

# Znaczenie prowokacji błony śluzowej nosa w rozpoznaniu alergii na grzyby

Clinical value of nasal provocation in diagnosis of fungal allergy

Marek Niedożytko, Marta Chełmińska, Ewa Jassem

Klinika Alergologii Katedry Pulmonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 214–216

## Streszczenie

Alergię na grzyby rozpoznaje się coraz częściej i niejednokrotnie może ona stanowić kliniczny problem. Źródłem alergenów grzybów jest z reguły otaczające powietrze (aeroalergeny wewnątrzdomowe i zewnątrzdomowe), ale mogą nim być także leki, pokarm, a w przypadku reakcji typu „id” – alergeny grzybów wywołujących zakażenia grzybicze. Alergia na grzyby rzadko jest monowalentna, dlatego istotnym elementem rozpoznania okazuje się próba prowokacji. Ocena klinicznej reakcji błony śluzowej nosa na alergeny grzybów powinna obejmować wczesną i późną fazę reakcji alergicznej. Ta ostatnia u części osób może być jedyną manifestacją odpowiedzi na alergen. Szczególną wartość ma wykazanie zwiększenia liczby eozynofiliów w trakcie fazy późnej reakcji, stwierdzane u większości chorych.

**Słowa kluczowe:** alergia na grzyby, próba prowokacji błony śluzowej nosa.

## Abstract

The prevalence of fungal allergy is increasing and it is becoming an important clinical problem. The source of allergens might be air, food, drugs and distant sites of fungal inflammation. Allergy to moulds usually coexists with other allergies, hence the important role of nasal challenge. The assessment of the provocation should include the late phase, which might be the only reaction to mould allergen. A valuable measurement confirming the result is increase in eosinophil number in the nasal fluid, found in the majority of patients.

**Key words:** fungal allergy, allergen nasal provocation.

Alergeny grzybów pojawiły się na Ziemi wiele milionów lat przed człowiekiem. Możemy być prawie pewni, że jeżeli uda nam się doprowadzić do zagłady naszego gatunku, na Ziemi nadal będą żyły grzyby. Opisy przypadków obturacji oskrzeli pojawiającej się podczas wilgotnej pogody przedstawił Moses Moimonides już w XII w., ale wówczas pojęcie alergii nie było jeszcze znane. Problem ten można aktualnie wyjaśnić nadreaktywnością oskrzeli lub obecnością w otoczeniu wilgotnych zarodników grzybów (*wet spores*) [1]. W 1726 r. Floyer donosił o napadzie duszności u pacjenta w czasie przebywania w wilgotnej piwnicy. W 1873 r. Blackley sugerował związek obecności gatunków *Chaetomium* i *Penicillium* z objawami nieżyty błony śluzowej oskrzeli [wg 2].

Alergię na grzyby rozpoznaje się coraz częściej i niejednokrotnie może ona stanowić kliniczny problem. Przykładowo, odsetek chorych na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, u których stwierdza się nadwrażliwość na grzyby, sięga 10% [3], a w badaniu ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) wykazano zależność między alergią na grzyby i stopniem ciężkości astmy oskrzelowej [4, 5]. Częstość występowania alergii na grzyby wiąże się z lokalnymi warunkami klimatycznymi i ogólnie jest większa na terenach wilgotnych, nadmorskich, a mniejsza w górach [6]. Wyniki badań wykonanych w Nowym Orleanie u dzieci mieszkających na terenach zalanych w czasie huraganu Katrina (*HEAL Study*) wskazują, że 72% z nich ma uczulenie na jeden z 14 badanych alergenów grzybów. W badaniu ICAS obejmującym

---

**Adres do korespondencji:** Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

7 innych miast Stanów Zjednoczonych uczulenie na przynajmniej 1 z 4 badanych gatunków grzybów występowało u 50% badanych dzieci [7]. Wykazano związek alergii na grzyby (*Pullularia* sp.) z ciężkością astmy oraz zwiększonym ryzykiem hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby u osób z alergią na *Helminthosporium* [8].

Źródłem alergenów grzybów jest z reguły otaczające powietrze (aeroalergeny wewnątrzdomowe i zewnątrzdomowe – np. *Alternaria*), ale mogą nim być także leki (np. penicylina), pokarm (sery pleśniowe, piwo), a w przypadku reakcji typu „id” – alergeny grzybów wywołujących zakażenia grzybicze (np. *Candida*, *Trichophyton*) [9].

Reakcje immunologiczne w alergii na grzyby są uwarunkowane głównie reakcją typu I wg Gella i Coombsa, chociaż opisuje się również reakcje typu II, III i IV [10]. Proteazy grzybów wpływają na funkcję komórek dendrytycznych wskutek zwiększenia produkcji CD80, CD86, IL-1 i IL-6 oraz zmniejszenia ekspresji IL-10, prowadząc do rozwoju zapalenia zależnego od limfocytów Th2 [11]. Wykazano wpływ ekspozycji skóry na alergeny wziewne *Aspergillus fumigatus* na rozwój zapalenia alergicznego w nosie związanego głównie z naciekiem eozynofilowym i neutrofilowym oraz zwiększeniem stężenia STAT6 [11, 12].

Ważnym problemem jest właściwa ocena wyników punktowych testów skórnych oraz swoistych immunoglobulin E (IgE), gdyż opisywano powszechne występowanie uczulenia klinicznie niemego [13]. Alergia na grzyby rzadko jest uczuleniem monowalentnym [8]. Właściwe rozpoznanie utrudnia podobieństwo objawów i równoczesne narażenie na alergeny grzybów wewnątrzdomowych i alergenów kurzu domowego lub grzybów zewnątrzdomowych (*Alternaria*, *Cladosporium*) i pyłki roślin. Istotnym elementem rozpoznania choroby, poza punktowymi testami skórnymi i określeniem poziomu swoistych przeciwciał – sIgE, jest więc próba prowokacji alergenowej błony śluzowej nosa. Technika wykonywania prób prowokacji z alergenem grzybów jest analogiczna jak w przypadku innych alergenów. Do badania należy użyć standaryzowanych wyciągów alergenowych. Ocena klinicznej reakcji błony śluzowej nosa na alergeny grzybów powinna obejmować wczesną i późną fazę reakcji alergicznej. Ta ostatnia u części chorych może być jedyną manifestacją odpowiedzi na alergen u 40% chorych – dominuje w niej uczucie zatkania nosa [14–18]. Monitorowanie przebiegu reakcji alergicznej z reguły prowadzi się za pomocą oceny objawów klinicznych (*score* objawów), rymanometrii, badania mediatorów uwalnianych w trakcie reakcji alergicznej i określenia zmiany składu komórkowego popłuczyn [15–18]. Szczególną wartość ma wykazanie zwiększenia liczby eozynofiliów w czasie fazy późnej reakcji, stwierdzone u 70% chorych [18]. Prowokacja błony śluzowej nosa alergenami grzybów powoduje zwiększenie stężenia IL-5 zarówno u chorych na alergiczny nieżyt nosa, jak i u osób zdrowych. Stężenie tej interleukiny po prowokacji ściśle koreluje ze stężeniem swoistych IgE przeciwko alergenom grzybów. Nie stwierdzono natomiast

podobnych zależności dla IL-4, IL-13 oraz interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), związanych z wczesną fazą reakcji alergicznej [19]. W dotychczasowych badaniach wykazano bezpieczeństwo próby prowokacji donosowej alergenem grzybów [10, 15, 17, 18].

U chorych z reakcją typu „id” alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa jest wywołane alergią na grzyby zakażające skórę i błony śluzowe, np. *Trichophyton*. Próba prowokacji alergenem tego grzyba połączona z badaniem mikologicznym może potwierdzić rozpoznanie reakcji idowej [17, 18].

W przypadku rozpoznania alergii na grzyby wewnątrzdomowe, związanej często z astmą ciężką, należy próbować ustalić źródło alergenów. Stosuje się w tym celu metody grawimetryczne, osobiste aparaty Burkarda i aparaty SAS, mierzące koncentrację spor w określonej objętości powietrza. Dokonuje się również pomiarów stężenia ergosterolu i glukanu – składników ściany komórkowej grzyba, odpowiadających biomasie grzybów w środowisku [19]. Bada się również obecność spor grzybów w kurzu domowym [20, 21]. Eliminacja źródła alergenu może znacząco zwiększyć kontrolę choroby oraz zmniejszyć zużycie leków.

Podsumowując – próba prowokacji błony śluzowej nosa alergenem grzybów ma istotne znaczenie w ustaleniu znaczenia klinicznego alergii na grzyby u osób z alergią poliwalentną. Powinna być prowadzona łącznie z oceną fazy późnej reakcji i określeniem zwiększenia odsetka eozynofiliów.

#### Piśmiennictwo

1. Zawisza E. Choroby alergiczne. PZWL, Warszawa 1998.
2. Howard W. Incidence and clinical characteristics of mould allergy. In: Mould Allergy. Al-Doory Y, Domson JF, Lea & Febiger. Philadelphia 1984; 147-56.
3. Rapijko P, Lipiec A. Najczęstsze alergeny powietrzno-pochodne. W: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób górnych dróg oddechowych oddechowych o podłożu immunologicznym. Lięziński A, Jurkiewicz D (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1999; 37-71.
4. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community Respiratory Health Survey. 2002 BMJ 2002; 325: 411-4.
5. Bousquet J. Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę oskrzelową. Raport ARIA. Med Prakt 2002; 7: 44.
6. Wahn U, Werner JA, de Weck A, et al. European Allergy White Paper Update UCB Institute of Allergy, 1999.
7. El-Dahr JM, Paris K, Sikora M, et al. Sensitivity to fungal allergens in children enrolled in the Post-Katrina HEAL Study. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: AB19.
8. Niedożytko M, Chelmińska M, Chelmiński K, et al. Late-phase allergic reaction in nasal provocation with fungal allergens. Allergy Asthma Proc 2008; 29: 35-9.
9. Brown WD. Mould allergy affecting the ears, nose and throat. Otolaryng Clin N Amer 1971; 4: 3.

10. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing in predicting response to nasal provocation with alternaria. *Laryngoscope* 2004; 114: 1389-93.
11. Lamhamedi-Cherradi SE, Martin RE, Ito T, et al. Fungal proteases induce Th2 polarization through limited dendritic cell maturation and reduced production of IL-12. *J Immunol* 2008; 180: 6000-9.
12. Akei HS, Brandt EB, Mishra A, et al. Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic Th2 immunity that predisposes to allergic nasal responses. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 62-9.
13. Katz Y, Verleger H, Barr J, et al. Indoor survey of moulds and prevalence of mould atopy in Israel. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 186-92.
14. Dharmage S, Bailey M, Raven J, et al. Mouldy houses influence symptoms of asthma among atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 714-20.
15. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing in predicting response to nasal provocation with alternaria. *Laryngoscope* 2004; 114: 1389-93.
16. Helbling A, Gayer F, Pichler WJ, Brander KA. Mushroom (Basidiomycete) allergy: diagnosis established by skin test and nasal challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 853-8.
17. Ward GW Jr, Karlsson G, Rose G, Platts-Mills TA. Trichophyton asthma: sensitisation of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. *Lancet* 1989; 22: 859-62.
18. Niedożytko M, Chełmińska M, Jassem E, Czestochowska E. Association between sensitization to *Aureobasidium pullulans* (*Pullularia* sp) and severity of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 153-6.
19. Orlandi RR, Marple BF, Georgelas A, et al. Immunologic response to fungus is not universally associated with rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 750-6.
20. Burge H. An update on pollen and fungal spore aerobiology. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 544-52.
21. Chew G, Rogers C, Burge H, et al. Dustborn and airborne fungal propagules represent a different spectrum of fungi with differing relations to home characteristics. *Allergy* 2003; 58: 13-20.