

# Wprowadzenie do alergii na antygeny grzybów pleśniowych

KARINA JAHNZ-RÓŻYK

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej CSK MON, kierownik: *prof. dr hab. med. K. Jahnz-Różyk*

## Wprowadzenie do alergii na antygeny grzybów pleśniowych

Jahnz-Różyk K.

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej CSK MON

Artykuł stanowi próbę pokazania aktualnych problemów alergii na antygeny grzybów. Grzyby wywołują złożony wpływ na organizm człowieka, a choroby o etiologii grzybiczej są światowym problemem zdrowotnym. Wszegobecne zarodniki grzybów są inhalowane do dróg oddechowych. Zakażenia grzybicze umiejscawiają się na skórze, w narządach wewnętrznych lub mają postać uogólnionych grzybic. Choroby alergiczne z nadwrażliwości na antygeny grzybów przebiegają pod postacią astmy, nieżytu nosa, zapalenia zatok, alergicznej grzybicy oskrzelowo-płucnej, zapalenia pęcherzyków płucnych. Uczulenie na *Alternaria* jest czynnikiem ryzyka astmy ciężkiej, a także zgonu z powodu astmy. Zespół chorego budynku też wpisuje się w patologię wywołane przez pleśń. Poprawę w rozpoznawaniu i leczeniu alergii na antygeny grzybów wiąże się z postępem w biologii molekularnej, lepszej standaryzacji wyciągów alergenowych do rozpoznawania i leczenia choroby.

**Słowa kluczowe:** grzyby pleśniowe, alergia, astma ciężka

Pol. Merk. Lek., 2008, XXIV, Supl. 1, 7

## Introduction to moulds allergy

Jahnz-Różyk K.

Department of Immunology & Clinical Allergology Military Institute of Health Services

This article will provide an introduction of current knowledge of fungal allergy and its immunopathogenicity. Fungal organisms are an increasing public health problem worldwide for several problems. Exposure to fungal spores is ubiquitous and, therefore, of pivotal importance for the development of mycoses acquired via the respiratory tract. Mycotic diseases include infections – cutaneous, localized or invasive and allergy. The major allergic manifestations induced by fungi include asthma, rhinitis, allergic sinusitis, allergic bronchopulmonary mycoses, and hypersensitivity pneumonitis. Allergy to *Alternaria* is risk factor for severe asthma and death in asthma patients. Other disorder that have been attributed to moulds is sick building syndrome. As more research is done in the area of molecular biology of fungal allergens, we will hopefully have better and more standardized allergen extracts, and thus have better ways to diagnose and treat patients.

**Key words:** molds, allergy, severe asthma

Pol. Merk. Lek., 2008, XXIV, Supl. 1, 7

## BIOLOGIA GRZYBÓW

Królestwo grzybów, wyodrębnione w 1969 roku przez *R.H. Whittakera*, obejmuje ponad 81000 niezwykle zróżnicowanych gatunków, z których większość rozwija się w siedliskach lądowych [21]. Wszystkie grzyby są organizmami eukariotycznymi: ich komórki zawierają jądro, mitochondria i inne organelle. Nie mają zdolności do fotosyntezy i pobierają pożywienie od innych organizmów, czym różnią się od roślin. Odmienna budowa ściany komórkowej, organizacja ciała oraz sposób rozmnażania uzasadniają fakt, że grzyby tworzą odrębne królestwo.

Grzyby najlepiej rozwijają się w siedliskach wilgotnych, gdyż do wzrostu wymagają wody. Optimum pH dla wzrostu grzybów wynosi 5,6, ale wiele z nich może tolerować wartości w zakresie 2-9. Mała wrażliwość na zmiany ciśnienia osmotycznego powoduje, że grzyby mogą rosnąć w roztworach o dużej zawartości soli i cukru, a także mogą atakować żywność zamrożoną.

Rozróżnia się dwa typy budowy grzybów: strzępkową i drożdżoidalną. Grzybnia to spleciona sieć strzępków. Drożdżaki tworzą formy jednokomórkowe, okrągłe lub owalne. Drożdże służą do produkcji chleba i napojów alkoholowych. Większość grzybów rozmnaża się za pomocą zarodników (spor), które są rozsiewane przez wiatr, wodę lub zwierzęta. Zarodniki mogą być wytwarzane w sposób płciowy i bezpłciowy. Dotychczas poznano trzy typy struktur reprodukcyjnych: gametangia, sporangia i konidiofory. Konidiofory to wyspecjalizowane strzępki, które wytwarzają zarodniki zwane konidiami.

Grzyby dzieli się na gromady:

- Chytridiomycota (grzyby skoczkowe)

- Ascomycota (workowce, grzyby workowe)
- Zygomycota (sprzężniaki)
- Basidiomycota (podstawczaki, grzyby podstawkowe),
- Deuteromycota (fungi imperfecta, grzyby anamorfiniczne, mitosporowe)

Grzyby workowe to grupa grzybów rozmnażających się płciowo przez tzw. zarodniki workowe. W grupie tej znajduje się większość drożdży, mączniaki i większość pleśni, tworzących niebieskozielone, różowe lub brązowe kolonie. Są one odpowiedzialne za psucie artykułów spożywczych. W tej grupie są też te powodujące choroby roślin, jak np. sporysz zbóż, choroba mączniakowa drzew i krzewów owocowych.

Do grzybów podstawkowych należy 25 000 gatunków, w tym większość grzybów kapeluszowych, huby i purchawki, a także pasożyty roślin: rdza żdźbłowa, głownia kukurydzy.

W alergologii największe znaczenie mają grzyby niedoskonałe (Deuteromycota), do których należą, między innymi, grzyby z rodzaju *Alternaria* i *Cladosporium*. Używany w praktyce lekarskiej termin „pleśń”, nie jest stosowany w języku biologii.

## UKŁAD GRZYB-CZŁOWIEK (KOLONIZACJA – ALERGIA – ZAKAŻENIE) NA PRZYKŁADZIE NARAŻENIA NA *ASPERGILLUS FUMIGATUS*

Grzyby z rodzaju *Aspergillus* są rozpowszechnione w środowisku i wywołują całą gamę schorzeń pneumonologicznych w zależności od stopnia jego inwazyjności i odporności atakowanego organizmu [10, 22]. Wyróżnia się tu kolonizację saprofitującego grzyba, inwazyjną grzybicę płuc oraz schorzenia alergiczne, takie jak zewnątrzpo pochodne zapalenie

pęcherzyków płucnych, zapalenie zatok, alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną (AAOP) i astmę.

Po zainhalowaniu konidia bądź micelle grzyba mogą kolonizować drogi oddechowe. Nie oznacza to choroby, ani konieczności leczenia, choć w przypadku terapii przeciwnowotworowej, AIDS, przeszczepienia narządu, należy rozważyć leczenie przeciwgrzybicze na alergeny grzyba. *Aspergillus fumigatus* należy do podstawowych patogenów wywołujących grzybicę narządową u pacjentów z neutropenią.

### Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna

Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna występuje u osób z prawidłową odpornością, najczęściej towarzyszy mu astma lub mukowiscydoza [22]. Opisana po raz pierwszy w 1890 roku, później przez *Hinsona* i wsp. w 1952 roku. Przeciwciała precypitujące mające znaczenie dla patomechanizmu choroby zostały wykryte w roku 1969 przez *Pepysa*. W większości przypadków AAOP jest wywołana przez *Aspergillus fumigatus*, rzadziej przez inne kropidlaki, takie jak *Aspergillus Niger* lub *Aspergillus flavus* lub inne grzyby, takie jak *Curvularia* czy *Candida*.

Mechanizm powstawania AAOP pozostaje nieznanym, ale uważa się, że decydują czynniki genetyczne, te które inicjują zapalenie w komórkach nabłonka oddechowego, doprowadzają do pobudzenia limfocytów CD4+Th2. W patomechanizmie AAOP dominuje typ I i III reakcji według klasyfikacji *Gella* i *Coombsa*. Stwierdza się też zwiększenie wytwarzania IgE, IgG i IgA-AF.

Rozpoznanie AAOP jest oparte o kryteria kliniczne, immunologiczne i radiologiczne. U chorych bez mukowiscydozy, kryteria rozpoznania AAOP przedstawiono w tabeli 1, a u chorych na mukowiscydozę w tabeli 2. W pierwszym przypadku ciężkość choroby jest uzależniona od nasilenia astmy zależnej od systemowej kortykoterapii lub rozstrzeni oskrzeli i włóknienia płuc. Leczenie obejmuje doustne glikokortykosteroidy i pochodne itraconazolu (200mg na dobę przez 16 tygodni).

### Zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych

Zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych (ZZPP) jest reakcją alergiczną. Powstaje w płucach w wyniku zainhalowania różnych pyłów organicznych i nieorganicznych o średnicy mniejszej niż 5 mikronów [2, 23].

**Tabela 1.** Kryteria rozpoznawania AAOP u chorych bez mukowiscydozy  
**Table 1.** Diagnostic criteria of AAOP in patients without cystic fibrosis

Alergia na grzyby
Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
Astma
Nacieki w płucach
Rozstrzenie oskrzeli
Eozynofilia (1000/mm <sup>3</sup> )
(+) testy skórne na <i>Aspergillus</i>
Obecność precypityn w <i>Aspergillus</i>
Wzrost przeciwciał swoistych IgE i IgG
Podwyższone całkowite IgE

**Tabela 2.** Kryteria rozpoznawania AAOP u chorych na mukowiscydozę  
**Table 2.** Diagnostic criteria of AAOP in patients with cystic fibrosis

Wzrost produkcji wydzieliny
Nacieki w płucach
Nieprawidłowy obraz rtg (progresja zmian)
Eozynofilia (1000/mm <sup>3</sup> )
(+) testy skórne na <i>Aspergillus</i>
Obecność precypityn na <i>Aspergillus</i>
Wzrost przeciwciał swoistych IgE i IgG
Podwyższone całkowite IgE

Patogeneza ZZPP nie jest do końca jasna, ale wiadomo, że nie jest reakcją IgE zależną. Pobudzenie układu immunologicznego obejmuje tworzenie krążących przeciwciał klasy IgG przez proliferację plazmacytów stymulowanych komórkami CD4 oraz proliferację limfocytów cytotoksycznych CD8. Warunkiem wywołania tej reakcji jest wchłonięcie antygenów przez makrofagi. Grzyby mogą być czynnikami przyczynowymi ZZPP. Najczęściej wynika to z zawodowego narażenia na te antygeny lub przebywania w tzw. „chorych budynkach”. Niekiedy reakcję tę mogą wywołać zanieczyszczenia żywności grzybami [17]. Narażenie zawodowe na *Aspergillus* może być przyczyną wystąpienia ZZPP, określanego jako płuca gorzelnika (*Aspergillus clavatus*), płuca rolnika, płuca tytoniowego (*Aspergillus fumigatus*).

### Grzyby a wilgotne budynki

Podmakanie budynków i ich zawilgocenie stanowi doskonałą pożywkę dla wzrostu grzybów. Do miejsc szczególnie narażonych na zagrzybienie zalicza się powierzchnie ścian, naroża pomieszczeń, urządzenia klimatyzacyjne. Grzyb bywa czasami widoczny w postaci zielonkawych, brunatnych i czarnych plam. Kolonizują grzyby z rodzaju *Penicillium*, *Aspergillus*, a wtórnie *Phoma herbarium* i *Stachybotrys chartarum*. Ten ostatni, a zwłaszcza wydzielana przez grzyb toksyna, kształtują obrazu tzw chorego budynku (sick building syndrome) [3, 4, 13].

Zgodnie z wytycznymi WHO do chorych budynków zalicza się te, w których więcej niż 30% mieszkańców ma różne dolegliwości: bóle głowy, zapalenie gardła, objawy przewlekłego zmęczenia, objawy grypopodobne, zmiany skórne. Dolegliwości te mogą być powodem licznych pomyłek diagnostyczno- terapeutycznych. Nie jest wiadomo, jakie stężenie sporów grzyba powoduje skutki zdrowotne, przyjmuje się hipotetycznie liczbę 1000 cfu/m<sup>3</sup>.

### ALERGIA NA ANTYPGENY GRZYBÓW

Pierwsze doniesienia na temat wpływu pleśni na zdrowie człowieka pochodzą z ksiąg Starego Testamentu, a później z XII. wieku, kiedy to *Moses Maimonides* zaobserwował występowanie objawów astmy oskrzelowej w warunkach wilgotnej i ciepłej pogody.

Związek między ekspozycją na grzyby a astmą oskrzelową po raz pierwszy odnotował *John Floyer* w 1726 roku. Pod koniec XIX wieku *Charles Blackley* opisał bezgłos i napad „kataru oskrzelowego” po ekspozycji chorego na grzyb z rodzaju *Penicillium*. W roku 1924 *Storm van Leeuwen* zauważył związek pomiędzy ekspozycją na grzyby a napadami duszności. W latach 30. *Prince*, a następnie *Feiberg* i *Little* zaobserwowali, iż narażenie na zarodniki grzybów wywołuje objawy chorobowe przypominające gorączkę sienną.

Zarodniki grzybów należą do najliczniej występujących w powietrzu atmosferycznym. Niewielkie ich rozmiary powodują, iż szczególnie łatwo penetrują do dolnych dróg oddechowych. Przykładowo, jedno ziarno pyłku traw zajmuje objętość równą objętości 200 zarodników z rodzaju *Cladosporium* i 3000 zarodników *Aspergillus fumigatus* [12]. Polskie badania epidemiologiczne wykazały, iż najczęstszą przyczyną alergii wziewnej są grzyby z rodzaju *Alternaria* i *Cladosporium*, a w dalszej kolejności *Penicillium* i *Aspergillus* [15]. Rzadziej uczulają grzyby z rodzaju *Mucor*, *Botrytis*, *Fusarium*, *Pullularia*, *Curvularia*, *Phoma* i *Rhizopus*. Większość chorych wykazuje nadwrażliwość na kilka gatunków grzybów.

Sezonowość w występowaniu zarodników grzybów, wysokie stężenia osiągane w okresie letnim spowodowane są obecnością substancji odżywczych w podłożu, sprzyjającą temperaturą i wilgotnością. Najwięcej zarodników *Alternaria* i *Cladosporium* pojawia się w powietrzu, gdy po deszczu występują dni pogodne, suche i wietrzne. Zarodniki *Alternaria* i *Cladosporium* występują powszechnie i w bardzo dużej

ilości nie tylko w środowisku zewnętrznym, ale i wewnątrz pomieszczeń. Zarodniki grzybów obecne w środowisku zewnętrznym dostają się do pomieszczeń wraz z przemieszczającym się powietrzem lub przenoszone są przez ludzi i zwierzęta [1]. Dotyczy to zwłaszcza pomieszczeń zamkniętych, gdzie stwierdza się wzrost wilgotności, wadliwą wentylację lub urządzenia klimatyzacyjne [8, 19].

Alergia na zarodniki grzybów pleśniowych przebiega pod postacią:

- alergii wziewnej,
- alergii pokarmowej,
- alergii kontaktowej (skórnej),
- uczulenia na antybiotyki,
- reakcji alergicznej w odpowiedzi na istniejące w organizmie ognisko zakażenia grzybiczego.

Alergia na antygeny grzybów pleśniowych wiązana jest z reakcjami IgE zależnymi, ale także z reakcjami niezależnymi od IgE. Wykazano, że uczulenie na *Alternarię* wykazuje 11.9% (4.7-28.2) pacjentów, przy czym stwierdza się znaczne zróżnicowanie geograficzne. Najniższe nasilenie występuje w Hiszpanii (4.7%), a najwyższe w Portland (28.2% USA) [9, 24]. Dla zarodników *Cladosporium* odsetek ten wynosi przeciętnie 5.8 (0.7-10.3), 0.7 na południu Europy, 10.3 w Portland. Alergia na *Aleternaria* i *Cladosporium* najrzadziej występuje więc w miejscach suchych, częściej w klimacie wilgotnym.

Alergeny grzybów należą biochemicznie do różnych kategorii, a wśród nich wyróżnia się: proteazy, glikozydazy, komponenty białkowe, białka stresu oksydacyjnego oraz enzymy uczestniczące w procesie glukoneogenezy i cyklu pentozowym. Niektóre z nich przedstawiono w tabelach (tab. 3, tab. 4, tab. 5). W przeciwieństwie do uczulających pyłków traw i drzew relatywnie trudno wyodrębnić wśród antygenów grzybów tzw. alergeny główne, co powoduje określone komplikacje w standaryzacji ekstraktów do testów alergicznych i do swoistej immunoterapii u uczulonych na pleśń. Przykładowo, dla *Aspergillus fumigatus* wyodrębniono 40 epitopów zdolnych do łączenia się z IgE, z których 20 rekombinowanych jest aktualnie w badaniach naukowych.

Reakcje krzyżowe dla alergenów grzybów nie są często opisywane i najczęściej występują w obrębie antygenów grzybów. Opisano jeden przypadek występowania zespołu anafilaksji miejscowej jamy ustnej po zjedzeniu surowych grzybów u pacjenta uczulonego na *Alternaria tenuis*, *Fusarium vasinfectum*, *Hormodendrum Cladosporioides* [5].

**Tabela 3.** Niektóre antygeny *Alternaria alternata* (na podstawie danych Komitetu Standaryzacji Alergenów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych)

**Table 3.** Some antigens of *Alternaria alternata* (on the basis of data of Committee of Allergen Standardization of International Units of Immunology Societies)

#### ALERGENY PLEŚNI

*Alternaria alternata*



Symbol alergenu	Masa cząsteczkowa (kDa kDa)	Właściwości
Alt a 1	28	
Alt a 2	25	
Alt a 3		Białko szoku termicznego hsp 70
Alt a 4	57	Izomeraza
Alt a 6	11	Kwaśne białko rybosomalne P2
Alt a 7	22	Białko YCP4
Alt a 10	53	Dehydrogenaza aldehydowa
Alt a 11	45	Enolaza
Alt a 12	11	Kwaśne białko rybosomalne P1
Alt a 13		S-transferaza glutationowa

(Allergen Nomenclature, Int. Union of Immuno Societies)

**Tabela 4.** Niektóre antygeny *Cladosporium herbarum* (na podstawie danych Komitetu Standaryzacji Alergenów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych)

**Table 4.** Some antigens of *Cladosporium herbarum* (on the basis of data of Committee of Allergen Standardization of International Units of Immunology Societies)

#### ALERGENY PLEŚNI

*Cladosporium herbarum*



Symbol alergenu	Masa cząsteczkowa (kDa kDa)	Właściwości
Cla h 1	13	
Cla h 2	23	
Cla h 3	53	Dehydrogenaza aldehydowa
Cla h 4	11	Kwaśne białko rybosomalne P2
Cla h 5	22	Białko YCP4
Cla h 6	46	Enolaza
Cla h 12	11	Kwaśne białko rybosomalne P1

(Allergen Nomenclature, Int. Union of Immuno Societies)

**Tabela 5.** Niektóre antygeny *Aspergillus fumigatus* (na podstawie danych Komitetu Standaryzacji Alergenów Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych)

**Table 5.** Some antigens of *Aspergillus fumigatus* (on the basis of data of Committee of Allergen Standardization of International Units of Immunology Societies)

#### ALERGENY PLEŚNI

*Aspergillus fumigatus*



Symbol alergenu	Masa cząsteczkowa (kDa kDa)	Właściwości
Asp f 1	18	
Asp f 2	37	
Asp f 3	19	Białko szoku termicznego hsp 90
Asp f 4	30	
Asp f 5	40	Metaloproteaza
Asp f 6	26,5	Dyzmutaza nadtlenkowa
Asp f 7	12	
Asp f 8	11	Białko rybosomalne P2
Asp f 9	34	
Asp f 10	34	Proteaza asparaginianowa
Asp f 11	24	Izomeraza peptydolo-prolilowa
Asp f 12	90	Białko szoku termicznego hsp 90
Asp f 13	34	Alkaliczna proteaza serynowa
Asp f 15	16	
Asp f 16	43	
Asp f 18	34	Wakuolarna proteaza serynowa
Asp f 22w	46	Enolaza

## ZAKAŻENIA GRZYBICZE SKÓRY A CHOROBY ALERGICZNE

Do grzybów chorobotwórczych odpowiedzialnych za zakażenia skóry odpowiadają dermatofity (*Trichophyton rubrum*), drożdżaki (*Candida*) i grzyby pleśniowe (*Aspergillus niger*). Dermatofity mają powinowactwo do białka naskórkowego – keratyny, którą wykorzystują jako pożywienie. Rozwijająca się grzybnia niszczy struktury anatomiczne i wywołuje stan zapalny skóry w odpowiedzi na antygeny grzyba, najprawdopodobniej w mechanizmie typu IV.

Wykazano, że grzybica paznokci jest silnym czynnikiem występowania uczulenia na alergeny grzybów – dodatni PTS z alergenem *Trichophyton* występował u 63% chorych (47% w kontroli) [16].

Interesujące, że zmiany skórne typu mikidów i wyprysk dyshidrotyczny dłoni i stóp powstają w miejscach oddalonych od ogniska zakażenia [7]. Mikidy to zmiany rumieniowe i grudkowe występujące na całym ciele, podczas gdy grzyb zajmuje fałdy skórne, pachwiny. Wyprysk dyshidrotyczny występuje na dłoniach i stopach.

Kolonizacja skóry przez drobnoustroje jest cechą charakterystyczną AZS [11]. W etiopatogenezie choroby istotną rolę odgrywa alergen grzyba drożdżopodobnego – *Pityrosporum ovale*. Drobnoustrój ten zasiedla skórę okolic bogatych w gruczoły łojowe, takich jak skóra owłosionej głowy czy twarzy. Często obserwowane są u chorych na AZS reakcje IgE zależne, jak również reakcje typu opóźnionego i aktywacja alternatywnej drogi dopełniacza z udziałem antygeny tego grzyba. Dodatkowo testy skórne występują u 64% badanych dorosłych [20]. Nadmierna suchość skóry, uszkodzenie warstwy rogowej powoduje, że u 30% chorych na AZS w badaniu mikologicznym stwierdza się obecność *Pityrosporum ovale*.

## ALERGIA NA ANTYGENY GRZYBÓW A ASTMA CIĘŻKA

Astma ciężka i trudna stanowi od 5-10% chorych na astmę, ale stanowi też istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny i ekonomiczny. W kilku badaniach, w tym niektórych spełniających kryteria EBM (Evidence Based Medicine) wykazano istotny związek pomiędzy uczuleniem na antygeny grzybów a astmą ciężką [6,18,24]. *Dennig* i wsp. [6] podkreślają, że liczba zgonów w takich krajach, jak Wielka Brytania, USA (Chicago), Kanada, Meksyk z powodu astmy nasila się w okresie letnio-jesiennym wtedy, gdy liczba zarodników *Alternaria* przekracza 1000 w 1m<sup>3</sup>. W badaniu *Zureika* i wsp. [24] przeprowadzonego w 30 ośrodkach, które objęły 1132 chorych na astmę, w wieku 20-44 lat, wykazano, że częstotliwość uczulenia na *Alternaria alternata* i/lub *Cladosporium herbarium* jest istotnie wyższa u chorych na astmę ciężką w odniesieniu do chorych na astmę lekką (OR: 2.34, 95% przedział ufności 1.56-3.52). Nie wykazano takich zależności dla uczulonych na pyłki traw, roztocza kurzu domowego i sierść kota. Warto zwrócić uwagę, że napady astmy występujące w trakcie burzy (tzw. thunderstorm asthma) mogą mieć związek z synergistycznym oddziaływaniem na drogi oddechowe pyłków traw i zarodników grzybów (*Didymella exitialis*, *Sporobolomyces*, *Alternaria*). Wynika to między innymi z faktu, że antygeny grzybów i niektórych pyłków są homologiczne.

Polskie badania epidemiologiczne, jako istotny czynnik ryzyka astmy dorosłych wymieniają przebywanie w wilgotnych budynkach (OR-1.53) [14]. Wielu autorów, w oparciu o badania naukowe, uważa, że istnieje fenotyp astmy ciężkiej związany z nadwrażliwością na antygeny grzybów. Nie rozstrzygnięte pozostaje, czy pogorszenie przebiegu astmy wynika z ekspozycji na alergeny czy kolonizacji dróg oddechowych

przez alergizujące grzyby. Leczenie antybiotykami przeciwgrzybiczymi tych postaci astmy wymaga kontrolowanych badań.

## PIŚMIENNICTWO

- Beguín H., Noland N.: *Mould biodiversity in homes. II. Air and surface analysis of 130 dwellings*. *Aerobiologia*, 1994, 10, 157-166.
- Bourke S.J., Dalphin J.C., Boyd G. i wsp.: *Hypersensitivity pneumonitis: current concepts*. *Eur. Respir. J.*, 2001, 32/suppl., 81s-92s.
- Brunekef B.: *Dump housing and adult respiratory symptoms*. *Allergy*, 1992, 47(5), 498-502.
- Coolay J.D., Wong W.C., Jumper C.A. i wsp.: *Correlation between the presence of certain fungi and sick building syndrome*. *Occup. Environ. Med.*, 1998, 55, 579-584.
- Dauby P.A., Whisman B.A., Hagan L.: *Cross reactivity between row mushroom and molds in a patient with oral allergy syndrome*. *Ann. Allerg. Asthma. Immunol.*, 2002, 89(3), 319-321.
- Denning D.W., Driscoll B.R., Hogaboam C.M.: *The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence*. *Eur. Respir. J.*, 2006, 27, 615-626.
- Gliński W.: *Zakażenia grzybicze skóry: znaczenie w chorobach alergicznych*. *Alergia*, Wydanie specjalne, 2000/2001; 3-8.
- Harrison P.T.: *Creature comforts-living with mites and moulds*. *Clin. Exper. Allergy*, 1999, 29, 148-149.
- Heinzerling L., Frew A.J., Bindslev-Jensen C. i wsp.: *Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe – a survey from the GA2LEN network*. *Allergy*, 2005, 60, 1287-1300.
- Kauffman H.F., Tomee J.F.C.: *Defense mechanisms of the airways against Aspergillus fumigatus: role of invasive aspergillosis* – w – Brietenbach M., Cramer R., Lehrer S.B.(eds): *Fungal Allergy and Pathogenicity*, Karger, 2002.
- Królikowska E., Kaszuba A., Żak-Prelich M.: *Rola alergenów w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry*. *Nowa Klinika*, 2006, 11, 1139-1142.
- Lacey J.: *Fungi and Actinomyces as allergens*. – w – Kay A.B. (edt.): *Allergy and allergic diseases*. London, Blackwell Science, 1997.
- Leino M.: *Dump building moulds: assessment of sensitization in patients and studies into mechanisms of airway inflammation using experimental models*. *Academic dissertation*, Helsinki, Finlandia, 2006.
- Liebhart J., Małolepszy J., Wojtyński B., Pisiewicz K., Plusa T.: *Prevalence and risk factors for asthma in Poland: Results from the PMSEAD study*. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2007, 17(6), 367-374.
- Lipiec A., Jurkiewicz D., Rapięko P.: *Mould hypersensitivity in allergic rhinitis patients*. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.*, 2000, 6, 2, 57.
- Mangan D., Babek., Peksari V. i wsp.: *Trichophyton sensitivity in allergic and nonallergic asthma*. *Allergy*, 2000, 56, 558-562.
- Moreno-Ancillo A., Dominguez-Noche C., Agradas A.C. i wsp.: *Hypersensitivity pneumonitis due to occupational inhalation of fungi - contaminated corn dust*. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2004, 14(2), 165-167.
- Neukirch C., Henry C., Leynaert B.: *Is sensitisation to Alternaria alternata a risk factor for severe asthma*. *J. Allerg. Clin. Immunol.*, 1999, 103, 709-711.
- Noland N.: *Mold allergy: 25 years of indoor and outdoor studies in Belgium*. *Allerg. Immunol. (Paris)*, 2001 Feb; 33(2):101-2.
- Rocugo M., Tagami H., Usawa Y. i wsp.: *Contact sensitivity to Pityrosporum ovale in patients with atopic dermatitis*. *Arch. Dermatol.*, 1990, 126, 627-632.
- Solomon E., Berg L., Martin D.: *Królestwo: grzyby*. – w – *Biologia*, Multico Oficyna Wydawnicza, Warszawa, 2007.
- Tillie-Leblond I., Tonnel A.B.: *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. *Allergy*, 2005, 60, 1004-1013.
- Wild L.G., Lopez M.: *Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review*. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2001; 11(1), 3-15.
- Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. i wsp.: *Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey*. *BMJ*, 2002, 325, 411-425.