

Rinossinusite fúngica alérgica – série de casos e revisão da literatura

Allergic fungal rhinosinusitis – case series and literature review

Daniela de Abreu e Silva Martinez¹, Priscila Novaes Ferraiolo², Fabiana Chagas da-Cruz²,
Lucas Abreu Arantes², Maria Luiza Oliva Alonso¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹,
Sergio Duarte Dortas-Junior¹

RESUMO

A rinossinusite fúngica alérgica é um subtipo não invasivo de rinossinusite crônica com pólipos nasais com inflamação do tipo 2. É caracterizada por sensibilização a fungos IgE mediada, mucina alérgica e achados característicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética nos seios paranasais. O diagnóstico é classicamente feito usando os critérios de Bent & Kuhn. No entanto, estudos recentes indicaram a falta de especificidade de alguns critérios importantes. O tratamento na maioria das vezes é cirúrgico, e a terapia adjuvante consiste principalmente no uso de esteroides orais e/ou tópicos. O omalizumabe, dupilumabe e mepolizumabe estão atualmente aprovados para o tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais em geral, mas os ensaios clínicos até o momento com esses produtos biológicos não envolveram pacientes com rinossinusite fúngica alérgica. Descrevemos as principais características dos pacientes diagnosticados com rinossinusite fúngica alérgica de um hospital universitário e revisamos os dados atuais da literatura sobre o tema.

Descritores: Sinusite, sinusite fúngica alérgica, hipersensibilidade respiratória, produtos biológicos.

ABSTRACT

Allergic fungal rhinosinusitis is a noninvasive subtype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with type 2 inflammation. It is characterized by immunoglobulin E-mediated fungal sensitization, the presence of allergic mucin, and typical computed tomography and magnetic resonance imaging findings in paranasal sinuses. Diagnosis is classically established using the Bent & Kuhn criteria; however, recent studies have indicated a lack of specificity for some of the major criteria. Treatment almost always requires surgery, and adjunctive therapy mainly consists of oral and/or topical corticosteroids. Omalizumab, dupilumab, and mepolizumab are currently approved for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in general, but clinical trials with these biologics have not included patients with allergic fungal rhinosinusitis. Here, we describe the main characteristics of patients diagnosed with allergic fungal rhinosinusitis treated in a university hospital, along with a literature review of published data.

Keywords: Sinusitis, allergic fungal sinusitis, respiratory hypersensitivity, biological products.

Introdução

A rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) é um subtipo não invasivo de rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) que geralmente se desenvolve em indivíduos atópicos imunocompetentes^{1,2}. É caracterizada por sensibilização a fungos IgE

mediada, muco rico em eosinófilos (mucina alérgica) e achados característicos na tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) dos seios paranasais². Ocorre principalmente em regiões geográficas caracterizadas por temperatu-

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Serviço de Otorrinolaringologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ras quentes e úmidas, propícias à maior presença fúngica ambiental^{1,3}. As vias moleculares e as respostas imunes envolvidas na fisiopatogenia da RSFA ainda estão sendo elucidadas. A quebra da barreira celular epitelial e a presença de fungos dentro das cavidades sinusais podem regular positivamente as respostas imunes do tipo 2, levando à hipersensibilidade característica do tipo I, inflamação eosinofílica e produção de citocinas do tipo 2^{1,4,5}. O primeiro relato da RSFA como uma entidade clínica distinta ocorreu em 1976 por Safirstein. O autor descreveu o caso de uma paciente de 24 anos, que apresentava obstrução nasal recorrente com polipose, drenagem de secreção espessa nasal e culturas sinusais positivas para *Aspergillus sp.*⁶. Desde então essa doença vem sendo estudada e vários trabalhos são publicados anualmente a fim de entendê-la melhor. O diagnóstico é feito através de critérios definidos por Bent & Khun⁷. O tratamento da RSFA quase sempre requer debridamento cirúrgico dos seios envolvidos combinado ao uso de corticosteroides tópicos e orais, que reduzem a recorrência após a cirurgia^{5,6,8}. Medicamentos biológicos parecem representar uma terapia promissora, porém mais estudos são necessários^{1,3-5,8,9}. Nosso objetivo é descrever as principais características dos pacientes diagnosticados com RSFA e acompanhados nos ambulatórios de rinossinusite crônica (RSC) dos Serviços de Imunologia e Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), Rio de Janeiro/RJ, e revisar os dados atuais da literatura sobre o tema para melhor compreensão dessa condição.

Metodologia

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo a partir da análise dos prontuários dos pacientes com RSFA, sendo descritas as características demográficas, comorbidades e alterações laboratoriais destes, além da revisão da literatura atual sobre RSFA.

Resultados

Foram incluídos 5 pacientes com RSFA, sendo 3 masculinos e 2 femininos. A mediana da idade foi 44 anos (12-54 anos). As comorbidades associadas identificadas foram: rinite alérgica (2), hipertensão arterial sistêmica (2), *diabetes mellitus* tipo 2 (2), asma (1), nódulo tireoidiano (1), obesidade (1) e doença do refluxo gastroesofágico (1). A média da IgE sérica total foi 1.419,5 UI/mL. Todos os pacientes apresentavam

sensibilização para pelo menos um fungo, sendo: *A. fumigatus* (4), *C. albicans* (3), *C. herbarum* (3), e *P. notatum* (1). Havia também sensibilização para outros aeroalérgenos: *B. Tropicalis* (3), *D. Pteronyssinus* (3), *D. Farinae* (3); e Enterotoxinas estafilocócicas (2). Os achados tomográficos mais frequentes foram lesões expansivas com afilamento ósseo. Com relação à cultura para fungos, somente dois pacientes apresentaram positividade, sendo identificados *Aspergillus sp.* e *Curvularia sp.* Em uma paciente identificou-se, no exame micológico direto, numerosas hifas hialinas septadas e ramificadas e conídios arredondados e pigmentados. (Tabela 1).

Revisão da literatura

A incidência de RSFA parece ser impactada por fatores geográficos, já que a maioria dos casos está localizada em regiões com clima temperado e com umidade relativamente alta^{1,3}. Estudos demonstraram que a RSFA ocorre principalmente em homens com idade entre 21 e 33 anos, faixa etária essa significativamente mais baixa quando comparada a pacientes com rinossinusite crônica sem pólipos nasais (RSCsPN) e RSCcPN^{10,11}. A incidência de RSFA foi estimada entre 1,3% e 10% de todos os pacientes com RSC que vão para cirurgia^{5,12}. Afeta mais comumente os seios etmoidais (71-92%), seios maxilares (7-76%), seios esfenoidais (58-86%) e seios frontais (29-65%)³. Os principais fungos envolvidos são os demáceos (*Bipolaris*, *Curvularia* e *Exserohilum*) e *Aspergillus* (um fungo hialino)¹³.

Em nosso estudo identificamos diversas comorbidades, dentre elas rinite alérgica e asma. Estudos prévios descrevem que até 24% dos pacientes com RSFA também apresentam asma⁴.

A RSFA tem uma patogênese complexa e ainda não totalmente definida. O principal mecanismo estabelecido é a inflamação exagerada do Tipo 2. Outros fatores envolvem a colonização bacteriana e expressão de superantígenos, efeito direto de fungos patogênicos e disfunção de barreira^{2,4,5}. A ativação Th2 libera IL4, IL5 e IL13, que promovem a diferenciação de células B, produção de IgE, degranulação de mastócitos e eosinofilia, ocorrendo IgE elevada, mucina eosinofílica e hipersensibilidade específica fúngica^{2,4}. O *Staphylococcus aureus* é um colonizador comum de cavidades nasais e demonstrou coexistir em mucina eosinofílica com fungos nesses pacientes. Com a expressão de superantígenos, o *S. aureus* pode amplificar a ativação Th2 induzida por fungos,

levando ao aumento dos níveis séricos totais de IgE característicos na RSFA^{4,14}. A exposição ambiental a esporos fúngicos nas cavidades sinusais pode levar à germinação de hifas fúngicas imunogênicas, levando à disfunção da barreira celular epitelial e liberação de citocinas derivadas de células epiteliais IL-25, IL-33 e linfopoietina estromal tímica^{4,5,15}. Isso resulta em uma superestimulação compensatória da resposta imune tipo 2, com a subsequente cascata inflamatória levando à eosinofilia, polipose nasal e produção de muco. O edema da mucosa e a mucina aprisionam material fúngico adicional, que serve para estimular perpetuamente a resposta disfuncional em um ciclo vicioso, manifestando-se clinicamente como RSFA⁴.

Pacientes com RSFA geralmente apresentam obstrução nasal secundária à polipose nasal e queixas de hiposmia ou anosmia^{4,5}. A secreção mucinosa tem uma consistência espessa com cores variando do castanho claro ao marrom, frequentemente descrita como “pasta de amendoim”^{1,2,5}. Os seios nasais envolvidos frequentemente sofrem alterações expansivas, levando à erosão de limites ósseos. Em alguns indivíduos, eles podem se tornar tão pronunciados que ocasionam deformidades faciais ou orbitais⁴.

Em 1994, Bent & Kuhn desenvolveram um conjunto de critérios maiores e menores para diagnosticar a RSFA, que até hoje são utilizados, são eles: (1) hiper-sensibilidade tipo I a fungos confirmada por história,

Tabela 1

Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com RSFA dos Serviços de Imunologia e Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ)

Paciente	Sexo	Idade	Comorbidades	IgE total	IgE específica positiva	Cultura
1	M	34	Nódulo de tireoide	2540	<i>B. tropicalis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>P. notatum</i> , Enterotoxinas estafilocócicas	<i>Aspergillus sp.</i>
2	M	12	Rinite alérgica	1963	<i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> , <i>B. tropicalis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. herbarum</i>	<i>Curvularia sp.</i>
3	F	44	<i>Diabetes mellitus</i> , HAS	726	<i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. herbarum</i> , Enterotoxinas estafilocócicas	Negativo
4	M	45	Asma	449	<i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> , <i>B. tropicalis</i> , <i>A. fumigatus</i>	Negativo
5	F	54	Obesidade; Rinite alérgica, DRGE, <i>Diabetes mellitus</i> , HAS	NR	<i>C. albicans</i> , <i>C. herbarum</i>	Exame micológico direto: numerosas hifas hialinas septadas e ramificadas e conídios arredondados e pigmentados

A. fumigatus: *Aspergillus fumigatus*; *B. tropicalis*: *Blomia tropicalis*; *C. albicans*: *Candida albicans*; *C. herbarum*: *Cladosporium herbarum*; *D. farinae*: *Dermatophagoide farinae*; *D. pteronyssinus*: *Dermatophagoide pteronyssinus*; *P. notatum*: *Penicillium notatum*; DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; NR: não realizado.

testes cutâneos ou sorologia; (2) polipose nasal; (3) sinais característicos na TC; (4) muco eosinofílico sem invasão fúngica no tecido sinusal; (5) coloração fúngica positiva do conteúdo sinusal removido durante a cirurgia. Características menores incluíram: (1) erosão óssea radiográfica; (2) culturas fúngicas positivas; (3) predomínio de doença unilateral; (4) cristais Charcot-Leyden; e (5) eosinofilia periférica. Para o diagnóstico é necessário que o paciente preencha os 5 critérios maiores^{1,4,5,7,8}. Entretanto esses critérios diagnósticos necessitam ser revistos, dado existirem muitas inconsistências com achados clínicos⁴.

A presença de hipersensibilidade IgE mediada a fungos é bastante frequente nos casos de RSFA, sendo o *A. fumigatus* o antígeno mais comum, assim como em nossa série de casos^{4,9}.

A avaliação radiológica incluiu radiografia de seios paranasais, TC de seios paranasais e RNM. A presença de pólipos, extensão da doença, expansão óssea e alterações erosivas, podem ser identificadas. Como em nossa casuística, a presença de lesões expansivas com afilamento ósseo é achado frequente. A TC dos seios da face em pacientes com RSFA geralmente mostra opacificação quase completa, com radiodensidade heterogênea do tecido mole dos seios da face^{1,2,5,17}. Mais de 30% dos pacientes com RSFA têm expansão da base do crânio ou orbital ou erosão extensa que podem causar distorção anatômica local (incluindo as cavidades orbitária e craniana) e distúrbio visual¹. A RNM é de grande valor para conhecer a extensão dos tecidos moles, a patologia orbital e o envolvimento intracraniano^{2,16,17}.

Inicialmente descrito por Millar et al., Lamb et al. e Katzenstein et al., o exame histológico da mucina alérgica revela achados característicos. Hifas fúngicas ramificadas não invasivas são identificadas dentro de camadas de eosinófilos e cristais de Charcot-Leyden. A coloração de hematoxilina e eosina é complementada com a coloração de prata metamina de Gomori para identificar os fungos¹⁸⁻²⁰. Culturas fúngicas de mucina fúngica alérgica podem fornecer algumas evidências úteis no diagnóstico da RSFA, mas devem ser interpretadas com cautela. É importante salientar que o diagnóstico não é confirmado ou excluído com base nos resultados desse exame. Uma cultura positiva pode apenas representar a presença de crescimento de fungos saprófitos^{4,21}.

No tratamento e manejo de pacientes com RSFA, a cirurgia combinada com corticosteroides tópicos e orais é o tratamento padrão. A cirurgia endoscópica dos seios paranasais permite a remoção dos pólipos

e da mucina eosinofílica, a qual abriga os fungos responsáveis por desencadear e perpetuar a inflamação nasossinusal, bem como proporciona a drenagem e ventilação dos seios afetados, melhorando assim a penetração dos medicamentos tópicos no período pós-operatório^{1,2,4,8,9,15}.

De acordo com o EPOS 2020, a utilização de corticosteroides sistêmicos melhora os resultados no pós-operatório em curto prazo e reduz a recorrência de RSFA em longo prazo¹². Devem ser utilizados em cursos breves devidos aos efeitos colaterais. Os esteroides tópicos também são usados no tratamento da RSFA e são essenciais para a manutenção do tratamento. As vantagens incluem efeitos adversos mínimos e absorção^{3,4,12}. A terapia tópica com esteroides não padronizada e *off-label*, como irrigação nasossinusal com budesonida em alto volume, pode ter a vantagem de fornecer maior volume e concentração de esteroides à mucosa nasossinusal, dependendo do modo de administração²².

Atualmente o omalizumabe, dupilumabe e mepolizumabe estão aprovados para o tratamento da RSCcPN, porém os pacientes com RSFA foram excluídos destes ensaios^{1,4,5,8}. Esses medicamentos biológicos têm como alvo os mediadores inflamatórios tipo 2: IgE, IL-4, IL-5 e IL-13⁸. O dupilumabe atua inibindo a sinalização de IL-4 e IL-13 e está atualmente sendo utilizado em ensaios clínicos de fase III em pacientes com RSFA (NCT04684524)^{4,8}. Medicamentos biológicos parecem representar uma terapia promissora nesses casos, porém estudos são necessários^{1,3-5,8,9}.

A RSFA é caracterizada por hipersensibilidade do tipo I a fungos, logo a hipótese de que a imunoterapia poderia atenuar a resposta imune a fungos e diminuir a carga da doença é aventada^{1,15}. No entanto, até o momento, a única revisão sistemática da literatura sobre imunoterapia na RSFA não conseguiu recomendar nem a favor nem contra o tratamento, dadas as limitações nas evidências atualmente disponíveis (amostras pequenas, imunoterapia combinada com outros tratamentos e ausência de grupos de controle padronizados)⁵. O EPOS 2020 menciona a imunoterapia na RSFA como um tratamento adjuvante que reduz os sintomas e a necessidade de cirurgia de revisão^{3,12}. Dado o pequeno número de estudos publicados sobre este tema até o momento, a imunoterapia é atualmente considerada como terapêutica adjuvante^{5,23}.

Antifúngicos tópicos provaram ter atividade instável e capacidade limitada de acessar todas as mucosas

afetadas, mesmo em cavidades sinusais abertas cirurgicamente. Quanto aos antifúngicos orais, a maioria dos ensaios clínicos demonstrou benefício limitado no tratamento⁴. Uma revisão Cochrane concluiu que antifúngicos tópicos e sistêmicos em pacientes com todos os fenótipos de RSC não demonstraram qualquer benefício clínico^{1,2,4,24}.

Conclusão

Nossos dados representam um relato recente dos casos acompanhados com RSFA. É importante nos atentarmos para esse diagnóstico em pacientes imunocompetentes com RSCcPN associada a lesões expansivas bilaterais e mucina alérgica característica. Além disto, ressaltamos a necessidade da revisão dos critérios diagnósticos utilizados, sendo potenciais áreas de pesquisa.

Referências

1. Luong AU, Chua A, Alim BM, Olsson P, Javer A. Allergic Fungal Rhinosinusitis: The Role and Expectations of Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Dec;10(12):3156-62.
2. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;142(2):341-51.
3. Kokoszka M, Stryjewska-Makuch G, Kantczak A, Górny D, Glück J. Allergic Fungal Rhinosinusitis in Europe: Literature Review and Own Experience. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(9):856-65.
4. Chua AJ, Jafar A, Luong AU. Update on Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;S1081-1206(23)00126-6.
5. Suzuki M, Connell J, Psaltis AJ. Pediatric allergic fungal rhinosinusitis: optimizing outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;29:510-16.
6. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest*. 1976 Dec;70(6):788-90.
7. Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 Nov;111(5):580-8.
8. Cameron BH, Luong AU. New Developments in Allergic Fungal Rhinosinusitis Pathophysiology and Treatment. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37:214-20.
9. Nakayama T, Miyata J, Inoue N, Ueki S. Allergic fungal rhinosinusitis: What we can learn from allergic bronchopulmonary mycosis. *Allergol Int*. 2023 Oct;72(4):521-9.
10. Xu T, Guo XT, Zhou YC, Zhou Q, Wang YF. Consideration of the Clinical Diagnosis of Allergic Fungal Sinusitis: A Single-Center Retrospective Study. *Ear Nose Throat J*. 2023 Apr 5;1455613231167247.
11. Lu-Myers Y, Deal AM, Miller JD, Thorp BD, Sreenath SB, McClurg SM, et al. Comparison of Socioeconomic and Demographic Factors in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jul;153(1):137-43.
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
13. Park MJ, Han JY. Allergic Mucin in Allergic Fungal Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Aug;11(8):2574-5.
14. Dutre T, Al Dousary S, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):487-9.e1.
15. Tyler MA, Luong AU. Current understanding of allergic fungal rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018;4:179-85.
16. Desa C, Tiwari M, Pednekar S, Basuroy S, Rajadhyaksha A, Savoiverekar S. Etiology and Complications of Deep Neck Space Infections: A Hospital Based Retrospective Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Jun;75(2):697-706.
17. Raghvi A, Priya K, Balaji D. Varied Clinical Presentations of Allergic Fungal Rhinosinusitis-A Case Series. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Jun;75(2):571-8.
18. Millar JW, Johnston A, Lamb D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis of the maxillary sinuses [abstract]. *Thorax*. 1981;36:710.
19. Lamb D, Millar J, Johnston A. Allergic aspergillosis of the paranasal sinuses. *J Pathol*. 1982;137:56.
20. Katzenstin A, Greenberger P, Sale S. Allergic aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:89-93.
21. Luong A, Marple BF. Update on Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Current Fungal Infection Reports*. 2007;1:12-8.
22. Marglani OA, Simsim RF. Emerging Therapies in the Medical Management of Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Feb;76(1):277-87.
23. Patadia MO, Welch KC. Role of immunotherapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Feb;23(1):21-8.
24. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD008263.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Daniela de Abreu e Silva Martinez
E-mail: daniela.dasm@gmail.com