

Alergia a Fungos

INÉS LOPES * - CARLOS CUESTA * - MARIANELA VAZ ** - Porto - Portugal

RESUMO

A alergia a fungos, em contraste com a de outros inalantes, não é de diagnóstico fácil devido à natureza complexa dos alergénios fúngicos.

Os autores, fazem uma revisão sobre a alergia a fungos, salientando as dificuldades de estabelecimento do diagnóstico e abordam as características clínicas e métodos terapêuticos.

PALAVRAS-CHAVE: alergénios, testes cutâneos, alergia a fungos.

SUMMARY

Mould allergy is not so easily diagnosed as allergy to other inhalant allergens because of the complex nature of moulds allergens.

In this review the authors reports the role of mould spores in eliciting clinical allergy and the problems involved in establishing a specific diagnosis. Finally the therapeutic measures are discussed.

KEY-WOROS: allergens, skin testing, mould allergy.

INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos ubiquitários, eucarióticos, tipicamente filamentosos e produtores de esporos. A unidade estrutural básica na maior parte deles é a hifa, filamento tubular ramificado que possui uma parede celular composta por quitina e outros carboidratos complexos. Colectivamente, as hifas formam o micélio ou corpo do organismo. Alguns fungos existem exclusivamente como células simples, outros são dimórficos e crescem sob a forma de levedura ou micelial conforme as condições ambientais. Dependem do meio exterior para a sua nutrição e podem existir como saprófitas ou parasitas (1). Desenvolvem-se melhor a temperaturas entre os 18° e 32° e humidade de 65%, no entanto, alguns toleram temperaturas extremas de -56° a 70°C e humidade relativa de 0 a 100%. No interior da habitação, a humidade é um dos factores mais importantes no crescimento, constituindo as

áreas de armazenamento de alimentos, estufas, contentores de lixo, entre outros, locais ideais para o desenvolvimento (2).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação dos fungos é efectuada geralmente com base no tipo de reprodução e características dos esporos (1). A reprodução pode ser assexual e/ou sexual ou por simples fragmentação. Os esporos em estadio imperfeito resultam da replicação assexual e em estadio perfeito da sexual. Assim, de acordo com o tipo de esporo sexual produzido, definem-se três classes de fungos: Basidiomicetos, Ascomicetos e Ficomictos (incluindo duas sub-classes: Oomicetos e Zgomictos). A classe dos Deuteromicetos (*Fungi Imperfecti*) é constituída pelos que não têm estadio perfeito para além dos esporos em estadio imperfeito das outras classes. A maior parte dos fungos com relevância clínica, pertencem a este grupo (Quadro I) (2).

QUADRO I

Classificação dos Fungos (1,2)

CLASSE	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
Deuteromicetos	<i>Alternaria</i>	Fungos mais comuns do exterior. Aumento da concentração dos esporos nos dias quentes, secos e ventosos.
	<i>Cladosporium</i>	A concentração no interior da habitação é geralmente 25% da do exterior. Doentes sensibilizados têm exacerbação de sintomas no fim do Verão.
	<i>Aspergillus</i> <i>Penicillium</i>	Fungos mais comuns do interior da habitação.
	<i>Fusarium</i>	Aumento de esporos nos dias quentes. Parasita de plantas.
	<i>Helminthosporium</i>	Parasita de plantas
Zgomictos	<i>Aureobasidium</i>	Coloniza o papel e madeiras
	<i>Rhizopus</i> <i>Mucor</i>	Predomínio no ambiente doméstico. Contaminantes do pão e alimentos açucarados.
Basidiomicetos		Predomínio nas áreas rurais
Ascomicetos	<i>Arthrobotrys</i>	Prevalentes nas fábricas de madeiras. Relevância clínica não conhecida.
Oomicetos	<i>Pythium</i> <i>Plasmopara</i>	Infectam cébolas e videiras. Não está provado serem aeroalergénios

* Interno Complementar de Imunoalergologia

** Chefe de Serviço, responsável pela Unidade de Imunoalergologia

Unidade de Imunoalergologia - Serviço Medicina IV - Hospital S. João

LIMITAÇÕES NO ESTUDO DA ALERGIA A FUNGOS

Os fungos têm sido referidos como causas importantes de asma, mas a alergia a fungos é um dos aspectos mais difíceis de investigar. A identificação dos aeroalergénios é ainda a maior barreira nesse estudo. Sem informação detalhada do tipo e quantidade de抗原s na atmosfera em diferentes ocasiões e locais e sem estandardização dos aeroalergénios para os testes cutâneos e de provação específica, não é possível correlacionar os sinais e sintomas de doença com a exposição (3). As técnicas tradicionais de cultura e identificação microscópica têm limitações (4), pelo que é necessário a combinação com ensaios imunoquímicos para definir a quantidade, tamanho da partícula e distribuição de um tipo particular de fungo.

Os extractos fúngicos são difíceis de estandardizar, pois múltiplas variáveis interferem no conteúdo do alergénio, tais como: composição do meio de cultura, crescimento de superfície ou submersa, duração, iluminação, arejamento e temperatura (3). Por outro lado, os extractos têm sido preparados da mesma maneira que os dos pólens, apesar da parede celular dos fungos conter apenas quitina e celulose, enquanto que a dos pólens contém muito mais proteína extraível (5).

A reactividade cruzada entre as espécies de *Alternaria* e *Stemphylium* é conhecida (6). Em relação a outros fungos, ainda não foi completamente determinada.

Os fungos que pertencem à classe dos Deuteromicetos são os melhores estudados, pois facilmente se reconhecem nas amostras volumétricas aéreas e desenvolvem-se rapidamente nos meios de cultura.

Apesar dos condicionalismos existentes, parece razoável assumir que as respostas alérgicas aos fungos, ocorrem e podem mimetizar o espectro de manifestações alérgicas associadas com outros alergénios inalantes comuns (8).

INCIDÊNCIA

Os fungos têm uma distribuição universal e é difícil obter informação sobre a incidência de sensibilização, na população alérgica (8). As concentrações de esporos na atmosfera, não reflectem necessariamente os tipos de fungos que mais frequentemente induzem sensibilização, pois as capacidades alergénicas individuais são diferentes (7). Em diferentes estudos, a sensibilização a fungos nos doentes atópicos varia entre 5 a 29% (9).

As espécies pertencentes à *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Phoma*, *Penicillium*, *Rhizopus* e *Mucor* são as que mais estão relacionadas em causar alergia (8).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características clínicas variam desde as manifestações usuais de doença atópica, até às de natureza mais invasiva, como as micoses broncopulmonares alérgicas (10-15), pneumonites de hipersensibilidade e candidíase

muco-cutânea (Quadro II) (8). A conjuntivite, rinite, sinusite, bronquite e asma têm sido demonstradas pela exposição aos esporos. No entanto, essa associação não se tem verificado na urticária, angioedema ou dermatite atópica (8,16). Em algumas profissões, os fungos são uma causa importante de doença ocupacional (Quadro III) (17).

QUADRO II

Agentes Causais das Micoses Broncopulmonares Alérgicas (8)

Candida Albicans
Helminthosporium
Aspergillus
Stemphylium
Curvularia
Rhizopus

QUADRO III

Doenças Ocupacionais Relacionadas com a Exposição a Fungos (17)

DOENÇA / OCUPAÇÃO	AGENTE
Corticeiros	<i>Penicillium frequentans</i>
Fabricantes de Especiarias	<i>Mucor stolonifer</i>
Fazendeiros	<i>Cladosporium</i> , <i>Verticillium</i> , <i>Paecilomyces</i>
Padeiros	<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i>
Queijeiros	<i>Penicillium caseii</i>
Trabalhadores de Cogumelos	<i>Micropolyspora faeni</i>
Trabalhadores de Malte	<i>Aspergillus clavatus</i>
Trabalhadores de Polpa de Madeira	<i>Alternaria</i>
Serradores	<i>Cryptostroma corticale</i>

Os doentes com alergia a fungos, não parecem ter um risco maior de complicações do que aqueles com alergia a outros inalantes comuns (8).

DIAGNÓSTICO

Não existe um padrão estacional típico para fungos dadas as múltiplas variáveis que interferem na sua distribuição (localização, altitude, hora do dia, estação do ano, clima) (18) pelo que a história ambiental, em complemento com a clínica, são de extrema importância no estabelecimento da etiologia alérgica. Assim, os resultados da avaliação clínica (registo diário de sintomas, utilização de

fármacos e de débito expiratório máximo instântaneo) devem ser correlacionados com a contagem de esporos, na tentativa de se obter um diagnóstico preciso (19).

O estudo alergológico é fundamental na confirmação ou exclusão da etiologia alérgica. Assim, os testes cutâneos e o radioimunoensaio (RAST), entre outros, podem dar uma informação muito útil (20). Contudo, na sua interpretação deve considerar-se o seguinte:

- Em contraste com outros alergénios inalantes comuns, os extractos fúngicos têm menor actividade alérgica e variam de cultura para cultura (5) por causa da sua complexicidade e heterogeneidade (21);
- Podem existir reacções inespecíficas falsamente positivas, sem implicação clínica, originadas por toxinas e irritantes;
- Os extractos de diferentes manufacturantes variam na capacidade de desencadear reacções aos testes (21);
- Os extractos comerciais contêm essencialmente componentes do micélio com um conteúdo mínimo em esporos e estes predominam nas amostras aéreas (22).

Os testes cutâneos são efectuados pelo método "prick" e desde que se usem extractos alergénicos potentes não há vantagens no uso do método intradérmico, pois o risco de reacções sistémicas é mínimo e os efeitos irritativos menos comuns (23,24).

Os testes de provação (nasal, brônquica) são limitados a circunstâncias especiais como no estudo de alergénios ainda não reconhecidos, na avaliação da eficácia da imunoterapia e confirmação de sensibilidade quando existe discrepância entre os resultados dos testes cutâneos, história, outros testes "in vitro", e na avaliação de problemas ocupacionais (23). Os resultados têm sido ambíguos devido à falta de antigénios estandardizados e de técnicas de provação inalatória (25). Um teste de provação negativo exclui alergia clínica importante, no entanto, quando positivo não confirma necessariamente o diagnóstico (26).

O risco relativo de existir alergia apesar de testes negativos parece ser de 0% para os testes cutâneos e de provação específica e 25 a 30% para o RAST, teste de libertação de histamina e radioimunoelectroforese cruzada, segundo um trabalho realizado por Malling e col (19). Os autores concluem que os testes cutâneos negativos excluem alergia e quando positivos em associação com a positividade do RAST indicam uma relevância clínica do alergénio, pelo que o teste de provação é dispensável. Se em doentes com sintomas clínicos os testes cutâneos são positivos e o RAST é negativo, está indicada a provação específica. O valor relativo do teste de libertação de histamina e radio-imuno-electroforese cruzada em relação à confirmação ou exclusão de alergia a fungos é inferior aos testes acima referidos (19).

TRATAMENTO

A ubiquidade dos fungos impede a completa evicção, sendo no entanto possível, o controle de exposição por melhoria da ventilação e reparação de edifícios que estejam contaminados (3). As cozinhas e casas de banho que com frequência são húmidas e quentes, devem ser bem arejadas e limpas com antifúngicos. Os filtros de ar condicionado devem ser regularmente limpos e tratados com uma solução fungicida.

As pessoas sensíveis devem evitar a folhagem e vegetação em decomposição que se encontra nos bosques na Primavera e Outono (27).

O tratamento farmacológico não difere do habitualmente preconizado na terapêutica das manifestações alérgicas associadas a outros alergénios inalantes comuns.

A eficácia da imunoterapia ainda não foi convincentemente documentada, em parte devido à qualidade dos extractos disponíveis (2).

Actualmente têm-se desenvolvido métodos para estandardização dos extractos alergénicos através da técnica do RAST, imunolectroforese cruzada, radio-imunolectroforese cruzada, activação hemolítica total do complemento e libertação de histamina leucocitária (28,29,30).

A identificação das fracções alergénicas major da *Alternaria* (Alt-1) e *Cladosporium* (Ag32) permitiu a estandardização destes extractos (32-34).

Alguns estudos referem que a imunoterapia é eficaz. Assim, Goldstein e Chai (35) verificaram uma diminuição da reactividade brônquica específica nos doentes alérgicos à *Alternaria* e ensaios duplamente cegos efectuados por Malling e col (36) com extractos estandardizados de *Cladosporium* e por Manfred Horst e col (37) com extractos estandardizados de *Alternaria* demonstram a eficácia clínica da imunoterapia específica.

BIBLIOGRAFIA

1. Mims CW: Classification of fungi. In *Mould Allergy*; Al-Doory, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 14-26, 1984.
2. Audsen Moore RW, Fischer TJ: Inhalant Aerobiology and antigens. In *Bronchial Asthma*; Weiss EB, Segal MS; Stein M, 2 ed, Boston, Little Brown Company, 410-419, 1985.
3. Reed CE: What we do and do not know about mould allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 76: 773-775, 1985.
4. Solomon WR: Sampling techniques for airborne fungi. In *Mould Allergy*; Al-Doory, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 41-65, 1984.
5. Salvaggio J, Aukrust L: Mould-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 68: 327, 1981.
6. Agarwal MK, Jones RT, Yungiger JW: Shared allergenic and antigenic determinants in *Alternaria* and *Stemphylium* extracts. *J Allergy Clin Immunol* 70: 437-444, 1982.
7. Beaumont F, Kauffman HF, Monchy GR et al: Volumetric Aerobiological survey of conidial Fungi in the North-East Netherlands. *Allergy* 40, 181-186, 1985.
8. Howard WA: Induced and clinical characteristics of mould allergy. In *Mould Allergy*; Al-Doory, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 147-156, 1984.
9. Prince HE, Maijer GM: An up-to-date look at mould allergy. *Ann Allergy* 37, 18, 1976.

10. Lee TM, Greenberger PA, Soo Oh et al: Allergic bronchopulmonary candidiasis: case report and suggest diagnostic critéria. *J Allergy Clin Immunol* 80, 816-820, 1987.
11. Henrick DJ, Ellithrope DB, Lyon F et al: Allergic broncho-pulmonary helminthosporiosis. *Am Rev Respir Dis* 126, 935, 1982.
12. Mathieson A: Allergic bronchopulmonary disease caused by fungi other than *Aspergillus*. *Thorax* 36, 719, 1981.
13. Benatar Sr, Kroenert DB, Elder JL et al: Allergic broncho-pulmonary stenphylosis. *Thorax* 34, 515, 1980.
14. Halwig JM, Brueske DA, Greenberger PA et al: Allergic bronchopulmonary curvulariosis. *Am Rev Respir Dis* 132, 186, 1985.
15. Lirsac B, Godard P, Baconnier P et al: Allergic bronchopulmonary rhizopsis. *J Allergy Clin Immunol* 77, 167, 1986.
16. Goldstein MF, Atkjns PC, Cogen FC et al: Allergic *Aspergillus* sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 76: 515-524, 1985.
17. Grammer LC, Patterson R: Occupational immunologic lung disease. *Annals of Allergy* 58: 151-155, 1987.
18. Al-Doory Y: Airborne fungi. In *Mould Allergy*; Al-Doory Y, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 27-39, 1984.
19. Malling HJ, Dreborg S, Week B: Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy. *Allergy* 41: 57-67, 1986.
20. Aas K, Leegaard J, Aukrust L et al: Immediate type hypersensitivity to common moulds. *Allergy* 35:443-451, 1980.
21. Malling HJ, Agrell B, Croner S et al: Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy. *Allergy* 108-114, 1985.
22. Hoffman DR: Mould allergens. In *Mould Allergy*; Al-Doory Y, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 104-116, 1984.
23. Kozak PP, Hoffman DR: Critical review of Diagnostic Procedure for mould allergy. In *Mould Allergy*; Al-Doory Y, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 157-186, 1984.
24. Malling HJ: Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy: reproducibility and relationship between skin sensitivity estimated by End-Point titration and histamine equivalent reaction using skin prick test and intradermal test. *Allergy* 40: 354-362, 1985.
25. Lehtimäki AR: Evaluating the penetration of *Cladosporium* spores into the human respiratory system on the basis of aerobiological sampling results. *Allergy* 44, 18-24, 1989.
26. Malling HJ: Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy. *Allergy* 41, 342-350, 1986.
27. Fischer TJ: Air environmental control measures. In *Bronchial Asthma*; Weiss EB, Segal MS, Stein M, 2 ed, Boston, Little Brown Company, 453-460, 1985.
28. Grimmer O: A practical approach to allergen standardization. *Allergy* 35, 220, 1980.
29. Kwong F: Allergen extracts and purified allergen in immunotherapy. *Ann Allergy* 47, 162, 1981.
30. Week B: Standardization of allergen preparations. *Allergy* 35, 172, 1980.
31. Agarwal MK, Jones RT, Yunginger JW: Immunochemical and physicochemical characterization of commercial *Alternaria* acts: a model for standardization of mould allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 70, 432-436, 1982.
32. Helm RM, Squillace DL, Aukrust L et al: Production of an international reference standard *Alternaria* extract. Testing of candidate extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 82: 178-189, 1987.
33. Helm RM, Squillace DL, Yunginger YW et al: Production of an international reference standard *Alternaria* extract. Results of a collaborative trial. *J Allergy Clin Immunol* 81: 651-663, 1988.
34. Vijay HM, Young NM, Bernstein IL: Studies on *Alternaria* allergens. Stability of the allergen components of *Alternaria Tenuis* extracts under a variety of storage conditions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 83: 325-328, 1988.
35. Goldstein G, Chai H: Efficacy of rush immunotherapy in decreasing bronchial sensitivity to inhaled antigens in perennial asthma. *Ann Allergy* 47: 333-337, 1981.
36. Malling HJ, Dreborg S, Week B: Immunotherapy of mould allergy. *Allergy* 41: 507-519, 1986.
37. Horst M, Heijjavi A, Horst V et al: Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 85: 460-472, 1990.

Regulamento do Prémio «Dôme / H.S.»

1. A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, SPAIC, atribui, de 2 em 2 anos, o Prémio DÔME no valor de 400.000\$00 oferecido por DOME LABORATOIRES. O valor dos prémios pode ser alterado segundo acordo entre a SPAIC e a DÔME.
2. A sua instituição tem como finalidade premiar trabalhos de investigação no âmbito da Alergologia e Imunologia Clínica que não tenham sido préviamente publicados na íntegra ou submetidos à apreciação de qualquer júri.
3. Podem concorrer quaisquer sócios da SPAIC, isoladamente ou em colaboração.
 - 3.1. No caso de se tratar de trabalhos de colaboração, é suficiente que seja sócio um dos co-autores.
4. Os trabalhos devem ser entregues à Direcção da SPAIC, até 15 de Dezembro de cada ano, em 4 exemplares dactilografados a dois espaços.
5. O júri do Prémio é formado por três sócios efectivos da Sociedade, para tal designados pela Direcção.
 - 5.1. Os membros do júri não podem candidatar-se ao Prémio.
 - 5.2. Os candidatos não podem ser escolhidos para o júri.
 - 5.3. A deliberação do júri, unânime ou por maioria, deve ser lavrada em acta pelo seu membro mais novo, assinada por todos e enviada até ao dia 15 de Janeiro do ano seguinte, à Direcção da SPAIC.
 - 5.4. Não há recurso das decisões do júri.
- 5.5. A Direcção da SPAIC promoverá a publicação no seu órgão oficial dos trabalhos publicados.
6. O Prémio será entregue em sessão, previamente anunciada, da SPAIC.
7. No caso da não atribuição do Prémio pelo júri, competirá à Direcção da SPAIC decidir sobre o destino da respectiva importância.
8. A Direcção da SPAIC resolverá todos os casos omissos.

PARA INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES CONTACTAR CONFAR

Av. 5 de Outubro, 142 - 1000 LISBOA

Rua João Pedro Ribeiro, 679 - 4000 PORTO