

Alergia a hongos y asma grave

JUAN FRAJ LÁZARO

Servicio de Alergología.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

jflhcu@yahoo.es

RESUMEN

Este artículo revisa las evidencias epidemiológicas que asocian la sensibilización alérgica a hongos con la gravedad del asma, además de discutir posibles mecanismos etiopatogénicos, la influencia de las tormentas en la concentración de esporas en el aire y el efecto del cambio climático sobre el aumento del CO₂ atmosférico y éste sobre la esporulación de los hongos. Algunos autores proponen la denominación fenotípica de "asma grave con sensibilización a hongos", otros hablan de "asma de riesgo vital". En todo caso, este tipo de asma afecta a población joven que, potencialmente, puede sufrir crisis asmáticas graves tras una exposición masiva a esporas de estos hongos, causa de visitas a urgencias hospitalarias, de ingresos en planta y en Unidades de Cuidados Intensivos e, incluso, de muerte. Unos pocos mohos aerotransportados están implicados, incluyendo, básicamente, especies de *Alternaria* y *Cladosporium*, de forma que la sensibilización a sus aeroalérgenos se considera, por algunos, como un factor de riesgo de asma grave, mortal o casi mortal. Tanto *Alternaria* como *Cladosporium* esporulan en circunstancias atmosféricas de tiempo seco. Sus esporas son ampliamente esparcidas en la atmósfera en días ventosos, de baja humedad relativa, de altas temperaturas y de alto contenido atmosférico de ozono, pudiéndose alcanzar concentraciones peligrosas (≥ 1.000 esporas/m³ de aire) en determinados momentos, como en las horas previas a una tormenta de verano. De esta manera, la exposición a esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* puede ser extraordinariamente variable.

Palabras clave: sensibilización a hongos; asma grave; *Alternaria*; *Cladosporium*; tormentas eléctricas.

Antecedentes históricos

El primer caso documentado en la literatura médica de agudización grave de asma por presunta exposición a hongos fue en 1698 en un individuo asmático que inició "un ataque súbito y violento de asma inmediatamente después de introducirse en un bodega donde fermentaba vino"¹. En 1873, Charles Blackley, un físico inglés, se auto-indujo carraspera, disfonía y un ataque de "catarro bronquial" tras

inhalar polvo orgánico de paja mohosa². En 1924 Cadham³ describió un caso de asma atribuido a la inhalación de polvo de trigo contaminado de roya negra (*Puccinia graminis*), un hongo que causa enfermedad en el grano de cereales. Simultáneamente, en Holanda, se demostró que el asma era más prevalente en las regiones húmedas del país, en donde el 50% de los pacientes asmáticos mostraban intradermorreacción positiva a hongos del género *Aspergillus*, *Mucor* y *Penicillium*⁴. En 1928, en Alemania, Hansen

encontró que el 15% de entre sus asmáticos tenía pruebas cutáneas positivas a *Aspergillus* y/o *Penicillium* y que la exposición inhalada reprodujo los síntomas⁵. En España, Jiménez-Díaz et al demostraron, en 1932 que la hipersensibilidad al polvo doméstico se debía, en muchas ocasiones, a hongos⁶. Cohen et al⁷ indicaron que, los colchones, almohadas y muebles blandos rellenos de algodón y guata eran potentes fuentes de "antígeno del polvo doméstico", y que la eliminación de estos objetos neutralizaba los síntomas en aquellos asmáticos en quienes se había demostrado alergia a hongos. Casos aislados de asma atribuida a *Alternaria* y *Aspergillus fumigatus* se describieron en 1930^{8,9}. Bernton trató a uno de sus pacientes asmáticos, alérgico a *Aspergillus fumigatus*, con un extracto acuoso del hongo por vía subcutánea pero las reacciones sistémicas causadas por el tratamiento, incluidas exacerbaciones graves de asma, obligaron a abandonarlo⁹. Las investigaciones llevadas a cabo en las últimas décadas han identificado a unas pocas especies de *Alternaria* y *Cladosporium* como las causantes fundamentales de asma por hongos, habiéndose avanzado notablemente en la estandarización biológica de sus extractos alergénicos, así como en la identificación y cuantificación de sus alérgenos. La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), que no se revisará en este artículo, se describió, por primera vez, en 1952¹⁰.

Alergia a hongos y gravedad del asma

Numerosos estudios han relacionado el grado de sensibilización y exposición a alérgenos de origen fúngico con la gravedad del asma en pacientes asmáticos alérgicos a hongos¹¹. Entre pacientes con asma atópica persistente grave diagnosticados por médicos especialistas, la sensibilización alérgica a hongos, determinada por pruebas cutáneas e IgE sérica específica, puede llegar a detectarse hasta en un 66% de ellos¹². La alergia a hongos se ha asociado con asma mortal o casi mortal (asma de riesgo vital), visitas a urgencias hospitalarias e ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos¹³. Concretamente, la gravedad del asma está muy relacionada con la positividad de las pruebas cutáneas en punción a hongos del género *Alternaria* (Fig. 1). O'Hollaren et al¹⁴ comunicaron que 10 de 11 asmáticos que habían sufrido una insuficiencia respiratoria aguda como consecuencia de una crisis grave de asma mostraron tests cutáneos claramente positivos a un extracto alergénico de *Alternaria alternata*. En contraste, sólo el 31% de un grupo control de asmáticos, que nunca habían tenido una agudización grave de asma, mostraron sensibilidad cutánea a *Alternaria*. Los ingresos por agudización grave de asma en una Unidad de Cuidados Intensivos se asociaron

estrechamente ($p = 0.005$) con las pruebas cutáneas positivas a *Alternaria alternata* y a *Cladosporium cladosporoides*¹⁵ pero no con ácaros del género *Dermatophagoides*, epitelio de gato o polen de gramíneas (Tabla I). Un estudio transversal de 1.132 adultos asmáticos demostró que la sensibilización a *Alternaria alternata* y/o *Cladosporium herbarum* es un factor de riesgo significativo para asma grave (*odds ratio* 2.34) en varios países europeos, Australia, Nueva Zelanda y Portland (U.S.A.)¹⁶. Los adultos con asma grave, definida como ingreso hospitalario por crisis de asma aguda al menos dos veces a lo



Figura 1. Esporas de *Alternaria alternata*, origen de potentes aeroalérgenos.

	Hospital	Comunidad	UCI
Alternaria	26 %	24 %	40.5 % **
Cladosporium	14 %	14 %	24.3 % **
Gramíneas	76 %	72 %	59.5 %
Gato	62 %	62 %	51.4 %
Acaros	90 %	84 %	89.2 %

Tabla I: Porcentaje de pruebas cutáneas positivas a diferentes aeroalérgenos.

largo de su vida, tuvieron una mayor probabilidad que los adultos con asma persistente leve o moderada de presentar pruebas cutáneas positivas para, al menos, uno de los siguientes hongos: *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum* o *Alternaria alternata* ($p < 0.0001$)¹⁷. Otro estudio, en el que la gravedad del asma vino concretada por los valores del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV_1), demostró una frecuencia doble de RASTs (*radioallergosorbent tests*) positivos en asmáticos moderados (31%) y graves (35%) que en asmáticos leves (17%) o controles no asmáticos (19%)¹⁸.

En un estudio descriptivo y multicéntrico de 194 pacientes, incluidos de forma prospectiva por padecer una crisis de asma de riesgo vital y atendidos en 33 hospitales españoles, se recogieron las características y el curso clínico de las crisis. Una vez alcanzada la estabilidad clínica, se les practicó pruebas cutáneas de alergia y determinación de IgE específica para *Alternaria alternata*¹⁹. En 20 pacientes (10.3%) se constató sensibilización alérgica a *Alternaria*. En comparación con el grupo de pacientes no sensibilizados, los sensibilizados a *Alternaria* resultaron ser significativamente más jóvenes. También se constató una mayor proporción de fallecimientos o secuelas neurológicas graves y presentaron un mayor porcentaje de casos con sensibilización a otros alérgenos. Para los autores, las características clínicas constatadas en las crisis de asma de riesgo vital de los pacientes alérgicos a *Alternaria* parecen distinguirlos como un fenotipo particular¹⁹.

Relación temporal con la pérdida de control del asma

Como se ha indicado en párrafos anteriores las pruebas cutáneas de alergia positivas a *Alternaria* son especialmente comunes en pacientes atópicos que han sufrido alguna crisis de asma de riesgo vital¹⁴. En los años 60 y 70 del siglo pasado, antes del uso de los corticoides inhalados, las muertes por asma en adultos jóvenes en Inglaterra y País de Gales fueron más frecuentes durante los meses de julio, agosto y septiembre, cuando se alcanzan concentraciones atmosféricas máximas de esporas fúngicas²⁰. Las muertes por asma, los ingresos hospitalarios y las variaciones en los valores del flujo máximo se relacionan con las altas concentraciones de esporas en el aire exterior²¹. El riesgo de muerte en un paciente asmático alérgico a *Alternaria* es más del doble si se expone a una concentración > 1.000 esporas/ m^3 comparado con una exposición < 1.000 esporas/ m^3 ²².

Las pruebas que demuestran una relación temporal entre las altas concentraciones ambientales de esporas y el número y gravedad de las exacerbaciones asmáticas son sólidas. Targonski et al²², en Chicago, demostraron que las muertes por asma en personas de entre 5 y 34 años de edad fueron más probables en días con altos recuentos locales de esporas. Es bien sabido que las concentraciones de conidios aerotransportados pueden llegar a ser 1.000 veces mayores que las de pólenes anemófilos. Igualmente, los altos contajes de esporas fúngicas se han asociado, tem-

poralmente, con el número de ingresos por asma en adultos jóvenes y niños²³. El pico estacional (verano-otoño) de ingresos por asma aparece cuando los contajes de hongos en el aire ambiente son altos, en contraste con los recuentos muy bajos de esporas que aparecen en circunstancias climáticas de nieve y hielo. En muchas zonas del mundo las muertes e ingresos hospitalarios por asma, en pacientes jóvenes, coinciden con el periodo de máxima esporulación, en verano-otoño²⁴.

En España las esporas de *Alternaria* spp., el hongo aerógeno más importante en el campo de la inmunología, son partículas habituales en la atmósfera durante todo el año. Las concentraciones anuales mayores corresponden a Sevilla, Granada y Córdoba y las menores a León y Santiago de Compostela. Los meses de mayor incidencia son mayo, junio, julio y octubre, cuando las condiciones de temperatura y disponibilidad de sustratos orgánicos son óptimas. Las curvas de distribución anual de las concentraciones son claramente bimodales en las localidades andaluzas (primavera y otoño), mientras que, en las ciudades del norte, durante el periodo de mayor incidencia, que se extiende desde mayo a noviembre, se producen fluctuaciones en la concentración²⁵. En condiciones normales las concentraciones máximas diarias varían entre 100-300 esporas/m³ pero, en determinadas circunstancias (inhalación de polvo de cereales o de serrín de madera en recintos cerrados, exposición a material orgánico boscoso o en las horas previas a tormentas de verano) la concentración local puede superar los 1.000 conidios de *Alternaria* /m³. Precisamente el incremento en la concentración de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* en las horas previas a muchas tormentas de verano suponen una situación especial que vamos a pasar a detallar.

Tormentas eléctricas, asma y esporas de hongos

Numerosos autores han relacionado temporalmente la aparición de crisis graves de asma con las tormentas, incluso de forma epidémica²⁶. Aunque es evidente la presencia de una mayor carga alérgica en el aire respirable (pólenes y esporas), asociada con acontecimientos meteorológicos específicos, los mecanismos precisos de este fenómeno se

desconocen. Un estudio canadiense, realizado en niños, demostró una asociación significativa entre visitas a servicios de urgencias por asma, días de tormenta e incrementos en los recuentos totales de esporas²⁷. Durante los días de tormenta las visitas diarias por asma se incrementaron de 8 a 10 ($p < 0.05$) y las concentraciones totales de esporas, de todos los géneros de hongos, se incrementaron de 1.512 a 2.749/m³. Más recientemente Pulimood et al²⁸ estudiaron un brote de asma epidémica asociado con la aparición de una tormenta de verano en Derby y Exeter (Reino Unido). De los 26 asmáticos ingresados (edad media = 38.6 años) 23 fueron alérgicos a *Alternaria* spp, demostrado mediante pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata intraepidérmicas e IgE específica sérica. El análisis del aire atmosférico mostró altas concentraciones de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium*. El número de esporas de *Alternaria* se asoció significativamente ($p = 0.0008$) con el número de ingresos por asma aguda. Para estos autores el binomio sensibilización alérgica a *Alternaria alternata*/exposición masiva a su aeroalérgenos, durante ciertas tormentas de verano, es un predictor fiable de asma epidémica.

Antes y durante las tormentas determinadas variables meteorológicas pueden cambiar rápidamente²⁹. El aumento en la concentración atmosférica de ozono en las horas previas al inicio de la tormenta, el brusco descenso de la temperatura inmediatamente antes y durante la tormenta, el incremento de la humedad y las fuertes ráfagas de viento, podrían ser la causa del aumento en la concentración y diseminación de esporas y, por ende, las causantes de las crisis de asma (Fig. 2). Lewis et al³⁰ monitorizaron las concentraciones de esporas durante las tormentas en 3 años consecutivos (1993-96). Utilizando un análisis estadístico basado en el coeficiente de correlación de Spearman demostraron correlaciones positivas entre las concentraciones de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium*, temperatura del aire, velocidad del viento y posiblemente la concentración de ozono, y negativa con el grado de humedad relativa. La correlación con la temperatura del aire y la humedad relativa está bien documentada en la literatura aerobiológica y su impacto sobre las concentraciones de esporas en el aire es bien conocido³¹. La influencia del ozono no está tan clara, habiendo datos contradictorios. En lo que respecta a la velocidad del viento, Lin et al³² demostraron una corre-

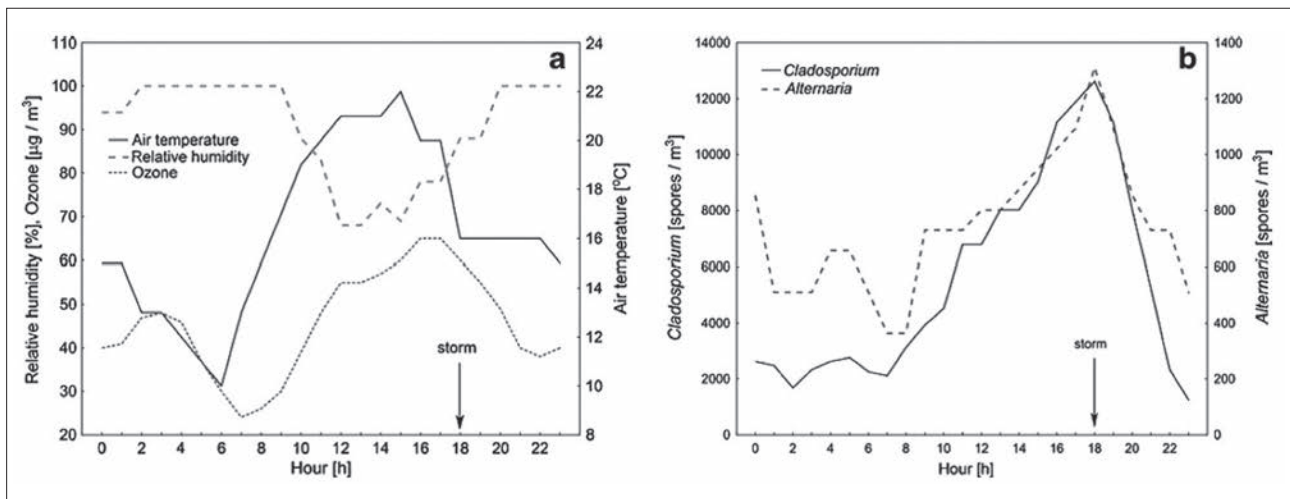


Figura 2. Cambios en las variables meteorológicas (a) y concentraciones horarias de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* (b) en un día de tormenta de verano.

(Tomado de Grinn-Gofrón A et al. Int J Biometereol 2013; 57:759-68, con permiso).

lación negativa entre concentraciones de esporas fúngicas y velocidad del viento cuando ésta es < 5 m/s. Por el contrario, las concentraciones van incrementándose progresivamente conforme la velocidad del viento va aumentando a partir del umbral de 5 m/s. Por otro lado, los vientos turbulentos incrementan la liberación de conidios fúngicos, elevan esporas sedimentadas y las resuspenden en el aire, de ahí que las concentraciones de esporas, durante ciertas tormentas, puedan llegar a duplicar o triplicar los niveles normales de días no ventosos³³. Las altas concentraciones de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium*, observadas durante las tormentas de verano, podrían ser suficientes para causar sensibilización alérgica, incluso con sólo un tiempo de exposición limitado³⁴.

Patogénesis

No sabemos por qué los alérgenos de origen fúngico tienden a causar un tipo de alergia respiratoria más grave que otros alérgenos comunes, hasta el punto que, para algunos autores, el asma asociada con hipersensibilidad a hongos y, más concretamente, a *Alternaria*, identificaría a un fenotipo particular¹⁹. Los hongos son muy comunes en el ambiente, siendo constante la exposición respiratoria a sus esporas aerotransportadas. Aunque podemos encontrar una

multitud de hongos aerovagantes, los más comunes e importantes, en el campo de la alergia respiratoria, incluyen especies de *Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus fumigatus*. Una diferencia clave con otras fuentes alérgicas habituales, tales como ácaros, epitelios o pólenes, es que estos son origen de proteínas alérgicas, pero los hongos, además, tienen la capacidad adicional de germinar activamente y colonizar las vías respiratorias. De esta manera, es posible que puedan tener una influencia mucho mayor sobre un individuo en términos de producir toxinas no alérgicas y enzimas que pudieran desempeñar un protagonismo accesorio en la puesta en marcha de los mecanismos inmunolérgicos correspondientes. Hasta la fecha se ha identificado un gran número de potentes proteínas alérgicas derivadas de *Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus fumigatus* (Tabla II). Para más información el lector puede consultar la página web www.iuisonline.org en su apartado *IUIS Allergen Nomenclature Home Page*. Todos los antígenos fúngicos descritos se expresan durante el crecimiento de las hifas, normalmente al cabo de unas pocas horas de la germinación.

Básicamente los alérgenos fúngicos pueden agruparse en unas pocas categorías funcionales: Proteasas, glicosidasas, proteínas de respuesta al estrés oxidativo y enzimas involucradas en la neoglucogénesis. Existen otras funciones biológicas menos relevantes, expresadas por alérgenos

fúngicos. Otro número de ellos carece de función biológica conocida en la actualidad. Los dos primeros grupos son enzimas secretados que ejercen un efecto directo sobre el anfitrión. Los dos últimos influyen en los fenómenos de germinación de esporas en condiciones ambientales hostiles³⁵. Las proteínas alergénicas pueden ser producidas por los hongos, en grandes cantidades, durante su germinación, en el epitelio respiratorio. De esta manera, la exposición potencial a los alérgenos fúngicos sería total y simultánea a todos ellos, más que a uno o a varios alérgenos individuales en particular. La acción proteasa parece ser un paso importante, seguramente el primero, en el inicio de una respuesta inmunoalérgica en la mucosa respiratoria. Como puede verse en la Tabla II, algunos alérgenos fúngicos son proteasas y su actividad proteasa intrínseca promueve, experimentalmente, una inflamación eosinofílica intensa en las vías respiratorias³⁶. Estos enzimas son importantes en el inicio de la enfermedad alérgica respiratoria, de forma que los alérgenos que carecen de actividad proteasa intrínseca no desarrollan respuestas IgE significativas. Este efecto "espectador" puede mejorar el potencial alergénico de otras proteínas fúngicas y aumentar la alergenicidad total del hongo. Algunos autores han demostrado cómo las proteasas fúngicas asociadas a *Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus fumigatus* impactan directamente en el epitelio respiratorio³⁷ causando deterioro y descamación celular. No obstante, los mecanismos de acción de estas proteasas no se conocen actualmente, aunque se especula que podrían dañar las células epiteliales a través de sus receptores específicos y/o degradando las uniones intercelulares, permitiendo un fácil acceso de los alérgenos a zonas más profundas de la mucosa respiratoria.

En resumen, los hongos son fuente de diversas proteínas que pueden dañar las vías respiratorias, potenciar las reacciones inflamatorias locales a través de un mecanismo de tipo "espectador" o "testigo" y, simultáneamente, actuar como potentes alérgenos. La combinación de estas propiedades los convierte en una seria amenaza para el pulmón asmático. Todo parece indicar que estos aeroalérgenos actúan simultáneamente y en armonía, conjuntamente con otras proteínas no alergénicas y con toxinas, con el objetivo de causar una potente respuesta inflamatoria inmunoalérgica en el huésped³⁸.

Alérgeno	Función biológica
Alt a 1	Desconocida
Alt a 4	Disulfuro isomerasa
Alt a 5	Proteína ribosomal P2
Alt a 6	Enolasa
Alt a 8	Manitol dehidrogenasa
Alt a 10	Aldehído dehidrogenasa
Alt a 12	Proteína ribosomal ácida P1
Alt a 13	Glutación-S-transferasa
Alt a 14	Mn-Superóxido dismutasa
Alt a 15	Serín proteasa
Cla h 2	Desconocida
Cla h 5	Proteína ribosomal ácida P2
Cla h 6	Enolasa
Cla h 8	Manitol dehidrogenasa
Cla h 9	Serín proteasa vacuolar
Cla h 10	Aldehído dehidrogenasa
Cla h 12	Proteína ribosomal ácida P1
Asp f 1	Mitogilina
Asp f 2	Desconocida
Asp f 3	Proteína peroxisomal
Asp f 4	Desconocida
Asp f 5	Metaloproteasa
Asp f 6	Mn-superóxido dismutasa
Asp f 7	Desconocida
Asp f 8	Proteína ribosomal P2
Asp f 9	Desconocida
Asp f 10	Aspartato proteasa
Asp f 11	Peptidil-prolil isomerasa
Asp f 13	Serín proteasa alcalina
Asp f 15	Desconocida
Asp f 16	Desconocida
Asp f 17	Desconocida
Asp f 18	Serín proteasa vacuolar

Alt a (*Alternaria alternata*)
 Cla h (*Cladosporium herbarum*)
 Asp f (*Aspergillus fumigatus*)

Tabla II: Principales alérgenos fúngicos reconocidos por la *International Union of Immunological Societies* (I.U.I.S).

Influencia del cambio climático en la alergia respiratoria a hongos

Algunos investigadores han encontrado una relación entre la alergia respiratoria a hongos y el cambio climático global³⁹. Cada vez se sabe más de la influencia que ejerce el cambio climático sobre la esporulación de los hongos⁴⁰. Las plantas responden al cambio climático incrementando su biomasa y la síntesis de CO₂. De esta manera los hongos que crecen y se desarrollan sobre materia vegetal encuentran cambios sustanciales en el sustrato orgánico, en donde, además, se produce un aumento en el índice carbono/nitrógeno. A mayores concentraciones de CO₂, la *Alternaria alternata* aumenta notablemente la producción de esporas y de sus antígenos⁴¹. Lake y Wade⁴² demostraron un rápido crecimiento de hongos sobre sus sustratos vegetales en ambientes ricos en CO₂. Al incrementar la concentración de CO₂ de 400 a 800 ppm aumentaron las colonias miceliales en un 40%. El incremento en la temperatura estival, registrado en dos lugares del Reino Unido durante un periodo de 27 años, se correlacionó, significativamente, con el aumento del número de días en los cuales los recuentos de esporas de *Cladosporium* spp excedieron el número de 4.000/m³⁴³. En un estudio prospectivo de pacientes con asma leve-moderada (60% atópicos), se demostró una relación positiva, aunque modesta, entre las altas concentraciones de basidiosporas y la puntuación de los síntomas de asma, el número de despertares nocturnos y el uso del inhalador de rescate, sólo durante los meses del verano, cuando el calentamiento del aire atmosférico y la concentración de CO₂ fueron más intensos⁴⁴.

Con todo, son escasos los estudios que relacionan directamente el aumento del CO₂ atmosférico con el aumento de la proliferación y esporulación de hongos. Sin embargo, los pocos publicados demuestran una relación directamente proporcional entre el aumento en la concentración de esporas fúngicas y el incremento abrupto de CO₂ ambiental⁴⁵. De esta manera el cambio climático se une a la ya larga lista de potenciales factores que contribuyen a amplificar la prevalencia y gravedad del asma alérgica.

Conclusiones

Las pruebas actuales que relacionan la gravedad del asma, incluyendo casos inesperados y súbitos de muerte, con el nivel de hipersensibilidad mediada por IgE y de exposición a hongos alergénicos son sólidas. Diversos estudios epidemiológicos, realizados en Europa y Estados Unidos, han relacionado la alergia a hongos, fundamentalmente *Alternaria alternata* y *Cladosporium herbarum*, con el desarrollo, persistencia y gravedad del asma. Muchos autores sugieren la presencia de un fenotipo potencial de asma grave en enfermos asmáticos sensibilizados a alérgenos fúngicos derivados, fundamentalmente, de especies de *Alternaria*. Queda por aclarar si esta asociación asma grave/alergia a hongos es secundaria a una colonización de las vías respiratorias por los propios hongos alergénicos o a una respuesta inmunológica exagerada a la inhalación de aeroalérgenos fúngicos exógenos. La brusca modificación de determinadas variables meteorológicas durante las tormentas de verano, relacionadas con la concentración atmosférica de ozono, la temperatura, la humedad relativa del aire y la velocidad del viento, pueden ser la causa del aumento en la concentración y diseminación de esporas y, por ende, las causantes de las crisis de asma. Por último, aunque limitados, existen datos que relacionan el incremento del CO₂ atmosférico, consecuencia del cambio climático global, y el aumento de la esporulación fúngica. No obstante, se necesitan más estudios al respecto, aunque el tema, en sí, resulta muy interesante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Floyer J. A treatise of the asthma. 1698; pp74.
2. Blackley C. Experimental researches on the causes and nature of *Catharrus aestivus* (hay fever o hay asthma). London, Balliere, Tindall & Cox, 1873.
3. Cadham FT. Asthma due to grain rusts. JAMA 1924; 83:27.
4. Van Leeuwen WS. Bronchial asthma in relation to climate. Proc Roy Soc Med 1924; 17:19-22.
5. Hansen K. Uber schimmelpilz-asthma. Verhandl Deutsch Gesellsch Inn Med 1928; 40:204.
6. Jiménez-Díaz C, Sánchez-Cuenca B, Puig J. Climatic asthmas. J Allergy 1932; 3:396-403.

7. Cohen MB, Cohen S, Hawver K. Further observations on the nature of the house dust antigen. *J Allergy* 1939; 10: 561-5.
8. Hopkins JG, Benham RW, Kesten BM. Asthma due to a fungus-*Alternaria*. *JAMA* 1930; 94:6.
9. Bernton HS. Asthma due to a mold-*Aspergillus fumigatus*. *JAMA* 1930; 95:189.
10. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis. A review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7:317-33.
11. Canova C, Heinrich J, Antó JM et al. The influence of sensitization to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J* 2013; 42:935-45.
12. O'Driscoll BR, Powell G, Chew F et al. Comparison of skin prick tests with specific serum immunoglobulin E in the diagnosis of fungal sensitization in patients with severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1677-83.
13. Kennedy JL, Heymann PW, Platts-Mills TA. The role of allergy in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:659-69.
14. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord MS et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:359-63.
15. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000; 55:501-4.
16. Zureik M, Neukirch M, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitization to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002; 325:411-5.
17. O'Driscoll RB, Hopkinson L, Denning DW. Mold sensitisation allergy is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med* 2005; 5:1-10.
18. Langley SJ, Goldthorpe G, Truman N, Woodcock A, Custovic A. Impaired lung function in asthma is associated with sensitization to airborne moulds (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:A309.
19. Plaza V, Serrano J, Picado C et al. Características clínicas de las crisis de asma de riesgo vital en los pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*. *Med Clí (Barc)* 2003; 121:721-4.
20. Khot A, Burn R. Seasonal variation and time trends of deaths from asthma in England and Wales 1960-82. *BMJ* 1984; 289:233-4.
21. Burge HA, Rogers CA. Outdoor allergens. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 4): 653-9.
22. 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; 95:955-61.
23. Newson R, Strachan D, Corden J, Millington W. Fungal and other spore counts as predictors of admissions for asthma in the Trent region. *Occup Environ Med* 2000; 57:786-92.
24. Mackay TW, Wathen CG, Sudlow MF, Elton RA, Caulton E. Factors affecting asthma mortality in Scotland. *Scott Med J* 1992; 37:5-7.
25. Infante F, Alba F, Caño M et al. A comparative study of the incidence of *Alternaria* conidia in the atmosphere of five Spanish cities. *Polen* 1999; 10:7-15.
26. Taylor PE, Jonsson H. Thunderstorm asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4:409-13.
27. Dales RE, Cakmak S, Judek S et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma. *Chest* 2003; 123:745-50.
28. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:610-7.
29. Grinn-Gofrón A, Strzelczak A. Changes in concentration of *Alternaria* and *Cladosporium* spores during summer storms. *Int J Biometeorol* 2013; 57:759-68.
30. Lewis SA, Corden JM, Foster GE, Newlands M. Combined effects of aerobiological pollutants, chemical pollutants and meteorological conditions on asthma admissions and A & E attendances in Derbyshire UK, 1993-96. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1724-32.
31. Sabariego S, Díaz de la Guardia C, Alba F. The effect of meteorological factors on the daily variation of airborne fungal spores in Granada (southern Spain). *Int J Biometeorol* 2004; 44:1-5.
32. Lin WH, Li CS. Associations of fungal aerosols, air pollutants, and meteorological factors. *Aerosols Sci Technol* 2000; 32:359-68.
33. Dabrera G, Murray V, Emberlin J et al. Thunderstorm asthma: an overview of the evidence base and implications for public health advice. *QJM* 2013; 106:207-17.
34. Weber RW. Meteorologic variables in aerobiology. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23:411-22.
35. Green BJ, Mitakakis TZ, Tovey ER. Allergen detection from 11 fungal species before and after germination. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:285-9.
36. Kheradmand F, Kiss A, Xu J, Lee SH, Kolattukudy PE, Corry DB. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J Immunol* 2002; 169: 5904-11.
37. Leino MS, Loxham M, Blume C et al. Barrier disrupting effects of *Alternaria alternata* extract on bronchial epithelium from asthmatic donors. *PLoS One* 2013; Aug 23; 8(8):e71278.
38. Green BJ, Sercombe JK, Tovey ER. Fungal fragments and undocumented conidia function as new aeroallergen sources. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1043-8.

39. Meheust D, Le Cann P, Reponen T, Wakefield J, Vesper S, Gangneux JP. Possible application of the environmental relative mouldiness index in France: a pilot study in Brittany. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216:333-40.
40. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB. Climate change and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:443-53.
41. Wolf J, O'Neil NR, Rogers CA, Muilenberg ML, Ziska LH. Elevated atmospheric carbon dioxide amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1223-8.
42. Lake JA, Wade RN. Plant-pathogen interactions and elevated CO₂: morphological changes in favour of pathogens. *J Exp Bot* 2009; 60:3123-31.
43. Hollins PD, Kettlewell PS, Atkinson MD et al. Relationships between airborne fungal spore concentration of *Cladosporium* and the summer climate at two sites in Britain. *Int J Biometereol* 2004; 48:137-41.
44. Epton MJ, Martin IR, Graham P et al. Climate and aeroallergen levels in asthma: a 12 month prospective study. *Thorax* 1997; 52:528-34.
45. Klironomos JN, Allen MF, Rilling MC et al. Abrupt rise in atmospheric CO₂ overestimates community response in a model plant-soil system. *Nature* 2005; 433:621-4.