

“Espectro clínico de la alergia a hongos”

Dr. Antonio Moreno Fernández.

FEA Alergología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

Introducción

Los hongos son organismos eucariotas desprovistos de clorofila, lo que determina su incapacidad de elaborar sus propios nutrientes a partir de la fotosíntesis, característica que los diferencia totalmente de los organismos del reino *Plantae*. Heterótrofos (saprofitos o parásitos), unicelulares o más típicamente filamentosos, con paredes celulares quitinosas (N-acetil glucosamina) o de celulosa (D-Glucosa polimerizada) y de otros glúcidos complejos, que realizan su nutrición por adsorción y presentan tipos de reproducción tanto sexual como asexual. Los hongos, dentro de la taxonomía, son considerados un reino aparte, evolutivamente diferentes del vegetal y del animal, siendo el carácter diferenciativo la capacidad de sintetizar quitina¹.

El principal papel que juegan los hongos en el ecosistema es la degradación de la materia orgánica muerta y su reincorporación al suelo. Algunos hongos, sin embargo son parásitos y patógenos.

La patogenia de los hongos es muy variada. Existen patógenos primarios (*Histoplasma*, *Coccidioides*) y patógenos oportunistas (*Candida*), o aquellos cuyos antígenos producen enfermedades o fenómenos alérgicos. Muchos hongos producen metabolitos que causan serios daños a la salud. Sin embargo, muchas especies son utilizadas en la industria para producir medicamentos como antibióticos, o metabolitos de interés comercial como ácidos orgánicos o etanol, así como la elaboración de alimentos (vino, cerveza, queso, etc.) o para consumirlos directamente.

Los hongos presentan una distribución amplia y ubicua, pueden vivir prácticamente en cualquier lugar donde exista humedad y materia orgánica, incluso en forma de líquenes hasta en las rocas antárticas y en un amplísimo intervalo de temperaturas (-5 a 50°C). Uno de los principales parámetros que afectan al desarrollo de los hongos es la humedad que debe ser mayor de 70%, aunque existen especies xerófilas, y las especies que crecen en interiores suelen ser capaces de crecer en ambientes menos húmedos. El pH, a diferencia de las bacterias, en el caso de los hongos prefieren un medio ácido para su crecimiento, siendo el óptimo alrededor del pH 6 para la mayoría de las especies.

Los hongos son conocidos y utilizados desde antiguo. Una de las más importantes civilizaciones antiguas, la civilización micénica, debe su nombre a un hongo. En 1729 Pier A. Micheli publicó su obra *“Nova Plantarum”* donde incluyó amplias investigaciones sobre hongos. Asimismo, desde antiguo se han utilizado setas como alucinógenos en ritos religiosos y levaduras en las fermentaciones, así como se han conocido efectos devastadores en la agricultura (royas, mildius, carbones y otros fitopatógenos). En 1800, A. Bassi hizo los primeros descubrimientos sobre micopatología y a finales del XIX R. Saboraud sistematizó los estudios en micopatología en su obra *“Les Teignes”* de 1910.

El espectro clínico de la alergia a hongos puede agruparse en los siguientes cuatro apartados:

1. ALERGIA ALIMENTARIA A HONGOS.
2. NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD DE ORIGEN FÚNGICO.
3. ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA).
4. PATOLOGÍA IgE-MEDIADA POR NEUMOALERGENOS FÚNGICOS.

1. Alergia alimentaria a hongos

La bibliografía existente sobre la alergia alimentaria a hongos es escasa y difusa. Clásicamente se subdivide en alergia a setas y alergia a hongos como alérgenos ocultos.

Dentro del primer subapartado, en España, la alergia alimentaria a champiñón es la más prevalente. En este sentido, hay descritos casos de alergia respiratoria ambiental a hongos que evoluciona a alergia alimentaria al champiñón debido a enzimas superóxido dismutasa dependiente de manganeso y a manitol deshidrogenasa².

De esta forma, Asp f 6 es una proteína superóxido dismutasa dependiente del manganeso y con un peso molecular de 26.5 kDa, altamente conservada a nivel filogenético y perteneciente a la superfamilia de las metaloenzimas. También es un alérgeno discriminativo para el diagnóstico serológico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), cuando aparece conjuntamente con los alérgenos Asp f 2y Asp f 4.

Tras el champiñón, la segunda familia más frecuentemente implicada en la alergia alimentaria a setas es la de los boletus. Fisher et al describen en 2017 un caso de alergia a *Boletus badius*³, si bien en la bibliografía es el más prevalente por su elevado consumo es el *Boletus edulis*.

Otros géneros como *Pleurotus ostreatus* (seta de ostra) han sido descritos como causante de síndrome de Kounis⁴.

Por último, destacar el papel cada vez más importante del género shiitake asociado a dermatitis flagelada. Este tipo de seta se utiliza como alimento y en medicina tradicional asiática. Al consumirse cruda o poco cocinada puede originar una erupción papular muy

pruriginosa de presentación lineal en tronco. A veces afecta a cuello, boca o extremidades. Tradicionalmente se ha postulado un mecanismo tóxico como etiología, aunque se han descrito casos con prick o IgE específica positivos⁵.

En lo referente a alergia a hongos como alérgenos ocultos, cabe destacar el papel de las levaduras en los pacientes alérgicos a vinos, cervezas, sidra u otras bebidas alcohólicas⁶; así como el papel de los géneros *Cladosporium* y *Penicillium* presentes en multitud de tipos de embutidos^{7 y 8}.

Por último, debido a su espectacular aumento de consumo en los últimos tiempos, hay que destacar los cada vez más prevalentes casos relacionados con el género *Saccharomyces*^{9 y 10}.

2. Neumonitis por hipersensibilidad de origen fúngico

Las neumonitis por hipersensibilidad (NH) son un grupo de enfermedades inflamatorias pulmonares que afectan a la vía respiratoria más periférica y que son inducidas inmunológicamente tras la inhalación repetida de material antigénico diverso.

En lo referente a las causas de este grupo de enfermedades destacan las debidas a proteínas, productos químicos, bacterias y hongos; siendo éstas últimas el objeto de esta revisión.

Históricamente, Cohen et al describen el primer caso de sequiosis en el año 1967¹¹.

En la patogenia de estas enfermedades subyace una alveolitis linfocitaria así como una neumonitis granulomatosa por la exposición repetida a un antígeno en un paciente susceptible, previamente sensibilizado.

Existe una implicación de reacción inmunológica humoral mediada por inmunocomplejos y especialmente mediada por células, destacando que pocos expuestos desarrollan la NH, aunque en muchos haya sensibilización.

Clínicamente se clasifican en:

a) Formas agudas:

Exposición intensa e intermitente al antígeno.

b) Formas subagudas:

Exposición menos intensa pero prolongada.

c) Formas crónicas:

Evolución de las 2 anteriores o directamente por exposición prolongada a bajas concentraciones de antígeno.

De esta manera, las formas agudas se caracterizan por un periodo de latencia de 4-6 horas desde el contacto con el alérgeno hasta el inicio de los síntomas. Clásicamente, es-

tos son: tos seca, fiebre, disnea, mialgias, malestar general y artralgias. Si cesa el contacto con el alérgeno, el cuadro remite en 48 horas, reapareciendo los síntomas si se vuelve a contactar con el alérgeno responsable.

En la formas subagudas, el síntomas más habitual es la disnea progresiva, así como la aparición de síntomas agudos esporádicos tras la exposición.

Finalmente, en las formas crónicas, predomina la tos y la disnea debidas a la exposición mantenida a bajas concentraciones del antígeno.

Teniendo en cuenta que no existe ninguna prueba específica para el diagnóstico de esta enfermedad, una anamnesis pormenorizada de todos los síntomas anteriores se hace de capital importancia para alcanzar un correcto diagnóstico.

La tarea de diagnosticar este grupo de enfermedades no suele resultar sencilla. Como se ha dicho anteriormente carecemos de una prueba concreta para ello. A esto debemos sumar la ausencia de eosinofilia y la normalidad en los niveles de IgE total.

El papel de las precipitinas ha sido siempre controvertido en esta entidad. A modo de resumen podemos afirmar que dichas precipitinas no son ni necesarias ni suficientes para realizar el diagnóstico, estando presentes en el 50% de expuestos asintomáticos. A esta realidad sobre las precipitinas debemos sumar los 3 hechos que seguidamente se detallan:

- Indican exposición que induce respuesta inmune humoral pero no siempre enfermedad.
- Son sensibles pero inespecíficas.
- Pueden desaparecer tras cesar la exposición.

En el estudio radiológico las imágenes que encontramos también variarán según la forma de enfermedad. En la fase aguda lo característico es la existencia de un infiltrado bilateral micronodular (1-4mm) (IMAGEN-1). En la fase subaguda es típico el infiltrado retículo-nodular. Finalmente, en la fase crónica lo habitual es el patrón en panal de abejas (IMAGEN-2).

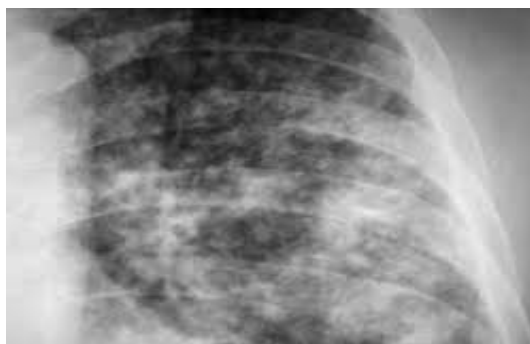


Imagen 1



Imagen 2

En cuanto a las pruebas funcionales respiratorias, podemos encontrar una espirometría normal o un patrón restrictivo; siendo más característica la disminución de la capacidad de difusión.

Probablemente más ayuda que las pruebas funcionales respiratorias nos proporcione el lavado bronquioalveolar. Si éste es normal excluye la enfermedad y es la prueba más sensible. Típicamente se caracteriza por un aumento de:

- Linfoc T CD3+.
- Cél. Plasmáticas.
- CD57.

Además, es habitual la presencia en líquido de mastocitos en una proporción superior al 1%.

Finalmente, la siguiente TABLA-1 muestra los criterios diagnóstico mayores y menores que confirmarían el diagnóstico.

Criterios mayores

- Historia de síntomas compatibles con neumonitis por hipersensibilidad que aparecen o empeoran horas después de la exposición
- Confirmación de la exposición al antígeno causal mediante la historia clínica, el estudio ambiental, la determinación de precipitinas y/o el lavado broncoalveolar
- Cambios compatibles en la radiografía simple de tórax o en la TACAR
- Si se realiza una biopsia pulmonar, hallazgos histológicos compatibles
- Provocación "natural" o controlada en el laboratorio positiva (reproducción de los síntomas y de las alteraciones del laboratorio tras la exposición al agente/s sospechoso/s

Criterios menores

- Estertores crepitantes
- Disminución de la capacidad de difusión
- Hipoxemia arterial en reposo o tras ejercicio

Tabla 1

A la hora de tratar a estos pacientes, la primera medida a realizar es evitar el contacto con el hongo implicado, para lo que suele ser necesario su previa identificación. En general se recomiendan concentraciones de humedad inferiores al 70%. El papel de ciclosporina o ciclofosfamida sigue siendo controvertido.

El empleo de corticoides proporciona un alivio rápido de los síntomas y mejora la función pulmonar a corto plazo más que con placebo. Sin embargo, al cabo del mes no hay diferencia con placebo en cuanto a la función pulmonar¹².



Imagen 3

Lo más aceptado para un tratamiento integral es combinar la evitación del alérgeno asociando corticoides¹³.

Distintos géneros de hongos han sido descritos como causantes de diversos tipos de NH a lo largo de los últimos años^{14, 15 y 16}.

Mención especial en este apartado merece la estipatosis, o neumonitis por hipersensibilidad de los trabajadores del esparto (*Stipa tenacísima*), causada por hongos pertenecientes al género *Aspergillus* (IMAGEN-3), al ser la más prevalente en España.

3. Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

Esta entidad supone una patología tradicional en el estudio de los hongos como responsables de patología en el árbol respiratorio.

Sus criterios diagnósticos, clásicamente divididos en criterios mayores y menores, pueden ser consultados en la TABLA-2.

Primary criteria (1–6 suggestive, +7 definite)	
1.	Episodic bronchial obstruction
2.	Peripheral eosinophilia
3.	Positive immediate skin test to <i>Aspergillus</i>
4.	Positive precipitin test to <i>Aspergillus</i>
5.	Increased total serum IgE
6.	History of transient or fixed lung infiltrates
7.	Proximal bronchiectasis
Secondary (supportive) criteria	
1.	Brown plugs/flecks in sputum
2.	Positive late (6–12 h/ Arthus) skin test to <i>Aspergillus</i>

Tabla 2

Cabe destacar en esta entidad el papel que Omalizumab u otros tratamientos biológicos pueden llegar a desempeñar¹⁷, apareciendo estos fármacos como una esperanza cada vez más cercana para los pacientes que sufren ABPA.

4. Patología ig-E mediada por neumoaergenos fúngicos

La respuesta alérgica a hongos en pacientes diagnosticados de rinitis, conjuntivitis o asma por hipersensibilidad a hongos se relaciona más con el número de esporas que restos micelares, células fúngicas, etc.

Al contabilizar esporas de *Alternaria*, se pueden alcanzar hasta 4.000 esporas/m³ de aire.

Los niveles umbrales de esporas para provocar síntomas en pacientes alérgicos pueden variar según el tipo de hongo.

Según datos de Alergologica-2015, el 7,6% de las rinoconjuntivitis alérgicas en nuestro país tienen etiología fúngica, siendo el hongo más prevalente la *Alternaria* con un porcentaje del 5,8%.

Cuando hablamos de asmáticos, según datos de Alergologica-2015, el 10,1% de los pacientes que acuden a consulta de alergia están sensibilizados a hongos; y de éstos el 8,6% a *Alternaria*. Hay que destacar que en comparación a Alergologica-2005 esto supone un incremento del 20%.

Es importante discernir entre la sensibilización a hongos de exterior y de interior puesto que además de las connotaciones aerobiológicas lógicas, distintos estudios muestran diferentes patrones de sensibilización entre dichos tipos de hongos¹⁸.

En lo que todos coinciden es en que cuanto más expuesto está el paciente a concentraciones elevadas de humedad y concentraciones elevadas de esporas de hongos, más posibilidad de desarrollar rinitis y/o asma de etiología fúngica existe¹⁹. De hecho, el crecimiento de hongos en hogares que tienen humedades es considerado como un claro factor de riesgo para sus habitantes.

Por último, señalar la importancia del alergeno Alt a1 como alergeno ortólogo al haber sido demostrada su presencia en distintos géneros y especies de la familia Pleosporaceae²⁰.

Bibliografía

1. Burge, H. A. (1992). Classification of the Fungi. *Clin Rev Allergy*10:153-163.
2. Gabriel MF. From respiratory sensitization to food allergy. *Med Micol Case Rep.* 2015.
3. Fischer T et al. Rare ingestive Food Allergy to Mushroom *Boletus badius*. *Acta Derm Venereol.* 2017 Oct 2;97(9):1134-5.
4. Tepetam F et al. A patient with mushroom allergy; a new etiological agent of Kounis syndrome. *Tuberk Toraks* 2016;64(2):171-4.
5. Stephany MP. Shiitake mushroom dermatitis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2016.
6. Zhiqiang S et al. Sensitization to Beer Ingredients in Chinese Individuals with Beer Allergy: A Clinical Study of 20 Cases. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163:135-41.
7. Ludman S et al. Perplexing cases of allergy to salami. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Jan;1(1):97-8.
8. Gonzalez-de-Olano D et al. Different Patterns of Sensitization in Allergy to Dry Fermented Sausage. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; vol 22(2):133-53.
9. O Kartal et al. An unexpected allergic reaction with *Saccharomyces boulardii*: a case report. *Clin Trans Allergy* 2014;4(3):100.
10. Alves C et al. Is *Saccharomyces boulardii* really safe? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27(6):384-6.
11. Cohen HI et al. Sequoiosis. A granulomatous pneumonitis associated with redwood sawdust inhalation. *Am J Med.* 1967 Nov;43(5):785-94.
12. Kokkarinen J et al. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1992.
13. Sadeleer et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort. *J Clin Med* 2018 Dec 21;8(1).
14. Soumgne T, Reboux G et al. Fungal contamination of wind instruments: Immunological and clinical consequences for musicians. *Sci Total Environ.* 2019 Jan 1; 646:727-734.
15. Ishikawa T et al. Familial Summer-type Hypersensitivity pneumonitis induced in Summer and Winter at the work place. *Auregi.* 2017;66(10):1236-39.
16. Campbell JA et al. Cheese worker's hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Apr; 127(4):495-6.
17. Alastruey-Izquierdo et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives. *Respiration* 2018; 96(2):159-70.
18. Fukutomi Y. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergology International.* 2015.
19. Leino M et al. Intranasal exposure to *Stachybotrys chartarum* enhances airway inflammation in allergic mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*2005;173:512-518.
20. Moreno-Fernandez A, et al. Orthologous Allergens and Diagnostic Utility of Major Allergen Alt a 1. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016 Sep;8(5):428-37.