

Alertă fungică

INGRID CEZARA APETREI ^{*1}, LUMINIȚA - IULIANA MALIC ², MIHAI MAREȘ ^{2,3},
TRAIAN MIHĂESCU⁴

(1) *Laboratorul de Microbiologie*, (2) *Laboratorul de Micologie-Micotoxicologie, Departamentul de Sănătate Publică - USAMV «Ion Ionescu de la Brad»*, (3) *Departamentul de Cercetare al Universității «Petre Andrei» - Iași, România*,
(4) *Clinica I de Pneumoftiziologie, U.M.F. «Gr.T.Popa» - Iași, România*

Primit (Received): 27.03.2007 / Acceptat (Accepted) : 04.04.2007

Fungal alert

Abstract. Airborne particles are a major cause of respiratory ailments of humans, causing allergies, asthma, and pathogenic infections of the respiratory tract. Indoor fungal charge can contribute to development of sick building syndrome or other building related illnesses and often some people can have an allergic response. Such indoor exposure to moulds and their spores is unavoidable except when the most stringent air filtration or other environmental measures are observed. The repeated exposure to large amount of particular fungal propagules is an important risk factor for the development of specific allergic reactions. There are also a large number of toxic mould metabolites which can have a range of biological activities but there is no information at this time on the effects of chronic, low dose inhalation exposure to mycotoxins. A relevant issue is determining which cognitive functions make humans to attribute their health problems to environmental factors and how individuals with proved environmental health problems can perceive that as a biological stress indicator. All types of moulds can produce large numbers of spores that can be inhaled and some of those are small enough to be respirable by occupants and deposited on the mucosal surface of the upper airways or in the eyes, sometimes inducing hypersensitivity pneumonitis or causing much worse health problems. Regular detection, quantification and characterization of moulds in living and working environments are essential for exposure risk assessment to safe guard public health.

Keywords: *fungi, indoor, allergy, micotoxins, bioterorism*

Rezumat. Biomasa fungică aeropurtată din spații închise constituie un real motiv de îngrijorare ce suscită din ce în ce mai mult atenția cercetătorilor de pretutindeni. La ora actuală există doar trei posibilități de luptă împotriva alergenilor fungici și anume; evitarea acestora, farmacoterapia sau imunoterapia.

În ultimii ani s-a constatat faptul că mare parte din corolarul alergiilor semnalate ce afectează în egală măsură oamenii și animalele, ar putea avea un substrat aerogen, de natură fungică, ce să acționeze singular sau concertat cu alte microorganisme, factorul decisiv în instalarea afecțiunilor respiratorii fiind reprezentat de statusul imunitar al fiecărui caz clinic în parte. Expunerea prelungită la praf, a oamenilor dar și a animalelor, mai ales în spații închise, poate conduce la apariția unei sensibilizări respiratorii, urmată de instalarea unor alergii sau agravarea evoluției astmului bronșic iar atunci când are loc combinarea celor doi factori respectiv inhalarea unei încărcături preponderent fungice dar și toxice problemele de sănătate ce pot surveni pot fi foarte grave. Unele specii de micromicete sunt toxigene, micotoxinele se pot acumula în spori, iar inhalarea acestora poate provoca în mod direct instalarea unor afecțiuni respiratorii. Importanța economică a acestui aspect nu mai poate fi neglijată, multe zile de lucru fiind pierdute din cauza absenteismului, lipsei de concentrare, a manifestărilor respiratorii discrete dar săcâitoare.

Cuvinte cheie: *fungi, microclimat, alergie, micotoxine, bioterorism*

* Dr. Apetrei Ingrid Cezara, Laboratorul de Microbiologie, Departamentul de Sănătate Publică - USAMV «Ion Ionescu de la Brad», Aleea Mihail Sadoveanu nr. 8, 700489 – Iași, Romania, e-mail: ingridapetrei@gmail.com

Oamenii suportă constant un „bombardament” microbiologic care, doar pe latura fungică, poate depăși 200 de specii diferite.

Expunerea are un caracter universal fiind imposibil de înlăturat complet.

În practica medicală, corelația dintre simptomatologia respiratorie de hipersensibilizare și cauzalitatea de natură fungico-toxică se realizează cu dificultate. În ultimul timp, odată cu perfecționarea metodelor serologice de diagnostic, devine din ce în ce mai clar că sănătatea individului este serios amenințată, mai ales în contextul creșterii de ansamblu a factorilor poluanți.

Recent, s-a constatat că multe dintre afecțiunile de tip alergic pot avea o cauză aerogenă de natură fungică, care acționează singular sau concertat cu alte microorganisme, factorul decisiv în instalarea afecțiunilor respiratorii fiind reprezentat de particularitățile statusului imunitar al fiecărui individ în parte. Expunerea prelungită la praf, mai ales în spații închise, poate conduce la apariția unei sensibilizări respiratorii, urmată de instalarea unor alergii manifeste clinic sau de agravarea evoluției astmului bronșic. Biomasa întâlnită în spațiile închise (spații de locuit, birouri etc.) este deosebit de complexă și variată, în componența ei coexistând spori fungici viabili sau inerti, fragmente miceliene sau sporale, toxine, micotoxine, bacterii, particule submicronice, acarieni, precum și particule inerte de praf. Toate aceste componente pot exercita o acțiune nefastă asupra organismului uman, ducând la instalarea unor variate stări patologice, adeseori trenante și dificil de controlat.

Este necesară conștientizarea opiniei publice în general, a lumii medicale și tehnice în special, de necesitatea punerii în practică a unor noi metode de *screening* serologic sau de perfecționarea celor existente, în vederea diagnosticării precoce a afecțiunilor respiratorii de natură fungică la oameni. Găsirea unor mijloace tehnice sau a unor strategii menite să reducă încărcătura microbiologică existentă în aerul din spațiile închise unde, ca factor agravant este prezentă și o sursă mecanică de aeropurtare, precum și cartografierea principalelor specii fungice din aceste habitate, reprezintă deopotrivă o provocare și o necesitate deosebit de actuale. Fungii, în marea lor majoritate, au capacitatea de a produce un număr considerabil de spori cu dimensiuni suficient de mici, ce vor fi cu ușurință inhalați, mai ales când, prin intermediul unor sisteme de aeropurtare, sunt aduși la nivelul căilor respiratorii și a ochilor (1). Expunerea repetată, inevitabilă, timp îndelungat, la cantități însemnate de fragmente miceliene, compuși

organici volatili sau spori fungici, riscă să conducă la afectarea sănătății omului prin insidierea unor alergii ce pot fi precedate de o simptomatologie diversă tradusă prin rinite, sinuzite, senzația de „ochi uscați”, tuse, agravarea astmului bronșic sau instalarea „silențioasă” a pneumopatiilor de hipersensibilizare fungică. Sporii fungici au în general un diametru care variază în jurul valorii de 5 μm, deci sunt perfect respirabili (2). Dintre cele peste 100.000 de specii descrise, doar un număr limitat pot produce îmbolnăviri de tip infecțios (micoze) la subiecții care nu au suferit o compromitere imunologică anterioară. De exemplu, specii aparținând genurilor *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, sau *Candida*, pot determina instalarea unor entități morbide specifice. Numărul speciilor cu potențial alergizant și/sau toxigen este evident mult mai consistent, atingând câteva sute de specii.

Studii recente realizate de Departamentul de Microbiologie al Universității de Medicină din Boston, au arătat că cei mai comuni fungi aerogeni / aeropurtați, precum *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* sau *Stachybotrys*, sunt prezenți atât în mediul ambiant, cât și în spațiile de locuit. Pentru demonstrarea unei corelații între afectarea stării de sănătate și încărcătura fungică din microclimat, s-a examinat un eșantion de 414 copii care prezentau diverse afecțiuni respiratorii, locațiile monitorizate acoperind șapte suburbii ale metropolei. Au fost punctate următoarele aspecte: din punct de vedere cantitativ s-a înregistrat un nivel fungic mai ridicat în locuințele cu probleme la instalațiile sanitare, care fie au survenit în cele 12 luni de desfășurare a studiului, fie au fost remediate cu puțin timp înaintea începerii acestuia, ceea ce a întărit convingerea că prezența fungică a stat la baza acutizării simptomelor respiratorii; în locuințele unde existau pisici sau câini, situația a fost și mai dramatică, deoarece s-a constatat o îmbogățire organică substanțială, însoțită de o proliferare microbiologică mai accentuată și mai variată (3).

Inhalarea unor cantități mari de spori fungici duce la apariția pneumoniilor de hipersensibilizare, dar cauza majoră nu poate fi considerată doar staționarea prelungită în anumite clădiri, spații de locuit sau muncă, oricât de improprie ar fi, decât dacă există și condiții de vehiculare / aeropurtare a sporilor fungici. Expunerea prelungită la praf, în spații restrânse, poate induce reacții respiratorii de tip alergic sau astmatiform, însă puține specii fungice pot fi direct incriminate în instalarea propriu-zisă a afecțiunilor. Unele specii fungice sunt toxigene, micotoxinele se acumulează în spori, iar inhalarea acestora poate

provoca în mod direct, de această dată, instalarea afecțiunilor respiratorii.

În Europa și America de Nord s-a demonstrat corelația clară între anumite clădiri și starea precară de sănătate a locatarilor, aceștia prezentând așa numita “febră de umiditate” tradusă clinic prin stări de oboseală, hipertermie moderată, dispnee ușoară, tuse și mialgii pasagere. Starea de sănătate a locatarilor s-a îmbunătățit simțitor odată ce au fost eliminați factorii favorizanți dezvoltării fungice sau după ce aceștia au părăsit clădirile în cauză.

Sporii fungici, în special cei produși de *Cladosporium* și *Alternaria*, sunt ubicuitari în mediul ambiant, mai ales în perioada estivală, când pot reprezenta în anumite zone geografice chiar 60–70% din masa fungică aeropurtată, dar fără a afecta însă în mod special sănătatea omului sau pe cea a animalelor(4). Alte specii de micromiceti, precum *Aspergillus fumigatus* sau *Histoplasma capsulatum*, se pot adapta creșterii și supraviețuirii în spații închise, locuite sau nu, la nivelul diverselor sisteme de ventilație, fiind recunoscută capacitatea sporită de rezistență a acestora la condițiile de microclimat, artificial create de om.

Investigațiile realizate la cererea Guvernului Canadian de către Comitetul pentru Bioaerosoli din Canada, asupra a 110 clădiri guvernamentale de unde au fost prelevate peste 3000 probe de sanitație și de aer între anii 1986 – 1995, au relevat următoarele aspecte (5):

- un număr semnificativ de fungi cu potențial patogen care au fost izolați, nu ar fi trebuit să se regăsească în microclimatul clădirilor studiate;
- o mare parte dintre speciile fungice izolate aveau potențial toxigen și aparțineau genurilor *Penicillium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Stachybotrys*;
- s-au înregistrat diferențe semnificative la nivel de gen și specie între ceea ce s-a izolat din mediul exterior și cel interior, constatându-se în interiorul clădirilor, în anumite zone, o creștere semnificativă - atât sub raport cantitativ, cât și calitativ, a încărcăturii fungice;
- 500 ufc/m³ reprezintă limita admisă pe timp de vară în interiorul spațiilor locuite, dacă speciile predominante aparțin genului *Cladosporium* sau altor genuri de fungi contaminanți ai substraturilor vegetale; depășirea acestei valori nu este admisă indiferent de predominanța fungică identificată;

- peste 50 ufc/m³, reprezintă motiv de îngrijorare, mai ales când nu este vorba de o specie fungică de contaminare vegetală, recomandându-se în acest caz investigații ulterioare;
- 150 ufc/m³ reprezintă o limită admisă, doar dacă este vorba despre o mixtură de specii care reflectă încărcătura fungică din afara spațiilor închise, adică din mediul exterior apropiat clădirilor în cauză.

În ultimul deceniu, studiile legate de prezența microorganismelor în spațiile de lucru închise au căpătat noi valențe, încercând să explice cauzele reale ale diverselor afecțiuni respiratorii de tip alergic, atât la oameni, cât și la animale. Importanța economică a acestui aspect nu mai poate fi neglijată, numeroase zile de muncă fiind pierdute din cauza absenteismului, lipsei de concentrare sau a manifestărilor respiratorii discrete, dar săcâitoare, care apar la angajați (6).

Slaba productivitate a animalelor de fermă este din ce în ce mai mult pusă și ea pe seama SBS – *sick building syndrome* („sindromul clădirilor nesănătoase”) sau a AEHP – *associated environmental health problems* („probleme de sănătate asociate mediului de habitație”), ca și în cazul oamenilor (7, 8, 9).

Cercetări recente demonstrează că micromicetii sunt implicați în apariția unor entități morbide la oamenii a căror locuințe sau birouri au pereții tapetați, tapetul constituind o sursă prețioasă de celuloză pentru fungi (10).

Atunci când are loc, combinarea celor doi factori, respectiv inhalarea unei biomase fungice care să fie și toxigenă, cea mai comună problemă care survine este alergiile, dar au fost observate și alte tulburări atribuabile fungilor. De exemplu, *Stachybotrys chartarum* a fost inițial implicat în apariția stahibotriotoxicozei la animalele de fermă, în special la cabalinele hrănite cu furaje contaminate. În medicina umană, au fost semnalate hemoragii pulmonare idiopatice la copiii din Cleveland (Ohio-SUA), cauza bănuindu-se a fi tot *Stachybotrys chartarum*, un micromicet complex, care se pare că ar avea cel puțin două origini filogenetice, neexistând o corelație între caracteristicile genetice și distribuția geografică a tulpinilor acestuia (11,12).

Un pas important în vederea stabilirii cauzelor afecțiunilor alergice atopice poate fi reprezentat de înțelegerea aerobiologiei și de studierea sporilor fungici cultivabili (12). Astfel, în ultimii ani, în Marea Britanie, au fost semnalate din ce în ce mai multe afecțiuni respiratorii cu substrat aerobiologic, atât la operatorii IT care petrec mai

mult de șase ore din 24 în fața unui calculator, cât și în secțiile de terapie intensivă ale spitalelor unde în mod obișnuit este prezentă o unitate centrală PC pentru monitorizarea funcțiilor vitale ale pacienților (13). American Society for Microbiology (ASM) a inițiat un studiu în acest sens. Din secțiile de terapie intensivă ale mai multor spitale s-au recoltat probe de la nivelul grilajului *cooler*-elor unităților centrale ale calculatoarelor și de pe placa de bază din imediata apropiere a microprocesorului, precum și de la o distanță de 2 metri în aer. Au fost izolate și identificate mai mult de zece specii fungice, din care o pondere semnificativă au avut-o speciile aparținând genurilor *Candida*, *Rhodotorula*, *Aspergillus* și *Rhizopus*.

Un studiu recent condus de Dr. Charles Gerba de la Universitatea din Arizona a evidențiat faptul că tastatura calculatoarelor prezintă o încărcătură microbiologică de 400 de ori mai mare decât colacul unei toalete. Între butoanele tastaturilor se adună lunar mai mult de 2 grame de praf, resturi de mâncare, fire de păr, detritusuri celulare etc., ce constituie un bun substrat necesar dezvoltării fungice și nu numai, iar prin utilizarea tastaturii, spori fungici sunt aduși în zona respiratorie și astfel sunt inhalați. Conceptul de *personal cloud* (nor personal) a fost promovat de către Prof. Alan Hedge de la Cornell University odată cu publicarea rezultatelor unui studiu, în ianuarie 2006, referitor la calitatea aerului de microclimat în raport cu factorul uman, studiu în care definește o serie de noi termeni. Zona de respirație se referă la volumul de aer dintr-o încăpere în care o persoană respiră, fiind în ortostatism sau clinostatism. Zona de interes, cea din imediata apropiere a aparatului respirator, a fost denumită *nor personal* (14).

În studiul său, autorul subliniază următoarele aspecte estimative, deosebit de sugestive:

- 50 milioane de americani prezintă diverse tipuri de alergii;
- 50% dintre americani au reacționat pozitiv la unul sau mai mulți alergeni față de care au fost testați;
- 25% dintre americani sunt alergici la praf, la excrementele acarienilor, la părul animalelor de companie, în special al pisicilor;
- alergiile reprezintă a șasea cauză a bolilor cronice în SUA, sistemul de asigurări sociale cheltuind anual circa 18 miliarde dolari numai pe acest segment;
- 26 milioane de americani suferă de astm bronșic, din care 9 milioane au vârsta mai

mică de 18 ani; astmul reprezintă cea mai comună cauză de spitalizare la categoria de vârstă sub 15 ani;

- 5000 de copii mor anual în SUA din cauza crizelor de astm;
- cei mai frecvenți factori declanșatori ai astmului sunt: animalele de companie, biomasa fungică aeropurtată și polenul;
- 2% dintre americani sunt alergici la părul de pisică sau câine și la glicoproteinele produse de glandele salivare sublinguale ale acestora;
- în SUA sunt peste 56 milioane de pisici și 65 milioane de câini.

Micotoxinele de lângă noi

Fără îndoială, multe specii fungice, unele cu potențial toxigen, sunt în mod frecvent izolate din spații relativ închise, însă determinările de laborator care să aducă argumente peremptorii din punct de vedere micotoxicologic sunt insuficiente.

Micotoxinele pot interfera activitatea sistemului imunitar al unui organism în cazul pătrunderii lor în mediul intern al acestuia, în principal pe cale orală sau aerogenă. Este important de reținut faptul că acestea provoacă o modulare detrimentală a răspunsului imun în cazul expunerii organismului la doze reduse, subtoxice, mult inferioare celor care produc manifestări clinice pregnante de tipul intoxicațiilor acute, caracterizate prin masive distrucții celulare și evoluție spre exitus (15). Dacă economia organismului nu este atât de prompt afectată, ca în cazul expunerii la doze toxice, aceasta nu înseamnă că efectele produse în timp de dozele mici de micotoxine sunt mai puțin redutabile. Consecințele interacțiunii dozelor subtoxice de micotoxine cu organismul contaminat sunt multiple. Afectarea sistemului imunitar și labilizarea rezistenței organismului predispun indivizii la boli infecțioase și neoplazice, fie prin mecanism direct, fie indirect (16). Aceste dereglări se resimt obligatoriu în etajele superioare ale piramidei trofice unde micotoxinele determină pe lângă efectele menționate și alte tulburări (15,16). În organismul animal, micotoxinele supresează combativitatea sistemului imunitar ducând la creșterea incidenței unor maladii infecțioase prin augmentarea susceptibilității la agenți patogeni și neimunizare postvaccinală. Aceste fenomene se repercutează negativ asupra stării de sănătate a populațiilor umane prin mărirea concentrației de antibiotice în carne și lapte sau prin apariția unor tulpini microbiene cu patogenitate exaltată datorită pasajelor succesive pe animale (16). La acestea se adaugă acțiunea proprie, directă, a micotoxinelor

prezente în produsele alimentare, asupra sănătății oamenilor.

Intensitatea acțiunii micotoxinelor inhalate sau ingerate variază, de la simpla afectare a chimiotactismului fagocitelor în focarul inflamator, supresia anticorpogenezelor și a răspunsului imun celular, până la hiperplazie nontumorală și neoplazică, citoliză masivă sau șoc toxic și exitus. La acestea se adaugă interferarea metabolismului trofinelor, efectul *estrogen-like*, embiotoxicitatea, genotoxicitatea și hematotoxicitatea (17,18).

Abilitatea fungilor de a se dezvolta la 37°C, temperatura corpului uman, reprezintă o condiție necesară apariției infecțiilor micotice sistemice, în timp ce temperatura optimă biosintezei majorității micotoxinelor este mai redusă, respectiv 20 – 30°C, ceea ce crește considerabil riscul contactului cu acești agenți xenobiotici (19,20).

Din aceste considerente și nu numai, unele micotoxine sunt deja recunoscute ca factori majori de patogenitate pentru om sau animale, în timp ce altele, precum cele fitopatogene, nu au încă un rol bine definit pe acest segment. Pentru a arăta că o afecțiune este de natură micotoxică, este necesară demonstrarea corelației doză – răspuns dintre micotoxina incriminată și entitatea morbidă aferentă, corelație care în populația umană necesită ample studii epidemiologice alături de reproducerea bolii prin demonstrarea efectelor micotoxinei la animale de experiență, urmată de posibilitatea extrapolării rezultatelor la om (20). Expunerea la micotoxine este dependentă de factori biologici, de micro- și macroclimat. Ambiental, micotoxinele sunt detectate în alimente, aer, în mediu lichid sau pe suport solid, în timp ce monitorizarea lor în organisme vii se rezumă la detecția reziduurilor sau metaboliților din țesuturi, excreții și fluidele biologice.

În general, se crede că expunerea la acțiunea micotoxinelor este apanajul regiunilor geografice slab dezvoltate, acolo unde metodele de stocare și prelucrare a materiilor prime sau a alimentelor au rămas la un nivel tehnic primitiv sau acolo unde probleme existențiale precum malnutriția sau lipsa unei asistențe medicale de calitate, sunt acompaniate și de o legislație permisivă privind reziduurile din alimente. Dar nici țările dezvoltate nu sunt lipsite de riscurile atacului micotoxic. Spre exemplificare, în Statele Unite, populația hispanică consumă cantități sporite de cereale sau alte produse vegetale, comparativ cu restul populației, iar locuitorii zonelor periferice urbane sunt mai expuși proliferării fungice ambientale și casnice decât cei din zonele centrale ale marilor orașe intens populate și rețehnologizate

periodic (20, 21). Micotoxinele sunt definite actualmente ca metaboliți secundari non-volatili ai fungilor toxigeni, expunerea respiratorie fiind tributară inhalării sporilor, fragmentelor hifale sau prafului fungo-contaminat. În același timp, informațiile despre toxicitatea și periculozitatea compușilor organici volatili de natură fungică, prezenți frecvent în spații locuibile relativ închise, sunt extrem de sărace (22). Recent, literatura de specialitate referitoare la prezența aeromicotoxinelor în spații închise, a fost îmbogățită prin studiul realizat de Hendry și Cole, în care aceștia au demonstrat că nivelul ridicat de ocratoxină A din praful casnic și din cel întâlnit în câteva ferme de creștere a taurinelor din Norvegia, a putut fi corelat cu starea precară de sănătate a tuturor mamiferelor rezidente (oameni, câini, cobai, taurine) care prezentau simptome precum poliurie (caracteristică ocratoxicozei taurinelor), iritații dermice, edeme subcutanate, stări letargice și polidipsie (19, 22, 23, 24).

Sterigmatocistina și trichotecenele (diacetoxiscirpenol, roridin A, T-2 tetraol) au fost izolate atât de la nivelul tapetului de vinil sau de pe covoare, cât și din condițiile aerosolizate, astfel încât inhalarea unei concentrații mari de spori poate crea premisele instalării unei stări patologice cu etiologie fungo-toxică (25, 26, 27). Din nefericire, marea majoritate a cazurilor studiate pot fi considerate conjuncturale, ca urmare a ineficienței metodelor actuale de detecție fidelă și precoce a micotoxinelor sau explicării insuficiente a mecanismelor de acțiune ale acestora asupra sănătății oamenilor și animalelor (28).

Factorii de virulență fungică

Fungii patogeni par să manifeste caracteristici de virulență mult mai complexe decât cele studiate deja, diverși factori promotori concurând sinergic în acest sens. De exemplu, *Cryptococcus neoformans* este protejat de sistemele imune de apărare ale gazdei prin intermediul unei capsule polizaharidice dense care inhibă fagocitoza, modulând totodată răspunsul imun. Producția de melanină joacă rolul de „scut” față de atacul speciilor reactive de oxigen diminuând capacitatea „cidă” a leucocitelor umane. Secreția de manitol prezintă la același fung prin modificarea osmolarității lichidului cefalo-rahidian și inducerea edemului cerebral. *Candida albicans* dispune de un ansamblu antigenic constând în numeroase adevize ce-i conferă posibilitatea de atașare la celulele gazdei încă din fazele incipiente ale infecției (29, 30). De asemenea, *Candida albicans* secretă enzime

hidrolitice ce pot leza țesuturile gazdei, acționând astfel ca un promotor al invaziei fungice ulterioare. Familii genice responsabile de secreția aspartil-proteinazelor (SAPs) sau a lipazelor (LIPs) sunt reglate diferențiat funcție de nișele ecologice ocupate pe parcursul unui proces infecțios. Capacitatea adaptativă a *C. albicans* la diferite valori de pH, precum cele de neutralitate sanguină sau aciditate vaginală, fac dificilă predictibilitatea reacțiilor fungice ca și reculul farmacoterapeutic (29). Ca și *Cryptococcus neoformans*, și *Candida albicans* uzitează de o serie de strategii pentru a ocoli sistemele de apărare ale organismului gazdă. Eliberarea carbohidraților parietali (în special a mannan-ului) pentru inducerea unei modulări detrimentale a răspunsului imun, respectiv adoptarea rapidă și conjuncturală a unor noi expresii fenotipice, reprezintă cele mai cunoscute mecanisme implicate în patogenitate. În cazul blocării unuia dintre mecanismele de virulență fungică amintite, lupta poate fi câștigată de gazdă, condiția minimă necesară imunocompetența acesteia. Morfogeneza celulară joacă deci un rol important în contaminările/infecțiile fungice. *Aspergillus fumigatus* generează cantități însemnate de spori cu potențial infecțios, iar *Coccidioides immitis* prezintă atât forme filamentoase (în mediul extern), cât și forme specializate (cum ar fi sferulele ce pot elibera până la 200-300 de endospori), în cazul localizării pulmonare (29, 30, 31).

Astfel de modificări fenotipice prezintă și fungii *Histoplasma capsulatum* sau *Paracoccidioides brasiliensis*, fungi dimorfici binecunoscuți. *Paracoccidioides brasiliensis* este un caz particular, conversia la forma levurică (invazivă) fiind inhibată de estradiol, ceea ce ar explica de ce femeile sunt de cel puțin 50 de ori mai protejate împotriva paracoccidioidomicozelor decât bărbații. În mod clar, dimorfismul reprezintă un factor de patogenitate intim corelat cu gradul virulenței fungice exprimate *in vivo* (31).

Compuși organici volatili (V.O.C.)

Multe specii fungice produc compuși organici volatili ca rezultat normal al metabolismului lor. Compuși precum 2-metil-izoborneolul sau 2-metoxi-3-izopropil-pirazina au rolul de a spori receptivitatea olfactivă a mirosului de mușchi (mai mult sau mai puțin pregnant) din spațiile de lucru sau locuit. Nu există dovezi științifice că etanolul, principalul compus volatil al cărui prezență a fost identificată în clădiri, ar sta la baza afectării sănătății oamenilor, cu toate că

literatura de specialitate menționează existența unor cazuri de îmbolnăvire exprimate clinic prin stări de oboseală, iritații nazale, xeroftalmie sau senzație de sufocare (32).

Specificitatea în acest caz nu este relevantă, deoarece mulți compuși organici volatili pot avea același efect iritant chiar dacă nu au rezultat din metabolismul fungic. Peretele celular fungic conține beta-1,3-D-glucan, un glicopolimer cu semnificații patologice certe, având efect imunosupresiv, mutagenic, de inducție mitotică și proinflamator (29, 33). Reacția macrofagică la nivelul alveolelor pulmonare, precum și a sistemului imunitar în ansamblu la beta-1,3-D-glucan este parțial înțeleasă, dar se pare că expunerea moderată la acest compus este urmată de afectarea secreției de interleukină-1. Experimental, s-a demonstrat că administrarea glucanilor pe cale aerogenă la cobai a fost însoțită de descreșterea numerică a macrofagelor alveolare, de perturbarea fagocitozei, ea acționând totodată sinergic cu endotoxinele bacteriene în producerea inflamațiilor aparatului respirator (31, 32, 34).

Bioterorism

Există numeroase referiri în literatura de specialitate cu privire la sfera de acțiune a micotoxinelor, unele dintre acestea putând fi utilizate drept agenți chimici de luptă (35). În anii '80, au existat indicii clare că cercetătorii irakieni au dezvoltat un program de obținere a aflatoxinelor în vederea utilizării acestora ca „bioarme”. Tulpinile toxigene de *Aspergillus flavus* și *Aspergillus parasiticus* au fost cultivate în laboratoare, iar aflatoxinele extrase au fost destinate producerii a peste 2300 litri de concentrat micotoxic. Majoritatea încărcăturii a servit la armarea unor rachete, restul fiind depozitată (36,37). Aflatoxinele au reprezentat un mijloc ofensiv neobișnuit, deoarece inducerea cancerului hepatic ar putea fi cu greu considerată o lovitură de grație în confruntările militare directe (38).

Repulsia cauzată de utilizarea armelor biologice și chimice reprezintă acel tip de răspuns emoțional pe care îl așteaptă orice grupare teroristă. Mai mult, dacă aflatoxinele ar fi utilizate ca bioarme în scopul „subrezirii” unor grupări etnice, precum cea kurdă, rezultatele fizice și psihologice pe termen lung ar putea fi devastatoare. Spre deosebire de aflatoxine, la care perioada de latență în apariția efectului este îndelungată, trichotecenele pot acționa imediat după contact, iar dacă expunerea s-ar raporta la doar câteva miligrame de T-2, efectele ar fi rapid letale. În 1981, Secretarul de Stat

al S.U.A. - Alexander Haig, a acuzat Uniunea Sovietică de atac asupra triburilor Hmong din Laos și Kampuchea cu un nou agent chimic de luptă, violând astfel prevederile Convenției Armelor Biologice încheiate în 1972 (39,40). Simptomatologia exprimată de victime a fost tradusă prin hemoragii interne, erupții cutanate alături de alte semne clinice cauzate de expunerea la trichotecene. Probele prelevate din vegetația zonelor afectate (Kampuchea) au fost analizate de Chester Mirocha de la Universitatea din Minnesota, iar rezultatele analizelor au confirmat prezența unor compușilor toxici precum nivalenol sau deoxinivalenol și toxina T-2. Mai mult, Mirocha a constatat că proporția și cantitatea micotoxinelor în acel areal geografic era nefiresc de mare, neputându-se explica prin producția indigenă de micotoxine datorată fungilor endemici. Presupusa confruntare chimică a primit denumirea generică de „Ploaie Galbenă” iar dezbaterile pe tema „ploilor toxice” au suscitât atât interesul guvernelor țărilor implicate, cât și pe cel al lumii medicale științifice, rezultatele concretizându-se în înăsprirea normelor legislative de protecție civilă împotriva contaminării cu trichotecene în special și cu micotoxine în general (41, 42, 43).

Bibliografie

1. Tidwell T - *Allergies Guide*, Cambridge University Press, 2002; Vol.1, 0400-05:37:38.
2. Chapman J A., Terr A I , Jacobs R L , *et al.* - Toxic mould: Phantom risk vs. Science; *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2003; 91:222-232.
3. Rutherford S, Eigeland K - *Indoor air quality and the influence of house dust mites, cockroaches and pets*. In: Indoor air quality: a report on health impacts and management options, 2000, Canberra: Department of Health and Aged Care, 59–69.
4. Zock J P , Cavalle N , Kromhaut H , *et al.* - Evaluation of specific occupational asthma risks in a community-based study with special reference to single and multiple exposures; *Journal Exposure Analysis Environmental Epidemiology* 2004; 14:397– 403.
5. ACGIH. - *Threshold limit values for chemical substances and physical agents on biological exposure indices 1995* Cincinnati, Ohio, American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
6. Nathanson T - Humidification Systems: Function, Operation and Maintenance; *Public Works and Government Services Canada* 1995; Ottawa.
7. Colley J D , Wong W C , Jumper C A , *et al.* - Correlation between the prevalence of certain fungi and sick building syndrome; *Environmental Medicine* 1998; 579 – 584.
8. Fogelmark B, Sjostrand M , Rylander R - Pulmonary inflammation induced by repeated inhalations of beta (1,3)-D-glucan and endotoxin; *Journal Expert Pathology* 1994; 85 – 90.
9. Singh J - Toxic Moulds and Indoor Air Quality; *Office Health and Safety Briefing* 2005; London, Crona ; 14;3-4:229–234.
10. Miller J D - Fungi as contaminants in indoor air. *Atmospheric Environment* 1992; 26:2163– 2172.
11. Andersen B ,Nielsen K F, Jarivis B B - Characterization of *Stachybotrys chartarum* from water damaged buildings based on morphology, growth and metabolite production; *Mycologia* 2002; 94:394-403.
12. Cruse M, Telerant R, Gallagher T, *et al.* - Cryptic species in *Stachybotrys chartarum*; *Mycologia* 2002; 814 – 822.
13. Singh J - Health, comfort and productivity in the indoor environment; *Indoor Building Environment* 1996; 22-34.
14. Parker J E , Petsonk E L ,Weber S L - Hypersensitivity pneumonitis and organic dust toxic syndrome; *Immunology & Allergy Clinics of North America* 1992.
15. Hedge A. - Indoor air quality and biological organism; Cornell University; *Science* 2007; (1):1 - 13.
16. Oswald, I P , Comera C. - Immunotoxicity of mycotoxins; *Revue de Medecine Veterinaire* 1998; 149:585-590.
17. Parent-Massin D., Parchment R. E. - Haematotoxicity of mycotoxins; *Revue de Medecine Veterinaire* 1998; 149:591–598.
18. Shier W T - Estrogenic mycotoxins; *Review of Veterinary Medicine* 1998; 149 (6): 599–604.
19. Dirheimer G - Recent advances in the genotoxicity of mycotoxins; *Review of Veterinary Medicine* 1998; 149 (6): 605–616.
20. Cole R J , Cox R H - Handbook of toxic fungal metabolites; *Academic Press* 1981 New York, N.Y.
21. Engelhart S , Loock A , Skutlarek D, *et al.*- Occurrence of toxigenic *Aspergillus versicolor* isolates and sterigmatocystin in carpet dust from damp indoor environments; *Applied Environmental Microbiology* 2002; 68:3886– 3890.
22. Barrett, J - Mycotoxins: of molds and maladies; *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:A20–A23.
23. Hendry K M, Cole E. C. - A review of mycotoxins in indoor air; *Journal of Toxic Environmental Health* 1993 ;38:183–198.

24. Richard J L, Plattner R D, May J, *et al.* - The occurrence of ochratoxin A in dust collected from a problem household; *Mycopathologia* **1999**; 146:99–103.
25. Skaug M A, Eduard E, Stormer F C - Ochratoxin A in airborne dust and fungal conidia; *Mycopathologia* **2000**; 151:93–98.
26. Nielsen K F, Gravesen S, Nielsen P A, *et al.* - Production of mycotoxins on artificially and naturally infested building materials; *Mycopathologia* **1999**; 145:43–56.
27. Smoragiewicz W, Cossette B, Boutard A, *et al.* - Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings; *International Archives Occupational And Environmental Health* **1993**; 65:113–117.
28. Sorenson W G, Frazer D G, Jarvis B B, *et al.* - Trichothecene mycotoxins in aerosolized conidia of *Stachybotrys atra*; *Applied Environmental Microbiology* **1987**; 53:1370–1375.
29. Peltola J, Andersson M A, Haahtela T, *et al.* - Toxic-metabolite-producing bacteria and fungus in an indoor environment; *Applied Environmental Microbiology* **2001**; 67:3269–3274.
30. Kozel T R - Virulence factors of *Cryptococcus neoformans*; *Trends in Microbiology* **1995**; 3, 295–299.
31. Odds FC, Gow N A R, Brown A J P - Fungal virulence studies come of age; *Genome Biology* **2001**, 2: 1009.1-1009.4.
32. Van Burik J-A H., Magee P T - Aspects of fungal pathogenesis in humans; *Annual Review of Microbiology* **2001**; 55, 743–772.
33. Robinson WH - *Insect and mite pests in the human environment*. In: Robinson, WH. Urban Entomology. London: Chapman and Hall **1996**; 285-320.
34. Singh J - *Building Mycology Management of Health and Decay in buildings*. E & FN Spon. London, **1994**, ISBN 0-419-19020-1.
35. Mølhav L Mølhav L: *Indoor air quality in relation to sensory irritation due to volatile organic compounds*. ASHRAE Trans 1996;92(1) Paper 2954.
36. Batterman S A - *Sampling and analysis of biological volatile organic compounds*. In HA Burge (ed.): Bioaerosols. Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc., **1995**, 249–268.
37. Rylander R, Goto H - *First glucan lung toxicity workshop. Report 4/91*. Committee on organic dusts, ICOH, Sweden, **1991**, 20 pp.
38. Franz D R - *Defence against toxic weapons*. In: Sidell F R, Takafuji E T, Franz D R (eds.). Medical aspects of chemical and biological warfare; Washington: TMM Publications, 1997:603-619.
39. Stone R - Down to the wire on bioweapons talks; *Science* **2001**; 293:414–416.
40. Zilinskas R A - Iraq's biological weapons. The past as future? *The Journal of the American Medical Association* **1997**, 276:418–424.
41. Stone R- Peering into the shadows: Iraq's bioweapons program; *Science* **2002**; 297:1110–1112.
42. Bennett J W, Klich M - Mycotoxins; *Clinical Microbiology Reviews* **2003**; 16(3):497-516.
43. Davidge B, Kerr G, Nathanson T - *Indoor air quality assesment strategy*. Public Works Canada, **1992**, Ottawa.