Immunotherapy by Nasal Antigen Challenge. *The Journal of Otolaryngology*, 1999; 28(4): 185-188
10. Negrini AC. Immunotherapy for respiratory allergic diseases: indications, efficacy and monitoring. *Allergie et Immunologie, Paris*, 1993; 25(10): 431-435
11. Palma-Carlos AG *et al.* Nasal allergen challenge and immunotherapy control. *Allergie et Immunologie, Paris*, 1998; 30(5): 153-156
12. Palma-Carlos AG *et al.* Nasal provocation and immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9(5): 283-287
13. Clarke PS. Improved diagnosis and treatment of allergic rhinitis by the use of nasal provocation tests. *Annals of Allergy*, 1988; 60: 57-60
14. Botey J *et al.* Do nasal and conjunctival provocation tests represent a trustworthy parameter for the follow-up of childhood IgE-dependent bronchial asthma? *Allergie et Immunologie, Paris*, 1996; 28(2): 52-54
15. Gehlhar K *et al.* Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999; 29: 497-506
16. Moverare R *et al.* pollen-specific rush immunotherapy: clinical efficacy and effects on antibody concentrations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:337-342
17. Palma-Carlos AG *et al.* Local and systemic immunotherapy in nasal allergy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 1999; 49 Suppl 1: S207-S211
18. Pirilä T, Nuutinen J. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and the amount of nasal secretion in the clinical monitoring of the nasal provocation test. *Clinical Experimental Allergy*, 1998; 28: 468-477
19. Pipkorn U, Karlsson G. Methods for obtaining specimens from the nasal mucosa for morphological and biochemical analysis. *Eur Respir J*, 1988; 1: 856-862
20. Jacobi H *et al.* Histamine and tryptase in nasal lavage fluid following challenge with methacoline and allergen. *Clinical and Experimental Allergy*, 1998; 28: 83-91

29 de Setembro - Sábado - 11.00 - 12.50 horas - Sala Caramulo

Patologia alérgica a fungos - Mesa Redonda

Fungos e alergia respiratória

CARLOS LOUREIRO*

INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos uni ou multicelulares que vivem habitualmente em materiais orgânicos em decomposição. Estão dispersos (como esporos ou fragmentos de micélio) tanto no ambiente exterior às habitações como no seu interior, e constituem um reino de organismos vivos relativamente mal conhecido.

Somente em 1966, com Whitaker, se estabeleceu um reino independente para os fungos, pelo reconhecimento dos modos de reprodução e de nutrição característicos e distintos de plantas e animais.¹ Ainda hoje, o conhecimento e a classificação dos fungos não está estabelecida, principalmente nas categorias taxonómicas mais inferiores. São reconhecidos quatro subgrupos no reino dos fungos, com as designações gerais de zigomicetos (Zygomycotina), ascomicetos (Ascomycotina), basidiomicetos (Basidiomycotina) e fungos mitosporicos (anteriormente designados por Deuteromycotina). Esta classificação é baseada nas características das suas estruturas de

reprodução sexuada - teleomorfo ou forma perfeita, em que a divisão é por meiose - relativamente aos três primeiros subgrupos, reunindo o quarto todos aqueles cuja forma perfeita não é conhecida - anamorfos ou fungos imperfeitos -, em que a multiplicação resulta de mitose -. Contudo, na prática muitos fungos perfeitos (teleomorfos) continuam a ser designados pelos nomes mais conhecidos das suas formas imperfeitas (anamorfos).²

São actualmente reconhecidas cerca de 250.000 espécies de fungos, estando 100 associadas com patologia alérgica através de testes cutâneos de hipersensibilidade e/ou por testes de provocação brônquica ou nasal. No século XII Maimonides relatou o que parece ser a primeira descrição da associação de fungos com patologia alérgica, mas é com Blackley em 1873 que se estabelece experimentalmente doença alérgica após inalação de esporos de *Penicillium*.³ A importância dos fungos em patologia alérgica está em crescendo na medida em que melhores métodos de recolha e de caracterização da imunquímica alérgica fúngica têm sido conduzidos assim como da implementação de estudos epidemio-

* Assistente Graduado de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

lógicos, contribuindo para uma correcta clarificação da sua relevância clínica.

As repercussões clínicas à exposição a fungos são variadas, sendo as mais relevantes, em patologia alérgica, as que se traduzem por quadros de rinite, asma brônquica, alveolite alérgica extrínseca e aspergilose broncopulmonar alérgica. Em 1982, um novo quadro clínico foi estabelecido, o da sinusite alérgica fúngica. Em parte, esta diversidade clínica à exposição de fungos poderá ser atribuída às características físicas dos esporos fúngicos, ao seu conteúdo enzimático, à termotolerância das espécies envolvidas, ao tempo e modo de exposição e, naturalmente, à susceptibilidade individual.

RINITE E ASMA BRÔNQUICA

Estudos aerobiológicos têm documentado a presença de esporos praticamente ao longo de todo o ano. Nos países com clima temperado o número de esporos tem um pico nos meses de Julho a Outubro, com predomínio de *Cladosporium* durante o dia e *Sporobolomyces* durante a noite, e um declínio nos meses de Inverno. Alguns fungos têm uma dispersão favorecida pela humidade e chuva, como *Fusarium spp*, *Phoma betae* ou pelo ambiente seco e ventoso como *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Epicoccum spp* e *Helminthosporium*.⁴

Os esporos mais frequentes são os de *Cladosporium*, podendo atingir os 240000/m³, tendo, no entanto, contagens médias diárias de 5000/m³, e os de *Alternaria* com contagens médias de 150/m³.⁵

No interior das habitações, genericamente, as espécies de fungos correlacionam-se com as do exterior, embora em menores quantidades. Os mais frequentemente identificados são *Cladosporium*, *Aspergillus* e *Penicillium*.⁶

Vários métodos permitem a identificação de fungos. Amostras de ar obtidas com base em métodos volumétricos ou gravimétricos podem ser processadas directamente para uma identificação microscópica ou para meios de cultura e posterior análise. As diferenças morfológicas dos esporos de diferentes géneros são muitas vezes mínimas e não permitem uma perfeita caracterização. É o que acontece, por exemplo, com *Penicillium* e *Aspergillus* em que para a sua identificação é necessário o recurso a meios de cultura. Nas culturas, as características de esporulação são melhor analisadas mas tem como principais limitações a morosidade e a diversidade de meios de cultura utilizados.

Os fungos mais frequentes, identificados por cultura, no interior de habitações de indivíduos atópicos da Região Centro foram *Rhizopus nigricans* (42,3%), *Aspergillus niger* e *Mucor racemosus* (15,4%), *Penicillium notatum* (13,4%) e *Fusarium culmorum* (5,7%).⁷

Em estudos epidemiológicos a utilização de inquéritos tem sido efectuada tendo em vista uma caracterização não

específica da presença de fungos. No entanto, em alguns estudos não foi observada uma boa correlação entre a presença de odores a mofo, de colónias de fungos visíveis e infiltrações de água com a gravidade e prevalência de asma.⁸

Embora se reconheça a responsabilidade dos fungos como causadores de doença alérgica, a sua relevância clínica é muitas vezes difícil de estabelecer. De facto, embora a concentração de esporos no meio ambiente seja, geralmente, muito superior à de grãos de pólen, apenas alguns fungos, como *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus* e *oryzae*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum* e *citrinum*, *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*, foram responsabilizados como os principais causadores de alergia e tiveram uma caracterização, ainda que incompleta, dos seus alergenógenos.⁹

A prevalência da sensibilização a fungos determinada por testes cutâneos de alergia não é bem conhecida. Numa revisão efectuada,¹⁰ constatou-se que pode variar entre 3 a 91%, consoante a população estudada e o extracto utilizado. De facto, na mesma população, a utilização de diferentes extractos alergénicos de *Cladosporium herbarum*, pode induzir variações de prevalência de 12 a 65%.¹⁰ Em Portugal, estudos efectuados por Palma Carlos¹¹ dão como valores de prevalência de alergia a fungos na população em geral de 2.14 a 3.21%, e de 21,4% numa população atópica, sendo a asma brônquica a patologia alérgica dominante. Na Região Centro, numa população dos 20 aos 44 anos de idade obtivemos uma prevalência de sensibilização a *Alternaria alternata* e *Cladosporium herbarum* de 1%, determinada por testes cutâneos de alergia e por RAST.¹² Valores idênticos, determinados por RAST foram obtidos por Celso Chieira, numa população atópica adulta.⁷

Estas variações nos valores de prevalência da alergia a fungos parece ser influenciada, também, pela idade das populações estudadas. De facto, é mais frequente em crianças e a asma brônquica parece ser a expressão clínica mais frequente da exposição a fungos, principalmente *Alternaria* e *Cladosporium*.¹³

É desejável que novas metodologias de investigação se afirmem, nomeadamente, as baseadas em anticorpos monoclonais tendo em vista uma mais rápida e eficiente caracterização da alergia a fungos.

ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (APBA)

A Aspergilose broncopulmonar alérgica é uma entidade clínica associada à exposição a *Aspergillus fumigatus*. A fisiopatologia ainda não está esclarecida mas caracteriza-se fundamentalmente pela colonização dos brônquios, habitualmente de doentes asmáticos, com subsequente libertação de micotoxinas e de enzimas proteolíticas que originam uma resposta inflamatória eosinofílica, dependente da activação de linfócitos CD4+, restringida

aos antígenos HLA- DR2 e DR5-, e caracterizada pelo aumento de interleucinas, IL4 e IL5, de IgE e de IgG1.¹⁴

Não há uma correlação entre a intensidade de exposição a esporos de *Aspergillus fumigatus* e a prevalência de sensibilização a este fungo avaliada por testes cutâneos de hipersensibilidade.¹⁵

Para além de espécies de *Aspergillus*, (*fumigatus*, *terreus oryzaeochraceus*), outras espécies de fungos têm sido implicadas em quadros clínicos semelhantes às da APBA como *Curvularia lunata*, *Dreschlera hawaiiensis*, *Geotrichum candidum*, e *Stemphylium lanuginosum*, sendo englobadas nas Micoses Broncopulmonares Alérgicas.¹⁶

Na APBA um conjunto de critérios, major e minor, têm sido propostos para afirmar o diagnóstico. Procura-se, também, com base nestes critérios estabelecer subcategorias da APBA - APBA serológica (APBA-S) e com bronquiectasia central (APBA -CB) -, que podem ter implicações importantes no diagnóstico e no prognóstico.

A presença de asma brônquica, embora não universalmente constante, é considerada um dos critérios major para o diagnóstico de APBA. Em algumas séries, a positividade de testes cutâneos positivos para *Aspergillus* é de 20% a 30%. A valorização desta associação (asma e testes cutâneos de hipersensibilidade positivos) pode dar um contributo importante na decisão do prosseguimento de estudos, particularmente da tomografia axial computurizada, tendentes ao estabelecimento de um diagnóstico precoce.¹⁷ De facto, a precocidade no diagnóstico de APBA tem importantes implicações, uma vez que a instituição de corticoterapia pode prevenir uma evolução desfavorável.

O tratamento baseia-se na administração de corticoterapia sistémica, sendo os tópicos reservados para o controlo dos sintomas de asma. A administração de itraconazole parece ter utilidade no tratamento da APBA.¹⁸

ALVEOLITE ALÉRGICA EXTRÍNSECA OU PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE

A inalação repetida de partículas orgânicas ou de síntese pode originar um grupo de doenças pulmonares designado por pneumonite de hipersensibilidade ou alveolite alérgica extrínseca.

Os agentes etiológicos são cada vez mais numerosos, chegando na actualidade a atingir algumas centenas. Geralmente correspondem a descrições de casos clínicos isolados ou de séries pequenas e que necessitam de uma melhor caracterização. De facto, a pneumonite de hipersensibilidade é um síndrome complexo, de apresentação clínica, de gravidade e de prognóstico diversos, de acordo com o agente etiológico em causa e com o tempo e o grau de exposição. As proteínas de aves e os Actinomicetos termofílicos por serem os agentes etiológicos mais frequentes têm merecido estudos mais

amplos que permitiram um melhor conhecimento desta entidade clínica.¹⁹

Os fungos, presentes nos diversos ambientes, têm sido, também, responsabilizados como agentes etiológicos de pneumonite de hipersensibilidade. Particularmente nos ambientes de trabalho, aos quais a designação da doença se associa, foi demonstrada uma clara responsabilização. De facto, *Penicillium frequentans* na suberose, *Penicillium casei* e *Aspergillus clavatus* nos queijeiros, *Mucor stolonifer* nos trabalhadores de paprika, *Botrytis cinerea* nos vinicultores e *Alternaria spp* no pulmão da pasta de madeira são alguns dos exemplos.

A fisiopatologia parece centrar-se na libertação de citocinas pró-inflamatórias ($TNT\alpha$, IL1, IL2, IL3, IL12, $INF\gamma$ e GM-CSF) por linfócitos T sensibilizados e na formação de complexos imunes com capacidade de perpetuarem a libertação destas citocinas. Por outro lado, a contraregulação da formação de granulomas terá a participação de IL10 e de IL6. Nas formas mais evolutivas, para fibrose, a IL8 teria uma participação importante.

As formas de apresentação clínica dependem da frequência, modo e intensidade de exposição e classicamente definem-se como aguda, sub-aguda e crónica, embora outras classificações sejam propostas tendo em conta a variabilidade de apresentações clínicas e a evolução.

O diagnóstico é estabelecido pela conjugação de critérios clínicos, imagiológicos, laboratoriais e histológicos. Os testes de provocação principalmente os que decorrem no local de trabalho têm interesse diagnóstico.

O tratamento baseia-se na implementação de medidas eficazes de evicção e na administração de corticóides sistémicos.

O prognóstico parece ser diferente, consoante o agente causal. De facto, a alveolite alérgica extrínseca do pulmão do criador de pombos parece ter um pior prognóstico.²⁰ Na Região Centro, foi possível demonstrar nos indivíduos expostos, precipitino positivos e assintomáticos, uma tendência de declínio do DEM50 e do VEMS e a existência de uma alveolite subclínica.²¹

SINUSITE ALÉRGICA FÚNGICA

A sinusite alérgica fúngica foi inicialmente proposta por Katzenstein em 1983 e caracterizada por uma resposta inflamatória à colonização de fungos nos seios perinasais.²² A presença de factores mecânicos, como pólipos ou desvio do septo, e de factores inflamatórios, como a sinusite crónica, conduzem à obstrução dos ostia dos seios perinasais e condicionam um meio favorável ao crescimento de fungos. Os fungos mais frequentemente responsáveis por esta patologia pertencem a espécies de *Bipolaris*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Exserohilum* e *Alternaria*. Também comuns são as espécies de *Aspergillus*, responsáveis por 10 a 20% dos casos. Parece

ser mais frequente em climas quentes e de elevada humidade ambiente.²³ Entre nós, são escassos os estudos epidemiológicos e também os de caracterização da doença. Na Consulta de Protocolo conjunto entre a Imunoalergologia e o Serviço de ORL dos HUC temos procurado avaliar a prevalência e caracterizar a imunopatogenese desta entidade.

É mais frequente em indivíduos jovens atópicos com sinusite crónica refractária à antibioterapia e em que a presença de pólipos é uma constante.

Vários critérios diagnósticos têm sido propostos. Consideram-se, no entanto, como essenciais a demonstração de lesões imagiológicas de sinusite e a presença de mucina alérgica e de hifas nas peças operatórias, na ausência de imunodeficiência. A cultura de fungos ou a demonstração de outros elementos fúngicos, no lavado nasal não é considerado essencial pela maioria dos autores.²⁴

O tratamento requer cirurgia, para a remoção de pólipos e para o arejamento dos seios perinasais, e também a administração sistémica e tópica de corticóides. O valor sérico de IgE total e de eosinofilia periférica podem ter utilidade na monitorização da evolução da doença e na necessidade de programação de novas cirurgias.²⁵

A utilização de imunoterapia específica²⁷ tem dado, em alguns estudos, resultados promissores.

Os anti-leucotrienos podem ser uma terapêutica eficaz para a prevenção de recorrências da polipose nasal, particularmente quando está presente uma sensibilidade à aspirina, eosinofilia marcada e nos casos de sinusite crónica envolvendo vários seios perinasais.

BIBLIOGRAFIA

- Whittaker RH. New Concepts of Kingdoms of Organisms. *Science*, 1969;163:150-60
- Sutton DA, Fothergill AW and Rinaldi MG. 1998. Introduction, p.3-11. In Mitchell CW (ed.), *Guide to Clinically Significant Fungi*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md
- Blackley CH. Experimental Researchs on the Causes and Nature of *Catarrhus Aestivus* (Hay Fever or Hay Hasthma). *Ballière, Tindall and Cox, London*. (Rep: Dawson, London, 1959)
- Solomon W, Platts-Mills T. 1998. Aerobiology and Inhalant Allergens, p.367-403. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (ed) *Allergy Principles and Practice*. 5th ed. Mosby
- Lacey J. 1997. Fungi and Actinomycetes as Allergens, p.858-87. In Kay AB (ed.), *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Science
- Takahashi T. Airborne Fungal Colony-Forming units in Outdoor and Indoor Environments in Yokohama, Japan. *Mycopathology*, 1997;139:23-33
- Chieira C, Loureiro AC, Paiva J, Todo Bom A, Pereira AC, Faria E, Ribeiro H, Gertrudes Almeida M, Baptista-Ferreira JL, Robalo Cordeiro AJA. Fungos e Alergia Respiratória. *Via Pneumológica*, 1990; 2: 103-10
- Garrett MH, Rayment PR, Hooper Ma, Abranson MJ and Hooper BM. Indoor Airborne Fungal Spores, House Dampness and Associations with Environmental Factors and Respiratory Health in Children. *Clin and Exp Allergy*, 1998;28:459-67
- Philip JT, Geoffrey AS and Jonathan MS. 2001. Allergens and Pollutants, p.213-42. In Stephen T Holgate, Martin K Church, Lawrence M Lichtenstein (ed.), *Allergy*. Mosby
- Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal Allergens. *Clin Microbiol Rev*, 1995; 40: 161-79
- Palma-Carlos AG, Sousa Uva A. 1984. Mould Allergy in Portugal, p.105. In Knud Wilken-Jensen and Suzanne Gravesen (ed) *Atlas of Moulds in Europe Causing Respiratory Allergy*. Foundation for Allergy Research in Europe. ASK Publishing
- Loureiro AC, Chieira C, Pereira AC, Todo Bom A, Faria E, Alendouro P, Tavares B, Victor L Rodrigues, Salvador M Cardoso, Robalo Cordeiro AJA. Estudos Epidemiológicos da Asma Brônquica numa População Adulta. *Rev Port Imunoalergol*, 1996; 4 (1): 35-54
- Tariq SM, Matthews SM, Stevens M and Hakin EA. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years. *Clin Experim Allergy*, 1996; 26: 794-8
- Chauhan B, Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, Bellone CJ. T Cell Subsets, Epitope Mapping, and HLA-Restriction in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Clin Invest* 1996; 97 (10):2324-31
- Beaumont F, Kauffman HF, DeMonchy JGR, Sluiter HJ and DeVries K. Volumetric Aerobiological Survey of Conidial Fungi in the North-East Netherlands.II. Comparison of Aerobiological Data and Skin tests with Mold Extracts in a Asthmatic Population. *Allergy*, 1985; 40:181-6
- Elliot MW and Newman Taylor AJ. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clin Experim Allergy*, 1997; 27 (S1): 55-9
- Angus RM, Davies ML, Cowan MD, McSharry C, Thomson NC. Computed Tomographic Scanning of the Lung in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and in Asthmatic Patients with a Positive Skin Test to *Aspergillus fumigatus*. *Thorax*, 1994; 49 (6):586-9
- Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, Bamberger DM, Weinmann AJ, Tuazon CU, Judson MA, Platts-Mills TA, DeGraff AC Jr. A Randomized Trial of Itraconazole in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *N Engl J Med*, 2000; 342(11): 756-62
- Jonh E Salvaggio and David J Hendrik. 2001. Extrinsic Allergic Alveolitis, p.37-53. In Stephen T Holgate, Martin K Church, Lawrence M Lichtenstein (ed.), *Allergy*. Mosby
- Grammer LC, Roberts M, Lerner C, Patterson R. Clinical and Serologic Follow-Up of Four Children and Five Adults with Bird-Fancier's Lung. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 85(3): 655-60
- Segorbe Luís A, Franco A, Pereira C, Robalo Cordeiro C, Fernandes A, Loureiro C, Todo Bom A, Fava Abreu, Morais T, Garção F, Paiva Carvalho J, Oliveira LC, Robalo Cordeiro AJ. Estudo da Repercussão Ventilatória no Criador de Pombos Assintomático. *Archivos Bronconeumologia*, 1993;29 (S1):7
- Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Pathologic Findings in Allergic Aspergillus Sinusitis: A Newly Recognized Form of Sinusitis. *Am J Surg Pathol*, 1983;7:439-43
- DeShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal Sinusitis. *N Engl J Med*, 1997; 337: 254-9
- DeShazo RD, Swain RE. Diagnostic Criteria for Allergic Fungal Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 96: 24-35
- Kupferberg SB, Bent JP 3rd, Kuhn FA. Prognosis for Allergic Fungal Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117: 35-41
- Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy for Allergic Fungal Sinusitis: Three Years' Experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 119: 648-51