

ARTIGO DE REVISÃO

RINOSSINUSITE FÚNGICA ALÉRGICA - PERSPECTIVAS ACTUAIS

ALLERGIC FUNGAL RHINOSINUSITIS - CURRENT PERSPECTIVE

Patrícia Melo*; Ana Margarida Romeira**; Mário Morais de Almeida***; José Rosado Pinto****

RESUMO:

A rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) é uma forma de sinusite fúngica reconhecida desde há cerca de vinte anos. À medida que se tem acumulado evidência clínica sobre esta doença, surgiu a controvérsia quanto à sua etiologia, patogénese, história natural e terapêutica adequada.

O mecanismo fisiopatológico responsável pela RSFA permanece desconhecido, embora se pense tratar-se de um processo imunológico, não infeccioso, desencadeado por fungos.

A RSFA e o papel desempenhado pelos fungos na patogénese da rinossinusite crónica são assuntos que suscitam grande interesse e controvérsia em Rinologia. Muito está ainda por descobrir sobre a rinossinusite crónica, sendo numerosos os seus factores predisponentes.

Recentemente existe grande interesse nas investigações que apontam os fungos como importante factor etiológico.

Os autores fazem uma revisão de dados e teorias recentes sobre a fisiopatologia da RSFA, bem como o papel da terapêutica médica e cirúrgica nesta doença.

PALAVRAS-CHAVE: Fungos; alergia; rinossinusite; diagnóstico; terapêutica.

SUMMARY:

Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is a well recognized form of fungal sinusitis first described twenty years ago. As clinical evidence of AFRS accumulated, controversy regarding its etiology, pathogenesis, natural history and appropriate treatment emerged.

The pathophysiologic mechanism responsible for AFRS remains unclear, although it is thought to be an immunologic rather than an infectious process triggered by fungi.

Allergic fungal rhinosinusitis and the role of fungi in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis are topics of interest and controversy in Rhinology. Much is still unknown about chronic rhinosinusitis, which has numerous predisposing factors.

Recently there is significant interest in the research that indicates fungi may be a major etiologic factor.

The authors review current data and theories regarding the pathophysiology of AFRS, as well as the role of medical and surgical treatment in this disorder.

KEY-WORDS: Fungi; allergy; rhinosinusitis; diagnosis; treatment.

Patrícia Melo

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de Lisboa
Região Central, Hospital de S. José
Rua José António Serrano 1198 Lisboa
Telf.: 218841883
e-mail: patriciamelosousa@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A rinossinusite crónica (RSC) é uma doença inflamatória com numerosos factores predisponentes, nomeadamente genéticos, ambientais, anatómicos, bacterianos e virais.

Para além destes, existem estudos que apontam os fungos como importante factor etiológi-

co, embora exista grande controvérsia quanto aos mecanismos que os implicam na patogénese da RSC.

As rinossinusites fúngicas (RSF) podem ser classificadas em cinco tipos, cada um com fisiopatologia e quadro clínico particulares, podendo ser distinguidos pelas suas características histopatológicas.

* Interno Complementar de ORL - Hospital de S. José.
** Assistente Hospitalar Eventual de Imunoalergologia - Hospital de D. Estefânia.
*** Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia - Hospital de D. Estefânia.
**** Director do Serviço de Imunoalergologia - Hospital de D. Estefânia.

Assim, a RSF engloba doenças invasivas e não invasivas que se podem classificar nos seguintes tipos⁴⁴:

- **Rinossinusite fúngica invasiva:**

1. Necrotizante aguda
2. Crónica
3. Granulomatosa

- **Rinossinusite fúngica não invasiva:**

1. Bola fúngica (micetoma sinusal)
2. Rinossinusite fúngica alérgica

A **RSF necrotizante aguda** tem uma duração inferior a quatro semanas e geralmente afecta doentes imunodeprimidos (diabetes *mellitus*, neoplasias, terapêutica imunossupressora ou outras imunodeficiências primárias ou secundárias).

Os fungos mais frequentemente envolvidos são *Aspergillus*, *Rhizopus* e *Mucor spp.*

O exame histopatológico mostra a invasão da mucosa pelas hifas, que são angioinvasivas destruindo tecidos moles e osso.

Este tipo de doença tem uma elevada mortalidade, sendo necessária terapêutica cirúrgica urgente, com desbridamento extenso dos tecidos envolvidos, associada a terapêutica médica com antifúngicos sistémicos como a anfotericina B, bem como correcção do défice imunológico subjacente.

O prognóstico é reservado⁴⁴.

A **RSF invasiva crónica** é uma doença menos fulminante que a anterior, com duração superior a quatro semanas, recorrente e que ocorre mais frequentemente em doentes diabéticos.

Os doentes têm geralmente uma imunossupressão ligeira.

O exame histopatológico mostra invasão da mucosa e um infiltrado inflamatório crónico.

Pode ocorrer extensão da infecção para a órbita, causando proptose e o síndrome do apex orbitário.

O tratamento implica desbridamento cirúrgico e terapêutica antifúngica sistémica.

A infecção é difícil de debelar e tem mau prognóstico⁴⁴.

A **RSF invasiva granulomatosa** tem um comportamento indolente.

Distingue-se da RSF invasiva crónica pelo facto de ocorrer em doentes imunocompetentes.

Clinicamente têm um comportamento semelhante, pelo que é necessário o exame histopatológico para as distinguir.

A resposta imunológica limita a invasão profunda da mucosa e o exame histopatológico permite demonstrar granulomas rodeando os elementos fúngicos, existindo uma microinvasão superficial da mucosa.

A terapêutica cirúrgica com ressecção da mucosa parece ser suficiente, embora alguns autores advoguem a administração pós-operatória de antifúngicos sistémicos, de modo a garantir que sejam eliminados eventuais focos de infecção residual⁴⁵.

O prognóstico é melhor relativamente à RSF invasiva crónica devido à integridade da imunidade celular.

A **bola fúngica ou micetoma** consiste na acumulação extramucosa de muitas hifas fúngicas degeneradas e comprimidas numa massa dentro de uma cavidade sinusal.

Geralmente é unilateral, sendo os seios maxilar e esfenoidal os mais afectados.

Os doentes são imunocompetentes e sem evidência de atopia.

Os fungos mais frequentemente implicados são *Aspergillus*, *Alternaria* e *Penicillium spp.*

A terapêutica é cirúrgica consistindo na remoção da bola fúngica, ressecção da mucosa afectada e boa ventilação da cavidade sinusal.

Não é necessária medicação antifúngica, sendo a recidiva rara após cirurgia adequada⁴⁴.

A **RSF alérgica (RSFA)** é o tipo de rinossinusite fúngica mais frequentemente encontrado, porém, o menos compreendido existindo grande controvérsia relativamente à etiologia e patogénese desta entidade clínica.

De facto, investigações recentes contestam a definição e fisiopatologia classicamente descritas.

A RSFA é uma doença recentemente descrita: em cerca de duas décadas evoluiu de curiosidade para entidade clínica cada vez mais considerada na patogénese da RSC.

Safirstein⁴³ foi o primeiro a descrever em 1976 a associação de polipose nasal, crostas nasais e culturas sinusais positivas para *Aspergillus* e a notar a semelhança clínica e histológica com a aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA).

Em 1981, Millar et al.³⁵ descreveram cinco casos de doentes com sinusite crónica com semelhanças histológicas com ABPA.

Em 1983, Katzenstein et al.¹⁶ descreveram outros sete casos e designaram esta entidade por "sinusite alérgica por *Aspergillus*", baseando o diagnóstico na tríade:

- (1) aglomerados de eosinófilos;
- (2) cristais de Charcot-Leyden e
- (3) hifas fúngicas não invasivas no muco nasal, com morfologia compatível com *Aspergillus*.

Em 1989, Robson et al.⁴² introduzem a designação "sinusite fúngica alérgica", pois identificam outras espécies de fungos causadores da mesma doença para além do *Aspergillus*.

Em 1999, Ponikau et al.³⁸ sugerem a substituição da designação "sinusite fúngica alérgica" por "rinosinusite fúngica eosinofílica", pois acreditam não existirem provas suficientes para afirmar que a etiologia desta doença é devida a uma reacção de hipersensibilidade tipo I mediada por IgE.

De seguida, abordam-se os aspectos mais actuais acerca desta patologia.

EPIDEMIOLOGIA

A RSFA é uma doença distinta das outras formas de rinosinusite fúngica.

Ocorre em indivíduos imunocompetentes, sendo mais frequente nos adolescentes e jovens adultos (média de idades: 21,9)³⁸.

Está geralmente associada com polipose nasal e presença de mucina alérgica.

Inicialmente, estimava-se que 5 a 10% dos doentes com RSC tinham RSFA⁸, embora um estudo recente de Ponikau et al.³⁸ aponte uma prevalência de 93%, baseada na utilização de técnicas mais sensíveis de colheita de amostras e cultura de fungos.

A atopia é frequente nesta doença.

A incidência de atopia para aeroalergénios varia entre 77 e 100%^{4,10,45}.

Cerca de dois terços dos doentes têm antecedentes de rinite alérgica e 90% evidenciam níveis elevados de IgE específica para um ou mais antigénios fúngicos.

Cerca de 50% dos doentes têm asma.

Não foi estabelecida relação com hipersensibilidade aos AINE²⁰.

A incidência de RSFA parece relacionar-se com factores geográficos.

Uma revisão da literatura internacional revelou que a prevalência é maior nas regiões onde o clima é temperado e húmido³².

MICROBIOLOGIA

Embora os estudos iniciais considerassem o *Aspergillus fumigatus* como principal agente etiológico da RSFA, actualmente está demonstrado que a maioria dos casos é causada por fungos da família *Dematiaceae* (fungos pigmentados devido à presença de melanina na parede celular).

Desta família fazem parte fungos dos géneros *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Curvularia*, *Alternaria* e *Drechslera*⁹.

Esta família de fungos é reconhecida pelo papel que desempenha na alergia por via inalatória.

CLÍNICA

Os doentes com RSFA são geralmente jovens, atópicos, imunocompetentes, apresentando po-

lipose nasal extensa, sinusite crónica (inicialmente unilateral, mas tornando-se bilateral) e doença recorrente apesar da terapêutica, por vezes com antecedentes de múltiplas cirurgias nasossinusais.

Ocasionalmente, a apresentação da RSFA é dramática, podendo causar perda visual aguda, grandes dismorfias faciais ou obstrução nasal completa³².

Mais frequentemente, a clínica desta doença é subtil: os doentes têm tipicamente uma obstrução nasal gradual e produção de crostas nasais.

A presença de dor não é frequente e sugere a presença concomitante de infecção bacteriana.

Os doentes com RSFA são frequentemente atópicos mas geralmente respondem mal à terapêutica com antihistaminicos, corticosteróides tópicos nasais ou imunoterapia específica.

O uso de corticosteróides sistémicos pode produzir algum alívio dos sintomas que rapidamente recidivam após a sua suspensão.

Os achados do exame objectivo são variados, desde a obstrução nasal resultante do edema e polipose nasais, até às dismorfias faciais e alterações oculares.

À medida que a mucina alérgica aumenta no interior dos seios perinasais afectados, ocorre remodelação óssea e descalcificação com expansão e empurramento das estruturas anatómicas adjacentes.

Apesar de a RSFA ser geralmente indolente, não agressiva e sem invasão tecidual, a pressão intrassinusal existente pode eventualmente causar expansão e erosão da parede sinusal, com conseqüente envolvimento de estruturas vizinhas como a órbita e o crânio³⁰.

EXAMES COMPLEMENTARES

Imagiologia:

A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RMN) permitem avaliar algumas características imagiológicas que sugerem o diagnóstico de RSFA, embora não sejam patognomónicas.

A TC sem contraste pode mostrar áreas focais hiperdensas no interior dos seios opacificados, aspecto que pode ser intensificado em janela de partes moles (Figura 1).

Estas áreas hiperdensas correspondem à mucina alérgica espessa e devem-se à acumulação de metais pesados (ferro, manganésio) e precipitação de sais de cálcio no seu interior, como conseqüência do metabolismo fúngico³⁰.

A TC pode ainda mostrar outras alterações nomeadamente, osteíte reactiva, obliteração do complexo ostio-meatal, erosão e remodelação das paredes ósseas com expansão da cavidade sinusal afectada.



FIGURA 1 - TC DOS SEIOS PERINASAIS:

- A) CORTE CORONAL EM JANELA DE PARTES MOLES: OPACIFICAÇÃO HETEROGÊNEA DOS SEIOS MAXILARES E ETMOIDE COM ÁREAS FOCAIS HIPERDENSAS, SUGESTIVO DE SINUSITE FÚNGICA;
- B) O MESMO ASPECTO EM CORTE AXIAL, JANELA DE PARTES MOLES;
- C) RECIDIVA PÓS-OPERATORIA, NO MESMO DOENTE (CORTE CORONAL EM JANELA DE OSSO).

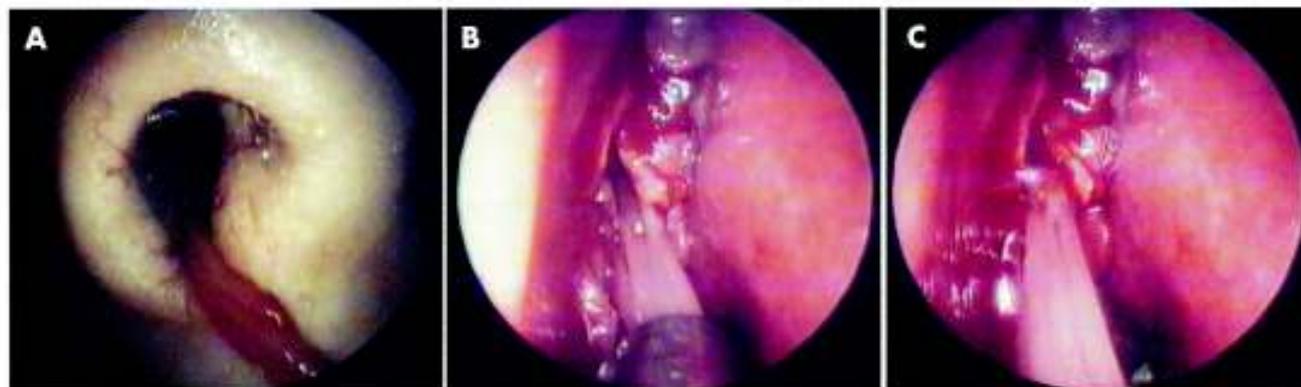


FIGURA 2 - ASPECTO MACROSCÓPICO DA MUCINA ALÉRGICA:
A) MUCO NASAL COM CONSISTÊNCIA VISCOSA;
B E C) ASPECTO INTRA-OPERATÓRIO: MUCINA ESPESSE, DE CONSISTÊNCIA ELÁSTICA.

Na maioria dos casos são afectados os seios maxilares e etmoidais, seguidos pelo seio esfenoidal.

O envolvimento do seio frontal é raro³⁰.

As áreas hiperdensas evidenciadas pela TC surgem hipointensas na RMN em T1 e como "vazio de sinal" em T2.

Avaliação imunológica:

A sensibilização a fungos pode ser demonstrada nos doentes com RSFA pela positividade dos testes cutâneos por *prick* com antígenos fúngicos bem como pela elevação sérica da IgE total e IgE específica para fungos. Os níveis de IgE total têm sido propostos como indicador útil da actividade clínica da doença³².

No entanto, estes resultados laboratoriais são variáveis e fonte de controvérsia.

Alguns autores têm descrito vários casos de RSFA sem elevação dos níveis de IgE e com testes cutâneos negativos, questionando o mecanismo IgE-mediado nesta doença⁵⁰.

Histopatologia:

A característica histopatológica desta doença é a presença de "mucina alérgica", factor essencial para o diagnóstico.

Macroscopicamente, este material tem consistência espessa e viscosa, de coloração amarelo-acastanhada ou esverdeada que alguns

autores compararam a "manteiga de amendoim" (Figura 2).

É importante salientar que é a mucina (e não a mucosa nasal) que fornece a informação histológica necessária para o diagnóstico de RSFA, pelo que deve ser colhida no acto operativo e submetida a exame histopatológico e cultural.

Não obstante, deve ser feito o exame histológico da mucosa e pólipos nasais de modo a estabelecer que não existe invasão fúngica.

O exame histológico da mucina revela vários achados característicos, nomeadamente, presença de hifas fúngicas não invasivas no meio de aglomerados de eosinófilos e cristais de Charcot-Leyden.

Estes cristais são estruturas hexagonais bipiramidais que correspondem à lisofosfolipase da membrana celular dos eosinófilos³⁴ (Figura 3).

Contudo, o exame completo de todos os componentes da mucina está dependente da utilização de colorações histológicas apropriadas.

A hematoxilina-eosina acentua a mucina e os seus componentes celulares, mas não permite identificar os fungos.

A identificação das hifas fúngicas requer colorações especiais, como a coloração de Gomori (metenamina-prata) ou a coloração de Fontana-Masson (Figura 4).

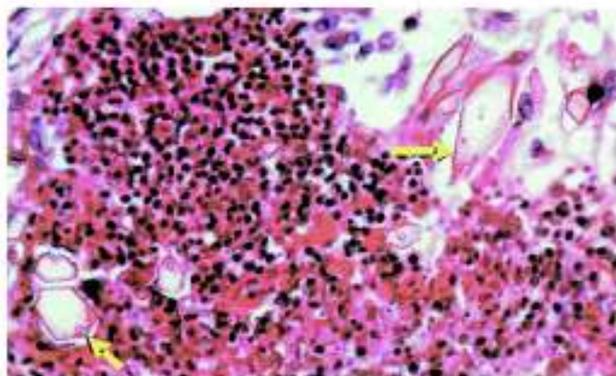


FIGURA 3 - HISTOPATOLOGIA DA "MUCINA ALÉRGICA" (HEMATOXILINA-EOSINA): AGLOMERADOS DE EOSINÓFILOS E CRISTAIS DE CHARCOT-LEYDEN (SETAS).

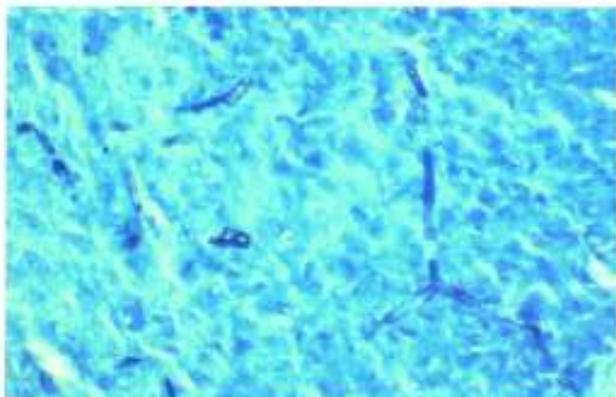


FIGURA 4 - HISTOPATOLOGIA DA "MUCINA ALÉRGICA" (COLORAÇÃO DE GOMORI): HIFAS FÚNGICAS DISPERSAS, CORADAS DE NEGRO.

Exame cultural:

A realização de culturas para fungos a partir da mucina alérgica é importante para o diagnóstico, mas deve ser interpretada com precaução.

Deve salientar-se que a existência de culturas positivas para fungos não afirma nem exclui o diagnóstico de RSFA.

A variabilidade na sensibilidade das técnicas de cultura de fungos (64-100%)²⁸ pode influenciar a capacidade de detecção dos mesmos, podendo existir RSFA com culturas negativas.

Por outro lado, uma cultura positiva pode representar apenas a presença de fungos saprófitas.

É por esta razão que o aspecto histológico da mucina alérgica permanece como indicador mais fiável de RSFA³².

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Actualmente não existe consenso relativamente aos critérios de diagnóstico para RSFA, embora vários autores tenham publicado algumas propostas.

Os critérios geralmente mais aceites são os de Bent e Kuhn⁴, que incluem:

- (1) hipersensibilidade tipo I (confirmada por testes cutâneos por *prick* ou serologia);
- (2) polipose nasal;
- (3) sinais característicos na TC;
- (4) mucina eosinofílica sem invasão fúngica tecidual;
- (5) histopatologia ou exame cultural positivo para fungos.

Por outro lado, Ponikau et al.³⁸ questionaram o papel das reacções de hipersensibilidade tipo I na génese da RSFA.

Sendo assim, consideraram indispensáveis apenas três critérios:

- (1) rinosinusite crónica;
- (2) presença de mucina eosinofílica;
- (3) presença de elementos fúngicos na mucina, confirmados por exame histopatológico, cultural ou ambos.

PATOGÉNESE

Apesar da RSFA ser reconhecida como entidade clínica distinta desde há cerca de vinte anos, existem muitas controvérsias relativamente à sua fisiopatogenia, tendo sido propostas várias teorias.

- Vários autores defendem que a RSFA tem por base uma hipersensibilidade tipo I IgE-mediada contra antígenos fúngicos^{2,4,11,29}.

Este processo conduziria à infiltração da mucosa nasal por eosinófilos com subsequente

desgranulação, iniciando um ciclo que perpetua a formação de mucina alérgica.

Manning et al.³¹ propuseram uma teoria na qual afirmam que vários factores inter-relacionados podem levar ao desenvolvimento e perpetuação da doença (Figura 5).



FIGURA 5 - PATOGÉNESE DA RSFA. EXISTEM MÚLTIPLOS FACTORES PREDISPOANTES QUE CONTRIBUEM PARA O CICLO INFLAMATÓRIO RESPONSÁVEL PELA PERPETUAÇÃO DA DOENÇA (ADAPTADO DE MARPLE ET AL., LARYNGOSCOPE 2001; 111:1006-19).

Primeiro, um indivíduo atópico é exposto a fungos inalados, funcionando como estímulo antigénico inicial.

A presença destes antigénios em indivíduos susceptíveis desencadeia uma resposta inflamatória mediada por reacções tipo I (IgE) e tipo III (imunocomplexos) que conduz a uma intensa resposta inflamatória eosinofílica.

A inflamação resultante provoca obstrução dos ostia sinusais que pode ser acentuada por factores anatómicos (desvio do septo, hipertrofia dos cornetos), resultando estase de secreções dentro dos seios.

Isto, por sua vez, cria um ambiente favorável ao crescimento fúngico, aumentando ainda mais a sua expressão antigénica e reacção inflamatória imunologicamente mediada.

Um provável produto dessa reacção é a mucina alérgica que, ao obliterar os seios perinasais, contribui para perpetuar o processo patológico.

Relativamente a esta teoria, muitas questões permanecem por responder:

— Se a RSFA representa uma doença alérgica IgE-mediada, porque razão ocorre predominantemente de um modo unilateral?

Porque permanecem elevadas as IgE específicas para fungos após imunoterapia específica?

Porque razão não se verifica aumento das IgG específicas em resposta à imunoterapia específica com antígenos fúngicos?

Estas e outras questões sugerem que a inflamação IgE-mediada pode ser apenas um dos factores contributivos para a cascata inflamatória global responsável pelo desenvolvimento da RSFA.

• Num estudo recente, Ponikau et al.³⁸ propuseram uma teoria alternativa contrariando a importância da inflamação IgE-mediada na patogénese da RSFA.

Utilizando técnicas rigorosas de colheita de amostras e preparação histológica e cultural, estudaram a incidência de RSFA em doentes com diagnóstico de RSC.

Neste estudo obtiveram culturas positivas para fungos a partir das secreções nasais de 96% dos 210 casos de RSC estudados.

Verificaram que 96% dos 101 doentes operados tinham mucina alérgica e em 93% dos casos foram isolados fungos em cultura.

Globalmente, 93% dos doentes operados preencheram os critérios de RSFA.

Num grupo controlo de 14 doentes foram isolados fungos em 100% dos casos o que demonstra a sua natureza ubiqüitária e reflecte a sensibilidade dos métodos utilizados.

Neste estudo verificaram também que a sensibilização a fungos não era frequente.

Apenas 33% dos doentes com diagnóstico de RSFA tinham aumento da IgE total; só 42% tinham testes cutâneos positivos para fungos e apenas 30% tinham IgE específicas para fungos.

Portanto, mais de metade dos doentes (58%) não revelou alergia a fungos, embora as suas características clínicas e histopatológicas preenchessem os critérios de RSFA.

Este estudo demonstrou ainda que os eosinófilos estão tipicamente presentes em elevado número nos doentes com RSC mas praticamente ausentes em controlos saudáveis.

Assim, estes autores concluíram o seguinte:

1. A histologia da RSC é caracterizada pela presença de eosinofilia e fungos no muco nasal; contudo, a presença isolada de fungos não explica a inflamação crónica nos doentes com RSC, uma vez que também estão presentes em indivíduos saudáveis.
2. A presença de intensa infiltração eosinofílica na mucosa nasal e muco surge como denominador comum de todas as formas de RSC.
3. A presença de eosinófilos na "mucina alérgica" ocorre independentemente de uma reacção de hipersensibilidade tipo I e, como tal, deve designar-se "mucina eosinofílica".

De facto, este aspecto foi demonstrado por outros autores; van de Rijn et al.³¹ demonstraram num modelo animal que a resposta inflamatória eosinofílica pode ser desencadeada no nariz de ratos IgE-deficientes sensibilizados a *Aspergillus*, sugerindo que a produção de IgE não é essencial para desencadear a resposta.

Estes autores propõem que o mecanismo da RSFA não é alérgico, mas antes um mecanismo imunológico no qual os fungos presentes na mucosa nasal dos doentes com RSC podem activar o sistema imunitário de indivíduos sensibilizados e induzir a produção de citocinas que desencadeiam a inflamação e quimiotaxia de eosinófilos.

A elaboração de factores citotóxicos pelos eosinófilos (dos quais a "major basic protein" - MBP - é um dos mais importantes) conduziria

a lesão da mucosa, invasão bacteriana e rinosinusite.

Existem estudos de imunofluorescência¹⁸ que demonstram a presença de abundante MBP extracelular no meio da mucina alérgica com raros eosinófilos intactos sugerindo que estes libertam os seus grânulos citotóxicos no processo de formação da mucina.

Um estudo recente dos mesmos autores⁵² demonstrou que os linfócitos T de doentes com RSC, alérgicos e não alérgicos, quando estimulados por certos antigénios fúngicos, produzem, *in vitro*, IL-5 e IL-13 (resposta Th2 parcial) que são importantes citocinas implicadas na diferenciação e activação de eosinófilos.

Pelo contrário, em controlos normais a produção de citocinas foi mínima.

Estes resultados levaram-nos a concluir que a inflamação IgE-mediada não é crucial para o desenvolvimento da RSFA e que a quimiotaxia e activação de eosinófilos pode resultar de uma cascata inflamatória mediada por células T³².

Assim, Ponikau et al. propõem a alteração da designação "rinosinusite fúngica alérgica" para "rinosinusite fúngica eosinofílica" e colocam a hipótese da RSC resultar de uma resposta imunológica celular contra os fungos presentes na superfície da mucosa nasal e mucina alérgica de doentes susceptíveis.

Embora interessantes, os resultados destes estudos levantam muitas questões:

- Se os fungos são ubiqüitários, estando presentes na mucosa nasal de 100% dos indivíduos saudáveis, então o que separa a população normal dos doentes que desenvolvem RSFA?
Será que a RSC representa uma forma precoce de RSFA?
Ou serão os métodos de detecção de fungos tão sensíveis que levem à confusão entre colonização normal e RSFA³²?

- Para complicar o debate, têm sido descritos doentes com RSC com mucina alérgica histologicamente idêntica à encontrada na RSFA,

mas sem elementos fúngicos no exame histopatológico ou cultural⁴⁴.

Em 2000, e na sequência do que outros autores designaram por "RSFA-like"⁷, Ferguson et al.¹² descreveram este grupo de doentes como uma entidade clínica distinta e propuseram a designação de "rinossinusite com mucina eosinofílica", pois consideram que o mecanismo fisiopatológico desencadeante não é uma hipersensibilidade a fungos, mas antes uma desregulação sistémica do controlo imunológico associada a eosinofilia das vias respiratórias.

Corresponderão estes casos a uma entidade clínica distinta?

Ou serão causados por fungos não detectados pelos exames laboratoriais?

As investigações recentes parecem demonstrar que o diagnóstico de RSC engloba várias patologias que podem ser doenças distintas com mecanismos subjacentes semelhantes.

No entanto, a definição destes sub-grupos de doentes com RSC está longe de estar completa.

Possivelmente, a RSC representa um espectro de várias doenças:

- "RSFA" (definida por Bent e Kuhn),
- "RSF eosinofílica" (definida por Ponikau) e
- "RS com mucina eosinofílica" (proposta por Ferguson)⁵⁰.

A melhoria do diagnóstico e terapêutica da RSC implica desvendar estes mecanismos de doença.

TERAPÊUTICA

A terapêutica dos doentes com RSFA é também motivo de grande controvérsia.

Não existe consenso quanto ao tratamento ideal, embora a maioria dos autores preconize a associação de terapêutica médica e cirúrgica.

A terapêutica deve ser dirigida a cada um dos múltiplos factores responsáveis pela doença.

O "ciclo da RSFA" descrito por Marple et al.²² (Figura 5) sugere que a atopia, exposição antigénica contínua e inflamação são factores importantes na perpetuação da doença.

Teoricamente, a abordagem individual de cada um destes factores confere maior probabilidade de controlo da doença a longo prazo³⁴.

Assim, a terapêutica implicará o desbridamento cirúrgico para remoção da mucina alérgica e mucosa polipoide bem como a prevenção da recorrência a longo prazo através de imunomodulação (corticosteróides ou imunoterapia).

O principal problema da RSFA é a elevada taxa de recorrência após a cirurgia.

A cirurgia sem terapêutica médica adjuvante conduz a taxas de recorrência de cerca de 100%⁴⁴ pelo que a associação de terapêutica médica no pós-operatório é mandatória.

Terapêutica cirúrgica:

De modo a minimizar a recidiva da doença, deve-se eliminar o estímulo antigénico através da remoção da mucina alérgica bem como melhorar o processo inflamatório subjacente através da utilização de corticosteróides no pré-operatório.

Um esquema proposto é o seguinte³⁴:

prednisona, 0,5-1,0 mg/Kg/dia durante cerca de uma semana antes da cirurgia, de modo a diminuir a inflamação nasal e o volume dos pólipos nasais.

A cirurgia é geralmente realizada por via endoscópica e tem três objectivos:

1. Remoção completa da mucina alérgica de modo a reduzir significativamente a carga antigénica.
2. Permitir a drenagem e ventilação permanentes dos seios afectados, mas preservando a mucosa subjacente a qual irá providenciar protecção das estruturas anatómicas adjacentes, mesmo na presença de grandes deiscências ósseas.
3. Facilitar o acesso e controlo pós-operatório das zonas previamente afectadas.

Os cuidados pós-operatórios começam imediatamente após a cirurgia, com irrigações nasais com soro fisiológico.

Os corticosteróides sistêmicos iniciados antes da cirurgia são continuados no pós-operatório, como parte da terapêutica médica adjuvante.

Terapêutica médica:

A terapêutica médica adjuvante inclui corticosteróides (sistêmicos e tópicos), imunoterapia e antifúngicos.

• Corticosteróides:

Devido à sua potente acção anti-inflamatória e aos efeitos de imunomodulação, são importantes no controlo da recorrência da doença.

Alguns autores notaram um significativo aumento no tempo entre revisões cirúrgicas nos doentes que receberam corticoterapia sistémica prolongada no pós-operatório^{47,53}.

O uso de corticosteróides sistêmicos pode ser iniciado antes da cirurgia e mantido por período variável no pós-operatório.

Tem-se demonstrado que a IgE total sérica reflecte o estado clínico da doença, diminuindo com a remissão e aumentando com a exacerbação²⁴; o seu doseamento seriado permite o ajuste da terapêutica.

Actualmente não está ainda estabelecida a posologia e duração da corticoterapia sistémica.

Contudo, Kuhn e Javer²⁰ propõem o seguinte protocolo pós-operatório:

prednisona (0,4 mg/Kg/dia) durante 4 dias; esta dose é diminuída 0,1 mg/kg/dia em ciclos de 4 dias até se atingir uma dose de 20 mg/dia ou 0,2 mg/Kg/dia.

Esta dose é mantida enquanto o doente é controlado mensalmente com endoscopia nasal e doseamento de IgE total.

A dose de corticóides é ajustada de modo a manter uma mucosa sem edema nem mucina alérgica; se este estado for mantido durante quatro meses consecutivos, a dose de prednisona é reduzida para 0,1 mg/Kg/dia e é iniciado um corticóide tópico nasal.

Se o estado da mucosa nasal se mantiver sem alterações inflamatórias durante mais dois meses, faz-se a descontinuação completa da prednisona, sendo o corticóide nasal continuado durante um ano.

Os doentes são seguidos durante cinco anos, de acordo com este protocolo.

Os efeitos adversos dos corticosteróides sistêmicos devem ser considerados na terapêutica a longo prazo: atraso de crescimento, diabetes mellitus, hipertensão, efeitos psicotrópicos, osteoporose e necrose asséptica da cabeça do fémur.

Os corticosteróides tópicos nasais podem ser utilizados para imunomodulação local, sem risco de complicações sistémicas.

• Imunoterapia específica:

Apesar da terapêutica cirúrgica seguida de corticoterapia adjuvante, existe uma elevada taxa de recorrência necessitando de cirurgia de revisão e corticoterapia de manutenção prolongada.

Alguns autores acreditam que a probabilidade do processo recidivar é bastante elevada se a resposta imune não for controlada^{25,29}.

Os dados mais recentes sugerem que a etiologia desta doença está relacionada com uma hipersensibilidade da mucosa a antigénios fúngicos, na qual participam reacções de hipersensibilidade tipo I e III.

Um dos efeitos da IE é aumentar a síntese de IgG específica que irá bloquear a reacção tipo I IgE-mediada responsável pela atopia.

Neste sentido, a imunoterapia específica (IE) tem sido proposta recentemente como terapêutica válida na RSFA, permitindo reduzir a resposta alérgica que conduz à recidiva e facilitando a diminuição da corticoterapia necessária ao controlo da doença⁴⁴.

Existem trabalhos publicados que demonstram a eficácia da IE na redução da taxa de recorrência da RSFA após terapêutica cirúrgica^{26,32,40}.

Mabry et al.²⁶ publicaram o maior estudo prospectivo controlado, até ao momento, sobre

os efeitos da IE a longo prazo (3 anos) em doentes com RSFA.

O extracto utilizado na IE incluiu uma mistura de antigénios fúngicos e outros aeroalergénios para os quais foi demonstrada sensibilização em cada doente (em testes cutâneos por prick e doseamento sérico de IgE específica).

A IE foi iniciada após terapêutica cirúrgica, tendo-se verificado uma diminuição da necessidade de corticoterapia sistémica e tópica a longo prazo e diminuição da taxa de recorrência.

Os mesmos autores publicaram os resultados de um estudo sobre a interrupção da IE após um período de três a cinco anos, não tendo ocorrido nenhuma recorrência até pelo menos 17 meses após a interrupção²⁷.

Embora os trabalhos iniciais sugiram um efeito benéfico, ainda não é possível avaliar correctamente os efeitos a longo prazo da IE com antigénios fúngicos, sendo necessários mais estudos para demonstrar o valor desta terapêutica na RSFA.

• Antifúngicos:

A terapêutica com antifúngicos sistémicos deve ser evitada pois o risco que advém da utilização destes fármacos pode ultrapassar os benefícios, dado tratar-se de uma doença fúngica não invasiva.

A utilização de antifúngicos tópicos nasais pode ter algum benefício no controlo da recorrência pós-operatória.

Não existem estudos publicados relativos à utilização de antifúngicos tópicos na RSFA, mas estudos recentes realizados em doentes com RSC (mas sem diagnóstico de RSFA)^{39,41} sugerem benefício clínico com a utilização de anfotericina B para lavagem nasossinusal, reforçando a importância dos fungos na patogénese de RSC.

PROGNÓSTICO

O prognóstico da RSFA é variável. Kupferberger et al.²¹ afirmam que o prognóstico a

curto prazo é bom mas, com os meios terapêuticos actuais, a RSFA deve ser considerada uma doença crónica.

A IE tem sido preconizada com o objectivo de melhorar a evolução mas faltam dados conclusivos.

É importante salientar que a recidiva da RSFA permanece elevada apesar da corticoterapia (32 - 100%)¹.

Morpeth et al.³⁷ acreditam que, até ao momento, não existe cura e, se os doentes forem acompanhados por vários anos, todos terão recorrência da doença.

CONCLUSÕES

À medida que a RSFA se individualiza como entidade clínica, os seus mecanismos fisiopatológicos permanecem alvo de grande controvérsia.

Ao longo dos últimos anos, vários autores têm publicado as suas experiências, propondo diferentes hipóteses mas obtendo mais dúvidas do que respostas.

Apesar da controvérsia, existe consenso quanto ao facto de a RSFA representar uma doença imunológica e não infecciosa.

Actualmente considera-se provável que o início da cascata inflamatória que conduz à RSFA seja um evento multifactorial, para o qual contribuem a hipersensibilidade IgE-mediada (atopia), expressão de receptores HLA específicos nas células T, exposição a fungos específicos e desregulação dos mecanismos de defesa local da mucosa nasossinusal³².

A inflamação local pode estar relacionada com a quimiotaxia e desgranulação de eosinófilos com libertação de substâncias citotóxicas.

Embora a atopia seja uma característica comum nos doentes com RSFA, ela nem sempre está presente.

Assim, a produção de IgE parece não ser obrigatória para a patogénese da doença.

Em condições laboratoriais optimizadas podem ser detectados fungos na maior parte, senão em todos, os doentes com RSC.

Porém, o significado da presença de fungos nestes doentes permanece controverso, bem como o seu papel na patogénese da RSC, visto estarem igualmente presentes em indivíduos normais.

Por outro lado, a presença de eosinofilia na mucosa e muco nasais constitui um denominador comum em todas as formas de RSC.

Neste sentido, estudos recentes parecem indicar que a maioria dos doentes com RSC reúne critérios de rinosinusite fúngica eosinofílica, embora este facto permaneça controverso.

Por tudo isto, são necessários mais estudos para definir melhor a doença e as suas causas de modo a desenvolver o melhor tratamento.

COMENTÁRIO FINAL:

Provavelmente a RSFA é uma doença mais frequente do que se supunha anteriormente e

possivelmente sub-diagnosticada, o que nos faz questionar quantos dos casos de RSC resistente à terapêutica corresponderão, de facto, a RSFA.

De um modo geral, devemos suspeitar de RSFA perante:

1. Indivíduos jovens, imunocompetentes e atópicos, com rinosinusite crónica e polipose nasossinusal resistentes à terapêutica.
2. Doença recorrente e antecedentes de várias cirurgias nasossinuais.
3. Aspecto macroscópico característico do muco nasal.
4. Tomografia computadorizada com imagens sugestivas.

AGRADECIMENTOS:

Ao Sr. Dr. Ezequiel Barros, pela sua disponibilidade, sugestões e gentil cedência de imagens.

BIBLIOGRAFIA

1. Allphin L., Strauss M., Abdul-Karim F. Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. *Laryngoscope* 1991; 10: 815-820.
2. Bent J. P. III, Kuhn F. A. Allergic fungal sinusitis/polyposis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 259-268.
3. Bent J. P. III, Kuhn F. A. Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. *Laryngoscope* 1996; 106: 1331-1334.
4. Bent J. P. III, Kuhn F. A. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 580-588.
5. Braun H., Buzina W., Freudenschuss K., Beham A., Stammberger H. Eosinophilic fungal rhinosinusitis: a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003; 113: 264-269.
6. Carter K. D., Graham S. M., Carpenter K. M. Ophthalmologic manifestations of allergic fungal sinusitis. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 189-195.
7. Cody D. T., Neel H. B. III, Ferreiro J. A., Roberts G. D. Allergic fungal sinusitis: the Mayo Clinic experience. *Laryngoscope* 1994; 104: 1074-1079.
8. Corey J. P. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 1992; 25: 225-230.
9. Corey J. P., Delsupehe K. G., Ferguson B. J. Allergic fungal sinusitis: allergic, infectious or both? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 110-119.
10. deShazo R. D., Swain R. E. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 24-25.
11. Ence B. K., Gourley D. S., Jorgensen N. L., Shagets F. W., Parsons D. S. Allergic fungal sinusitis. *Am J Rhinol* 1990; 4: 169-178.

12. Ferguson B. J. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope* 2000; 110: 799-813.
13. Folker R. J., Marple B. F., Mabry R. L., Mabry C. S. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope* 1998; 108: 1623-1627.
14. Hamilos D. L., Leung D. Y.M., Wood R. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 537-544.
15. Hamilos D. L., Lund V. J. Etiology of chronic rhinosinusitis: the role of fungus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113 (suppl 193): 27-31.
16. Katzenstein A. A., Sale S. R., Greenburger P. A. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 89-93.
17. Kennedy D. W. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113 (suppl 193): 6-9.
18. Khan D. A., Cody T. II, George T. J., Gleich G. J., Leiferman K. M. Allergic fungal sinusitis: an immunohistologic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1096-1101.
19. Klossek J. M., Dufour X., Rodier M. H., Kauffmann-Lacroix C. Est-ce que l'allergie rhinosinusienne fongique existe? *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2003 ; 43: 240-245.
20. Kuhn F. A., Javer A. R. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin N Am* 2000; 33:2.
21. Kupferberg S. B., Bent J. P., Kuhn F. A. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 35-42.
22. Lanza D. C. Diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004; 113 (suppl 193):10-14.
23. Lebowitz R. A., Waltzman M. N., Jacobs J. B. Pearlman A., Tierno P. M. Isolation of fungi by standard laboratory methods in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002; 112: 2189-2191.
24. Loury M. C., Schaefer S. D. Allergic aspergillus sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 1042-1043.
25. Mabry R. L., Manning S. C., Mabry C. S. Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 31-35.
26. Mabry R. L., Marple B. F., Folker R. J. Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 648-651.
27. Mabry R. L., Marple B. F., Mabry C. S. Outcomes after discontinuing immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 104-107.
28. Manning S. C., Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1998; 108: 1485-1496.
29. Manning S. C., Mabry R. L., Schaefer S. D., Close L.G. Evidence of IgE-mediated hypersensitivity in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1993; 103: 717-721.
30. Manning S. C., Merkel M., Kriesel K., Vuitch F., Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1997; 107: 170-176.
31. Manning S., Vuitch F., Weinberg A. Allergic aspergillosis: a newly recognized form of sinusitis in the pediatric population. *Laryngoscope* 1989; 99: 681-685.
32. Marple B. F. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strate-

- gies. *Laryngoscope* 2001; 111: 1006-1019.
33. Marple B. F. What we now know about allergic fungal sinusitis. *J Resp Dis* 2000; 21 (1): 23-31.
 34. Marple B. F., Mabry R. L. Comprehensive management of allergic fungal sinusitis. *Am J Rhinol* 1998; 12: 263-268.
 35. Millar J. W., Johnston A., Lamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax* 1981; 36: 710.
 36. Monteiro C. R., França A., Tomita S., Rodrigues A. R. Sinusite fúngica alérgica: atualização. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002; 68: 736-742.
 37. Morpeth J. F., Rupp N. T., Dolen W. K., Bent J. P., Kuhn F. A. Fungal sinusitis: an update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 128-140.
 38. Ponikau J. U., Sherris D. A., Kern E. B. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 877-884.
 39. Ponikau J. U., Sherris D. A., Kita H. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 862-866.
 40. Quinn J., Wickern G., Whisman B. Immunotherapy in allergic Bipolaris sinusitis: a case report [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 201.
 41. Ricchetti A., Landis B. N., Maffioli A. Effect of antifungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 261-263.
 42. Robson J. M., Hogan P. G., Gatenby P. A. Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumour. *Aust N Z Med* 1989; 19: 351-353.
 43. Safirstein B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest* 1976; 70: 788-790.
 44. Schubert M. S. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 301-326.
 45. Schubert M. S. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:90-101.
 46. Schubert M. S., Goetz D. W. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 387-394.
 47. Schwartz H.J. Allergic fungal sinusitis: experience in na ambulatory allergy practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:500-502.
 48. Shin S. H., Kita H. Recent advances in the etiology of sinusitis: fungi as a cause of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S163
 49. Taylor M. J., Ponikau J. U., Sherris D. A. Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 377-383.
 50. Thrasher R. D., Kingdom T. T. Fungal infections of the head and neck: an update. *Otolaryngol Clin N Am* 2003; 36: 577-594.
 51. Van de Rijn M, Mehlhop P.D., Judkins A., Rothenberg M.E., Luster A.D., Oettgen H. C. A murine model of allergic rhinitis: studies on the role of IgE in pathogenesis and analysis of eosinophil influx elicited by allergen and eotaxin. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 65-74.
 52. Wei J. L., Kita H., Sherris D. A., Kern E. B., Weaver A., Ponikau J. U. The chemotactic behavior of eosinophils in patients with chronic rhinossinusitis. *Laryngoscope* 2003; 113: 303-6.
 53. Wickern G. M. *Fusarium* allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 624-625.