

Grzyby pleśniowe i rola alergii na grzyby w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

Mould fungi and the role of allergy on fungi in chronic rhinosinusitis

Małgorzata Różańska-Kudelska, Andrzej Sieškiewicz, Barbara Południewska, Magdalena Kania, Izabela Michalczuk, Marek Rogowski

SUMMARY

Aim: The aim of this work was to assessment the role of mould fungi and the allergy on fungi in chronic rhinosinusitis.

Material and methods: We studied 30 patients with chronic rhinosinusitis with or without polyposis who underwent endoscopic nose and sinuses procedures. Clinical and immunological workup was performed for atopy in all patients. We performed CT of the sinuses, skin – prick testing on 15 fungal allergens, total IgE and fungal-specific IgE levels, eosinophilia level. Specimens were sent for mycology and histopathologic analysis for identification of fungi. Results: Fungal culture from sinuses were negative in all patients. Bacterial culture were positive in 19 cases. There was observed elevated total immunoglobulin E level in 70 % of patients. Positive skin test reactivity for fungal allergen was observed in 7 patients – 3 for *Aspergillus*, 2 for *Alternaria* and 2 for *Cladosporium*. Fungal specific IgE levels were below 0,35 KU/L in all patients. Nasal polyps were found in 26 patients, they were associated with asthma and aspirin intolerance. No fungal hyphae were found in histopathologic analysis.

Conclusions: Our preliminary study suggest, that allergy for fungi doesn't play a significant role in etiology and pathogenesis of the chronic rhinosinusitis with or without polyps. We didn't find any case of the allergic fungal sinusitis in our patients.

Słowa kluczowe: alergia, grzyby, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, polipy nosa, alergiczne grzybicze zapalenie zatok

Key words: allergy, fungi, chronic rhinosinusitis, polypi nasi, allergic fungal rhinosinusitis

©by Polskie Towarzystwo Otolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi

Otrzymano/Received:

16.02.2009

Zaakceptowano do druku/Accepted:

20.03.2009

Klinika Otolaryngologii Uniwersytetu

Medycznego w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. M. Rogowski

Wkład pracy autorów/Authors contribution:

według kolejności

Konflikt interesu/Conflicts of interest:

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji/

Address for correspondence:

imię i nazwisko: Małgorzata Różańska – Kudelska

adres pocztowy:

Klinika Otolaryngologii UM

ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 a

15-276 Białystok

tel. 085 746 82 69

e-mail mrkud@op.pl

Otolaryngol Pol 2009;

63 (3): 245-248

Wstęp

Grzyby stanowią oddzielne królestwo organizmów żywych, wyodrębnionych z królestwa roślin w 1987 roku. Opisano do tej pory około 250 000 gatunków grzybów, z czego około 300 uważa się za patogenne dla człowieka [1]. Grzyby występują powszechnie i są istotnym czynnikiem etiologicznym chorób będących przedmiotem zainteresowania laryngologów [2]. W sprzyjających okolicznościach mogą wywoływać zakażenia grzybicze, reakcje toksyczne i alergiczne. Mogą występować na ludzkim ciele lub wnikać do jego wnętrza. Zarodniki lub inne struktury grzybów dostają się do organizmu ludzkiego różnymi drogami: pokarmową, oddechową, płciową, przez uszkodzoną skórę, śluzówkę lub spojówkę. Zaburzenie lub osłabienie systemu obrony swoistej lub nieswoistej prowadzi do podatności na zakażenia grzybicze. Kontakt z alergenami grzyba bytującego na zewnątrz lub wewnątrz organizmu ludzkiego, szczególnie przy współistnieniu podłoża atopowego, może prowokować reakcje alergiczne. Obecnie obserwuje się

wzrost zachorowań na zakażenia grzybicze, wynikający z rosnącej liczby zaburzeń odporności, oraz rosnącej wirulencji grzybów, w tym również gatunków dotychczas uważanych za niepatogenne dla człowieka, jak np. *Curvularia*, *Alternaria*, *Bipolaris* [1].

W ostatnich latach wzrasta ilość doniesień dotyczących roli grzybów jako czynników alergizujących. Izolowaną alergię na grzyby spotyka się rzadko, jeszcze rzadziej alergenem jest pojedynczy grzyb – najczęściej *Candida*, *Alternaria*, *Cladosporium* [3]. Alergia na grzyby najczęściej współistnieje z uczuleniem na alergeny pyłku traw, roztocza, sierść zwierząt. Grzyby patogene, tzn. wywołujące grzybicę, z reguły nie wykazują działania alergizującego, wyjątek stanowią grzyby z rodzaju *Aspergillus*, *Candida* i *Trichophyton*, które w zależności od stanu immunologicznego gospodarza mogą wywoływać grzybicę, dawać reakcje mieszane, tzn. infekcję grzybiczą połączoną z reakcją alergiczną u osoby atopowej lub bytować jako saprofity w organi-

zmie o prawidłowym stanie immunologicznym, stając się w sprzyjających okolicznościach przyczyną reakcji alergicznej [3, 4].

Z danych pochodzących z piśmiennictwa wynika, że częstość dodatnich testów skórnych na alergeny grzybów jest zależna od warunków klimatycznych, w których żyje badana populacja i waha się od 1,9–30%. Większy procent uczuleń wykazują osoby chore na astmę oskrzelową (4–38%), alergiczny okresowy nieżyt nosa (15–20%) oraz przewlekły nieżyt nosa (14–26%) [1].

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok jest najczęstszym chronicznym schorzeniem w USA, choruje nań około 37 milionów pacjentów (14,13% populacji) [5, 6, 7]. Etiologia i patogenezę tego schorzenia jest jak dotąd ciągle nieznana.

Niektóre badania sugerują, że wszystkie przypadki przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok powodowane są przez grzyby. Ponikau i wsp. w 1999 roku wyhodowali kultury grzybów u 96% pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok z polipami lub bez polipów nosa, a u 93% operowanych zdiagnozowali alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok (AFS) [8]. Braun i wsp. w 2003 roku potwierdzili kultury grzybnia u 91,3% pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok, a w badaniach histologicznych znaleźli fragmenty grzybnia u 75,5% pacjentów operowanych [4]. Niektórzy autorzy potwierdzają również pozytywny wpływ dostępnego i miejscowego leczenia przeciwgrzybicznego na objawy przewlekłego zapalenia zatok, co może potwierdzać jego grzybiczą etiologię [8].

Alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok (AFS) jest coraz częściej rozpoznawanym rodzajem przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Częstość tego schorzenia waha się od 5–10% pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok leczonych operacyjnie (USA) do 51% w Indiach [10]. Głównymi czynnikami etiologicznymi tego schorzenia w Europie zachodniej są: *Aspergillus fumigatus*, *Bipolaris spicifera*, *Exserohilum roibatum*, *Curvularia lunata* i *Alternaria species* [5, 11, 12].

W 1994 roku Bent i Kuhn [5, 7, 11, 14] zaproponowali 5 kryteriów klinicznych koniecznych do rozpoznania AFS, którymi są: 1. polipy nosa, 2. obecność śluzu alergicznego charakteryzującego się gęstą konsystencją, skupiskami eozynofiliów i kryształami Charcota-Leydena, 3. charakterystyczny obraz TK z miejscami osłabienia sygnału, 4. dodatni wynik posiewu lub badania histologicznego w kierunku grzybów, 5. obecność nadwrażliwości typu I wg Gella i Coombsa rozpoznawanej na podstawie badania podmiotowego, pozytywnych punktowych testów skórnych i podwyższonego miana IgE. W 1995 roku de Shazo i Swain rozpoznawali AFS na podstawie stwierdzenia: 1. zapalenia zatok potwierdzonego badaniem KT lub rtg, 2.

obecności alergicznego śluzu, 3. obecności grzybów, 4. braku zaburzeń odporności i cukrzycy, 5. wykluczenia inwazyjnej postaci grzybicy [16].

Według Katzensteina [11] rozpoznanie można postawić na podstawie triady objawów histologicznych, tzn: 1. nacieków nekrotycznych eozynofiliów, 2. kryształów Charcota-Leydena (powstałych z rozpadu eozynofiliów), 3. strzępków grzybów wykazanych w badaniach morfologicznych.

Niektórzy autorzy uważają, że jest to jednostka chorobowa nie mająca związku z alergią, jednak badania Schuberta i Goetza potwierdziły alergiczne, a nie infekcyjne podłoże tego schorzenia [17].

Cel pracy

Celem naszej pracy było określenie roli grzybów pleśniowych oraz alergii na grzyby w patogenezie przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami lub bez polipów nosa u pacjentów leczonych operacyjnie metodą endoskopową.

Materiał i metody

Badaniami objęto 30 pacjentów Kliniki Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (18 mężczyzn i 12 kobiet) w wieku 21–68 lat (średnia wieku – 43,8), leczonych operacyjnie (zabiegi endoskopii nosa i zatok) od lutego do września 2007 roku z powodu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok z polipami lub bez polipów nosa. U wszystkich osób przed zabiegiem wykonano badanie KT zatok, oceniono poziom całkowitej IgE, eozynofilię krwi obwodowej, wykonano punktowe testy skórne (firmy Allergopharma) z antygenami 15 grzybów (*Phoma betae*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Neurospora sitiphila*, *Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor mucedo*, *Fusarium moniliforme*, *Curvularia lunata*, *Helminthosporium halodes*, *Cladosporium herbarum*, *Pullulana pullulans*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium notatum*, *Rhizopus nigricans*, *Candida albicans*). Badanie IgE swoistego dla *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium* wykonano u osób z dodatnimi testami skórnymi. Materiał usunięty w czasie zabiegu operacyjnego zbadano w NZOZ Akademickim Ośrodku Diagnostyki Patomorfologicznej w Białymstoku. Badania mykologiczne wymazów z zatok pobranych w czasie zabiegu operacyjnego wykonano w Zakładzie Diagnostyki Mikrobiologicznej SPSK UMwB.

Wyniki

W grupie badanych chorych przeważali atopicy – alergię w wywiadzie i na podstawie przeprowadzonych wcześniej w warunkach ambulatoryjnych badań stwierdzono, u 21 chorych (70%). Wśród pacjentów przeważały osoby z uczuleniem na alergeny pyłku traw – 3 pacjentów

(10%), drzew – 4 (12%), roztocza – 8 (26,66%) i sierść zwierząt – 4 (12%) chorych.

Zabiegi endoskopowe nosa i zatok wykonano u 29/30 (96,66%) chorych, otwarcie zatok szczękowych – u 15/30 (50%), sitowia przedniego – u 20/30 (66,66%), sitowia tylnego u 5/30 (16,66%), zatoki klinowej – u 3/30 (10%), konchoplastykę pneumatycznych małżowin nosowych środkowych – u 5/30 chorych (16,66%). U żadnego z pacjentów nie wyhodowano kultury grzybów w wymazach z zatok. Wśród wyhodowanych bakterii przeważały: *Coagulase negative staphylococcus* – u 10/30 chorych (33,33%), *Streptococcus viridans* – u 5/30 (16,66%), *Klebsiella ornitholytica* u 3/30 (10%), *Esherichia coli* u 1/30 chorych (3,33%), brak wzrostu bakteryjnego stwierdzono u 10 osób (33,33%). Podwyższony poziom IgE całkowitej (>100 KU/l) stwierdzono u 21 osób (70%), poziom IgE całkowitej wahał się od 43,0–386,0 KU/l, średni poziom wynosił 123,0 KU/L. Podwyższony poziom IgE całkowitej nie korelował z obecnością dodatnich punktowych testów skórnych. Podwyższony poziom eozynofili we krwi obwodowej stwierdzono u 6/30 (20%) chorych, nie korelował on z podwyższonym poziomem IgE całkowitego i obecnością dodatnich testów skórnych. Dodatnie punktowe testy skórne dla *Aspergillus fumigatus* stwierdzono u 3/30 osób (10%), *Alternaria* – u 2/30 (6,66%) i dla *Cladosporium* u 2/30 osób (6,66%). Miana IgE swoistej dla tych alergenów mieściły się w klasie 0 (< 0,35 KU/L). Polipy potwierdzone badaniem histopatologicznym stwierdzono u 26/30 chorych (80,66%), z czego u 20 pacjentów (66,66%) korelowały one z astmą, a u 10/30 (33,335) – z nietolerancją aspiryny. W żadnym przypadku nie potwierdzono mas grzybni w badaniach histopatologicznych.

Wnioski

1. Wyniki naszych badań oparte na analizie 30 pacjentów operowanych z powodu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok nie potwierdziły znaczącej roli alergii na grzyby pleśniowe w patogenezie tego schorzenia.

2. W naszym materiale nie znaleziono żadnego przypadku alergicznego grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok ani przypadku nosicielstwa grzybów w zatokach.

Dyskusja

Badania Brauna i wsp. wykazały obecność grzybów w preparatach histologicznych uzyskanych z jam zatok u 75,5% pacjentów operowanych z powodu przewlekłego zapalenia zatok oraz w 91,1% posiewów uzyskanych od tych pacjentów [7]. Wyniki tych badań sugerują, że grzyby są powszechnie spotykane w jamach nosa i zatokach zarówno u osób z przewlekłym zapaleniem

zatok, jak i u osób zdrowych [5]. Nasze badania nie potwierdziły tego stwierdzenia, mimo, że przeprowadzane były w podobnych warunkach. Również badania Tosun i wsp. obalają tezę o wpływie obecności grzybów w jamach nosowych na powstawanie przewlekłego zapalenia zatok [13]. Badania przeprowadzone w Indiach [15] oceniły częstość AFS wśród przypadków przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok na 92,5%. Z czego mogą wynikać tak duże różnice w izolowaniu grzybów? Po pierwsze, alergeny w różnych regionach geograficznych mogą być inne od alergenów identyfikowanych w powyższych pracach. Po drugie, mechanizmy wywołujące schorzenie mogą być różne od alergicznego, a częściej związane mogą być z niedrożnością nosa i zatok. Po trzecie, techniki izolacji grzybów i techniki histopatologiczne mogą nie być wystarczająco czułe [15].

Wykrycie elementów grzybów wraz z histologicznym badaniem lub hodowlą jest jednym z kryteriów diagnostycznych AFS. W żadnym z przypadków pacjentów operowanych przez nas takiego rozpoznania postawić nie można, choć niektóre ośrodki, jak Mayo Clinic – potwierdzają częstość AFS u 93% pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok [8], a wśród mieszkańców Malezji schorzenie to występuje u 26,7% osób [16]. Gosepath i wsp. używając bardzo czułych metod PCR, wykazali obecność DNA grzyba w tkance polipowatej u wszystkich badanych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok oraz w 66,6% próbek błony śluzowej jamy nosa uzyskanych od osób zdrowych. Przesiewowe badania PCR w kierunku DNA *Alternaria* było w 100% dodatnie u osób z przewlekłym zapaleniem zatok, natomiast jego obecności nie stwierdzono u żadnej osoby zdrowej. Badanie to dostarcza brakujących dotąd dowodów na obecność antygenów grzyba, prawdopodobnie wchodzących w kontakt z produkującymi cytokiny limfocytami T w tkance polipowatej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok. Wyniki tego badania mogą wyjaśnić mechanizmy eozynofilowego stanu zapalnego w tkance polipów u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok z obecnością grzybów w jamie nosa i zatok [17]. Niestety możliwości naszego laboratorium nie pozwalają na badania tego typu.

Kolejnego kryterium diagnostycznego – obecności zależnej od IgE alergii w AFS nasze badania również nie potwierdziły. Podwyższony poziom IgE całkowitej stwierdzono wprawdzie u 21 osób (70%), podobnie, jak u dorosłych Malezyjczyków [16], jednak nie były to poziomy przekraczające 1000 KU/L, a miana swoistej IgE dla *Aspergillus*, *Alternaria* i *Cladosporium* u osób z dodatnimi testami skórnymi mieściły się w klasie 0. Niektórzy pacjenci z atopią i przewlekłym zapaleniem zatok wytwarzają specyficzne IgE przeciwko grzybom, to nie ma jednak dowodu, na to że zjawisko to jest odpowiedzialne za rozwój przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. U pacjentów z przewlekłym za-

paleniem zatok może występować jako choroba współistniejąca – alergiczny nieżyt nosa wywołany uczuleniem na grzyby [7]. Pacjenci z alergicznym grzybiczym zapaleniem zatok mają zawsze podwyższony poziom IgE przeciwko antygenom grzyba. Fakt ten potwierdza ideę, że AFRS reprezentują immunologicznie medianą nadwrażliwość na grzyby [14,18]. Badania Ryan i wsp.[14] sugerują, że immunologiczne mechanizmy inne niż typ I nadwrażliwości, są decydującymi w patofizjologii alergicznego grzybiczego zapalenia zatok. Wiele badań wykazało pozytywną korelację między rezultatami punktowych testów skórnych, a wzrostem poziomu IgE specyficznego w alergicznym grzybiczym zapaleniu zatok. Poziom IgE specyficznego wzrastał u wszystkich pacjentów z alergicznym grzybiczym zapaleniem zatok, a to korespondowało z rezultatami badań mykologicznych [19].

Badania Stroud i wsp. [20], w których wykonywano punktowe testy skórne na alergeny grzybów u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok potwierdziły, że 65% pacjentów miało pozytywną reakcję przynajmniej na jeden alergen, a duża część z nich reagowała na więcej niż trzy alergeny grzybów. Badania te sugerują, że nadwrażliwość na alergeny grzybów towarzyszy przewlekłemu zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok i może odgrywać rolę w patogenezie tego schorzenia. Blisko 60% osób wykazywało dodatnią reakcję na *Fusarium*, około 40% wykazywało reakcje na: *Alternaria*, *Pullulana*, *Helminthosporium*, *Curvularia*, *Aspergillus* i *Stemphylium* [20].

Dane uzyskane z naszych badań sugerują, że alergia na grzyby obecne w otoczeniu pacjenta nie odgrywa znaczącej roli w patofizjologii przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Nasze badania kwestionują też tak częstą obecność alergicznego grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u pacjentów z polipami nosa i zatok i przewlekłym stanem zapalnym zatok. Być może szerzej zakrojone badania, włączając również badania przy udziale PCR, zwiększą wykrywalność tego schorzenia. Nie należy jednocześnie umniejszać roli bakterii, które niewątpliwie przyczyniają się do rozwoju stanu zapalnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Bogacka E., Jahnz-Różyk K.: Alergia na antygeny grzybów. Pol. Merk. Lek., 2003, XIV, 83, 381-384.
2. Kurnatowski P.: Grzybicze zapalenia górnych dróg oddechowych – diagnostyka i leczenie. Otolaryngologia, 2003, 2, supl.1, 29-33.
3. Rostkowska-Nadolska B., Kuźniar J., Bogacka E.: Cytologia nosa u pacjentów z alergią na grzyby. Otolaryngologia, 2003, 2 (3), 117-119.
4. Erbek S., Topal O., Erbek S., Camak O.: Fungal allergy In chronic rhinosinusitis with or without polyps. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg., 2008, 18 (3), 153-156.
5. Braun H., Buzina W., Freudenschuss K., Beham A., Stamberger H.: Eosinophilic Fungal Rhinosinusitis: A Common Disorder in Europe? Laryngoscope 2003, 113, 264-269.
6. Lanza D.C., Dhong H.J., Tantilipikorn P., Tanabodee J., Nadel D.M., Kennedy D.W.: Fungal and Chronic Rhinosinusitis: From Bench to Clinical Understanding. Annals of Otol Rhinol and Laryngol 2006, 115, (9), supl. 196, 27-34.
7. Sasami J., Sherris D.A., Shin S.H., Kephart G.M., Kern E.R., Ponikau J.U.: Nowe poglądy na rolę grzybów i eozynofiliów w patogenezie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Current Opinion In Head and Neck Surgery, 2005, 2, 3, 4-10.
8. Ponikau J.U., Sherris D.A., Kern E.B. et al.: The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clin Proc 1999, 74, 877-884.
9. Ebbens F.A., Georgalas C., Rinia A.B., van Drunen C.M., Lund V.J., Fokkens W.J.: The fungal debate: where do we stand today? Rhinology, 2007, 116 (6), 425-429.
10. Saravanan K., Panda N., Chakrabati A., Das A., Bapuraj R.J.: Allergic Fungal Rhinosinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132, 173-178.
11. Niedożytko M., Chełmińska M., Chełmiński K.: Alergia na grzyby – cz. II. Pol Merk Lek, 2001, XII, 70, 314 – 317.
12. Schubert M.S.: Allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Clin North Am, 2004, 37, 301-326.
13. Tosun F., Saracli M.A., Caliskander Z., Sengul A.: Intranasal fungi and chronic rhinosinusitis: what is the relationship? Ann Otol Rhinol. 2007, 116 (6), 425-429.
14. Ryan M.W., Marple B.F.: Allergic fungal rhinosinusitis; diagnosis and management. Current Opinion In Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132, 173-178.
15. Singh N., Balodiya N.H.: Allergic fungal sinusitis. The Journal of Laryngol Otol, 2005, 119, 875-881.
16. Goh B.S., Gendeh B.S., Rose I.M., Pit S., Samad S.A.: Prevalence of Allergic Fungal Sinusitis In Refractory Chronic Rhinosinusitis in Adult Malaysians. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133, 27-31.
17. Gosepath J., Brieger J., Vlachitis K. et al.: Fungal DNA is present in tissue specimens of patients with chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 2004, 18: 9-13.
18. Schubert M.S., Goetz D.W.: Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. J Allergy Clin Immunol, 1998, 102, 3, 395-402.
19. Luong A., Marple B.: The Role of Fungi In Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngol Clin N Am, 2005, 38, 1203-1213.
20. Stroud R.H., Calhoun K.H., Wright S.T., Kennedy K.L.: Prevalence of hypersensitivity to specific fungal allergens as determined by intradermal dilutional testing. Otolaryngol Head Neck Surg 2001, 125, 491-494.