

Pesquisa de fungos em 20 pacientes com polipose nasossinusal

Fungal research in 20 patients with nasal polyposis

Carla R. Monteiro¹, Alfeu T. França²,
Eliana B. Bergter³, Márcia R. Pinto⁴,
Solange O. R. Valle⁵, Fernando A. Rodrigues⁶

Palavras-chave: polipose nasal, alergia, *Aspergillus*,
Candida, infecção fúngica.
Key words: nasal polyposis, allergy, *Aspergillus*,
Candida, fungal infection.

Resumo / Summary

Introdução: Polipose nasossinusal é uma doença freqüente na prática clínica otorrinolaringológica. Sua associação com fungos, porém, tem recebido mais atenção apenas nos últimos 20 anos, principalmente após o reconhecimento da sinusite fúngica alérgica. Objetivo: Identificar a presença de fungos nos seios paranasais de pacientes portadores de polipose nasossinusal e analisar a reatividade destes pacientes para aeroalérgenos. Forma de Estudo: Clínico prospectivo. Material e Método: Avaliamos de forma prospectiva 20 pacientes com diagnóstico de polipose nasossinusal, que se apresentaram ao ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Durante o tratamento cirúrgico, a secreção removida dos seios paranasais foi colocada em Sabouraud com cloranfenicol e submetida à análise histopatológica. Foram dosados níveis séricos de IgE total, IgE específica para *Aspergillus fumigatus* e contagem de eosinófilos do sangue periférico. Testes cutâneos com antígenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Blattella germanica*, *Blattella americana* e *Aspergillus fumigatus* foram realizados. Resultados: Seis pacientes (30%) apresentaram crescimento fúngico, sendo quatro *Aspergillus sp*, um *Candida tropicalis* e outro *Cladophialophora carrionii*. Treze (68,42%) apresentaram teste de puntura positivo para os aeroalérgenos acima citados. Em dez pacientes (50%) foi encontrada eosinofilia. Níveis séricos elevados de IgE total foram encontrados em oito (44,4%). Nível sérico elevado de IgE específica para *Aspergillus fumigatus* foi encontrado em apenas um. Conclusão: Salientamos a importância da pesquisa de fungos e de uma investigação do sistema imune nos pacientes com polipose nasossinusal para ser feito um diagnóstico preciso e tratamento adequado.

Introduction: Nasal polyposis is a frequent disease in the otolaryngology clinical practice. The association of this disease with fungi has been receiving more attention only in the last 20 years, mainly after the recognition of Allergic Fungal Sinusitis. Aim: The objective is to identify fungal elements in the sinus of patients with nasal polyposis and to analyze their immunologic responses to aeroallergens. Study Design: clinical prospective. Material and Method: We analyzed in a prospective way, 20 patients with the diagnose of sinonasal polyposis, who presented themselves at the Otolaryngology ambulatory of the "Hospital Universitário Clementino Fraga Filho". During the surgical treatment, the specimens removed from the paranasal sinuses, were placed in flasks containing Sabouraud with chloramphenicol. Following this procedure, the samples were sent for histologic analysis and culture. Total IgE, specific IgE to *Aspergillus fumigatus* serum levels and eosinophil count were dosed. The patients were also submitted to cutaneous tests with *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Blattella germanica*, *Blattella americana* and *Aspergillus fumigatus* antigens. Results: Six patients (30%) showed fungal development, i.e. 4 *Aspergillus sp*, 1 *Candida tropicalis* and 1 *Cladophialophora carrionii*. Thirteen (68,42%) had positive prick test for the antigens described above. Ten patients (50%) showed eosinophilia. High serum levels of total IgE were found in eight (44.4%). The increased IgE-specific serum levels to *Aspergillus fumigatus* were observed in only one patient. Conclusion: We want to emphasize the relevance of the fungi research and of the immune system investigation in patients with nasal polyposis, aiming a more accurate diagnose and an adequate treatment.

¹ Mestre em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

² Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica da FM da UFRJ.

³ Professora Titular do Departamento de Microbiologia Geral e chefe do Laboratório de Química Biológica de Microorganismos do Instituto de Microbiologia da UFRJ.

⁴ Doutora em Ciências Biológicas pelo Instituto de Microbiologia da UFRJ.

⁵ Professora do Curso de Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica e Mestre em Imunologia pela FM da UFRJ.

⁶ Médico otorrinolaringologista, pós-graduando da FM da UFRJ.

Trabalho realizado nos Serviços de Otorrinolaringologia e Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ e faz parte da dissertação de mestrado apresentada e aprovada em 25 de abril de 2001, para obtenção de título de mestre em Otorrinolaringologia.

Endereço para correspondência: Carla Ribeiro Monteiro – Rua Nilo Peçanha n° 1/1309 Bl. 4 Ingá Niterói – RJ 24210-480 – E-mail: carlaandreiulo@zipmail.com.br
Artigo recebido em 14 de março de 2002. Artigo aceito em 18 de julho de 2002.

INTRODUÇÃO

A polipose nasossinusal (PN) e a infecção fúngica dos seios paranasais são entidades nosológicas encontradas na prática clínica otorrinolaringológica.

A PN pode ser definida como um distúrbio inflamatório crônico da mucosa do nariz e seios paranasais, bilateral, com transformação edematosa multifocal da mucosa, que leva a protrusão de pólipos benignos provenientes dos meatos em direção à cavidade nasal^{1,2}. Pacientes com PN, na maioria das vezes, apresentam um ou mais seios paranasais comprometidos e sintomas de rinossinusite crônica. A verdadeira fisiopatologia desta enfermidade ainda permanece obscura. O diagnóstico da PN, após anamnese, exame clínico e endoscópico, confirma-se por meio da análise histopatológica da lesão.

O diagnóstico da sinusite fúngica (SF), entretanto, requer um alto grau de suspeição por parte do médico, já que o exame clínico, por si só, raramente é conclusivo. Para confirmar sua suspeita, a identificação do fungo pode ser realizada por intermédio da cultura do material colhido e/ou exame histopatológico. É exatamente este o ponto mais crucial do diagnóstico, confirmar elementos fúngicos no material colhido dos seios paranasais. Nos últimos anos, com a análise cada vez mais detalhada da mucosa nasossinusal e com o desenvolvimento de melhores técnicas para isolamento de fungos, tornou-se possível classificar a SF em quatro tipos: aguda/fulminante; crônica/indolente; bola fúngica e sinusite fúngica alérgica (SFA)^{3,4,5}. Essa classificação baseia-se na presença ou não de invasão tecidual, assim como o estado imune do paciente.

Relacionar PN com infecção fúngica dos seios paranasais vem sendo motivo de estudo e pesquisa em vários centros do mundo.

Chhabra et al.⁶, após uma análise de 28 casos consecutivos de PN, isolaram fungos dos seios paranasais em 11 pacientes. Segundo Cody et al.⁷, 10 a 20% dos pacientes com sinusite crônica que são submetidos à cirurgia têm o fungo como o principal agente etiológico. Goldstein, 1994⁸, registrou uma incidência de 66% de PN entre os pacientes com SFA. Araújo et al.⁹, após avaliação prospectiva de 708 pacientes com sinusite crônica submetidos à cirurgia endoscópica funcional, identificaram SFA em 11 (1,5%). Destes, seis apresentavam asma brônquica e dez PN.

O interesse pelo assunto aumentou principalmente após o reconhecimento de uma nova modalidade de SF, denominada sinusite fúngica alérgica no início da década de 80¹⁰. Neste tipo de SF, a presença dos pólipos nasais é considerada um dos principais critérios para seu diagnóstico^{5,11}. DeShazo em 1997¹² afirma: "SFA deve ser suspeitada em pacientes com atopia, sinusite crônica e polipose nasal". Em função do exposto, estudou-se prospectivamente 20 pacientes com PN e tivemos como objetivo:

- Identificar fungo(s) do material colhido dos seios paranasais.
- Analisar a reatividade desses pacientes para aeroalérgenos, por meio de testes cutâneos, dosagens séricas de Imunoglobulina E (IgE) total e específica para *Aspergillus fumigatus* (Af) e contagem de eosinófilos do sangue periférico.

MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado um estudo prospectivo, descritivo, envolvendo 20 pacientes com PN, que procuraram tratamento nos ambulatórios de Otorrinolaringologia (ORL) e/ou Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os dados foram colhidos no período de junho de 1998 a outubro de 2000.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, imunocompetentes, sem limite de idade, cor ou classe social.

Foram excluídos pacientes com doenças infecciosas em atividade, hematológicas, imunodeficiências secundárias e diabetes *mellitus*, enfermidades nas quais o fungo possa se comportar de forma agressiva e invasiva.

O projeto de pesquisa e seu respectivo termo de consentimento foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF, projeto nº 055/00. Todos os pacientes consentiram em participar desta pesquisa, assinando o termo de consentimento.

Além da cirurgia, foram realizados testes cutâneos (teste de puntura – TP) com antígenos inalatórios e do Af, dosagens séricas de IgE total, IgE específica para Af e contagem de eosinófilos do sangue periférico. Os antígenos inalatórios utilizados foram: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Blattella germânica*, *Blattella americana* e Af. Controles positivo e negativo foram realizados. A classificação adotada para a interpretação dos testes epicutâneos foi a da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia e do Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia que considera o teste positivo quando a pápula é igual ou maior que três milímetros de diâmetro no sentido transversal, sem que haja reação no local do controle negativo. Este teste foi realizado em 19 pacientes.

A dosagem de IgE sérica total foi realizada por meio do método imunonefelometria (equipamento BN II) e os valores obtidos foram expressos em Unidades Internacionais por mililitro (UI/ml) e classificados segundo o padrão normal, estabelecido de acordo com a idade do paciente. Este exame foi realizado em 18 pacientes.

A dosagem sérica de IgE específica para Af foi realizada por meio de método imunofluoroenzimático, automatizado no equipamento UniCAP, da Pharmacia & Upjohn. Os valores obtidos foram expressos em UI/ml. Este exame foi realizado em 13 pacientes.

As contagens de eosinófilos no sangue periférico foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica – setor Hematologia do HUCFF, sendo considerado eosinofilia quando os valores encontravam-se acima de 350 células/mm³ ou 5%.

Todos os pacientes tinham indicação cirúrgica e foram submetidos à remoção dos pólipos nasais. Os materiais (secreção e/ou pólipos), colhidos do seio paranasal mais comprometido, foram colocados imediatamente em um frasco contendo meio de cultura Sabouraud com cloranfenicol e enviados para o Laboratório de Química Biológica de Microorganismos (LQBM) – Prof^a Eliana Barreto Bergter, do Departamento de Microbiologia Geral, Instituto de Microbiologia da UFRJ. Três culturas foram analisadas pelo Laboratório de Coleção de Cultura de Fungos – IOC- FioCruz.

O exame histopatológico deste material foi necessário para identificar elementos que caracterizam a rinosinusite crônica e a mucina alérgica, como também afastar doença fúngica invasiva. Esta análise foi realizada em todos os pacientes.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos. Um refere-se aos que tiveram cultura positiva e o outro aos com cultura negativa, sendo realizadas comparações com as seguintes variáveis:

1. Média de idade dos pacientes.
2. Proporção entre sexo masculino e feminino.
3. Presença de comorbidades, incluindo asma, intolerância a antiinflamatórios não-esteróides (AINES).
4. Cirurgias nasossinusais prévias.
5. Dosagem sérica de IgE total e específica para *Aspergillus fumigatus*.
6. Contagem de eosinófilos do sangue periférico.
7. TP com os aeroalérgenos acima citados.

Todas as informações colhidas foram submetidas à análise estatística utilizando-se o pacote estatístico SAS-Statistical Analysis System, versão 6.04. Para comparar a idade entre os dois grupos foi utilizado o teste *t de Student*. Já para avaliar a associação entre o resultado da cultura e as demais variáveis categóricas foi utilizado o teste *exato de Fischer*. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Os 20 pacientes examinados tinham média de idade de 42 anos (variando de 10 a 69 anos), treze (65%) eram do sexo feminino e sete (35%) do sexo masculino.

A comorbidade mais frequentemente associada foi hipertensão arterial sistêmica (HAS), encontrada em seis pacientes. Nenhum apresentou complicações orbitária ou intracraniana. Dois pacientes (10%) já tinham sido submetidos a cirurgias nasossinusais prévias para remoção de pólipos nasais.

Exames complementares – Na tomografia computadorizada (TC), 100% dos pacientes apresentavam sinais de sinusite crônica em mais de um seio paranasal. Em nenhum deles o material sinusal extravasou para regiões perisinusais, como órbita ou cérebro (Figura 1).

Com relação às dosagens séricas de IgE total, oito pacientes (44,4%) apresentaram níveis séricos elevados, enquanto em 10 (55,6%) os mesmos encontravam-se normais (Gráfico 1).

Dos 13 pacientes nos quais foram dosados IgE específica para *Aspergillus*, em apenas um (7,7%) foi encontrado valor aumentado e nos restantes (92,3%) os níveis apresentavam-se normais.

Eosinofilia foi encontrada em dez pacientes (50%) e, nos restantes, seus níveis estavam normais. Contagem superior a 10% foi encontrada em três pacientes (15%)

TP utilizando os aeroalérgenos já citados, foram positivos, com dois ou mais antígenos, em treze (68,42%) pacientes e negativos em seis (31,58%).

TP com *Af* foi considerado positivo em três (15,8%) e negativo em 16 (84,2%).

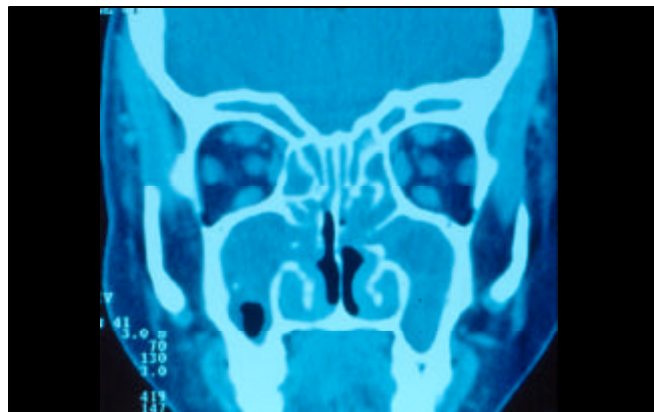


Figura 1. Corte coronal de tomografia computadorizada dos seios paranasais mostrando pansinusite e áreas de calcificação em paciente com SF por *Aspergillus* sp.

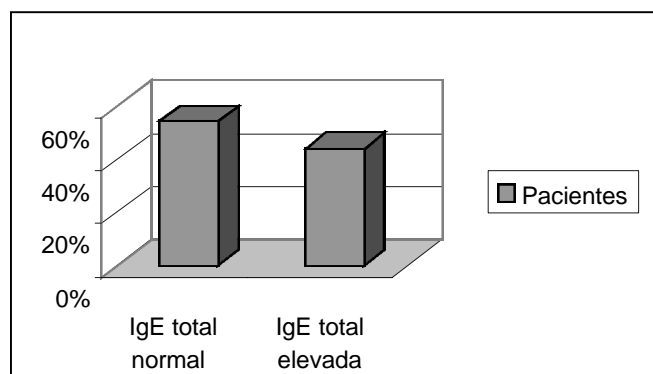


Gráfico 1. Níveis séricos de IgE total nos pacientes com PN

Obteve-se crescimento fúngico do material sinusal em seis pacientes (30%), enquanto 14 culturas (70%) foram negativas.

O fungo mais prevalente foi o *Aspergillus sp*, encontrado em quatro, seguido da *Candida tropicalise Cladophialophora carrionii* (*C. carrionii*) um em cada paciente (Gráfico 2). A descrição da secreção sinusal com características macroscópicas de mucina alérgica foi relatada em quatro pacientes (20%). Três apresentaram cultura positiva.

A análise histopatológica revelou a presença de hifas fúngicas em apenas um paciente, cuja cultura cresceu *C. carrionii*. Eosinófilos foram identificados em todas as lâminas, em maior ou menor quantidade.

Comparações entre as variáveis estudadas

Idade – Cultura positiva x Cultura negativa – A média de idade (32,83) dos pacientes com cultura positiva foi menor quando comparada ao outro grupo (45,92). Esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa ($p= 0,15$)

Sexo – Cultura positiva X Cultura negativa – Entre os 14 pacientes com cultura negativa, dez (71,43%) eram do sexo feminino e quatro (28,57%) do sexo masculino. Entre os pacientes com cultura positiva, três (50%) eram do sexo masculino e três (50%) do sexo feminino. Não houve associação estatisticamente significativa ($p= 0,33$) entre estes dois itens.

Asma brônquica – Do total de 20 pacientes analisados, três (15%) apresentavam asma. Destes, apenas um apresentou cultura positiva.

Intolerância a AINES – Do total de 20 pacientes analisados, dois (10%) referiram intolerância a AINES. Um pertencia ao grupo dos pacientes com cultura positiva e o outro ao grupo dos pacientes com cultura negativa.

Cirurgias nasossinusais prévias – Os dois únicos pacientes (10%) que haviam sido submetidos à cirurgia nasossinusal anterior à pesquisa, apresentaram cultura positiva. Nenhum paciente com cultura negativa havia se submetido a cirurgias nasossinusais anteriores.

IgE total – Cultura positiva x Cultura negativa – Dos pacientes com cultura positiva, dois (40%) apresentaram níveis séricos elevados de IgE total, enquanto três (60%) apresentaram valores normais. O exame não foi realizado em um.

Entre os pacientes com cultura negativa, seis (46,15%) apresentaram valores aumentados e sete (53,85%) valores normais. Esta associação não foi considerada estatisticamente significativa ($p= 0,61$) (Gráfico 3).

IgE específica para *Af* – Como este exame foi realizado em apenas treze pacientes, não tivemos número suficiente para a comparação. No grupo com cultura positiva, este exame foi realizado em quatro e em apenas um foi positivo.

Eosinófilos – Cultura positiva x Cultura negativa – Entre os pacientes com cultura negativa, seis (42,86%) apresentaram contagens normais de eosinófilos séricos e oito (57,14%) elevados. Entre os pacientes com cultura positiva estes valores foram respectivamente, quatro (66,67%) e dois (33,33%). Esta associação não foi considerada estatisticamente

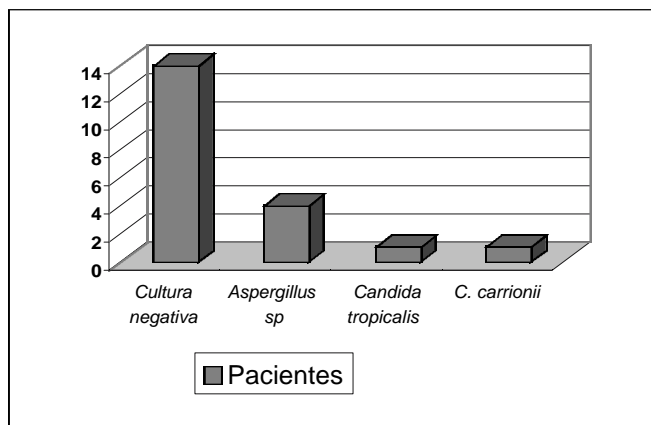


Gráfico 2. Resultado das culturas das secreções sinusais

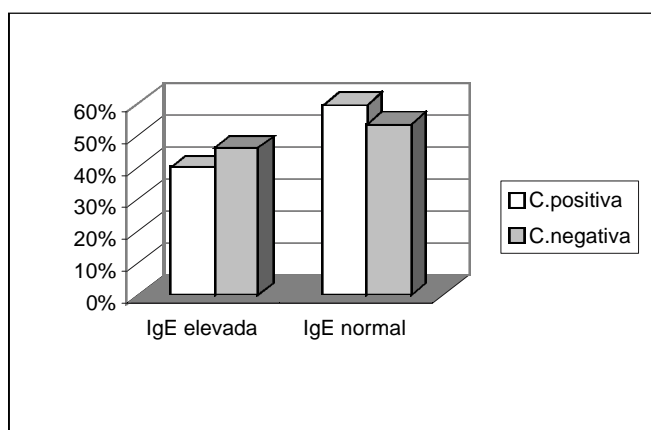


Gráfico 3. IgE sérica total- Cultura positiva X Cultura negativa

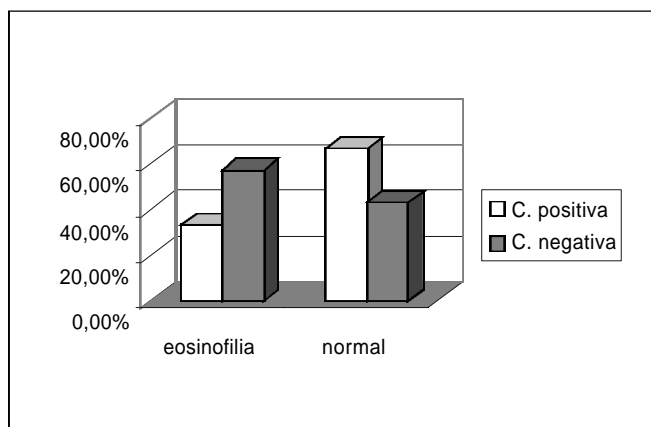


Gráfico 4. Contagem de eosinófilos do sangue periférico – Cultura positiva X Cultura negativa

significativa ($p= 0,31$) (Gráfico 4).

TP com antígeno de *Af* – Cultura positiva x Cultura negativa – Entre os pacientes com cultura positiva, o TP foi realizado em cinco, sendo considerado negativo em quatro pacientes (80%) e positivo apenas em um (20%). Entre os pacientes com cultura negativa, o TP foi negativo em doze (85,71%) e positivo em dois (14,29%).

Com relação aos outros aeroalérgenos, o TP mostrou-se positivo, com dois ou mais antígenos em três pacientes (60%) que tiveram cultura positiva e em dez (71,4%) dos que tiveram cultura negativa.

Aspecto macroscópico da secreção sinusal – Entre os seis pacientes com cultura positiva, em três houve descrição do envolvimento dos seios paranasais por grande quantidade de secreção espessa e grumosa. Entre os pacientes com cultura negativa, este aspecto foi relatado em apenas um.

DISCUSSÃO

PN é uma doença relativamente comum em nosso hospital. A observação do seu comportamento na prática clínica nos intriga, pois, independente do tratamento clínico e cirúrgico utilizados, alguns pacientes permanecem assintomáticos durante anos, enquanto outros apresentam recidiva, meses após a cirurgia. A maioria é tratada em conjunto nos ambulatórios de Otorrinolaringologia e Imunologia Clínica do HUCFF.

O interesse pelo assunto surgiu com um caso de uma criança de 9 anos que apresentava pansinusite de repetição, não responsiva aos mais diversos esquemas de antibioticoterapia. À rinoscopia anterior e endoscopia nasal observava-se grande quantidade de secreção espessa e pólipos preenchendo ambos os meatos médios (Figura 2). Foi afastado o diagnóstico de fibrose cística, sendo o paciente submetido à cirurgia nasossinusal. Todos os seios paranasais estavam preenchidos por secreção de consistência bastante espessa e coloração amarelada. Na cultura houve crescimento de *Candida tropicalis* (Figura 3). Os níveis séricos das Igs estavam normais, exceto a subclasse IgG2, com valor abaixo do normal. Os sintomas retornaram logo após a cirurgia, sendo suspensa a antibioticoterapia e iniciada infusão venosa de Igs. Atualmente o paciente encontra-se estável, mas ainda com velamento completo dos seios paranasais.

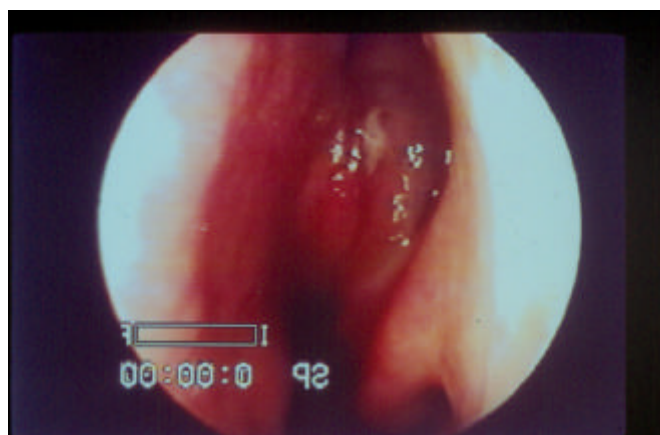


Figura 2. Pólipos e mucina alérgica preenchendo meato médio direito de paciente com SF por *Candida tropicalis*

Este caso nos gerou alguns questionamentos. O fungo foi apenas um oportunista devido à imunodeficiência primária? A PN foi conseqüente à presença do fungo?

A grande maioria dos profissionais está habituada a fazer diagnóstico de SF em pacientes seriamente imunodeprimidos, nos quais as evidências de invasão fúngica são bem características. Entretanto, investigar fungos em indivíduos imunocompetentes com rinossinusite crônica e PN é uma tarefa que tem despertado grande interesse profissional nos últimos anos, principalmente após o reconhecimento da SFA¹⁰.

Os pacientes incluídos não poderiam apresentar imunodeficiência secundária a outras doenças, tais como diabetes, AIDS, leucemia, pois, nestes casos o fungo comporta-se de forma invasiva e muitas vezes fulminante.

Na análise dos resultados obtidos, algumas considerações mostraram-se relevantes ao estabelecermos comparações com os dados da literatura. A maior parte dessas comparações foi feita com trabalhos envolvendo SFA e PN, já que é o tipo de SF mais associado à PN.

A média de idade dos 20 pacientes analisados foi de 42 anos, sendo menor (32,83) entre os que apresentaram cultura positiva. Quatro (20%) apresentavam idade inferior a 16 anos. Três destes últimos apresentaram cultura positiva e um negativa. Vários autores^{13,14,15,16} encontraram média de idade menor entre pacientes com SFA.

A PN geralmente se manifesta em pacientes com idade superior a 20 anos¹⁷. A manifestação em crianças é muito rara, com uma incidência relatada de 0,1%, devendo nestes casos ser suspeitada fibrose cística^{13,15}. Já a SFA é considerada uma doença predominantemente de adultos jovens, para outros pode afetar indistintamente qualquer idade^{14,16}.

Três (15%) pacientes adultos apresentavam asma brônquica e dois (10%) destes, também intolerância a AINES, formando a "tríade de Widal", também conhecida como "tríade de Samter".

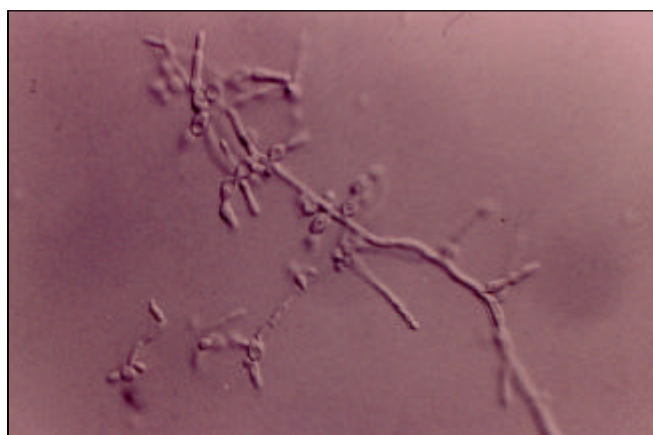


Figura 3. Fotomicrografia eletrônica do gênero *Candida*

A PN está presente em várias doenças sistêmicas, sendo a asma intrínseca ou não alérgica a associação mais comum nos adultos e muito raramente em crianças^{2,16,17}. Este tipo de asma tem aparecimento após os 30 anos de idade e a PN aparece ao redor dos 40. No caso da tríade de "Widal", a asma costuma ser grave e corticodependente². Aproximadamente 20-50% dos pacientes com PN apresentam asma brônquica¹⁷.

Bent et al.⁵ afirmaram que muitos pacientes com SFA apresentam sintomas intensos de asma devido à sinusite crônica.

Manning et al.¹⁸, analisaram 10 pacientes com SFA. A média de idade encontrada foi 32 anos. Sete tinham história de rinite alérgica e três de asma. Todos tinham PN e eram imunocompetentes.

Dos três pacientes no estudo que apresentavam asma, apenas um apresentou crescimento fúngico (Af). Era uma paciente com PN recidivante, intolerância a AINES, que mesmo após a segunda cirurgia, mantinha sintomas nasossinusais intensos e asma de difícil controle, evidenciando-se grande quantidade de secreção espessa esverdeada em ambas as fossas nasais. Os níveis séricos de IgE total estavam normais e TP para Af negativo. Os outros dois pacientes com asma e cultura negativa tiveram boa evolução e redução da medicação para asma durante três meses, que foi o período de acompanhamento.

O paciente em cuja cultura cresceu *Candida tropicalis* apresentava baixos níveis séricos de uma subclasse de IgG, a IgG2.

As imunoglobulinas da classe G apresentam quatro subclasses: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. A deficiência mais comum na infância ocorre na subclasse IgG2 e nos adultos, IgG3. Devido às constantes exposições a infecções que levam ao edema da mucosa nasal e acúmulo cada vez maior de secreção sinusal, é comum nestes pacientes o aparecimento de sinusite crônica e/ou recorrente, otite média e pneumonias^{2,18,19}.

A PN é considerada doença altamente recidivante, sendo os pacientes submetidos a várias cirurgias, a fim de amenizar seus sintomas. Isto também é relatado em pacientes com SFA, que muitas vezes são submetidos a várias cirurgias, antes de ser feito o diagnóstico definitivo^{14,20,21}.

Dos 20 pacientes analisados, seis (30%) apresentaram crescimento fúngico, sendo quatro *Aspergillus sp*, um *Candida tropicalis* e outro, *C. carrionii*.

A predominância de determinado gênero varia com relação ao tipo de sinusite estudada e à região onde o paciente reside. Os fungos são distribuídos amplamente na natureza e a dispersão das suas espécies permite o equilíbrio entre si e com os outros organismos do seu habitat²².

O *Aspergillus sp* é o mais isolado das SF em geral, em especial no micetoma^{3,23}. São sapróbios de distribuição universal, filamentosos e produzem esporos encontrados na atmosfera durante todas as estações do ano²⁴.

No Brasil, as contagens de fungos, realizadas em várias cidades, mostram a grande prevalência do gênero *Aspergillus* sobre alguns outros, especialmente sobre os gêneros *Penicillium* e *Cladosporium*^{22,24}. Desde cedo, admitiu-se que os conídios teriam grande importância médica, considerando o que já havia sido relatado em outras espécies animais, principalmente nos pulmões de aves²⁴.

Nos pacientes com SFA os dados se divergem. Inicialmente eram relatados apenas casos de SF por *Aspergillus*, por isso denominaram-na Sinusite Alérgica por *Aspergillus*¹⁰. Com o passar do tempo os fungos da família *Dematiaceae* passaram a ser os mais identificados^{18,20}.

Araújo et al.⁹ diagnosticaram 26 pacientes com SF. Deste grupo, 11 tinham SFA: sete *Aspergillus sp*, um *Candida sp*, um *Fusarium sp* e um *Alternaria sp*. Foi encontrada infecção bacteriana associada em 5 casos. Mucina alérgica com hifas foi identificada em sete pacientes.

O *C. carrionii* é um fungo filamentosos da família *Dematiaceae*, cuja nomenclatura antiga o denominava *Cladosporium*. Estes fungos se caracterizam por formar micélio e/ou cultura de coloração enegrecida (Figura 4). São considerados altamente patogênicos para o homem, sendo responsáveis por algumas doenças, como asma e micetoma²².

Acreditamos que os fungos identificados participam de alguma forma na evolução da PN, não sendo simples contaminantes, uma vez que 14 culturas foram negativas, dados estes também relatados na literatura.^{10,20,25,26}

Vários autores^{17,25,27,28} sugerem a associação da cultura à análise histopatológica, para a classificação correta do tipo de SF. Este exame irá informar se existem fungos, se estes invadem a mucosa ou se existem elementos característicos da mucina alérgica.

Em nossa pesquisa, a análise histopatológica revelou a presença de hifas fúngicas em apenas um paciente, em cuja cultura cresceu *C. carrionii*. Eosinófilos foram identificados em todas as lâminas, em maior ou menor quantidade.

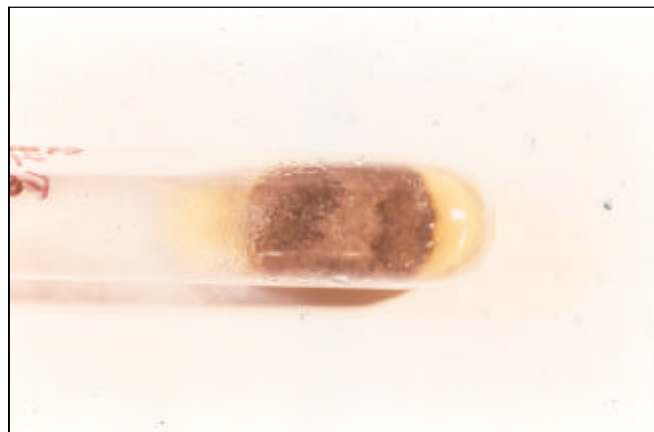


Figura 4. Cultura de *Cladophialophora carrionii* em sabouraud sólido

Na SFA e no micetoma muitas culturas são negativas, entretanto, cabe ao patologista a identificação das hifas^{14,23,29}. A provável explicação para este fato é que muitos elementos fúngicos podem não estar viáveis, ou seja, sem estruturas reprodutivas que dificultam seu crescimento²³. Com o aperfeiçoamento das técnicas de cultura, os relatos de positividade têm aumentado. Muitos fungos anteriormente considerados contaminantes são realmente patogênicos para o homem^{16,26}.

Mesmo assim, os resultados negativos são ainda muito numerosos. Alguns autores sugerem que os eosinófilos presentes em grande quantidade na mucina alérgica liberam proteínas básicas principais, consideradas tóxicas para os fungos. Estes tornam-se frágeis e podem se deteriorar *in vitro* e não sobreviverem nas culturas^{5,16,26}. Uma reação alérgica em um hospedeiro atópico independe da carga fúngica, que muitas vezes por ser mínima, e pode não ser demonstrada pelas técnicas atuais¹⁶.

Um dilema ainda maior ocorre quando hifas são encontradas no histopatológico, com culturas negativas¹⁶. Nestes casos alguns autores têm utilizado outros recursos de identificação como: hibridização *in situ* para RNA de fungos e reação de cadeia polimerase^{9,16}.

A participação da alergia na PN e na SFA é também assunto muito controverso. Este foi o motivo, pelo qual, resolvemos avaliar a reatividade destes pacientes aos aeroalérgenos. Uma investigação detalhada do sistema imune inclui uma série de exames. Para se investigar o estado atópico, além da história pessoal e familiar, devem ser realizados: contagem de eosinófilos no sangue periférico e secreção nasal, testes cutâneos (TP) utilizando diversos antígenos inalatórios, dosagem sérica de IgE total e específica.

Destes, os que mais têm sido utilizados, nos pacientes com PN e SFA são: eosinofilia do sangue periférico, testes cutâneos, dosagens séricas de IgE total e específica para antígenos ambientais^{9,14,18,19,21,30}.

Os exames que mais nos chamaram atenção para a coexistência de um estado atópico nestes pacientes foram a eosinofilia (presente em 50% dos casos) e TP para aeroalérgenos (positivo em 68,42% dos pacientes).

A alergia como fator determinante da PN é assunto discutível. A PN pode ser encontrada em pacientes com rinite, asma e testes cutâneos negativos. Já se sabe que a PN não é uma manifestação de alergia, assim como são a urticária e rinite². Nos alérgicos, as concentrações de IgA, IgE total e específica são bem mais elevadas no tecido do pólipso do que no soro².

Alguns autores referem alta positividade (56%) dos testes cutâneos em pacientes com PN. Isto realmente pode ocorrer se a amostragem for obtida em clínicas de alergia, onde a positividade dos testes cutâneos atinge 77%².

Ponikau et al.^{28,29}, 2000, contrariando vários autores, afirmaram que ainda não existem evidências na literatura

suficientes que mostrem a participação das reações de hipersensibilidade mediadas por IgE na fisiopatogenia da SFA. Após análise de seus pacientes com rinossinite crônica, a SFA pode existir na presença ou ausência de atopia. Afirma ainda que as lesões da mucosa existentes nestes pacientes são decorrentes às reações mediadas por proteínas dos eosinófilos e não pela IgE.

Dois pacientes, que tiveram cultura positiva, foram considerados atópicos e portadores de SFA. Estes pacientes apresentaram dois ou mais exames alterados, sendo que o paciente cuja cultura cresceu *C. carrionii*, apresentou níveis elevados de IgE total e específica para Af, aumento dos eosinófilos do sangue periférico e TP positivo para aeroalérgenos. A segunda paciente, em cuja cultura cresceu *Aspergillus sp*, apresentou níveis elevados de IgE total e TP positivo para os aeroalérgenos, incluindo antígeno de Af.

Crescimento fúngico pode acontecer em diversas situações que levam à estase de secreção nos seios paranasais e PN é uma delas^{28,29}. O fungo pode tornar-se antigênico em um indivíduo susceptível, exacerbando o processo inflamatório da mucosa nasossinusal^{5,25}.

O que desencadeia a proliferação e o crescimento fúngico no seio após o indivíduo ter sido exposto a esporos e então desenvolver um ou outro tipo de SF, permanece obscuro²³.

CONCLUSÕES

Os fungos do gênero *Aspergillus* continuam sendo os mais isolados das culturas dos seios paranasais, mas ainda pouco podemos afirmar a respeito da verdadeira participação destes germes na fisiopatologia de doenças como a polipose nasossinusal.

Os resultados em relação aos dados clínicos foram similares àqueles citados pela literatura, incluindo a frequência da asma em pacientes com PN. A exceção foi a presença de quatro pacientes (20%) com idade igual ou inferior a 16 anos.

Os níveis séricos de IgE total e contagem de eosinófilos do sangue periférico mostraram-se elevados em boa parte dos 20 pacientes em estudo, assim como TP positivo para aeroalérgenos, sugerindo a coexistência de um estado atópico nestes indivíduos.

Uma equipe multidisciplinar envolvendo otorrinolaringologistas, imunologistas, micologistas e patologistas foi essencial para chegarmos a essas conclusões.

AGRADECIMENTOS

A Roberto José de Lima – Professor Assistente do Departamento de Patologia da FM da UFRJ e a Maria Inez de Moura Sarquis – pesquisadora e curadora do Laboratório de Coleção de Cultura de fungos IOC/ FioCruz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Triglia JM, Nicollas R. Nasal and sinus polyposis in children. *Laryngoscope* 1997;107:963-6.
2. Miyake MAM. Polipose nasossinusal: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1998;64:11-21.
3. Allphin AL, Strauss M, Abdul-karim FW. Allergic fungal sinusitis: Problems in diagnosis and treatment. *Laryngoscope* 1991;101:815-20.
4. Araújo E, Stolz DP, Anselmi F. Sinusite fúngica. *A Folha Médica* 1998;117: 105-11.
5. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111: 580-8.
6. Chhabra A, Handa KK, Chakrabarti A, Mann SBS, Panda N. Allergic fungal sinusitis: clinicopathological characteristics. *Mycoses* 1996;39: 437-41.
7. Cody DT, Neel HB, Ferreiro JA, Roberts GD. Allergic fungal sinusitis: The Mayo Clinic Experience. *Laryngoscope* 1994;104:1074-9.
8. Goldstein MF, Dunsky EH, Dvorin DJ. Allergic fungal sinusitis: a review with four illustrated cases. *Am J Rhinol* 1994;8: 13-18.
9. Araújo E, Palombini BC, Stolz DP, Richter VT. Sinusite fúngica alérgica. *A Folha Médica* 1999;118: 5-11.
10. Katzenstein AA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allerg Clin Immunol* 1983;72: 89-93.
11. DeShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allerg Clin Immunol* 1995;96: 24-35.
12. DeShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *New England J Med* 1997;337:254-9.
13. Kupferberg SB, Bent JP. Allergic fungal sinusitis in the pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* v;122:1381-4.
14. Marple BF, Mabry RL. Comprehensive management of allergic fungal sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12:263-8.
15. Muntz HR. Allergic fungal sinusitis in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:185-92.
16. Perez-Jaffe LA, Lanza DC, Loevner LA, Kennedy DW, Montone KT. In situ hybridization for *Aspergillus* and *Penicillium* in allergic fungal sinusitis: a rapid means of speciating fungal pathogens in tissues. *Laryngoscope* 1997;107: 233-40.
17. Kramer MF, Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *Allergy* 1999;54: 669-80.
18. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed Tomography and Magnetic Resonance Diagnosis of Allergic Fungal Sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:170-6.
19. Mabry RL, Manning S. Radioallergosorbent microscreen and total immunoglobulin E in allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113: 721-3.
20. Corey JP, Delsupehe KG, Ferguson BJ. Allergic fungal sinusitis: Allergic, infectious, or both? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113: 110-9.
21. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allerg Clin Immunol* 1998;102: 387-94.
22. Sarquis MIM, Oliveira PC. Diversity of microfungi in the sandy soil of Ipanema Beach Rio de Janeiro, Brazil. *J Basic Microbiol* 1996;36:51-8.
23. DeShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Swain R, Lyons M, Bryars WC, Alsip S. Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J Allerg Clin Immunol* 1997;99:475-85.
24. Abe AT, França AT, Valle SOR. In: França AT. *Aspergilose Broncopulmonar Alérgica*. 1ª edição, Rio de Janeiro: Studio alfa; 1996. p. 21-35.
25. Kinsella JB, Bradfield JJ, Gourley WK, Calhoun KH. Allergic fungal sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sciences* 1996;21: 389-92.
26. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84.
27. Pereira EA, Stolz DP, Palombini BC, Severo LC. Atualização em sinusite fúngica: relato de 15 casos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1997;63:48-54.
28. Ponikau JU, Kern EB, Sherris DA. Allergic fungal sinusitis (letters). *Mayo Clin Proc* 2000;75:122-3.
29. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB. Role of fungi in allergic fungal sinusitis and chronic rhinosinusitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:540-1.
30. Manning SC, Mabry RL, Schaefer SD, Close LG. Evidence of IgE-mediated hypersensitivity in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1993;103: 717-21.