

Znaczenie zakażeń grzybiczych i alergii na grzyby u chorych na astmę oskrzelową

Clinical relevance of fungal infection and allergy to moulds on bronchial asthma

MAREK NIEDOSZYTKO^{1,2/}, MARTA CHEŁMIŃSKA^{1/}, MARTA GRUCHAŁA-NIEDOSZYTKO^{3/}, EWA JASSEM^{1/}

^{1/} Klinika Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku

^{2/} Klinika Chorób Wewnętrznych Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy Akademii Medycznej w Gdańsku

^{3/} Katedra Farmakologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Streszczenie

Wprowadzenie. Alergia na grzyby może być jednym z czynników pogarszających stan zdrowia chorych na astmę.

Cel pracy. Celem pracy była ocena częstości występowania zakażeń grzybiczych u chorych na astmę oskrzelową, możliwości rozpoznania choroby oraz jej leczenia.

Materiał i metody. W badaniu wzięło udział 105 chorych na astmę oskrzelową oraz 30 osób bez objawów chorób alergicznych. U każdego chorego wykonywano badanie podmiotowe, przedmiotowe, punktowe testy skórne, badanie stężenia swoistych IgE, badanie spirometryczne. Chorych, u których w trakcie badania przedmiotowego stwierdzono objawy zakażenia grzybiczego skóry lub błon śluzowych, konsultowano dermatologicznie oraz wykonywano badanie mykologiczne. Chorych, u których w badaniu mykologicznym rozpoznano zakażenie grzybicze leczono terbinafiną.

Wyniki. Dodatnie odczyny PTS na co najmniej jeden alergen grzybów stwierdzono u 104 (99%) badanych chorych na astmę oskrzelową oraz u 20 chorych (66%) w grupie kontrolnej $p=0,001$. Najczęstszym alergenem dającym dodatnie wyniki PTS była *Candida* u 60 osób (57%) w grupie chorych na astmę oraz u 8 chorych (27%) w grupie kontrolnej $p=0,0032$. Dodatni wynik PTS z *Trichophyton* stwierdzono u 24 (23%), a *Epidermophyton* u 18 (17%) osób. Czynne zakażenie grzybicze rozpoznano u 4 chorych (trzech *Candida albicans*, jeden *Trichophyton rubrum*), stanowili oni 4% grupy badanej. U chorych tych włączono leczenie przeciwgrzybicze uzyskując wyleczenie zakażenia grzybiczego oraz zmniejszenie nasilenia objawów astmy oskrzelowej.

Wnioski. Chorych na astmę oskrzelową powinno się badać w kierunku reakcji idowych. Zastosowanie leczenia przeciwgrzybiczego w przypadku wystąpienia reakcji typu id może doprowadzić do zmniejszenia stopnia ciężkości astmy oskrzelowej.

Słowa kluczowe: *astma, alergia, grzyby, Candida, Trichophyton, Epidermophyton*

Summary

Introduction. Fungal allergy is a risk factor for the deterioration of the condition in asthmatic people.

Aim of the study. Assess the prevalence of id reaction to fungal allergens among asthmatic patients, possibilities of diagnosis and the influence of antifungal treatment on the course of asthma.

Material and methods. A group of 105 asthmatic patients and 30 non-allergic controls were enlisted in the study. Routine medical examinations, SPT, sIgE measurement, spirometry were performed. Patients suspected of fungal infection were consulted by dermatologist and mycological examination was performed. Patients with diagnosed fungal infection were treated with terbinafine.

Results. Sensitisation to at least one allergen was found in 104 (99%) of the asthmatic patients and in 20 (66%) of the control group, $p=0.001$. The most prevalent was sensitisation to *Candida*, found in 60 patients with asthma (57%) and in 8 (27%) of the control group $p=0.0032$. Positive results of SPT with *Trichophyton* were found in 24 (23%) and with *Epidermophyton* in 18 (17%) of the asthmatic patients. The id-type reaction was diagnosed in 4 subjects (3 *Candida* and 1 *Trichophyton*), accounting for 4% of the control group. Pharmacotherapy of asthma and antifungal treatment relieved asthma symptoms and severity of the disease.

Conclusions. Id reactions should be taken into consideration in patients with asthma. Treatment of fungal infection in patient with id-type reaction may decrease asthma severity.

Key words: *asthma, fungi, Candida, Trichophyton, Epidermophyton*

© Alergia Astma Immunologia, 2006, 11(1): 49-55

www.mediton.pl/aai

Nadesłano: 04.05.2005

Zakwalifikowano do druku: 18.01.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Marek Niedożytko
Klinika Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel./fax (58) 349 16 25 e-mail: mnied@amg.gda.pl

Skróty:

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans (względne ryzyko)

sIgE – swoista immunoglobulina w klasie E

W większości przypadków astma oskrzelowa ma podłoże alergiczne [1], a uczulenie na alergeny grzybów stwierdza się u 2 do 28% chorych [2,4]. W badaniu *European Community Respiratory Health Survey* wykazano, że uczulenie na grzyby jest silnym czynnikiem ryzyka występowania ciężkiej postaci astmy u dorosłych [4]. W analizie tej częstość występowania uczulenia na *Alternaria* wynosiła 8,9% u chorych na astmę przewlekłą lekką, 13,8% – u chorych na astmę przewlekłą umiarkowaną oraz 16,6% – u chorych na astmę przewlekłą ciężką. Względne ryzyko (OR) występowania astmy umiarkowanej w porównaniu z łagodną wynosiło 1,64, natomiast astmy ciężkiej w porównaniu z łagodną – 2,05. Ryzyko wystąpienia ciężkiej astmy w przypadku współistnienia zakażenia *Cladosporium* było jeszcze wyższe i wynosiło 3,0.

Brown [6] wymienia cztery źródła alergenów grzybów, które mogą prowadzić do reakcji alergicznych: (1) aeroalergeny, (2) pokarmy, (3) antybiotyki, (4) ogniska zakażenia grzybami w organizmie [5]. Zakażenie grzybicze może wywoływać odległe odczyny alergiczne ze strony błon śluzowych, takie jak alergiczny nieżyt nosa [8] lub astma oskrzelowa [9,10,11].

W ostatnich latach stwierdza się wzrost liczby chorych na grzybicę stóp i paznokci. Szacuje się, że grzybica paznokci występuje u 10% populacji [7]. Czynnikiem ryzyka zakażenia grzybiczego jest między innymi przewlekła steroidoterapia. U chorych na astmę ze współistniejącym zakażeniem grzybiczym możliwy jest efekt błędnego koła. Nasilenie objawów astmy wymaga zwiększenia dawki glikokortykosteroidów, które obniżają odporność komórkową i tym samym sprzyjają rozwojowi zakażenia grzybiczego.

Głównymi gatunkami wywołującymi zakażenia grzybicze są *Trichophyton*, *Epidermophyton* i *Candida* [8,9,10,11]. Do rodzaju *Trichophyton* należy kilkanaście gatunków grzybów potencjalnie patogennych dla człowieka. W Polsce najczęstsze są zakażenia *Trichophyton rubrum* oraz *Trichophyton mantagrophytes*. *Trichophyton rubrum* jest czynnikiem etiologicznym grzybicy międzypalcowej i mokasynowej stóp, ziarniniakowatych odczynów mieszków włosowych, grzybicy pachwin, głowy, skóry gładkiej, brody i paznokci. Może też wywoływać zakażenia przewlekłe [12,13]. W kilku dotychczasowych analizach wykazano, że alergeny *Trichophyton rubrum* mogą powodować lub nasilać objawy astmy oskrzelowej, pokrzywki, alergicznego nieżyty nosa [9,10,11,14,15]. Podobnie zarodniki *Epidermophyton floccosum*, wywołującego grzybicę stóp, pachwin, skóry tułowia oraz grzybicę paznokci [12,13], mogą odgrywać rolę w patogenezie alergicznego nieżyty nosa i astmy [15].

Gatunki należące do drożdżopodobnych grzybów rodzaju *Candida* wywołują zakażenia jamy ustnej i gardła, pochwy, żołądki, wyprzenia, pieluszkowe zapalenie skóry, zanokcicę, dysplazję paznokci, wrodzoną kandydię nosoworodków. Cięższymi postaciami zakażenia są zespoły

przewlekłej kandydozy śluzówkowo-skórnej. Układowa i rozsiana kandydoza stanowi zagrożenie życia [12,13]. Wykazano rolę alergenów *Candida albicans* w astmie oskrzelowej, alergicznym nieżycie nosa, przewlekłej pokrzywce i zespole atopowego wyprysku/zapalenia skóry [15,16].

Celem niniejszej pracy była ocena częstości występowania zakażenia grzybiczego i alergii na grzyby u chorych na astmę oskrzelową, możliwości ich rozpoznania oraz leczenia.

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

W badaniu wzięło udział 105 chorych na astmę oskrzelową, w tym 72 kobiety (69%) i 33 mężczyzn (31%), średni wiek badanych 39 lat (zakres: od 18 do 77 lat). Warunkiem włączenia do badanej grupy było rozpoznanie astmy oskrzelowej. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały choroby nowotworowe, czynną gruźlicę, niewydolność krążenia, wątroby i nerek oraz ciążę. U każdego chorego wykonywano badanie podmiotowe i przedmiotowe, punktowe testy skórne (PTS), badanie stężenia swoistych IgE i badanie spirometryczne.

Grupa kontrolna składała się z 30 osób, w tym 18 kobiet (60%) i 12 mężczyzn (40%), średni wiek badanych 41 lat (zakres od 18 do 69 lat). Kryterium włączenia do grupy kontrolnej był brak objawów choroby alergicznej w wywiadzie, natomiast kryteria wyłączenia były takie same jak dla grupy badanej.

Testy skórne z alergenami

U wszystkich chorych wykonano PTS z wystandaryzowanymi wyciągami alergenowymi (preparaty firmy Stallergenes): traw (kupkówka, wiechlina łąkowa, życica trwała, tymotka wonna, tymotka łąkowa), drzew (*Betulaceae*: olcha, brzoza, leszczyna, grab; *Fagaceae*: buk, kasztan, dąb), zbóż (jęczmień, kukurydza, owies, pszenica), roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), mieszaną piór (kaczka, gęś, kura), sierści psa, kota oraz wyciągami alergenów grzybów: *Alternaria* (*alternata*, *longipes*), *Cladosporium* (*cladosporides*, *herbarum*), *Aspergillus* (*fumigatus*, *nidulans*, *niger*), *Penicillium* (*digitatum*, *expansum*, *notatum*), *Candida albicans*, *Epidermophyton sp.*, *Trichophyton sp.*, *Trichothecium roseum* (*Cephalothecium*), *Chaetomium globosum*, *Epicoccum sp.*, *Epidermophyton sp.*, *Helminthosporium sp.*, *Pullularia lacrymans*, *Rhizophus nigricans*, *Fusarium sp.*, *Mucor sp.*, *Merulius lacrymans*, mieszaniny drożdży

(*Saccharomyces cerevisiae*, *minor*), mieszaniny śniedzi zbożowej – *Ustilago avenae* (owies), *tritici* (pszenica), *holci* (kupkówka), *zeae* (kukurydza). Reaktywność preparatów wynosiła 100 IR/ml. Kontrolę ujemną stanowił glicerol fenylowany-chlorek sodu, a kontrolę dodatnią chlorowodorek histaminy w stężeniu 10 mg/ml. Powierzchnię skóry nakłuwano lancetami firmy Allergopharma. Każdy alergen wprowadzano za pomocą osobnego lancetu. Oceny wyniku testu z alergenami dokonano po około 15-20 minutach. Za wynik dodatni przyjęto średnią średnic bąbla, skorygowaną o wielkość kontroli ujemnej, przekraczającą 3 mm, co odpowiadało powierzchni 7 mm².

Badanie swoistych IgE w surowicy

U wszystkich chorych wykonano oznaczenie swoistych przeciwciał klasy IgE. Badanie wykonano metodą immunoenzymatyczną zestawem IgE ELISA RV 5 firmy Allergopharma. Badano stężenie swoistych IgE przeciwko alergenom: *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Alternaria tenuis*, *Trichophyton rubrum*. Chorych, u których w trakcie badania przedmiotowego stwierdzono objawy zakażenia grzybiczego skóry lub błon śluzowych, konsultowano dermatologicznie w Klinice Dermatologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku.

Badanie mykologiczne

W przypadku potwierdzenia klinicznego podejrzenia zakażenia grzybiczego wykonywano badanie mykologiczne. Składało się ono z posiewu badanego materiału na podłożu Sabourauda w temperaturze 25-30°C oraz identyfikacji poszczególnych gatunków grzybów na podstawie ich makro- i mikroskopowych cech morfologicznych oraz zabarwienia. Badania wykonywano w Klinice Dermatologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku.

Chorych, u których w badaniu mykologicznym rozpoznano zakażenie grzybicze, leczono terbinafiną zgodnie z zaleceniem dermatologa.

Badanie spirometryczne

Badanie spirometryczne wykonywano spirometrem Lungtest 500. Oceniano parametry: FEV1 (l), FVCEX (l), PEF (l/s), MEF 50 (l/s), MEF 25 (l/s), MEF 25/75 (l/s), FEV1%FVCEX (%), FEV1%VC (%), VC (l). W przypadku stwierdzenia zaburzeń wentylacji o typie obturacji wykonywano próbę rozkurczową Salbutamolem (0,1 mg na dawkę) Oceniano odwracalność obturacji 20 minut po inhalacji leku. Przyjęto kryterium odwracalności obturacji oskrzeli wg GINA, to jest wzrost FEV1 o min 12% wartości wyjściowej.

Klasyfikację ciężkości astmy oskrzelowej przeprowadzono zgodnie z zaleceniami GINA, biorąc pod uwagę objawy zgłaszane przez chorych, wyniki badania spirometrycznego oraz stosowane leczenie.

Po zakończeniu leczenia ponownie wykonywano badanie podmiotowe i przedmiotowe, badanie spirometryczne i ocenę mykologiczną.

WYNIKI

U 44 osób (42%) stwierdzono występowanie astmy przewlekłej ciężkiej, u takiej samej liczby chorych rozpoznano astmę przewlekłą umiarkowaną, na astmę przewlekłą lekką chorowało 17 osób (17%). Na podstawie badania podmiotowego stwierdzono, że najczęściej współwystępującymi chorobami alergicznymi były: alergiczny nieżyt nosa (82 osoby – 78%), następnie alergiczne zapalenie spojówek (70 osób – 67%). Nadwrażliwość na leki zgłaszało (35 pacjentów – 33%). Nadwrażliwość na pokarm zgłaszało 32 chorych (30%). W grupie kontrolnej nie było klinicznych objawów alergii. Dodatkowo odczynu PTS na co najmniej jeden alergen grzybów stwierdzono u 104 (99%) chorych na astmę oskrzelową i 20 (66%)

Tabela 1. Wyniki punktowych testów skórnych w grupie chorych na astmę oskrzelową

Nazwa alergenu	Wyniki w grupie chorych na astmę oskrzelową N=105		Średnica bąbla mm	Wyniki w grupie kontrolnej N=30		P Test χ^2
	Liczba	%		Liczba	%	
1 <i>Candida albicans</i>	60	57%	4,6	8	27%	0,0032*
2 <i>D.farinae</i>	52	50%	6,6	3	10%	0,002*
3 <i>D.pteryonyssinus</i>	50	48%	6,8	6	20%	0,01*
4 Zboża	44	42%	6,5	4	13%	0,007*
5 Trawy	42	40%	6,9	3	10%	0,008*
6 Kot	40	38%	5,1	4	13%	0,01*
7 Drzewa <i>Betulaceae</i>	38	36%	4,1	3	10%	0,008*
8 <i>Fusarium</i>	34	33%	3,6	2	7%	0,01*
9 Pies	28	27%	4,3	1	3%	0,01*
10 <i>Pullularia</i>	28	27%	4,1	0	0%	0,003*
11 <i>Mucor</i>	28	27%	3,4	3	10%	0,09
12 Drzewa <i>Fagaceae</i>	26	25%	4	0	0%	0,005*
13 Mieszanina śniedzi	26	25%	3,6	1	3%	0,01*
14 Mieszanina drożdży	26	25%	3,7	4	13%	0,28
15 <i>Trichothecium</i>	25	24%	4,3	2	7%	0,07
16 <i>Helminthosporium</i>	25	24%	3,4	4	13%	0,21
17 <i>Alternaria</i>	25	24%	3,8	4	13%	0,32
18 <i>Merulius</i>	25	24%	3,7	3	10%	0,16
19 <i>Trichophyton</i>	24	23%	3,8	4	13%	0,37
20 Pierze	23	22%	3,6	3	10%	0,23
21 <i>Chaetomium</i>	22	21%	3,5	2	7%	0,12
22 <i>Rhizopopus</i>	21	20%	3,7	3	10%	0,32
23 <i>Aspergillus</i>	21	20%	3,6	1	3%	0,057
24 <i>Epicoccum</i>	18	17%	3,8	0	0%	0,03*
25 <i>Epidemophyton</i>	18	17%	4,4	2	7%	0,25
26 <i>Cladosporium</i>	15	14%	3,5	2	7%	0,42
27 <i>Penicillium</i>	14	13%	4,3	3	10%	0,86

* wartości istotne statystycznie

w grupie kontrolnej $p=0,001$. Dodatkowo odczyny skórne na pozostałe aeroalergeny (poza alergenami grzybów) stwierdzono u 88 (83%) chorych. Spośród 17 chorych, u których stwierdzono występowanie dodatnich PTS wyłącznie na alergeny grzybów, dziesięciu (58%) miało dodatnie PTS z alergenem *Candida albicans*. Średnia średnic bąbla w przypadku alergenów grzybów wynosiła od 3 do 5 mm.

Najczęstszym alergenem grzybów powodującym dodatnie wyniki PTS była *Candida albicans* – 60 przypadków (57%). U 52 (50%) chorych stwierdzono uczulenie na *D. farinae*, u 48 (50%) – na *D. pteronyssinus*, u 42 (40%) – na trawy, u 40 (38%) – na sierść kota, u 38 (36%) – na pyłek drzew *Betulacea*, u 34 (33%) – na *Fusarium*, u 28 (27%) – na *Pullularia* i u 28 (27%) – na *Mucor*. Dodatni wynik PTS z *Trichophyton* stwierdzono u 24 (23%), a *Epidermophyton* – u 18 (17%) osób. Wyniki PTS przedstawiono w tabeli 1.

Stwierdzono częstsze występowania uczulenia na wszystkie badane alergeny w grupie chorych na astmę oskrzelową. Istotne różnice wykazano w przypadku alergenów: traw, zbóż, kurzu domowego, drzew, sierści psa, kota, oraz alergenów grzybów: *Candida*, *Epicoccum*, *Pullularia*, *Fusarium*, śniedzi zbożowej, *Pleurotus* (tabela 1).

Swoiste IgE stwierdzono u 50 badanych (48%). U większości chorych stwierdzono występowanie przeciwciał sIgE w 1. klasie, u 9 w klasie 3., natomiast u żadnego z chorych miano przeciwciał nie osiągnęło wartości odpowiadających 4. klasie.

W surowicy 24 osób (80%) z grupy kontrolnej również stwierdzono obecność przeciwciał, jednak u żadnej z osób miano przeciwciał nie osiągnęło wartości odpowiadających 3. klasie. Wyniki oznaczenia stężenia sIgE przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Łącznie uczulenie na *Candida albicans* występowało u 68 chorych na astmę (63%); u większości z nich – 60 (57%) – uczulenie rozpoznano na podstawie dodatnich PTS, u 17 osób (16%) – na podstawie badania sIgE, u sześciu pacjentów (6%) oba badania dały zgodny wynik.

W grupie kontrolnej dodatnie wyniki PTS z alergenem *Candida* stwierdzono u 8 (27%) chorych, obecność przeciwciał stwierdzono u 10 osób (33%). Oba badania dały wynik dodatni u 2 osób (6%).

Uczulenie na *Trichophyton* stwierdzono u 42 pacjentów (40%), w tym u 25 chorych występowały dodatnie wyniki PTS, a u 21 (20%) – sIgE, oba badania potwierdziły rozpoznanie uczulenia u 5 chorych (5%) badanej grupy.

W grupie kontrolnej dodatnie wyniki PTS z alergenem *Trichophyton* stwierdzono u 8 (27%) chorych, obecność przeciwciał stwierdzono u 14 osób (47%). Różniczenie były istotne statystycznie, natomiast u żadnego chorego nie stwierdzono dodatniego wyniku obu badań. Zakażenie grzybicze paznokci podejrzewano u 12 chorych na astmę, natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono żadnych zmian tego typu. W bezpośrednim preparacie mikroskopowym materiału pobranego z paznokci chorych obecność grzybów chorobotwórczych stwierdzono u sześciu

Tabela 2. Wyniki badania mykologicznego, punktowych testów skórnych oraz oznaczenia sIgE u chorych z objawami zakażenia grzybiczego

Lp.	Preparat bezpośredni	Wynik hodowli	PTS	sIgE IU/ml	Reakcja idowa
1	ujemny	Ujemny	Candida (-) Trichophyton (-)	Candida 1,68 Trichophyton 0,76	(-)
2	ujemny	Ujemny	Candida (-) Trichophyton (-)	Candida 0 Trichophyton 0	(-)
3	ujemny	Ujemny	Candida (-) Trichophyton (-)	Candida (-) Trichophyton (-)	(-)
4	(+)	Candida	Candida (+) Trichophyton (-)	Candida 0 Trichophyton 0	(+)
5	(+)	Candida	Candida (+) Trichophyton (-)	Candida 0 Trichophyton 0	(+)
6	(+)	Candida	Candida (+) Trichophyton (-)	Candida 0 Trichophyton 0	(+)
7	(+)	Trichophyton mentagrophytes	Candida (-) Trichophyton (-)	Candida 0 Trichophyton 0	(-)
8	(+)	Trichophyton rubrum	Candida (+) Trichophyton (+)	Candida 0 Trichophyton 0	(+)
9	ujemny	Ujemna	Candida (-) Trichophyton (+)	Candida 0 Trichophyton 0	(-)
10	ujemny	Ujemna	Candida (+) Trichophyton (-)	Candida 0 Trichophyton 0	(-)
11	ujemny	Ujemna	Candida (+) Trichophyton (+)	Candida 0 Trichophyton 0	(-)
12	ujemny	Ujemna	Candida (-) Trichophyton (+)	Candida 0 Trichophyton 0	(-)

Tabela 3. Wyniki oznaczenia stężenia swoistych IgE z alergenami grzybów u chorych na astmę oskrzelową

Alergen	1 klasa	2 klasa	3 klasa	4 klasa
Alternaria	14	8	2	0
Cladosporium	12	12	1	0
Aspergillus	7	7	2	0
Penicillium	15	7	2	0
Candida	8	6	2	0
Trichophyton	15	6	0	0

chorych, jednak wynik hodowli potwierdził rozpoznanie zakażenia jedynie u pięciu z nich.

U trzech chorych z zakażeniem rozpoznany patogenem była *Candida albicans*, u jednej osoby – *Trichophyton rubrum* i u kolejnej – *Trichophyton mentagrophytes*. U wszystkich tych chorych włączono leczenie terbinafiną.

Wyniki PTS wykazały cechy uczulenia u trzech chorych zakażonych *Candida albicans* oraz u chorego zakażonego *Trichophyton rubrum*. U tych chorych rozpoznano reakcję alergiczną. Stanowili oni 4% badanej grupy (3% – *Candida albicans*, 1% – *Trichophyton*) (tabela 4).

Tabela 4. Wyniki oznaczenia stężenia swoistych IgE z alergenami grzybów w grupie kontrolnej

Alergen	1 klasa	2 klasa	3 klasa	4 klasa
Alternaria	10	4	0	0
Cladosporium	9	1	0	0
Aspergillus	6	4	0	0
Penicillium	7	5	0	0
Candida	9	1	0	0
Trichophyton	5	9	0	0

Przeciwwgrzybicze leczenie zgodne z uzyskanym antybiogramem doprowadziło do wyleczenia zakażenia grzybiczego oraz do zmniejszenia stopnia ciężkości astmy oskrzelowej oraz poprawę wartości spirometrycznych. Średnia wartość FEV1 przed leczeniem u chorych, u których stwierdzono reakcję alergiczną na *Candida* i *Trichophyton*, wynosiła 74% wartości prawidłowej (SD 40), po leczeniu – 86% (SD 33). Poprawa nie jest znamienna statystycznie $p=0,06$ (test kolejności par Wilcoxon), co prawdopodobnie spowodowane jest zbyt małą liczebnością grupy badanej. Przed włączeniem leczenia przeciwwgrzybiczego u trzech chorych stwierdzano objawy astmy przewlekłej ciężkiej, u jednego astmy przewlekłej umiarkowanej, po zakończeniu leczenia przeciwwgrzybiczego i optymalnej farmakoterapii astmy objawy astmy przewlekłej umiarkowanej występowały u jednego chorego, a astmy przewlekłej lekkiej u trzech.

U jednego chorego stwierdzono zakażenie grzybicze paznokci grzybem *Trichophyton mentagrophytes*, natomiast wyniki SPT i sIgE były ujemne, co nie dało podstaw do rozpoznania reakcji alergicznej. Włączono leczenie przeciwwgrzybicze, uzyskując wyleczenie zakażenia grzybiczego, nie stwierdzono natomiast zmian w stopniu ciężkości astmy oskrzelowej.

DYSKUSJA

W niniejszym badaniu wykazano wysoki odsetek (99%) dodatnich PTS z alergenami grzybów, choć średnia średnic bąbla w PTS z alergenem grzybów była mniejsza w porównaniu z reakcją wywołaną alergenem roztoczy kurzu domowego czy pyłku roślin, a porównywalna z reakcją wywołaną alergenem pierza i sierści zwierząt. We wcześniejszych badaniach udział dodatnich wyników był z reguły nieco niższy. Na przykład w badaniu SAPALDIA, obejmującym 8357 mieszkańców Szwajcarii, astmę alergiczną rozpoznano u 67% chorych. Jednak w tej analizie brano pod uwagę mniejszą liczbę aeroalergenów (pyłki traw, kurz, brzoza, sierść kota) i nie stosowano w ogóle alergenów grzybów [1]. W badaniu *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS – badanie stanu zdrowia układu oddechowego Wspólnoty Europejskiej) analizowano 1132 chorych na astmę oskrzelową mieszkających w Europie, Australii oraz Portland (USA) [17]. Wśród nich 73% było uczulonych na przynajmniej jeden alergen. W badaniu, w przeciwieństwie do poprzedniego, badano uczulenie na alergeny grzybicze *Alternaria* i *Cladosporium*, co prawdopodobnie wpłynęło na rozpoznanie astmy alergicznej u większej części chorych. Być może wysoki odsetek chorych na astmę alergiczną w obecnym badaniu wynika z włączenia do analizy alergenów grzybów, które często są pomijane w rutynowej diagnostyce alergologicznej, takich jak: *Pulularia*, *Mucor*, *Fusarium*, *Helminthosporium* i *Candida*. Łącznie uczulenie na wymienione alergeny wykazano u 16 chorych.

Ważnym zagadnieniem jest kliniczne znaczenie rozpoznanego uczulenia na grzyby, zwłaszcza w świetle wyników PTS u osób bez objawów chorób alergicznych w wywiadzie. W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Izraelu wzięło udział 395 mieszkańców wiejskiego rejonu Netzer Tzireni [18]. U badanych wykonano PTS z alergenami kurzu domowego, traw, drzew i grzybów (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*). Dodatni wynik PTS na co najmniej jeden badany alergen stwierdzono u 46% badanych. Spośród 11% chorych, u których wykazano dodatnie testy skórne na alergeny grzybów, tylko połowa podawała występowanie objawów alergicznych. Zaś w grupie chorych, u których rozpoznano monowalentne uczulenie na grzyby, objawy zgłaszało jedynie 15%. Wydaje się, że dla potwierdzenia klinicznego

znaczenia uczulenia na wymienione alergeny należałoby przeprowadzić próbę prowokacji alergenowej [11]. Nie wiele jest danych w literaturze odnoszących się do tego problemu. Nasuwa się kilka hipotez mogących tłumaczyć stwierdzone zależności. Być może uczulenie na alergeny grzybów jest świadectwem przebytego zakażenia grzybiczego? Podobieństwo alergenowe grzybów i obecność wspólnych epitopów, takich jak enolaza grzybicza, może powodować występowanie dodatnich wyników testów z alergenami nie będącymi czynnikami infekcyjnymi. Być może obecność grzybów w środowisku wewnątrzdomowym jest zjawiskiem powszechnym w badanej populacji, stąd obecność przeciwciał w klasie IgE. Odpowiedź na te pytania będzie możliwa po dalszych wnikliwych badaniach.

Badanie stężenia IgE w grupie kontrolnej nie wykazało obecności przeciwciał w klasie 3., które stwierdzano u chorych na astmę. Być może wartości przeciwciał w 3. klasie można przyjąć za pewny wskaźnik uczulenia na grzyby, natomiast wartości niższe za wynik wątpliwy. Ważną wskazówką dla ustalenia rozpoznania może być zgodność wyników PTS i IgE.

W obecnym badaniu u 12 chorych podejrzewano zakażenie grzybicze na podstawie badania przedmiotowego. Ostateczne rozpoznanie potwierdzono u pięciu chorych. Reakcję alergiczną na grzyby rozpoznano u czterech chorych, w tym u trzech alergenem była *Candida albicans*, a u jednego *Trichophyton rubrum*. Mungan [9] badał występowanie alergii na *Trichophyton* wśród: (1) chorych na astmę oskrzelową i grzybicę paznokci, (2) astmę oskrzelową bez grzybicy paznokci, (3) grzybicę paznokci bez astmy oskrzelowej oraz (4) w grupie kontrolnej u zdrowych osób. Obecność grzybicy paznokci była silnym czynnikiem występowania uczulenia na alergeny grzybów niezależnie od tego, czy chory cierpiał z powodu astmy oskrzelowej, czy nie. Dodatkowo wyniki PTS z alergenem *Trichophyton* występowało u 63% chorych na astmę niealergiczną i grzybicę paznokci, u 46% chorych na astmę alergiczną i grzybicę oraz u 47% chorych z zakażeniem grzybiczym bez astmy oskrzelowej.

Istotnym elementem obecnego badania wydaje się być wykazanie poprawy klinicznego stanu chorych oraz zmniejszenie stopnia ciężkości astmy oskrzelowej w badanej grupie chorych na astmę oskrzelową ze współistniejącym zakażeniem grzybiczym paznokci. Podobne wyniki uzyskał wcześniej Ward [10]. W analizie tej 11 chorych na

astmę oskrzelową randomizowano do leczenia flukonazolem lub *placebo* przez 5 miesięcy, przez następnie 5 miesięcy wszyscy chorzy otrzymywali flukonazol [10]. Wykazano istotne zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli po 5 miesiącach aktywnego leczenia oraz zmniejszenie zużycia doustnych steroidów. Po kolejnych 5 miesiącach badania wykazano poprawę wartości PEF. Korzystny efekt leczenia utrzymywał się do 36 miesięcy po zakończeniu leczenia. Warto podkreślić, że częstość występowania astmy z alergią na *Trichophyton* w obecnym badaniu jest znacząco niższa (1%) niż podawana przez Warda (44%) [10,11]. Wspomniane różnice wydają się trudne do wyjaśnienia.

Dodatni wynik PTS z alergenem *Candida albicans* i *Trichophyton* stwierdzono u 57 chorych bez zakażenia *Candida albicans* i 23 bez zakażenia *Trichophyton*. Chorzy ci nie mieli aktualnie zakażenia grzybiczego, ale nie można wykluczyć, że nie przechodzili go wcześniej. W badaniu Moraesa [8] porównano występowanie dodatnich wyników PTS z alergenem *Candida* i objawów alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa w grupie kobiet cierpiących z powodu nawracającego zakażenia błony śluzowej pochwy wywołanego przez ten gatunek grzyba oraz grupie kontrolnej. Wśród kobiet z nawracającym zakażeniem *Candida* 71% cierpiało z powodu alergicznego nieżyty nosa, a u 55% wynik PTS z alergenem *Candida* był dodatni. W grupie kontrolnej odpowiednio objawy alergicznego nieżyty nosa stwierdzono u 42% a dodatni wynik PTS u 10% badanych. Escalante [14] badała 4 grupy chorych; (1) chorych atopowych ze współistniejącym zakażeniem grzybiczym, (2) atopików bez zakażenia, (3) chorych z rozpoznaniem zakażeniem grzybiczym oraz (4) chorych bez atopii i zakażenia grzybiczego. U większości chorych z zakażeniem *Trichophyton* stwierdzono występowanie przeciwciał IgE na ten patogen. Nie znaleziono dowodów na predyspozycję do występowania atopii u chorych z zakażeniem *Trichophyton* ani na częstsze występowanie zakażenia grzybiczego u atopików.

PODSUMOWANIE

Chorych na astmę oskrzelową powinno się badać w kierunku zakażenia grzybiczego. Włączenie leczenia przeciwgrzybiczego w przypadku wystąpienia alergii na *Trichophyton* i *Candida* może doprowadzić do zmniejszenia stopnia ciężkości astmy oskrzelowej.

Piśmiennictwo

1. Leuenberger P, Kunzli N, Ackermann-Lieblich U, Schindler C, Bolognini G, Bongard JP i wsp. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults [SAPALDIA]. Schweiz. Med. Wochenschr. 1998; 128: 150-161.
2. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhama 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.

3. Romański B. Rola zarodników grzybów w etiopatogenezie dychawicy oskrzelowej. Gd Tow Nauk. Gdańsk. 1963. Rozprawa habilitacyjna.
4. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community Respiratory Health Survey. *BMJ* 2002; 325: 411.
5. Brown WD. Mould allergy affecting the ears, nose and throat. *Otolaryng. Clin. N. Amer.* 1971; 4: 3.
6. Wise F, Sulzberger MB. Urticaria and hay fever due to *Trichophyton* (*Epidermophyton interdigital*). *JAMA*. 1993; 95: 1504-1508.
7. Szepietowski J, Franczuk A. Grzybica paznokci. *Nowa Medycyna* 2001: 109.
8. Moraes PS. Recurrent vaginal candidiasis and allergic rhinitis: a common association. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 165-169.
9. Mungan D, Bavbek S, Peksari V, Celik G, Gugey E, Misirligil Z. *Trichophyton* sensitivity in allergic and nonallergic asthma. *Allergy*; 56: 558-562.
10. Ward G. Treatment of late onset asthma with fluconazole. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 541-546.
11. Ward G, Karlsson G, Rose G, Platts-Mills T. *Trichophyton* asthma: Sensitisation of bronchi and upper airways to *Dermatophyte* antigen. *Lancet.* 1989; 1: 859-862.
12. Richardson M, Warnock D. Grzybnice rozpoznawanie i leczenie. Springer PWN. Warszawa 1995.
13. Elewski B. Grzybica powierzchowne, dermatofitozy i wybrane dermatomikozy. (w) Grzybicze zakażenia skóry. Elewski B. (red.). alfa medica press. Bielsko Biala 2000: 110-141.
14. Escalante M, Sanchez-Borges M, Capriles-Huelett A, Belfort E, Di Biagio E, Avello L. *Trichophyton*-specific IgE in patients with dermatophytosis is not associated with aeroallergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 547-551.
15. Gumowski P, Lech B, Chaves I, Girard JP. Chronic asthma and rhinitis due to *Candida albicans*, *Epidermophyton*, and *Trichophyton*. *Ann Allergy.* 1987; 59: 48-51.
16. Savolainen J, Kosonen J, Lintu P i wsp. *Candida albicans* mannan and protein-induced humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clinical and Exp Allergy.* 1999; 29: 824-831.
17. Burney P. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 314-322.
18. Katz Y, Verleger H, Barr J, Rachmiel M, Kivit S, Kuttin E. Indoor survey of moulds and prevalence of mould atopy in Israel. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 186-192.