REVIEW ARTICLE

A Review on the Relationship between Fungal Allergens with Allergy and Respiratory Diseases

Saham Ansari[1],
Nazanin Lotfi[2],
Mohammad Taghi Hedayati[3]

[1] PhD Student in Medical Mycology, Invasive Fungi Research Center, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] MSc in Microbiology, Invasive Fungi Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Department of Medical Parasitology and Mycology, Invasive Fungi Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 7, 2014 ; Accepted July 11, 2015)

Abstract

For years, fungi have been associated with asthma and other reactive airway diseases. In contrast to type I-mediated allergies caused by pollen, fungi cause many allergic diseases such as rhinitis, allergic bronchopulmonary mycoses, hypersensitivity pneumonitis and allergic sinusitis. *Aspergillus fumigatus* is the most prevalent fungi which causes severe pulmonary allergic diseases, including allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). ABPA is associated with chronic lung injury and worsening in pulmonary function in patients with cystic fibrosis (CF) and chronic asthma. Diagnosis of ABPA is demanding since it is based on different clinical and laboratory findings but serology results are of great importance in diagnosis of ABPA. Production of recombinant allergens has contributed to improve a component resolved diagnosis of the disease. Serological studies showed that the responded specific IgE to four *A. fumigatus* allergens (Asp f2, 4, 6, and 8) are specific for ABPA. These specific allergens allow a serological discrimination between ABPA and other *A. fumigatus*-sensitivity. However, to reconstruct the whole allergenicity of the fungal extract it is required to produce and clinically evaluate more recombinant allergens. With the rapid development in knowledge about 3D structures of allergens, researchers could expand their knowledge about the function of each single structure in the pathophysiology of ABPA and, perhaps, could develop a group of allergens for the immunotherapy of the disease.

Keywords: Allergy, fungal allergens, *Aspergillus fumigatus*

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(123): 159-183 (Persian).

مـــروری

مجـلـــه دانـشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۲۶ تیر سال ۱۳۹۴ (۱۸۳-۱۵۹)

مروری بر ارتباط آلرژن های قارچی با آلرژی و بیماری های تنفسی

سهام انصاری[۱]
نازنین لطفی[۲]
محمدتقی هدایتی[۳]

چکیده

ارتباط قارچ‌ها با آسم و دیگر بیماری‌های راه‌های هوایی از دیر باز شناخته شده است. برخلاف گرده‌های گیاهی که فقط، عامل آلرژی تیپ یک ازدیاد حساسیت می‌باشند، قارچ ها مسبب تعداد زیادی از انواع آلرژی از جمله: آلرژیک برونکوپلمونری میکوزیس (Allergic bronchopulmonary mycoses-ABPM)، رینیت، سینوزیت آلرژیک و پنومونی ناشی از پرحساسیتی می‌باشند. از میان قارچ‌ها، آسپرژیلوس فومیگاتوس شایعترین عامل بیماری‌های ریوی آلرژیک شدید ناشی از قارچ‌ها می‌باشد. یکی از این بیماری ها، آسپرژیلوز برونکوپلمونری آلرژیک (Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis ABPA) است. ABPA را مرتبط با آسیب‌های مزمن ریوی و وخیم‌تر شدن عملکرد ریوی در افراد با آسم مزمن و سیستیک فیبروزیس می‌دانند. تشخیص ABPA بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی و کلینیکی چالش برانگیز بوده و سرولوژی در میان نتایج آزمایشگاهی از اهمیت بالاتری در تشخیص ABPA برخوردار می‌باشد. مطالعات صورت گرفته با استفاده از آلرژن‌های نوترکیب نشان‌داده است که پاسخ‌های IgE اختصاصی نسبت به چهار آلرژن (Asp f 2, 4, 6, 8) برای ABPA اختصاصی بوده و قادر به افتراق سرولوژیکی ABPA از سایر حساسیت‌های نسبت به آسپرژیلوس فومیگاتوس می‌باشند. به هر حال جهت مشخص‌شدن آلرژنیسیته کامل عصاره قارچی نیاز است که آلرژن‌های نوترکیب بیشتری تولید شود و مورد ارزیابی کلینیکی قرار گیرند. همچنین همراه با رشد سریع دانش در مورد ساختار سه‌بعدی آلرژن‌ها، آگاهی عمیق انسان درباره نقش هریک از ساختارها در پاتوفیزیولوژی آلرژی‌ها از جمله ABPA و یا توسعه مجموعه ای از آلرژن‌ها که احتمال استفاده از آنها در ایمونوتراپی وجود دارد بدست آمده است.

واژه های کلیدی: آلرژی، آلرژن های قارچی، آسپرژیلوس فومیگاتوس

مقدمه

واژه آلرژی معمولاً برای توصیف ازدیاد واکنش به مواد موجود در محیط که برای اکثر مردم بی‌ضرر است به کار می رود. این مواد باعث تحریک پاسخ ایمنی شده و همچنین مجموعه‌ای از علائم را در افراد مستعد ایجاد می کند. آلرژی بیماری شایعی می‌باشد وتخمین زده می‌شود حدود نیمی از جمعیت ایالات متحده آتوپیک بوده و میلیونها نفردر این کشور مبتلا به آلرژی باشند(۱، ۲). تقریباً ۳۰ درصد جمعیت اروپا به این بیماری مبتلا بوده و مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ۱۰تا ۲۰ درصد نوجوانان ۱۳و۱۴ ساله از رینیت آلرژیک شدید

مولف مسئول: محمدتقی هدایتی- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی E-mail: hedayatimt@gmail.com
۱. دانشجوی دکترای قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات قارچهای تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، گروه قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچهای تهاجمی/گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۱/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۲/۶ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۴/۲۰

رنج می‌برند(۳). بار اقتصادی و اجتماعی بیماری‌های آلرژیک بالا بوده و برکیفیت زندگی تاثیرگذار می‌باشند. به عنوان مثال در آمریکا هزینه‌های مراقبت بهداشتی ودرمان رینیت‌های آلرژیک از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۵ حدود دو برابر شده است یعنی از ۶/۱ میلیارد دلار به ۱۱/۲ میلیارد دلار در سال رسیده است(۴). بیماری آلرژی بسیار بیشتر از یک عطسه و ناراحتی دو یا چند هفته‌ای در فصل گرده افشانی است. کیفیت زندگی بیمارانی که از رینیت آلرژیک و آسم آلرژیک رنج می‌برند اغلب در اجتماع، محیط کار و مدرسه به شدت افت پیدا می‌کند(۶،۵). علی رغم گستردگی آلرژی‌های تنفسی و بار اقتصادی اجتماعی زیاد آن‌ها، اغلب در جامعه به میزان زیادی نادیده گرفته می‌شوند. میلیون‌ها نفر از این بیماری تنفسی رنج می‌برند و همچنان تعدادشان در حال افزایش است(۷). حساسیت نسبت به قارچ‌ها فاکتور بسیار مهمی در بیماران با آلرژی‌های سیستم تنفسی می‌باشد که نقش برجسته‌ای را در توسعه، پایداری و شدت این بیماری‌ها به ویژه آسم ایفا می‌کنند(۸). مدارک زیادی وجود دارد که نشان‌دهنده ارتباط بین تماس با میزان زیاد قارچ و تشدید حملات آسم می‌باشد(۹). مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می‌دهدکه آلترناریا آلترناتا به طور مستقل با آسم مرتبط است(۱۴،۹،۷-۱۰) و حساسیت های قارچی بویژه نسبت به گونه‌های آسپرژیلوس و کلادوسپوریوم ریسک حملات آسمی در بالغین را به میزان زیادی افزایش می‌دهد(۱۵). هم‌چنین مشخص شده است بچه‌هایی که در سه سال اول زندگیشان به میزان زیادی در معرض آسکوسپورها و بازیدیوسپورها قرار می‌گیرند، ریسک ابتلا به آسم در آن‌ها افزایش می‌یابد(۹،۸). برخلاف دیگر منابع آلرژنیک مثل گرده‌های گیاهی و مایت‌ها که عمدتاً مرتبط با تیپ یک واکنش‌های آلرژیک می‌باشند، قارچ ها علاوه بر واکنش‌های آلرژیک عامل طیف وسیعی از بیماری‌ها شامل عفونت های سطحی، جلدی، زیرجلدی و بیماری‌های تهدیدکننده حیات مثل عفونت‌های قارچی تهاجمی سیستمیک می‌باشند(۱۶). عفونت‌های اولیه و ثانویه قارچی همزمان با افزایش تعداد بیماران تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو، کموتراپی و نقص سیستم ایمنی تبدیل به یک مشکل مهم بالینی شده‌اند(۱۷). میزان مرگ و میر در عفونتهای قارچی تهاجمی بسیار بالا بوده و اکثر بیماران علی‌رغم دریافت درمان ضدقارچی می‌میرند(۱۸). در مقابل، آلرژی‌های قارچی به ندرت تهدیدکننده حیات می‌باشند، ولی با این وجود ابعاد آن نباید دست کم گرفته شود(۱۹). به طور کلی آلرژی‌های قارچی در ارتباط با پاسخ های ایمنی همورال قوی علیه آنتی‌ژن‌های قارچی می‌باشند(۱۷، ۲۰، ۲۱). مطالعات انجام شده بر اساس تست‌های پوستی نشان می‌دهد که حداقل ۳ تا ۱۰ درصد مردم جهان ممکن است به حساسیت‌های قارچی مبتلا باشند(۲۲). متاسفانه تاکنون شیوع دقیقی از حساسیت‌های قارچی به دست نیامده است، زیرا گزارش های در دسترس از مطالعات تست‌های پوستی مختلف، بسیار متغیر بوده و بسته به جمعیت مورد مطالعه، گونه قارچ و بخصوص عصاره قارچی بکار برده شده از ۳ تا ۹۰ درصد گزارش شده است(۲۳،۲۲). یکی از مهمترین دلایل این اختلاف ناشی از این حقیقت است که حتی عصاره‌های قارچی تجاری در دسترس که جهت تست پوستی استفاده می‌شوند از نظر محتوای آلرژن اصلی‌شان بسیار متغیر می‌باشند(۲۴،۱۸). دلیل مهم دیگر که تشخیص آلرژی‌های قارچی را مشکل می‌سازد، وجود واکنش‌های متقاطع بسیار گسترده‌ای است که بین گونه‌های مختلف قارچی وجود دارد(۲۵). با استفاده از کلونینگ، توالی‌یابی و بیان این آلرژن‌ها به‌عنوان پروتئین‌های نوترکیب و هم‌چنین مشخص‌کردن وضعیت واکنش متقاطع، می‌توان این شرایط را بهبود بخشید. در طول دو دهه گذشته تعداد قابل توجهی آلرژن از منابع مختلف به صورت پروتئین‌های نوترکیب تولیدشده و جهت اهداف درمانی و تشخیصی مورد ارزیابی قرارگرفته‌اند(۲۷،۲۶،۲۳). بعد از گرده‌های گیاهی و مایت‌ها به ترتیب با ۱۸۴ و ۱۶۴

آلرژن، قارچ‌ها با ۱۰۰ آلرژن شناخته شده، به عنوان سومین گروه تولید کننده آلرژن شناخته شده‌اند(۱۶). به طور کلی آلرژن‌های قارچی را می‌توان به آلرژن‌های اختصاصی گونه که برای گونه یا جنس اختصاصی می‌باشند؛ و آلرژن‌هایی با ساختار بسیار محافظت شده که نه تنها با پروتئین‌های گونه‌های مختلف قارچی بلکه با پروتئین‌های همولوگ از دیگر منابع آلرژیک از جمله پروتئین‌های انسان نیز واکنش متقاطع دارند، تقسیم کرد(۲۹،۲۸).

قارچ‌های مرتبط با آلرژی

حدود ۸۰ جنس از قارچ‌های کپکی در ایجاد واکنش‌های آلرژیک دخالت دارند(۱۶). مطالعات آئروبیولوژیک نشان‌داده که اکثریت اسپورهای قارچی موجود در هوای بیرون از شاخه آسکومیست‌ها و بازیدیومایست‌ها می‌باشند. شایع‌ترین جنس‌ها در بین آسکومایست‌ها آسپرژیلوس، آلترناریا، بوتریتیس، کلادوسپوریوم، اپی‌کوکوم، پنیسیلیوم و فوزاریوم می‌باشند. آسپرژیلوس فومیگاتوس وگونه‌های مرتبط با آن توزیع گسترده‌ای در محیط دارند. جنس‌های آسپرژیلوس و پنی‌سیلیوم ارتباط نزدیکی باهم دارند و در انگلستان در فصل پاییز و زمستان غالب اسپورها مربوط به این دو جنس می‌باشند. در شاخه بازیدیومایست‌ها قارچ‌های مرتبط با آلرژی مانند گونه‌های کوپرینوس، مالاسزیا، آگاریکوس، لنتینوس، اوستیلاگو، رودوترولا و غیره وجود دارند. گونه‌های موکور و رایزوپوس هم از شاخه زایگومایکوتا در دسته قارچ‌های مرتبط با آلرژن‌ها قرار می‌گیرند (جدول شماره ۱)(۳۳-۳۰).

آلرژن‌های قارچی

اکثر قارچ‌ها آلرژن‌های متعددیدارند. بعضی از این آلرژن‌ها محصولات متابولیک بوده که ارگانیسم به بیرون ترشح می‌کند. انواع دیگر آلرژن‌ها را ترکیبات ساختاری و سیتوپلاسمیک سلول‌های قارچی تشکیل می‌دهند که براثر تخریب آن‌ها آزاد می‌شوند(۳۴).

جدول شماره ۱: توزیع تاکسونومیک قارچ‌های آلرژیک (۳۳)

آسکومایست ها		بازیدیومایست ها	زایگومایست ها
آسپرژیلوس	فوزاریوم	آگاریکوس	موکور
آلترناریا	گلیوکلادیوم	کالواشیا	رایزوپوس
آکرومونیوم	هلمینتوسپوریوم	کانتارلوس	
آئروبازیدیوم	مونیلیا	کیاتوس	
بوتریوتریکوم	نیگروسپورا	گانودرما	
بوتریتیس	نوروسپورا	ژئاستروم	
کاندیدا	پسیلومایسس	لنتینوس	
کلادوسپوریوم	پنی‌سیلیوم	پلئوروتوس	
چاتومیوم	فوما	پلی‌پوروس	
سفالوسپوریوم	پایرنوکتا	پسیلوسیب	
کرایزوسپوریوم	ساکارومایسس	پوچینیا	
کلاویسپس	اسکوپولاریوپسیس	رودوتورولا	
کوروولاریا	استاکی‌بوتریس	سریولا	
سیلندروکارپان	استمفیلیوم	اسپوروتریکوم	
دالدینیا	تورولا	تیلشیا	
دیدیملا	تریکودرما	اوروسیستیس	
درکسلرا	تریکوفیتون	اوستیلاگو	
اپیکوکوم	اولوکلادیوم	والمیا	
اریزیفا	یوروتیوم	زایلوبولوس	

حضور آلرژن‌های مختلف در ۲۵ گونه قارچی به طور کامل مشخص شده است. بعنوان مثال تا کنون ۳۰ آلرژن از ۵ گونه آسپرژیلوس به طور کامل و دقیق شناسایی شده‌اند. گونه‌های فومیگاتوس، نایجر، اوریزه‌آ، فلاووس و ترئوس شایع‌ترین گونه‌های آسپرژیلوس مرتبط با آلرژی می‌باشند. این آلرژن‌ها شامل پلی ساکاریدها، گلیکوپروتئین‌ها و آنزیم هایی مثل کیموتریپسین‌ها، پروتئازها، الاستاز، ریبونوکلئازها، کاتالازها و سوپراکسیددیسموتازها می‌باشند. تعدادی از این آنزیم‌های آسپرژیلوس را مرتبط با پاتوژنیسیته گونه‌های ایجادکننده بیماری می‌دانند. تعدادی از این آنتی‌ژن‌ها به‌طور اختصاصی با IgE و IgG در بیماران آسپرژیلوزیس آلرژیک برونکوپلمونری (ABPA) واکنش می‌دهند. هم‌چنین فراکشن‌هایی از دیواره سلولی وسیتوپلاسم نیز با سرم این بیماران واکنش می‌دهند. با این وجود این آلرژن‌ها اغلب با آنتی ژن‌های قارچ های دیگر واکنش متقاطع دارند(۳۸-۳۵). آلرژن های قارچی توسط چندین روش ایمنو شیمیایی و فیزیکو شیمیایی شناسایی می‌شوند، منبع آلرژن به وضوح توسط گونه قارچ و خلوص آن تعریف می‌شود، آلرژن‌های خالص به‌وسیله سه حرف نامگذاری می‌شوند که به ترتیب عبارتند از:

حرف اول جنس، حرف اول گونه و شماره‌ای که بیانگر ترتیب جداسازی آن‌هاست(۳۹). اصلی‌ترین آلـرژن‌هـای قارچی، Asp f 1و Alt a 1 مـی‌باشـند کـه ویـژه بـوده و مشخص شده این دو همولوژی توالی مشترکی بـا دیگـر آلرژن‌های قارچی ندارند(۴۰).

آلرژن‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس

بـه طـور کلـی قـارچ‌هـا و بـویژه آسـپرژیلوس فومیگـاتوس قـادر بـه تولیـد الگوهـای پیچیـده‌ایـی از مولکـول‌هـای بانـد شـونده بـه IgE مـی‌باشـند. مطالعـات مولکولی نشان‌داده اسـت کـه آسـپرژیلوس فومیگـاتوس حداقل دارای ۸۱ توالی کدکننده ساختارهایی با توانـایی باند شـدن بـه IgE سـرم در افـراد دارای حساسـیت‌هـای مرتبط با این قارچ می‌باشد. با توجه بـه ایـن‌کـه جزئیـات همه ایـن آلـرژن‌هـا مشـخص نشـده اسـت، آسـپرژیلوس فومیگاتوس می‌تواند بهترین منبع آلرژن جهـت کارهـای تحقیقاتی باشد(۴۱). همانگونه که ذکـر گردیـد، تـاکنون حداقل ۸۱ محصول بیان ژن بـا وزن مولکـولی ۱۰ تـا ۶۵ کیلو دالتون و همچنین ۲۳ آلرژن تایید شده از این قـارچ گزارش گردیده است. اخیرا با تـوالی‌یـابی حـدود ۲۹/۴ مگا باز از ژنوم آسپرژیلوس فومیگـاتوس کـه پـیش‌بینـی شده حاوی حدود ۹۹۲۶ ژن باشد. مشـخص شـده اسـت که تنها بخش بسیار کوچکی از پروتئین‌های قارچی قادر به تحریک سـلول‌هـای B جهـت تولیـد IgE اختصاصـی می‌باشند(۴۳،۴۲). همه آلرژن‌های گزارش شده در پایگـاه داده‌های رسمی آلرژن، همچنین توالی‌هایی که اخیرا کلون شده‌اند مثـل تیورودوکسـین‌هـا (Asp f 28, Asp f 29)، سـیکلوفیلین‌هـا (Asp f 27) و پـروتئین دیـواره سـلولی (Asp f 34) تقریبـا صددرصـد بـا تـوالی ژنـوم یکسـان بودند. همه آلرژن‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس گزارش شـده در پایگـاه رسـمی آلـرژن، بـه‌عنـوان پـروتئین‌هـای نوترکیب خالص تولید و ظرفیت اتصال به IgE آن‌هـا در آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار گرفته است. همچنین اکثـر ایـن پـروتئین‌هـا در شـرایط in vivo بـه منظـور بررسـی توانـایی‌شـان در تحریـک تسـت پوسـتی مثبـت مـورد آزمایش قرار گرفته‌اند(۴۷-۴۵). اگرچه با انجام مطالعـات دقیق آلرژن‌زا بودن این پروتئین‌های نوترکیـب مشـخص گردیده ولی به رغم تعیین ساختار سه‌بعدی آن‌ها و اسـتفاده از روش‌های مدلسازی بر اساس سـاختارهای همولـوگ، هنوز علت آلرژن بودنشان و این‌که چرا بعضی از پروتئین‌ها قادر به تحریک سیسـتم ایمنـی و تولیـد IgE اختصاصـی می‌باشـند و عـده‌ای دیگـر از پـروتئین‌هـا چنـین نیسـتند، ناشناخته مانده است(۴۸). آلرژن شماره یک آسپرژیلوس فومیگاتوس یـا Asp f1 یـک ریبوتوکسـین قـوی بـوده و اولین آلرژن قارچی می‌باشد که کلـون شـده و همچنـین اولـین آلـرژن نوترکیـب مـی‌باشـد کـه در انسـان مـورد آزمایش قرار گرفته است(۴۹). این آلرژن در برخی منابع میتوجیلین و یا رستریکتوسین نامیده می‌شود(۵۱،۵۰). سایر آلرژن‌های قارچی شناخته شده در جدول شماره۲ آمـده است.

بیماری‌های ریوی آلرژیک قارچی ناشی از آسپرژیلوس

به طور کلـی آسـپرژیلوزیس ریـوی را مـی‌تـوان بـه گروه‌های ذیل طبقه‌بندی نمود:

۱- تظـاهرات آلرژیـک (آسـم ناشـی از آسـپرژیلوس، آسپرژیلوزیس ریوی آلرژیک، سـینوزیت آلرژیـک آسپرژیلوسی و Hypersensitivity Pnemonitis)

۲- کلنیزاسیون ساپروفیتی دستگاه تنفسی (آسپرژیلوما)

۳- بیماری منتشر تهاجمی (آسپرژیلوزیس ریوی مهاجم، سینوزیت مهاجم حاد،سینوزیت مهاجم مزمن و سینوزیت مهاجم گرانولوماتوز)

- آسـم ناشـی از آسـپرژیلوس (Aspergillus-induced asthma: AIA)

آسم یک بیماری التهابی راه های هوایی اسـت کـه با بیماری مزمن انسدادی ریه و محدودیت جریان هـوا بـا علامت‌هایی از قبیل تنگی(گرفتگی) قفسـه سـینه، تنگـی نفس، سرفه و خس خس قابل شناسایی اسـت(۵۲). آسـم یک مشکل سـلامت عمـومی است که افـراد را در تمـام

جدول شماره ۲: آلرژن‌های قارچی(۳۳)

گونه قارچ	آلرژن	وزن مولکولی(kD)	فعالیت بیولوژیکی	گونه قارچ	آلرژن	وزن مولکولی	فعالیت بیولوژیکی
آسپرژیلوس فلاووس	Asp fl13	۳۴	آلکالین‌سرین‌پروتئاز	آسپرژیلوس فومیگاتوس	Asp f17		
آسپرژیلوس فومیگاتوس	Asp f 1	۱۸	خانواده میتوجیلین		Asp f 18	۳۴	واکوئلارسرین‌پروتئاز
	Asp f 2	۳۷			Asp f22	۴۶	انولاز
	Asp f 3	۱۹	پروتئین‌پروکسیسمال		Asp f23	۴۲	ریبوزومال پروتئین L13
	Asp f 4	۳۰			Asp f27	۱۸	سیکلوفیلین
	Asp f 5	۴۰	متالوپروتئاز		Asp f28	۱۳	تیوردوکسین
	Asp f 6	۲۶.۵	سوپراکسیددیسموتاز		Asp f29	۱۳	تیوردوکسین
	Asp f 7	۱۲			Asp f 34	۲۰	سل وال پروتئین Phi A
	Asp f 8	۱۱	پروتئین‌ریبوزومال p2	آسپرژیلوس نایجر	Asp n 14	۱۰۵	بتا زایلوزیداز
	Asp f 9	۳۴			Asp n 18	۳۴	واکوئلارسرین‌پروتئاز
	Asp f 10	۳۴	آسپارتات پروتئاز		Asp n 25	۶۶-۱۰۰	۳-فیتاز B
	Asp f 11	۲۴	پپتیدیل-پرولیل ایزومراز	آسپرژیلوس اوریزه آ	Asp o13	۳۴	آلکالین سرین پروتئاز
	Asp f 12	۹۰	پروتئین شوک حرارتی P90		Asp o 21	۵۳	TAKA-آمیلاز A
	Asp f 13	۳۴	آلکالین سرین‌پروتئاز	آسپرژیلوس ورسیکالر	Asp v 13		اکستراسلولار آلکالین سرین پروتئاز
	Asp f 15	۱۶					
	Asp f 16	۴۳					
آلترناریا آلترناتا	Alt a 1	۲۸		کوروولاریا لوناتا	Cur l 3	۱۲	سیتوکروم c
	Alt a 3		پروتئین شوک حرارتی ۷۰		Cur l 4	۵۴	واکوئلارسرین‌پروتئاز
	Alt a 4	۵۷	دی سولفید ایزومراز	اپیکوکوم‌پورپوراسنس	Epi p 1	۳۰	سرین پروتئاز
	Alt a 5	۱۱	ریبوزومال پروتئین P2	فوزاریوم کولموروم	Fus c 1	۱۱	ریبوزومال پروتئین P2
	Alt a 6	۴۵	انولاز		Fus c 2	۱۳	پروتئین شبه تیوردوکسین
	Alt a 7	۲۲	پروتئین YCP4	پنی‌سیلیوم‌برویکومپکتوم	Pen b13	۳۳	آلکالین‌سرین‌پروتئاز
	Alt a 8	۲۹	مانیتول دهیدروژناز		Pen b 26	۱۱	اسیدیک ریبوزومال‌پروتئین P1
	Alt a 10	۵۳	آلدهید دهیدروژناز	پنی‌سیلیوم کریزوژنوم	Pen ch13	۳۴	آلکالین‌سرین‌پروتئاز
	Alt a 12	۱۱	اسیدریبوزومال‌پروتئین P1		Pen ch18	۳۲	واکوئلارسرین‌پروتئاز
	Alt a 3	۲۶	گلوتیون‌S-ترانسفراز		Pench20	۶۸	استیل گلوکوز آمینیداز
گونه قارچ	آلرژن	وزن مولکولی(kD)	فعالیت بیولوژیکی				
کاندیدا آلبیکنس	Cand a 1	۴۰	الکل دهیدروژناز	پنی‌سیلیوم کریزوژنوم	Pen ch 31		کال رتیکولین
	Cand a 3	۲۰	پروکسیسمال پروتئین		Pen ch 33	۱۶	
کاندیدا بویدینی	Cand b 2	۲۰	پروکسیسمال‌ممبرین پروتئین A		Pen ch 35	۳۶.۵	ترانس آلدولاز
کلادوسپوریوم	Cla c 9	۳۶	واکوئلارسرین‌پروتئاز	پنی‌سیلیوم‌سیترینوم	Pen c 3	۱۸	پروکسیسمال‌ممبرین پروتئین
کلادوسپوریوئیدس							
	Cla c 9	۳۶.۵	ترانس آلدولاز		Pen c 13	۳۳	آلکالین‌سرین‌پروتئاز
کلادوسپوریوم‌هرباروم	Cla h 2	۴۵			Pen c 19	۷۰	پروتئین‌شوک‌حرارتی ۷۰
	Cla h 5	۱۱	اسیدریبوزومال‌پروتئین P2		Pen c 22	۴۶	انولاز
	Cla h 6	۴۶	انولاز		Pen c 24		الانگیشن فاکتور ۱ بتا
	Cla h 7	۲۲	پروتئین YCP4		Pen c 30	۹۷	کاتالاز
	Cla h 8	۲۸	مانیتول دهیدروژناز		Pen c 32	۴۰	پکتات لیاز
	Cla h 9		واکوئلارسرین‌پروتئاز	پنی سیلیوم اگزالیکوم	Pen o 18	۳۴	واکوئلارسرین‌پروتئاز
	Cla h 10	۵۳	آلدهید دهیدروژناز	استاکی‌بوتریس چارتاروم	Sta c 3	۲۱	اکستراسلولار آلکالین
	Cla h 12	۱۱	اسیدریبوزومال‌پروتئین P1	مالاسزیاسیمپودیالیس	Mala s1		
کوروولاریا لوناتا	Cur l 1	۳۱	سرین پروتئاز		Mala s5		
	Cur l 2	۴۸	انولاز		Mala s6		سیکلوفیلین
تریکوفیتون روبروم	Tri r 2		آلکالیپروتئاز Alp 1		Mala s7		
	Tri r 4		سرین پروتئاز		Mala s8		
تریکوفیتون‌تونسرانس	Tri t1	۳۰			Mala s9		
	Tri t 2	۸۳	سرین پروتئاز		Mala s10	۸۶	پروتئین‌شوک‌حرارتی ۷۰
کوپرینوس کوماتوس	Cop c 1	۱۱	لوسین زیپرپروتئین		Mala s11	۲۳	منگنز سوپراکسید دیسموتاز
	Cop c 2		تیوردوکسین		Mala s12	۶۷	گلوکز-متانول-کولین اکسیدوردکتاز
	Cop c 3				Mala s3	۱۳	تیوردوکسین
	Cop c 5			مالاسزیا فورفور	Mala f 2	۲۱	پروکسیسمال‌ممبرین پروتئین
پسیلوسیب کوبنسیس	Psi c 1				Mala f 3	۲۰	پروکسیسمال‌ممبرین پروتئین
	Psi c 2	۱۶	سیکلوفیلین		Mala f 4	۳۵	میتوکندریال مالات دهیدروژناز
رودوتورولا موسیلاگینوزا	Rho m 1		انولاز				
	Rho m 2	۴۷	واکوئلارسرین‌پروتئاز				

سنین در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. این اختلال در صورت عدم کنترل محدودیت‌های شدیدی در فعالیت‌های روزانه فرد ایجاد کرده و حتی منجر به مرگ می‌شود(۵۳). آسم ناشی از آسپرژیلوس، نوع ۱ واکنش‌های افزایش حساسیت با واسطه IgE به آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس است که به صورت آسم ظهور می‌یابد. فراوانی حساسیت آسپرژیلوسی در افراد مبتلا به آسم از ۱۶-۳۸ درصد در مناطق مختلف جغرافیایی، متفاوت است(۵۴-۵۷)

در یک مطالعه مقایسه‌ای در دوسوی اقیانوس اطلس، نوع ۱ واکنش پوستی مثبت به آنتی ژن‌های آسپرژیلوس در ۲۸ درصد از بیماران آسمی اهل کلیولند (ایالات متحده آمریکا) و ۲۳ درصد از لندن (انگلستان) گزارش شد(۵۶). در این مطالعه ارتباط مستقیمی بین تست پوستی مثبت با آسپرژیلوس و شدت انسداد راه‌های هوایی) نشان داده شد. در مطالعه‌ایی دیگر از ۱۰۵ بیمار مبتلا به آسم، ۳۰ نفر (۲۸/۵ درصد) به آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس حساس بودند(۵۷). بنابراین ارزیابی حساسیت آسپرژیلوسی در بیماران مبتلا به آسم ضروری است.

-سینوزیت آلرژیک آسپرژیلوسی (Allergic Aspergillus Sinusitis: AAS)

عفونت آسپرژیلوسی بینی و سینوس‌ها، زمانی یک بیماری نادر تصور می‌شد ولی در حال حاضر بسیار رایج و متداول است(۵۸). دو گروه بزرگ از عفونت‌های آسپرژیلوسی مربوط به سینوس‌های پارانازال وجود دارد: اشکال مهاجم و غیر مهاجم. فرم مهاجم خود به زیر بخش‌های: آسپرژیلوس حاد بسیار مهاجم و کشنده، و آسپرژیلوس مهاجمی که به آهستگی باعث تخریب بافت می شود، تقسیم می‌گردد. دسته غیر مهاجم نیز به دو زیر گروه تقسیم می‌شود: گروه اول آسپرژیلوما خوانده می‌شود و معمولا یک سینوس را تحت تاثیر قرار می‌دهد، گروه دوم سینوزیت آلرژیک آسپرژیلوسی که معمولاً بیش از یک سینوس را درگیر می‌کند(۵۸). سینوزیت قارچی آلرژیک، بیماری افراد جوان است که تمایل جغرافیایی به آب و هوای گرم و مرطوب دارد(۵۹). سینوزیت آلرژیک آسپرژیلوسی نتیجه واکنش‌های نوع ۱ و ۳ حساسیت شدید به آنتی ژن های قارچی است(۶۰) تصور می‌شود این فرآیند مشابه روند آسپرژیلوزیس ریوی آلرژیک است. Katzenstein و همکاران (۱۹۸۳) شباهت‌های بسیاری را بین AAS و آسپرژیلوزیس ریوی آلرژیک شناسایی کردند(۶۱). در AAS، تجمع موکوسی شبیه به حالت مشاهده شده در ABPA می‌باشد که در سینوس‌های پارانازال رخ می‌دهد(۶۱،۶۲). اولین مورد AAS، به‌عنوان یک مورد بالینی جدید، در سال ۱۹۸۱ گزارش شد(۶۳). نتایج حمله آغازین به سینوس تورم التهابی همراه با انسداد روزنه‌های سینوسی می‌باشد که منجر به تخلیه ضعیف، گرفتگی و عفونت ثانویه قارچی می‌شود. تماس طولانی مدت آنتی‌ژن‌های تنفسی آسپرژیلوس با غشای مخاطی افراد حساس (مستعد از نظر ژنتیکی یا دارای حساسیت شدید آسپرژیلوسی) ممکن است به حساسیت شدید نوع ۱و۳ منجر شود. محصولات التهابی جانبی ناشی از دگرانولاسیون ماست سل و آسیب بافتی ناشی از کمپلکس‌های ایمنی به التهاب بیش‌تر و تورم مخاطی به همراه انسداد سینوس و در نهایت یک چرخه معیوب منجر می‌گردد(۵۸). واکسمن و همکاران (۱۹۸۷) شواهد سرولوژیکی حساسیت شدید به گونه‌های آسپرژیلوس را به عنوان یک عامل اتیولوژیک ارائه دادند. آن‌ها سطح بالایی از IgE را در ۶ نفر از ۱۰ بیمار یافتند. پیشنهاد شده است که آسپرژیلوس در برونش یا سینوس‌ها به دام می‌افتد و مواد آنتی ژنی منتشر می‌کند که باعث تحریک تولید IgE، IgG و IgA می‌شود(۶۴). استنشاق اسپورهای آسپرژیلوس از طریق مسیر سینوسی منجر به انتشار مواد آنتی ژنیک می‌گردد. این‌که چرا قارچ در برخی بیماران به سینوس‌ها و در برخی دیگر به برونش تمایل دارد، نا شناخته است. گزارش شده است که یک چهارم بیماران میتلا به رینیت دائمی به آنتی ژن‌های آسپرژیلوس حساس می‌باشند(۶۵). رینیت یک عامل خطر مهم برای سینوزیت است. علاوه بر این، حساسیت به آنتی ژن های آسپرژیلوس شدت

سینوزیت را در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک افزایش می‌دهد(۶۶).

آسپرژیلوما Aspergilloma

آسپرژیلوما به شکل مجموعه‌ای از هایف‌های متراکم آسپرژیلوس و به صورت توپ در حفره‌های از قبل موجود در ریه تشکیل می‌شود. بسیاری از بیماران بدون علامت هستند. با این حال، موارد تهدیدکننده حیات می‌تواند روی دهد؛ که با تهاجم‌هایفی به شریان برونش مشخص می‌شوند. این موارد معمولا به صورت توده‌ایی کروی در عکس‌برداری از قفسه سینه شناسایی می‌شوند(۶۷).

ABPA

این بیماری اولین بار در سال ۱۹۵۲ شرح داده شد. ABPA که عمدتا توسط آسپرژیلوس فومیگاتوس ایجاد می شود، شایع‌ترین فرم آلرژیک برونکوپلمونری ناشی از قارچ‌ها (ABPM) می‌باشد. قارچ‌های دیگری مثل کاندیدا، پنی‌سیلیوم و کوروولاریا گاهی بیماری مشابهی را ایجاد می‌کنند(۶۸). از مشخصات این بیماری می‌توان، وخیم‌تر شدن آسم، انفیلتراسیون‌های گذرا و متناوب در رادیولوژی قفسه سینه و ائوزینوفیلی ریوی و محیطی را نام برد. بیماری تقریبا در ۰/۷ تا ۳/۵ درصد از بیماران آسمی و ۷ تا ۹ درصد از بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس گزارش شده است. تشخیص ABPA بر اساس تظاهرات کلینیکی و واکنش‌های ایمونولوژیکی نسبت به آسپرژیلوس فومیگاتوس می‌باشد. حداقل معیارهای مورد نیاز برای تشخیص ABPA شامل: ۱) آسم و سیستیک فیبروزیس همراه با بدتر شدن عملکرد ریوی ۲) واکنش تست پوستی فوری نسبت به آسپرژیلوس ۳) سطح IgE توتال سرم در حد ۱۰۰۰نانوگرم بر میلی‌لیتر و یا بیش‌تر ۴) افزایش آنتی‌بادی‌های IgE وIgG اختصاصی بر علیه آسپرژیلوس ۵) انفیلتراسیون در رادیولوژی قفسه سینه می‌باشد. معیارهای دیگری را نیز می‌توان در نظر گرفت مانند: ائوزینوفیلی خون محیطی، تشخیص آنتی‌بادی‌های اختصاصی گونه‌های آسپرژیلوس، برونشکتازی وخلط چرکی حاوی آسپرژیلوس(۶۸-۷۲).

- حساسیت به قارچ ها در بیماران با آسم شدید (Severe asthma with fungal sensitization: SAFS)

آسم شدید معمولاً درصد کمی (۱۰-۵ درصد) از کل جمعیت افراد مبتلا به آسم را شامل می‌شود(۵۳). این وضعیت یک بیماری خسته‌کننده هم برای بیماران و هم پزشکان معالج آن‌ها است(۷۳). مشخص شده است که دو سوم افراد مبتلا به آسم به آلرژن‌های شایع حساس هستند(۷۶-۷۴). افراد مبتلا به آسم شدید ممکن است میزان بالاتری از حساسیت را نسبت به سایر بیماران آسمی داشته باشند(۷۷). عوامل بیرونی متعددی موجب بدتر شدن آسم می شوند که شایع ترین عامل، تداوم قرار گیری در معرض آلرژن‌های محرک است. شایع ترین آلرژن‌های دخیل گرد و غبار منازل، شوره بدن حیوانات خانگی و قارچ‌های محیطی می‌باشند(۵۲،۷۸). نشان داده شده است که قرار گرفتن در معرض اسپورهای قارچی با بدتر شدن علائم آسم، بدتر شدن عملکرد ریه، بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر ناشی از آسم ارتباط دارد(۷۹). Neas و همکاران(۸۰) علائم آسم، پیک جریان بازدمی و زمان صرف شده در بیرون از منزل (فضای آزاد) و ارتباط آن‌ها با میانگین غلظت اسپور قارچ‌ها در طول شبانه روز را در ۱۰۸ کودک مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها دریافتند که افزایش غلظت اسپورهای کلادوسپوریوم به میزان ۱۰۰۰۰ اسپور در هر متر مکعب با کاهش جریان بازدمی صبحگاهی و افزایش غلظت اپیکوکوم با افزایش بروز سرفه صبحگاهی و کاهش جریان بازدمی صبحگاهی مرتبط می‌باشد. در مطالعه دیگری که روی ۲۲ بیمار آسمی انجام شد، محققین دریافتند که افزایش تقریبا ۴۰۰۰ اسپور در هر متر مکعب موجب بدتر شدن علائم آسم، افزایش استفاده از داروی (اسپری) استنشاقی و کاهش

میزان پیک جریان بازدمی عصرگاهی می‌گردد(۸۱). مطالعات نشان می‌دهد میزان بستری شدن در بیمارستان ناشی از آسم در روزهای با میزان بالای اسپورهای کپکی، فوق العاده بالا ست، اما این موضوع با جنس قارچ خاصی در ارتباط نبوده است(۸۲،۸۳) میزان اسپورهای محیطی هم‌چنین با مرگ و میر ناشی از آسم مرتبط بوده است(۸۴،۸۵). در مطالعه ایی احتمال بروز مرگ ناشی از آسم به طور قابل توجهی در روزهای با میزان بیش از ۱۰۰۰ اسپور کپکی در هر متر مکعب هوا، بیش‌تر بوده است(۸۵).

نخستین شاهد ارتباط بین حساسیت قارچی غیرآسپرژیلوسی (حساسیت به قارچ غیر آسپرژیلوس) و آسم در سال ۱۹۹۱ منتشر شد؛ که ارتباط بین حساسیت به آلترناریا با افزایش خطر ایست تنفسی در ۱۱ بیمار مبتلا به آسم را نشان داده است(۸۶). مطالعات بعدی ارتباط بین حساسیت به آلترناریا و افزایش فعالیت برونش(۱۲،۸۷) و آسم شدید را نشان دادند(۱۴). در مطالعه‌ای ارتباط بین شیوع بالای حساسیت به یک یا چند آلرژن (آلترناریا، کلادوسپوریوم، اپیکوکوم، هلمینتوسپوریوم) با میزان بستری شدن در ICU برای آسم حاد شدید در ۳۷ بیمار ثابت شد(۸۸). انجمن بررسی سلامت تنفسی اروپا که ۱۱۳۲ بیمار بالغ مبتلا به آسم را مورد بررسی قرار داد دریافت، که شدت آسم (از نظر عملکرد ریه، تشدید بیماری، بستری شدن در بیمارستان و نیاز به استروئید خوراکی) با حساسیت به آلترناریا یا کلادوسپوریوم مرتبط بود(۸). در مطالعه دیگری شامل ۱۸۱ بیمارآسمی، حساسیت نسبت به حداقل یک کپک (آسپرژیلوس، آلترناریا، کلادوسپوریوم، پنی‌سیلیوم یا کاندیدا) در ۷۱ درصد از ۴۶ بیمار مبتلا به آسم شدید نیازمند به چندین بار بستری شدن در بیمارستان در مقابل ۱۹-۱۶ درصد حساسیت در سایرین، مشاهده شد(۸۹). آسپرژیلوس می‌تواند با آسم از چند طریق مرتبط باشد. بیماران مبتلا به آسم می‌توانند به گونه‌های آسپرژیلوس حساس شوند(۹۰). شواهدی از ارتباط بین حساسیت قارچی مرتبط با آسپرژیلوس و آسم در سال ۱۹۷۸ منتشر شد. در این گزارش، حساسیت آسپرژیلوسی با شدت انسداد راه‌های هوایی در ۱۹۳ بیمار آسمی نشان داده شد(۹۱). در مطالعه ایی دیگر روی ۱۰۵ بیمار آسمی، نشان داده شده که حساسیت قارچی (۲۸/۵ درصد) با افزایش مصرف استروئید، میزان بالای ائوزینوفیل و IgE مرتبط می‌باشد؛ اما عملکرد ریوی بیماران با گروه شاهد متفاوت نبود(۹۲). در مطالعه‌ای دیگر، شیوع حساسیت آسپرژیلوسی در بیماران با آسم حاد شدید بستری شده در ICU ۵۰/۹ درصد بود؛ این میزان در گروه بیماران با آسمی سرپایی ۳۸/۵درصد بود(۹۳).

به دلیل استنشاق کونیدی‌های قارچی موجود در هوا توسط انسان، حضور اسپورهای قارچی در ریه بسیار معمول می‌باشد. کونیدی‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس، پنی‌سیلیوم، کرایزوسپوریوم و دیگر قارچ‌ها تنها در صورتی با سیستم ایمنی بدن واکنش می‌دهند که اسپور از حالت خفته بیرون آمده و ژرمیناسیون صورت گیرد. ازدیاد موکوس و نقص ساختاری راه‌های هوایی می‌تواند اجازه ژرمینه شدن را به قارچ داده و آن‌ها را در برابر حمله سیستم ایمنی حفظ نماید. دریک مطالعه از کشت خلط ۱۲۶ بیمار با آسم شدید، ۲۴ گونه مختلف قارچی جدا گردید. تقریبا در ۵۰ درصد این بیماران نتایج کشت مثبت گزارش گردید، بدون این‌که شواهدی از حساسیت قارچی وجود داشته باشد. این نتایج نشان می‌دهد که کلونیزاسیون قارچی در راه‌های هوایی بدون حضور ترکیبات آلرژیک آن‌ها نیز شایع است(۹۴).

تشخیص حساسیت‌های قارچی

از تست‌های اختصاصی IgE سرم و تست خراش پوستی برای تعیین حساسیت به قارچ‌های شایع مانند آسپرژیلوس فومیگاتوس، آلترناریا آلترناتا، کاندیدا آلبیکنس، پنی‌سیلیوم کریزوژنوم و غیره استفاده می‌شود. حساسیت روش پریک تست حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد

است که بسته به کیفیت مواد مورد استفاده و تفسیر نتایج اختلافاتی وجود دارد. همچنین ارزش اخباری منفی آن ۹۵ درصد گزارش شده است. اندازه‌گیری IgE اختصاصی سرم در بیمارانی که قادر به تحمل پریک‌تست نیستند، می‌تواند مفید باشد. در یک مطالعه، تنها ۴۳درصد بیماران با هر دو آزمایش پریک تست و اندازه گیری IgE اختصاصی در سرم واکنش نشان دادند(۹۵). همچنین در مطالعه‌ای دیگر مشخص گردید که بین نتایج پریک‌تست مثبت و نتایج سنجش IgE اختصاصی سرم یک مطابقت کلی در بیماران با آسم شدید وجود ندارد؛ به طوریکه بیش‌ترین مطابقت درگونه‌های آلترناریا با ۵۶ درصد وکم‌ترین در گونه‌های بوتریتیس با ۱۴ درصد گزارش گردید(۹۶). طبق مطالعات صورت گرفته روش پریک تست پوستی جهت تشخیص آلرژی، حساسیت بیش‌تر اما اختصاصیت کم‌تری نسبت به تست IgE اختصاصی سرم در بیماران با رینیت و آسم دارد؛ به همین دلیل این محققان توصیه می‌کنند که برای تشخیص قطعی هر دو تست با هم استفاده شود زیرا همه آلرژی‌ها با یک روش به تنهایی تشخیص داده نمی‌شوند(۹۸-۹۵).

در دو مطالعه جداگانه تست پوستی با سنجش IgE در بیماران مورد مقایسه قرار گرفت(۹۹،۹۶). در یکی از این بررسی ها نشان داده شد که اندازه‌گیری سطح IgE اختصاصی بهتر از آزمون پوستی می‌باشد(۹۹)؛ در حالی‌که در مطالعه دیگر تست داخل جلدی نتایجی بهتری از اندازه‌گیری IgE را نشان داد(۹۶). در مطالعه‌ایی دیگر(۱۰۰)، مشخص شدکه شیوع حساسیت آسپرژیلوسی در بیماران آسمی با روش تست داخل جلدی نسبت به روش آزمون خراش پوستی بالاتر بود (۲۸/۷درصد در مقابل ۲۴/۸درصد). مشخص شده است که روش درون پوستی معمولا نسبت به آزمون خراش پوستی حساس‌تر است(۱۰۰،۱۰۱). در حالت ایده‌آل هر دو روش داخل جلدی و سنجش IgE باید برای تشخیص حساسیت قارچی انجام شود؛ اگرچه آزمون داخل جلدی به سنجش میزان IgE ترجیح داده می‌شود(۷۹). موضوع مهم دیگر در تشخیص حساسیت قارچی دقت و صحت تشخیص است. از آن‌جایی‌که هیچ استاندارد طلایی برای تشخیص حساسیت قارچی وجود ندارد؛ بنابراین روشی نیز برای ارزیابی دقت تشخیص نیز وجود ندارد. بیش‌تر مراکز درمانی از آنتی‌ژن‌های خام برای سنجش حساسیت قارچی استفاده می‌کنند. این آنتی ژن‌ها فاقد قابلیت تکرار پذیری و ثبات هستند و غالبا با آنتی ژن‌های دیگر واکنش متقاطع می‌دهند(۱۰۲). از سوی دیگر ممکن است این آنتی‌ژن‌های خام منجر به عدم تشخیص حساسیت قارچی شوند؛ از این‌رو در بیماران آسمی شدید، توصیه می‌شود که سنجش میزان IgE به همراه آزمون پوستی انجام شود(۷۹). روش‌های مختلف تشخیص حساسیت قارچی، حساسیت به قارچ‌ها در بیماران مبتلا به آسم و آلرژیک برونکوپلمونری قارچی و تفاوت بین آن‌ها در جدول شماره ۳ قابل مشاهده است.

جدول شماره ۳: تفاوت‌های بین حساسیت قارچی، حساسیت به قارچ‌ها در بیماران مبتلا به آسم و آلرژیک برونکوپلمونری قارچی (۷۹)

	حساسیت قارچی	حساسیت به قارچ ها در بیماران مبتلا به آسم	آلرژیک برونکوپلمونری قارچی
آزمون پوستی نسبت به آنتی ژن قارچی یا افزایش آنتی بادیهای IgE اختصاصی قارچی	حضور (+)	حضور (+)	حضور (+)
آسم شدید	ممکن است دیده شود	با این تعریف، آسم شدید است	در اکثر موارد آسم شدید دیده می شود
خلط سیاه مایل به قهوه ای	عدم حضور (-)	عدم حضور (-)	در بیش از ۲۰٪ بیماران دیده می شود
سطوح IgE توتال	معمولا در محدوده طبیعی	کمی بالا (معمولا کمتر از ۵۰۰ IU/ml)	به شدت بالا (معمولا بیش از ۱۰۰۰IU/ml)
پرسی پیتین های قارچی	معمولا دیده نمی شود	معمولا دیده نمی شود	معمولا حضور (وجود) دارد
تعداد ائوزینوفیل	معمولا در محدوده طبیعی	کمی بالا (معمولا کمتر از ۵۰۰ cells/µl)	معمولا بالا(بیش از ۵۰۰ cells/µl)
کدورت ریوی گذرا در رادیوگرافی قفسه سینه	عدم حضور (-)	عدم حضور (-)	در اکثر بیماران دیده می شود
برونشکتازی مرکزی	معمولا عدم حضور	معمولا غایب، در صورت وجود معمولا کمتر از ۳ لوب را شامل می شود	مشاهده در تقریبا ۸٪ از بیماران، معمولا ۳ لوب یا بیشتر را تحت تاثیر قرار می دهد همراه با نودولهای لوبولار مرکزی، و بهم فشردگی مخاطی

ارزش تشخیصی آلرژن‌های نوترکیب آسپرژیلوس فومیگاتوس

همان‌طور که قبلا ذکر شد، عصاره‌های آلرژن و به ویژه عصاره‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس مخلوطی پیچیده از پروتئین‌های آلرژیک و غیرآلرژیک می‌باشند که استاندارد کردن آن‌ها بسیار مشکل است. در یکی از مطالعات انجام‌گرفته از چهار عصاره مختلف تجاری آسپرژیلوس فومیگاتوس به منظور انجام تست پوستی روی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس حساس به این قارچ استفاده گردید. نتایج بدست آمده نشان داد که هیچ یک از عصاره‌های تجاری به کار برده شده در تست پوستی قادر به تشخیص تمامی ۳۱ بیمار حساس شده نمی‌باشند؛ و مشخص گردید که نتایج تشخیصی قویا به کیفیت عصاره‌های به کار برده شده وابسته می‌باشد(۱۰۳). برعکس، آلرژن‌های نوترکیب می‌توانند به عنوان یک محلول پروتئینی کاملا استاندارد تولید شوند. اکثر این آلرژن‌های نوترکیب در بررسی های متعددی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. نتایج به دست آمده از تست‌های پوستی و سرولوژی با آلرژن‌های مختلف نوترکیب آسپرژیلوس فومیگاتوس روی بیش از ۶۰۰ فرد بیمار که از انواع بیماری های مرتبط با این قارچ رنج می‌بردند و ۱۰۰ فرد سالم بعنوان کنترل، منجر به نتایج زیر گردید: ۱) تنها افراد با سطح IgE سرمی قابل تشخیص علیه آلرژن‌های نوترکیب استفاده شده، تست پوستی مثبت را نیز با این آلرژن‌های اختصاصی نشان دادند(۱۰۴). ۲) به‌طور کلی پاسخ مثبت تست‌پوستی افراد حساس به آسپرژیلوس فومیگاتوس نسبت به آلرژن‌های نوترکیب به‌کار برده شده از آلرژنی به آلرژن دیگر بسیار متغیر می‌باشد؛ به‌طوری‌که این میزان در آلرژنی مثل Asp f1 حدود ۷۰ درصد و در آلرژن‌هایی مثل Asp f8 و Asp f10 بسیار پایین می‌باشد(۴۵). ۳) در بیش از ۱۰۰ فرد شاهد سالم هیچ واکنشی نسبت به آلرژن‌های نوترکیب مشاهده نگردید. ۴) آلرژن‌های نوترکیب Asp f4 و Asp f6 اکثرا توسط بیماران مبتلا به ABPA شناسایی گردید(۱۰۵،۱۰۶). ۵) بین نتایج بدست آمده از تست پوستی و سرولوژی نسبت به آلرژن‌های نوترکیب مغایرتی مشاهده نگردید(۱۰۴). از این رو استفاده از آلرژن های نوترکیب در فعالیت‌های تشخیصی بیش‌تر توصیه می‌شود. پیچیدگی مولکولی قارچ و مشکلات استاندارد سازی عصاره‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس، تشخیص عفونت‌های ریوی آلرژیک (که در درجه اول توسط آسپرژیلوس فومیگاتوس ایجاد می‌شوند) را مشکل می‌سازد؛ که این امر باعث جستجو برای آلرژن‌های نوترکیب گردید(۴۶). محققین مشخص نموده‌اند که ۵ آلرژن نو ترکیب (rAspf1، rAspf2، rAspf3، rAspf4، rAspf6) معمولاً توسط سرم بیماران مبتلا به عفونت‌های ریوی آلرژیک شناسایی می‌شوند. بررسی خصوصیات rAspf1 و rAspf3 نشان داده است که این دو در درجه اول پروتئین‌های خارج سلولی‌اند و آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی بر علیه آن‌ها هم در بیماران مبتلا به عفونت‌های ریوی آلرژیک و هم مبتلایان به آسم حساس به آسپرژیلوس فومیگاتوس دیده می‌شود(۱۰۷،۴۹،۳۷). در مقابل rAspf2 ، rAspf4 و rAspf6 پروتئین‌های درون سلولی‌اند و آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی بر علیه آن‌ها، به شدت برای عفونت‌های ریوی آلرژیک اختصاصی است(۱۰۹،۱۰۸،۱۰۵،۴۵،۳۷). مطالعه Hemman و همکاران(۴۵) نشان داد که آزمون پوستی مثبت به rAspf4 و یا rAspf6 حساسیت ۹۲ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد برای عفونت های آلرژیک ریوی در مقایسه با بیماران آسمی حساس به آسپرژیلوس فومیگاتوس دارد. علاوه بر این تست پوستی ارتباط بسیار خوبی را با نتایج سرولوژیک نشان داد. عصاره‌های خام از میسلیوم، اسپورها و فیلتره‌کشتی قارچی شامل مقادیر قابل توجهی از ترکیبات غیرآلرژیک، از جمله سموم قوی می‌باشند. برای تشخیص موثر حساسیت قارچی، آنتی‌ژن‌های خالص، استاندارد شده و شناخته شده ضروری هستند. پیچیدگی و تنوع آلرژن های قارچی روند تهیه آنتی ژن های استاندارد و خالص را پیچیده و بغرنج کرده است. تحقیقات مهمی برای خالص‌سازی آنتی‌ژن‌های قارچی انجام شده است. این

روش‌ها شامل رسوب جز به جز مانند کروماتوگرافی بر اساس اندازه، کروماتوگرافی میل ترکیبی با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، کروماتوگرافی تفکیکی و الکتروفورز می‌باشد(۱۱۰،۳۸). هیچ یک از این روش‌ها آلرژن مفید در تشخیص کپکی را به‌وجود نیاورده است. ولی اخیرا با استفاده از بیولوژی مولکولی برای کلون و بیان آنتی‌ژن‌های استاندارد از کپک‌ها پیشرفت‌های قابل توجهی حاصل شده است(۱۱۱). در حال حاضر کلونینک و بیان بسیاری از آلرژن‌ها و پروتئین‌ها محقق شده است. چنین آلرژن‌هایی در حال حاضر استاندارد ارزیابی می‌شوند. تقریبا ۷۰ آلرژن از قارچ‌های مختلف گزارش شده است که به وسیله کمیته بین‌المللی نامگذاری آلرژن‌ها تائید شده‌اند(۱۱۲).

پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قارچی راه‌های هوایی

مانند هر عامل بیماریزای میکروبی دیگری، آغاز بیماری قارچی نیز شامل چند مرحله اصلی است: ۱) ورود و اتصال به بافت میزبان ۲) تهاجم به بافت میزبان ۳) کلنیزاسیون و انتشار در بافت ۴) فرار از سیستم ایمنی میزبان و آسیب به بافت اسپور قارچ در ریه قادر به ژرمیناسیون و بقاء است. در نتیجه به سلول های اپیتلیال متصل شده و منجر به تولید (آزاد سازی) واسطه‌های التهابی و هجوم گرانولوسیت‌ها می‌شود. قارچ زنده پروتئاز تولید می‌نماید(۱۱۶-۱۱۳) و به لایه اپیتلیال آسیب می رساند. این موارد التهاب را تشدید کرده و سیستم ایمنی را در معرض آلرژن‌های قارچ قرار می‌دهد که باعث پاسخ ایمنی شدید از نوع Th2 می گردد(۱۱۹-۱۱۷). ترکیبی از این اجزاء به احتمال زیاد مسئول توسعه فیبروز پیشرونده و برونشیت هستند. قارچ‌ها دارای امکانات و محصولاتی می‌باشند که نقش مهمی در روند ایجاد بیماری‌های مختلف قارچی ایفا می‌نمایند که به برخی از آن‌ها در این مقاله اشاره می‌شود.

بتاگلوکان و رسپتورهای دکتین

۱و۳ بتادی گلوکان‌ها بخشی از ساختار کربوهیدرات‌ها در دیواره سلولی کپک‌ها، تعدادی از باکتری‌ها و گیاهان می‌باشند. حدود ۶۰ درصد وزن خشک دیواره سلولی قارچ‌ها را گلوکان‌ها تشکیل می‌دهند(۱۲۰). ارتباط بین سطوح بالای گلوکان در محیط و افزایش تغیرات در جریان بازدمی در کودکان مبتلا به آسم مشاهده شده است. به نظر می‌رسد وجود قارچ‌ها و در معرض بتاگلوکان قرار گرفتن در بچه‌های زیر ۳ سال یک عامل خطر جهت ابتلا به آسم باشد(۱۲۱). از طرف دیگر قارچ‌های محیط داخل از لحاظ مقدار بتاگلوکان موجود در آن‌ها بسیار متغیر بوده، به‌طوری‌که آسپرژیلوس و آلترناریا که بسیارآلرژی‌زا هستند، سطح نسبتا پایینی از بتاگلوکان را دارا می‌باشند. دکتین-۱، رسپتور بتاگلوکان بر روی ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و دندرتیک سل‌ها به حساب می‌آید،که انتقال‌دهنده سیگنال برای ایجاد پاسخ‌های قوی سلولی مانند فاگوسیتوز، انفجارتنفسی و تولید مدیاتورهای التهابی مانند اینترلوکین‌های ۶ و۸ و۱۲و ۱۸و TNFά می‌باشد(۱۲۲).

پروتئازهای قارچی

قارچ‌ها تعداد زیادی پروتئاز دارند، که علاوه بر نیاز برای رشد قارچ‌ها به عنوان آلرژن‌های مهم قارچی نیز محسوب می‌شوند. این امکان وجود دارد که فعالیت پروتئولیتیکی پروتئازهای قارچی یا دیگر پروتئین‌های قارچی منجربه ایمنی‌زایی آن‌ها شود. در شرایط in vitro، پروتئازهای قارچی از طریق اختلال در اتصالات درون سلولی و کاهش پوسته‌ریزی باعث آسیب به لایه اپیدرم می‌شوند. وقتی اپیدرم آسیب ببیند پروتئازها و آلرژن‌ها بهتر در دسترس لایه مخاطی و زیراپیتلیال قرار می گیرند. سلول‌های اپیتلیال صدمه دیده، اینترلوکین‌های ۶ و ۸ تولید می کنند، که این سیتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌تواند منجر به وخیم‌تر شدن آسم شود. فعالیت پروتئازها را می‌توان از طریق گیرنده‌های ویژه‌ای به نام رسپتورهای فعال‌کننده پروتئاز (PAR) شناسایی کرد. این گیرنده‌ها روی سلول‌های بافت‌های مختلف و

سلول‌هایی که در پاسخ‌های ایمنی راه‌های هوایی دخالت دارند، بیان می‌شوند. استقرار PAR-1، PAR-2، PAR-3 و PAR-4 روی سلول های اپیتلیوم برونش افراد آسمی و سالم نشان داده شده است. بیانPAR-2 روی سلول‌های اپیتلیال بیماران آسمی نسبت به افراد سالم بیش‌تر است و این افزایش، آسیب‌پذیری افراد مبتلا به آسم را نسبت به پروتئازهای قارچی و یا سایر پروتئازها نشان می‌دهد(۱۲۴،۱۲۳).

کیتینازها

کیتین یکی از ترکیبات ساختاری مهم پوشش خارجی قارچ‌ها، نماتودها و بندپایان می‌باشد. زمانی که موش‌ها در معرض کیتین قرار می‌گیرند، پاسخ‌های آلرژیک ایجاد می‌شود و افزایش بیان اینترلوکین۴ در سلول های ایمنی ذاتی صورت می‌گیرد(۱۲۵). کیتینازهای پستانداران در سلول‌های اپیتلیال باعث تحریک و آزاد شدن پروتئین‌های جاذب شیمیایی مونوسیت‌های۱و۲، پروتئین التهابی ماکروفاژ۱ و ائوتاکسین می‌شوند. همچنین کیتیناز باعث تحریک ماهیچه‌های صاف راه‌های هوایی می‌گردد(۱۲۶). از سوی دیگر وجود پلی‌مورفیسم‌هایی در ناحیه پروموتور ژن کیتیناز پستانداران را مرتبط با آسم، آلرژی و افزایش سطح IgE می‌دانند(۱۲۷).

مایکوتوکسین‌ها و ترکیبات آلی ناپایدار

قارچ‌ها مایکوتوکسین‌ها که متابولیت‌های ثانویه پایدار بوده و همچنین یکسری ترکیبات آلی ناپایدار که از محصولات فرعی متابولیسم هستند را تولید می‌کنند. ترکیبات آلی ناپایدار پتانسیل راه‌اندازی حملات آسمی را دارند ولی در مورد مایکوتوکسین‌ها، اندازه‌گیری میزان و زمان در معرض قرارگرفتن مشکل می‌باشد(۱۲۹،۱۲۸).

پلی‌مورفیسم های مرتبط با بیماری های آلرژیک قارچی

- آنتی‌ژن‌های کلاس۲ -HLA

در بیماران مبتلا به ABPA ، (HLA-DRB1*15 and HLA-DR2 (HLA-B1*16) و HLA-DR5 (HLA-DRB1*11 and HLA-DRB1*12) به‌عنوان ریسک فاکتور برای پیشرفت ABPA گزارش شده است. از طرف دیگر HLA-DQB1*02 نقش حفاظتی در توسعه ABPA دارد و به طور مشابه نیز به نظر می‌رسد DQB1*03 در تبدیل آسم معمولی به آسم شدید ناشی از گونه‌های آلترناریا در بچه‌ها نقش حفاظتی داشته باشد(۱۳۱،۱۳۰).

- پلی‌مورفیسم در IL-13 و IL-4RA

موتاسیون در زنجیره آلفا گیرنده اینترلوکین۴ (IL4RA)، IL-4، IL-10، IL-13 در بیماران آسمی گزارش شده است. تعدادی از موتاسیون‌های ایجاد شده در این ژن‌ها را با شیوع آتوپی و آسم شدید ارتباط دارد. افزایش پلی‌مورفیسم در کدون ۵۰۳ IL4RA (ser503pro) در بالغین با آسم شدید، مشاهده شده است. هم‌چنین عنوان گردیده پلی‌مورفیسم در کدون ۱۱۰ ژن IL-13 می‌تواند با افزایش سطح IgE و افزایش شدت آسم مرتبط باشد. در بیماران مبتلا به ABPA وجود پلی‌مورفیسم در IL-4RA، به خصوص در کدون ۷۵ (ile75val) ناحیه اتصال IL-4 را یکی دیگر از ریسک فاکتورها می‌دانند(۱۳۵-۱۳۲).

پلی‌مورفیسم در گیرنده‌های ایمنی ذاتی

با مطالعه پلی‌مورفیسم در گیرنده‌های Toll(TLR) شامل TLR2، TLR4 و TLR9در بیماران ABPA، آسپرژیلوزیس ریوی کاویتاری و آسم شدید همراه با حساسیت قارچی (SAFS)، هیچ ارتباطی بین پلی‌مورفیسم در این سه TLR و بیماری SAFS مشاهده نگردید. ولی در افراد ABPA فراوانی پلی‌مورفیسم در نوکلئوتید ۱۲۳۷ (T1237C) ژن TLR9 بیش‌تری بود(۵۶). این پلی‌مورفیسم (T1237C) باعث کاهش بیان ژن TLR9می‌شود. کاهش عملکرد محافظتی TLR9 می‌تواند زمینه‌ساز توسعه ABPA و آسم گردد(۱۳۶). ژن اینتگرین بتا-۳ (ITGB3)، بتا-اینتگرین را کد می‌کند که قسمتی از صفحه و گیرنده هترودایمر اختصاصی مونوسیت برای فیبرینوژن

و گیرنده برای ویترونکتین راتشکیل می‌دهد. پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن ITGB3 با آسم و حساسیت‌های قارچیارتباط دارد. پلی‌مورفیسم مانوز متصل شونده به لکتین-۲ (MBL2) در نوکلئوتید ۱۰۱۱ (G+1011) در اینترون۱ منجر به افزایش سطح MBL می‌شود و در پیشرفت ABPA نقش دارد. هم‌چنین بیماران ABPA که در ناحیه کلاژن (ala91pro)، سورفکتانت پروتئین A_2 پلی‌مورفیسم داشتند، سطح IgE توتال بیشتر و درصد ائوزینوفیلی بالاتری را نسبت به بیماران فاقد این پلی‌مورفیسم نشان داده‌اند(۱۳۸،۱۳۷).

درمان آلرژی‌های قارچی

- سینوزیت آلرژیک قارچی

اگرچه هیچ درمان استانداردی برای سینوزیت آلرژیک قارچی تعریف نشده است، جراحی و درمان با کورتیکو استروئید سیستمیک معمولا توصیه می‌شود. کاهش حساسیت قارچی با روش ایمونوتراپی نقش زیادی در درمان این بیماری دارد(۱۳۹). درمان با کورتیکو استروئید بر اساس شباهت‌های بین مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی سینوزیت آلرژیک قارچی و فرم آلرژیک برونکوپلمونری ناشی از آسپرژیلوس انجام می‌شود(۱۴۰).

ABPA

در حال حاضر بهترین درمان برای ABPA یک دوره سه تا شش هفته‌ای استروئید خوراکی می‌باشد. یافته‌های متناقضی درباره سودمندی کورتیکواستروئیدهای استنشاقی وجود دارد، اما جهت کنترل زمینه آسم مهم می‌باشند(۱۴۳- ۱۴۱). پتانسیل سودمندی درمان ضد قارچی سیستمیک برای ABPA اولین بار در اوایل دهه ۹۰ میلادی نشان‌داده شد(۱۴۴). دو مطالعه صورت گرفته نشان داد، درمان با ایتراکونازول به میزان ۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز مفید می‌باشد(۱۴۶،۱۴۵). نتایج به دست آمده در مطالعه اول شامل کاهش در دوز کورتیکواستروئید خوراکی، کاهش در سطح IgE توتال و افزایش توان عملکردی ریوی بوده است(۱۴۵). در مطالعه دوم نیز درمان ضدقارچی سبب کاهش قابل توجهی در ائوزینوفیل‌های خلط، سطح IgE توتال سرم، IgE اختصاصی بر علیه آسپرژیلوس و طول دوره‌های درمانی با کورتیکواستروئید شده است. دوره دقیق درمان با ایتراکونازول کاملاً مشخص نیست، اما این دوره نباید در کسانی که قادر به تحمل دارو هستند، کم‌تر از ۶ ماه باشد و ممکن است برای سال‌ها ادامه یابد. در بیمارانی که قادر به تحمل ایتراکونازول نیستند، وریکونازول و پسوکونازول می‌توانند مفید باشد. دو مطالعه گذشته نگر نشان داده است که استفاده از وریکونازول در بیماران با ABPA و سیستیک فیبروزیس سودمند می‌باشد. گزارشاتی مبنی بر مفید بودن داروی omalizumab در درمان ABPA موجود می‌باشد(۱۴۹-۱۴۷). ایمونوتراپی بوسیله آلرژن اختصاصی تنها درمانیست که منجر به معالجه کامل آلرژی می‌شود، اما این روش برای آلرژی‌های قارچی توصیه نمی‌شود، زیرا استاندارد کردن عصاره‌های قارچی قابل حصول نمی‌باشد و همچنین درمان با این عصاره‌ها باعث ایجاد عوارض جانبی شدیدی خواهد شد(۱۵۱،۱۵۰). با ظهور آلرژن‌های نوترکیب و امید به استفاده از آن‌ها جهت ایمونوتراپی اختصاصی آلرژی، انتظار می‌رود که بتوان مشکل استاندارد نبودن عصاره‌ها را حل نمود. تعدادی از مطالعات، درمان موفقیت‌آمیز بیماران دارای آلرژی به گرده‌های گیاهی با آلرژن‌های نوترکیب را گزارش نموده‌اند(۱۵۴-۱۵۲). بنابراین استفاده از آلرژن‌های نوترکیب جهت ایمونوتراپی آلرژی‌های قارچی میتواند هدف مطالعات آینده باشد.

SAFS

بیماران مبتلا به SAFS معمولا دارای آسم شدید هستند که نیاز به درمان چند دارویی دارند. کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و دوره‌های مکرر

کورتیکواستروئیدهای خوراکی جهت کنترل بیماران دارای علائم بد استفاده می‌شود. درمان ضدقارچی با ایتراکونازول به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز اثر مفیدی بر روی علائم ریوی در ۶۰ درصد بیماران داشته است(۱۵۵).

درمان اولیه آسم با حساسیت قارچی باید مشابه با گروه بدون حساسیت قارچی باشد (ترکیبی از آگونیست‌های β 2 با اثر طولانی مدت (LABA) و کورتیکواستروئیدهای استنشاقی). درصورت عدم کنترل آسم، درمان‌های دیگر مانند تئوفیلین و montelukast باید اضافه شود. وقتی پاسخ به درمان اندک است یا وجود ندارد، omalizumab و ایتراکونازول مورد توجه می باشد. نشان داده شده که omalizumab در درمان بیماران مبتلا به آسم آلرژیک شدید مداوم، موثر است(۱۵۶).

می‌توان گفت همانگونه که آسپرژیلوس فومیگاتوس در آسپرژیلوزیس تهاجمی نقش بسیار مهمی دارد؛ در بسیاری از فرم‌های آلرژیک نظیر ABPA نیز این چنین می‌باشد. تشخیص ABPA بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی و کلینیکی چالش برانگیز بوده و به ندرت همه این یافته‌ها به‌طور هم‌زمان در فازهای مختلف بیماری بروز می‌کنند. سرولوژی در میان نتایج آزمایشگاهی سرولوژی از اهمیت بالاتری در تشخیص ABPA دارد، اگرچه به خاطر کیفیت عصاره‌ها محدودیت‌های دارد. تولید آلرژن‌های نوترکیب و استفاده از آن‌ها، می‌تواند به بهبود تشخیص ABPAکمک کند. مطالعات سرولوژی با استفاده از آلرژن‌های نوترکیب در مقیاس بزرگ نشان داده است که پاسخ‌های IgE اختصاصی نسبت به چهار آلرژن (Asp f 2, 4, 6, 8) برای ABPA کاملا اختصاصی می‌باشد. این آلرژن‌های اختصاصی بیماری، باعث افتراق سرولوژیکی ABPA از سایر آلرژی‌هایی می‌شود که توسط آسپرژیلوس فومیگاتوس ایجاد می شود. این افتراق به‌وسیله عصاره‌های معمول قارچی قابل انجام نبوده و تنها با تولید آلرژن‌های نوترکیب این امر ممکن شده است. به هر حال جهت مشخص شدن آلرژنیسیته کامل عصاره قارچی نیاز است که آلرژن‌های نوترکیب بیش‌تری تولید شود و مورد ارزیابی کلینیکی قرار گیرند. در دسترس بودن توالی کامل ژنوم قارچ می‌تواند موجب تسهیل این کار گشته و به علاوه به شناخت واکنش‌های متقاطع بین پروتئین‌های متصل‌شونده به IgE که به طور وسیعی در میان سلسله قارچ‌ها وجود دارد، کمک نماید. همچنین رشد سریع دانش در مورد ساختار سه بعدی آلرژن‌های گزارش شده، به توسعه دانش درباره نقش هریک از ساختارها در پاتوفیزیولوژی آلرژی‌ها از جمله ABPA و یا شاید مجموعه ای از آلرژن‌های مورد استفاده در ایمونوتراپیکمک می کند.

References

1. Arbes SJ, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol 2005; 116(2): 377-383.
2. Bloom B, Cohen RA. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2006. Vital Health Stat 10 2007; 234: 1-79.
3. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy 2009; 64(1): 123-148.
4. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2011; 106(2): 12-16.

5. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2007; 28(1): 3-9.
6. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 120(2): 381-387.
7. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. N Engl J Med 2006; 355: 2226–2235.
8. Denning D, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. European Respiratory Journal 2006; 27(3): 615-626.
9. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 120(5): 1139-1145.
10. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. BMJ 2002; 325: 411–414.
11. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1356-1361.
12. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. Clin Exp Allergy 1993; 23: 812-820.
13. Bush RK, Prochnau JJ. Alternaria-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 227-234.
14. Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 709-711.
15. Eggleston PA, Rosenstreich D, Lynn H, Gergen P, Baker D, Kattan M, et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 563-570.
16. Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M. The spectrum of fungal allergy. International Archives of Allergy and Immunology 2007; 145(1): 58-86.
17. Romani L. Immunity to fungal infections. Nature Reviews Immunology 2004; 4(1): 11-24.
18. Chamilos G, Kontoyiannis DP. The rationale of combination antifungal therapy in severely immunocompromised patients: empiricism versus evidence-based medicine. Current Opinion in Infectious Diseases 2006; 19(4): 380-385.
19. Crameri R, Weichel M, Flückiger S, Glaser AG, Rhyner C. Fungal allergies: a yet unsolved problem. Chem Immunol Allergy 2006; 91: 121-133.
20. Crameri R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infections and colonization. European Respiratory Journal 2002; 19(1): 151-157.
21. Hedayati MT, Arabzadehmoghadam A, Hajheydari Z. Specific IgE against *Alternaria alternata* in atopic dermatitis and asthma patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009; 13(3): 187-191.

22. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. Clinical & Experimental Allergy 2003; 33(10): 1429-1438.
23. Crameri, R. Allergy diagnosis, allergen repertoires, and their implications for allergen-specific immunotherapy. Immunology and Allergy clinics of North America 2006; 26(2): 179-189.
24. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. Medical Mycology 2007; 45(4): 321-346.
25. Bowyer P, Fraczek M, Denning DW. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. BMC genomics 2006; 7(1): 251.
26. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. Journal of allergy and clinical immunology 2005; 116(3): 608-613.
27. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P, et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004; 101(Suppl 2): 14677-14682.
28. Weichel M, Flückiger S, Crameri R. Molecular characterization of mould allergens involved in respiratory complications. Rec Devel Resp Crit Care Med 2002; 2: 29-45.
29. Zeller S, Glaser AG, Vilhelmsson M, Rhyner C, Crameri R. Immunoglobulin-E-mediated reactivity to self antigens: a controversial issue. International archives of allergy and immunology 2007; 145(2): 87-93.
30. Burge H. Airborne allergenic fungi: classification, nomenclature, and distribution. Immunology and allergy clinics of North America 1989; 9(2): 307-319.
31. Hedayati MT, Pasqualotto AC, Warn PA, Bowyer P, Denning DW. *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. Microbiology 2007; 153(6): 1677-1692.
32. Horner W, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal allergens. Clinical Microbiology Reviews 1995; 8(2): 161-179.
33. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012; 129(2): 280-291.
34. Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. Allergy Asthma Immunol Res 2015; 7(3): 205-220.
35. Azuma I, Kimura H, Hirao F, Tsubura E, Yamamura Y, Misaki A. Biochemical and immunological studies on *Aspergillus*. 3. Chemical and immunological properties of glycopeptide obtained from *Aspergillus fumigatus*. Japanese Journal of Microbiology 1971; 15(3): 237-46.
36. Kurup V, Banerjee B. Allergic aspergillosis: antigens and immunodiagnosis. Adv Med Mycol 1996; 2: 133-54.
37. Kurup V, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger PA, Blaser K, Crameri R. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. Clinical and Experimental Allergy 2000; 30(7): 988-993.

38. Kurup VP, Kumar A. Immunodiagnosis of aspergillosis. Clinical Microbiology Reviews 1991; 4(4): 439-459.
39. King TP, Hoffman D, Løwenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TAE, Thomas W. Allergen nomenclature. Allergy Clin Immunol News 1994; 6: 38-44.
40. Bowyer P, Denning DW. Genomic analysis of allergen genes in *Aspergillus* spp: the relevance of genomics to everyday research. Medical Mycology 2007; 45(1): 17-26.
41. Crameri R, Glaser AG, Vilhelmsson M, Zeller S, Rhyner C. Overview of Aspergillus allergens. In: Pasqualotto AC, (ed). Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention. 1st ed. Springer; 2010. p. 655-669.
42. Galagan JE, Calvo SE, Cuomo C, Ma LJ, Wortman JR, Batzoglou S, et al. Sequencing of Aspergillus nidulans and comparative analysis with A. fumigatus and A. oryzae. Nature 2005; 438(7071): 1105-1115.
43. Ronning CM, Fedorova ND, Bowyer P, Coulson R, Goldman G, Kim HS, et al. Genomics of Aspergillus fumigatus. Rev Iberoam Micol 2005; 22(4): 223-228.
44. Crameri R. Recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens: from the nucleotide sequences to clinical applications. International Archives of Allergy And Immunology 1998; 115(2): 99-114.
45. Hemmann S, Menz G, Ismail C, Blaser K, Crameri R. Skin test reactivity to 2 recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens in *A fumigatus*-sensitized asthmatic subjects allows diagnostic separation of allergic bronchopulmonary aspergillosis from fungal sensitization. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1999; 104(3): 601-607.
46. Glaser A, Limacher A, Flückiger S, Scheynius A, Scapozza L, Crameri R. Analysis of the cross-reactivity and of the 1.5 A crystal structure of the *Malassezia* sympodialis Mala s 6 allergen, a member of the cyclophilin pan-allergen family. Biochem J 2006; 396(1): 41-49.
47. Limacher A, Glaser AG, Meier C, Schmid-Grendelmeier P, Zeller S,Scapozza L, et al. Cross-reactivity and 1.4-Å crystal structure of Malassezia sympodialis thioredoxin (Mala s 13), a member of a new pan-allergen family. The Journal of Immunology 2007; 178(1): 389-396.
48. Aalberse R. Structural features of allergenic molecules. Chem Immunol Allergy 2006; 91:134-46.
49. Moser M, Crameri R, Brust E, Suter M, Menz G. Diagnostic value of recombinant *Aspergillus fumigatu*s allergen I/a for skin testing and serology. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1994; 93(1): 1-11.
50. Priyadarsiny P, Swain PK, Sarma PU. Expression and characterization of Asp fI, an immunodominant allergen/antigen of *A. fumigatu*s in insect cell. Mol Cell Biochem 2003; 252: 157-163.
51. Sarma PV, Purkayastha S, Madan T, Sarma PU. Expression of an epitopic region of AspfI, an allergen/antigen/cytotoxin of *Aspergillus fumigatus*. Immunol Lett 1999; 70: 151-155.
52. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2009. Available from: http:// www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1_2&l2_1&intId_1561. Accessed May 2, 2010.
53. Reddy RC. Severe asthma: approach and management. PostgradMed J 2008; 84: 115-120.
54. Kaur S, Gupta VK, Shah A, Thiel S, Sarma PU, Madan T. Plasma mannan-binding lectin

levels and activity are increased in allergic patients. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 1381-1383.

55. Kaur S, Gupta VK, Shah A, Thiel S, Sarma PU, Madan T. Elevated levels of mannan-binding leptin (MBL) and eosinophilia in patients of bronchial asthma with allergic rhinitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis associate with a novel intronicpolymorphism in MBL. Clin Exp Immunol 2006; 143: 414-419.
56. Carvalho A, Pasqualotto AC, Pitzurra L, Romani L, Denning DW, Rodrigues F. Polymorphisms in toll-like receptor genes and susceptibility topulmonary aspergillosis. J Infect Dis 2008; 197(4): 618-621.
57. Madan T, Priyadarsiny P, Vaid M, Kamal N, Shah A, Haq W, et al. Use of a synthetic peptide epitope of Asp f 1, a major allergen or antigen of *Aspergillus fumigatus*, for improved immunodiagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11(3): 552-558.
58. Daghistani KJ, Jamal TS, Zaher S, Nassif OI. Allergic *aspergillus* sinusitis with proptosis. The Journal of Laryngology and Otology 1992; 106(9): 799-803.
59. Mukherji SK, Figueroa RE, Ginsberg LE, Zeifer BA, Marple BF, Alley JG, et al. Allergic Fungal Sinusitis: CT Findings. Radiology 1998; 207(2): 417-422.
60. Bartynski J, McCaffrey T, Frigas E, Allergic fungal sinusitis secondary to dermatiaceous fungi-curvularia lunata and *alternaria*. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1990; 103: 32-39.
61. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognised form of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1983; 72(1): 89-93.
62. Shah A, Khan ZU, Sircar M, Chaturvedi S, Bazaz Malik G, Randhawa HS. Allergic *Aspergillus* sinusitis: an Indian report. Respir Med 1990; 84(3): 249-251.
63. Millar JW, Johnston A, Lamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. Thorax 1981; 36: 710.
64. Waxman JE, Spector, JG, Sale SR, Katzenstein AL. Allergic *Aspergillus* sinusitis: concepts in diagnosis and treatment of a new clinical entity. Laryngoscope 1987; 97(3): 261-266.
65. Shah A, Sircar M. Sensitization to *Aspergillus* antigens in perennial rhinitis. Asian Pac J Allergy Immunol 1991; 9(2): 137-139.
66. Sahay S, Shah A. Allergic rhinitis: *Aspergillus* sensitisation increases the severity of sinusitis in "blockers" as compared to "sneezers and runners". Allergy 2008; 63(Suppl 88): S73.
67. Abramson S, “The air crescent sign,” Radiology 2001; 218(1): 230–232.
68. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002; 110(5): 685-692.
69. Greenberger P, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. Annals of Allergy 1993; 70(4): 333-338.
70. Greenberger PA, Patterson R, Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1988; 81(4): 646-650.
71. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. Annals of Internal Medicine 1982; 96(3): 286-291.

72. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clinical Infectious Diseases 2003; 37(Supplement 3): 225-264.
73. Wenzel S. Severe asthma in adults. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(2): 149-160.
74. Herbert FA, Weimer N, Salkie ML. RAST and skin test screening in the investigation of asthma. Ann Allergy 1982; 49(6): 311–314.
75. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989; 320(5): 271-277.
76. Kalliel JN, Goldstein BM, Braman SS, Settipane GA. High frequency of atopic asthma in a pulmonary clinic population. Chest 1989; 96(6): 1336-1340.
77. Miles J, Cayton R, Ayres J. Atopic status in patients with brittle andnon-brittle asthma: a case-control study. Clin Exp Allergy 1995; 25(11): 1074-1082.
78. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Morris J, Woodcock A, Custovic A. Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. J Allergy Clin Immunol 2003; 112(2): 362-368.
79. Agarwal R, Gupta D. Severe asthma and fungi: current evidence. Medical Mycology 2011; 49(suppl. 1):150-157.
80. Neas LM, Dockery DW, Burge H, Koutrakis P, Speizer FE. Fungus spores, air pollutants, and other determinants of peak expiratory flowrate in children. Am J Epidemiol 1996; 143(8): 797-807.
81. Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, Matteucci RM, Anderson PR, et al. The effect of outdoor fungal spore concentrations on daily asthma severity. Environ Health Perspect 1997; 105(6): 622-635.
82. Salvaggio J, Seabury J, Schoenhardt FA. New Orleans asthma. V. Relationship between Charity Hospital asthma admission rates, semi quantitative pollen and fungal spore counts, and total particulate aerometric sampling data. J Allergy Clin Immunol 1971; 48(2): 96-114.
83. Newson R, Strachan D, Corden J, Millington W. Fungal and other spore counts as predictors of admissions for asthma in the Trentregion. Occupation Environ Med 2000; 57(11): 786-792.
84. Jenkins PF, Mullins JK, Davies BH, Williams DA. The possible role of aero-allergens in the epidemic of asthma deaths. Clin Allergy 1981; 11(6): 611-620.
85. Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. J Allergy Clin Immunol 1995; 95(5): 955-961.
86. O'Hollaren M, Yunginger J, Offord K, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. N Engl J Med 1991; 324(6): 359-363.
87. Nelson HS, Szefler SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(4): 775-785.

88. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is arisk factor for life-threatening asthma. Allergy 2000; 55(5): 501-504.
89. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. BMC Pulm Med 2005; 5: 4-13.
90. Agarwal R, Chakrabarti A. Epidemiology of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. In: Pasqualotto AC, (ed). Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention. New York: Springer 2009. p. 671-688.
91. Schwartz HJ, Citron KM, Chester EH, Kaimal J, Barlow PB, Baum GL, et al. A comparison of the prevalence of sensitization to *Aspergillus* antigens among asthmatics in Cleveland and London. J Allergy Clin Immunol 1978; 62(1): 9-14.
92. Maurya V, Gugnani SC, Sarma PU, Madan T, Shah A. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. Chest 2005; 127(4): 1252-1259.
93. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D, Chakrabarti A. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India. Mycoses 2010; 53(2): 138-143.
94. Aimanianda V, Bayry J, Bozza S, Kniemeyer O, Perruccio K, Elluru SR, et al. Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. Nature 2009; 460 (7259): 1117-1121.
95. Smits WL, Letz KL, Evans TS, Giese JK. Evaluating the response of patients undergoing both allergy skin testing and in vitro allergy testing with the ImmunoCAP Technology System. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 2003; 15(9): 415-423.
96. O'Driscoll B, Powell G, Chew F, Niven RM, Miles JF, Vyas A, et al. Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. Clinical & Experimental Allergy 2009; 39(11): 1677-83.
97. Bousquet PJ, Chatzi L, Jarvis D, Burney P. Assessing skin prick tests reliability in ECRHSI. Allergy 2008; 63(3): 341-346.
98. Bousquet PJ, Hooper R, Kogevinas M, Jarvis D, Burney P. Number of allergens to be tested to assess allergenic sensitization in epidemiologic studies: results ofthe European Community Respiratory Health Survey I. Clinical & Experimental Allergy 2007; 37(5): 780-787.
99. Liang KL, Su MC, Jiang RS. Comparison of the skin test and ImmunoCAP system in the evaluation of mold allergy. J Chin Med Assoc 2006; 69(1): 3-6.
100. Malo JL, Paquin R. Incidence of immediate sensitivity to *Aspergillus fumigatus* in a North American asthmatic population. Clin Allergy 1979; 9(4): 377-384.
101. Ownby DR. Diagnostic tests in allergy. In: Lieberman P, Anderson JA (eds), Allergic Diseases: Diagnosis and Treatment. 3rd ed. Totowa, NJ: Humana Press 2007; 27-38
102. Kurup VP. *Aspergillus* antigens: which are important? Med Mycol 2005; 43 (Suppl. 1): S189-196.
103. Nikolaizik W, Crameri R, Blaser K, Schöni MH. Skin Test Reactivity to Recombinant *Aspergillus fumigatus* Allergen l/a in Patients with Cystic Fibrosis. International archives

of Allergy and Immunology 1996; 111(4): 403-408.

104. Schmid-Grendelmeier P, Crameri R. Recombinant allergens for skin testing. International Archives of Allergy and Immunology 2001; 125(2): 96-111.

105. Crameri R, Hemmann S, Ismail C, Menz G, Blaser K. Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. International immunology 1998; 10(8): 1211-1216.

106. Hemmann S, Nikolaizik WH, Schöni MH, Blaser K, Crameri R. Differential IgE recognition of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens by cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis or *Aspergillus* allergy. European Journal of Immunology 1998; 28(4): 1155-1160.

107. Hemmann S, Ismail C, Blaser K, Menz G, Crameri R. Skin-test reactivity and isotype-specific immune responses to recombinant Asp f3, amajor allergen of. *Aspergillus fumigatus*. Clin Exp Allergy 1998; 28(7): 860-867.

108. Banerjee B, Kurup V, Greenberger P, Hoffman DR, Nair DS, Fink JN. Purification of a major allergen, Asp f2 binding to IgE in allergic bronchopulmonary aspergillosis, from culture filtrate of *Aspergillus fumigatus*. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 821-827.

109. Banerjee B, Greenberger P, Fink J, Kurup VP. Immunologic characterization of Asp f2, a major allergen from *Aspergillus fumigates* associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Infect Immun 1998; 66(11): 5175-5182.

110. Kurup VP. Production and characterization of a murine monoclonal antibody to *Aspergillus fumigatus* antigen having IgG- and IgE-binding activity. Int Arch Allergy Appl Immunol 1988; 86(4): 400-406.

111. Chapman MD, Smith Am, Vailes LD, Arruda LK, Dhanaraj V, Pomés A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 106(3): 409-418.

112. IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee: Official list of allergens. Available at: http://www.allergen.org. Accessed May 2, 2014.

113. Robertson MD, Seaton A, Milne LJR, Raeburn JA. Resistance of spores of *aspergillus fumigatus* to ingestion by phagocytic cells. Thorax 1987; 42(6): 466-472.

114. Slight J, Nicholson WJ, Mitchell CG, Pouilly N, Beswick PH, Seaton A, et al. Inhibition of the alveolar macrophage oxidative burst by a diffusable component from the surface of the spores of the fungus *aspergillus fumigatus*. Thorax 1996; 51(4): 389-396.

115. Iadarola P, Lungarella G, Martorana PA, Viglio S, Guglielminetti M, Korzus E, et al. Lung injury and degradation of extracellular matrix components by *aspergillus fumigatus* serine proteinase. Exp Lung Res 1998; 24(3): 233-251.

116. Tomee JF, Wierenga AT, Hiemstra PS, Kauffman HK. Proteases from *aspergillus fumigatus* induce release of pro inflammatory cytokines and cell detachment in airway epithelial cell lines. J Infect Dis 1997; 176(1): 300-303.

117. Wark PAB, Simpson J, Saltos N, Slater S, Hensley MJ, Gibson PG. Induced sputum eosinophils, neutrophils and bronchiectasis in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Eur Respir J 2000; 16(6): 1095-1101.

118. Kurup VP, Hari V, Guo J, Murali PS, Resnick A, Krishnan M, et al. *Aspergillus fumigatus* peptides differentially express TH1 and TH2 cytokines. Peptides 1996; 17(2): 183-190.

119. Kurup VP, Choi H, Murali PS, Resnick A, Fink JN, Coffman RL. Role of particulate antigens of aspergillus in murine eosinophilia. Int Arch Allergy Immunol 1997; 112(3): 270.
120. Douwes J. (1→ 3) D glucans and respiratory health: a review of the scientific evidence. Indoor Air 2005;15(3): 160-169.
121. Iossifova YY, Reponen T, Ryan PH, Levin L, Bernstein DI, Lockey JE, et al. Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2009; 102(2): 131-137.
122. Hohl TM, Stage-specific innate immune recognitionof *Aspergillus fumigatus* and modulation by echinocandin drugs. Medical Mycology 2008; 47(S1): S192-S198.
123. Knight DA, Lim S, Scaffidi AK, Roche N, Chung KF, Stewart GA, et al. Protease-activated receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2001; 108(5): 797-803.
124. Reed CE. Inflammatory effect of environmental proteases on airway mucosa. Current Allergy and Asthma Reports 2007; 7(5): 368-374.
125. Reese TA, Liang HE, Tager AM, Luster AD, Van Rooijen N, Voehringer D, et al. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. Nature 2007; 447(7140): 92-96.
126. Shuhui L, Mok YK, Wong WF. Role of mammalian chitinases in asthma. International Archives of Allergy and Immunology 2009; 149(4): 369-377.
127. Ober C, Tan Z, Sun Y, Possick JD, Pan L, Nicolae R, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. New England Journal of Medicine 2008; 358(16): 1682-1691.
128. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA. The medical effects of mold exposure. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006; 117(2): 326-333.
129. Edmondson DA, Nordness ME, Zacharisen MC, Kurup VP, Fink JN. Allergy and "toxic mold syndrome". Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2005; 94(2): 234-239.
130. Chauhan B, Knutsen Ap, Hutcheson PS, Slavin RG, Bellone CJ. T cell subsets, epitope mapping, and HLA-restriction in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Journal of Clinical Investigation 1996; 97(10): 2324.
131. Knutsen A, Vijay HM, Kumar V, Kariuki B, Santiago LA, Graff R, et al. Moldsensitivity in children with moderatesevere asthma is associated with HLADR and. Allergy 2010; 65(11): 1367-1375.
132. Chen W, Ericksen MB, Levin LS, Khurana Hershey GK. Functional effect of the R110Q IL13 genetic variant alone and in combination with IL4RA genetic variants. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004; 114(3): 553-560.
133. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010; 125(2): 81-94.
134. Ober C, Leavitt SA, Tsalenko A, Howard TD, Hoki DM, Daniel R, et al. Variation in the interleukin 4–receptor α gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations. The American Journal of Human Genetics 2000; 66(2): 517-526.
135. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the severe asthma research

program. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 119(1): 14-21.
136. Novak N, Yu CF, Bussmann C, Maintz L, Peng WM, Hart J, et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. Allergy 2007; 62(7): 766-772.
137. Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU. Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003; 111(5): 1001-1007.
138. Weiss LA, Lester LA, Gern JE, Wolf RL, Parry R, Lemanske RF, et al. Variation in ITGB3 is associated with asthma and sensitization to mold allergen in four populations. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005; 172(1): 67-73.
139. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. Laryngoscope 1998; 108(11): 1623-1627.
140. Jacobson M, Galetta SL, Atlas SW, Curtis MT, Wulc AW. Bipolaris-induced orbital cellulitis. J Clin Neuro Ophthalmol 1992; 12(4): 250-256.
141. Hilton AM, Chatterjee SS. Bronchopulmonary aspergillosis-treatment with beclomethasone dipropionate. Postgraduate Medical Journal 1975; 51(Suppl 4): 98-103.
142. Rosenberg M, Patterson R, Roberts M, Wang J. The assessment of immunologic and clinical changes occurring during corticosteroid therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am J Med 1978; 64(4): 599-606.
143. Seaton A, Seaton R, Wightman A, Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral corticosteroids: a fifteen-year follow-up. Qjm 1994; 87(9): 529-537.
144. Denning D, Van Wye JE, Lewiston NJ, Stevens DA. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. CHEST Journal 1991; 100(3): 813-819.
145. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. New England Journal of Medicine 2000; 342(11): 756-762.
146. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003; 111(5): 952-957.
147. Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with antiIgE antibody (omalizumab). Pediatric Pulmonology 2008;43(12): 1249-1251.
148. Talwar D, Goel A, Joshi S, Chauhan S, Mishra V. Experience with recombinant anti-IgE antibody therapy in patients with noncystic fibrosis allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 2010; 138: 511A-511A.
149. van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. Thorax 2007; 62(3): 276-277.

150. Malling HJ. Immunotherapy for mold allergy. Clinical Reviews in Allergy and Immunology 1992; 10(3): 237-251.
151. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. Allergy 1986; 41(7): 507-519.
152. Crameri R, Rhyner C. Novel vaccines and adjuvants for allergen-specific immunotherapy. Current opinion in immunology 2006; 18(6): 761-768.
153. Cromwell O, Fiebig H, Suck R, Kahlert H, Nandy A, Kettner J, et al. Strategies for recombinant allergen vaccines and fruitful results from first clinical studies. Immunology and allergy clinics of North America 2006; 26(2): 261-281.
154. Jutel M, Cromwell O. Clinical results from vaccination with recombinant grass pollen allergens. Clinical and Developmental Immunology 2006; 13(2-4): 389-394.
155. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009; 179(1): 11-18.
156. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. Respir Med 2009; 103(11): 1633-1642.