

## **Diagnóstico clínico del síndrome de hipersensibilidad frente a la humedad y el moho: Revisión de la bibliografía y propuesta de criterios de diagnóstico**

*Ville Valtonen\**

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Hospital Central de la Universidad de Helsinki, Finlandia

Los pacientes que viven o trabajan en edificios afectados por la humedad pueden experimentar una gran variedad de síntomas no específicos. Dichos síntomas suelen ser leves y reversibles en un primer momento, y consisten en irritación de mucosas y en una mayor morbilidad debida a infecciones de las vías respiratorias y a cuadros similares al asma. Más adelante la enfermedad puede volverse crónica, momento en que el paciente es derivado a un especialista que por lo general suele tener dificultades para diagnosticar un síndrome de hipersensibilidad frente a la humedad y el moho (DMHS por sus siglas en inglés). En la actualidad todavía no se dispone de pruebas de laboratorio unánimemente aceptadas. Por consiguiente, el diagnóstico del DMHS es clínico y se basa en el historial del paciente y en un reconocimiento minucioso. En este artículo reviso los conocimientos contemporáneos sobre presentaciones clínicas, métodos de laboratorio y evaluaciones clínicas del DMHS. En la bibliografía estudiada no he encontrado ninguna propuesta de criterios clínicos de diagnóstico. Por este motivo, propongo cinco criterios clínicos para el diagnóstico del DMHS: 1) historial de exposición a moho en edificios que han sufrido daños por agua; 2) mayor morbilidad causada por infecciones; 3) síndrome del edificio enfermo; 4) sensibilidad química múltiple; 5) mayor sensibilidad a los olores. Si se cumplen estos cinco criterios, la persona padece muy probablemente un DMHS. Para resolver los problemas que presenta actualmente el diagnóstico del DMHS, se necesitan además nuevos estudios que estimen los riesgos potenciales de desarrollar la enfermedad.

**Palabras clave: moho, humedad, sensibilidad química múltiple, síndrome del edificio enfermo, clasificación clínica, genes HLA**

### **INTRODUCCIÓN**

Cada vez son más variados los síntomas asociados a la mala calidad del aire en interiores, particularmente en edificios que han sufrido daños por agua y están infectados por microflora perjudicial (1). Por lo general, el síndrome de hipersensibilidad frente a la humedad y el moho (DMHS por sus siglas en inglés), denominación que se utilizará en el presente artículo para nombrar esta condición clínica, se presenta como un cuadro de molestias en las vías respiratorias y/o los ojos. Posteriormente, el paciente puede sufrir bronquitis o sinusitis recurrentes y manifestaciones neurológicas, como jaquecas, náuseas o fatiga inexplicable. En algunos casos se desarrollan síntomas reumáticos similares a la fibromialgia, o bien los síntomas neurológicos derivan en dolor y/o entumecimiento de las extremidades y en la denominada "neblina cerebral" (*brain fog*) (2-4). Algunos pacientes desarrollan asma de aparición reciente o presentan trastornos similares al asma, como disnea, sensación de ardor en las vías respiratorias y tos productiva o improductiva.



## EL CURSO NATURAL DEL DMHS

En las personas que han vivido o trabajado en entornos contaminados por microflora asociada a la humedad, el plazo que precede al inicio de los síntomas es muy variable. El intervalo de tiempo puede ir de unos pocos meses a varios años. No se sabe qué factores pueden contribuir a la susceptibilidad individual al DMHS. Al parecer, el tiempo acumulado de exposición a microflora relacionada con la humedad a lo largo de la vida de una persona podría ser un factor decisivo. Otro elemento crítico puede ser la edad en que la persona estuvo expuesta por primera vez a microflora relacionada con la humedad. Podemos especular con la existencia de diversos factores genéticos, algunos protectores y otros facilitadores, que contribuyen al desarrollo de un DMHS.

Por lo general, el DMHS comienza con síntomas de molestias en ojos, nariz y vías respiratorias. El enrojecimiento y comezón de los ojos, la nariz taponada, los estornudos y la tos son síntomas habituales en un primer momento. Una característica importante del DMHS, como sucede en muchas otras enfermedades asociadas a la mala calidad del aire en interiores, es lo que se conoce como "síndrome del edificio enfermo" (SEE) (5). Este síndrome implica que el paciente experimenta un agravamiento o un inicio de los síntomas cuando accede a edificios que han sufrido daños por agua. Sin embargo, al salir del edificio, los síntomas se alivian o desaparecen por completo. En la fase inicial del DMHS, los síntomas de SEE pueden desaparecer totalmente cuando el paciente puede estar 1 o 2 días fuera del edificio, pero al parecer el plazo de recuperación se alarga con cada nueva exposición, hasta que los síntomas terminan siendo irreversibles aunque el paciente ya no acceda a edificios donde hay daños por agua. Seguramente existen otros factores aún no determinados que desencadenan la cronificación de la enfermedad.

Los afectados por el síndrome de hipersensibilidad frente a la humedad y el moho presentan una mayor tasa de morbilidad debida a infecciones de las vías respiratorias, esto es, sinusitis recurrentes, bronquitis e incluso neumonías, cuando se prolonga la exposición al ambiente afectado por moho. Al parecer la enfermedad comienza en forma de molestias y progresa hacia infecciones recurrentes, como tonsilitis, reactivaciones de virus del herpes simple (HSV1 y HSV2), infecciones urinarias recurrentes, infecciones cutáneas, etc. Los pacientes pueden experimentar también episodios de fatiga y de fiebre leve y prolongada, y una minoría pueden desarrollar la afección conocida como síndrome de fatiga crónica (6, 7).

Algunos pacientes se quejan de dolores musculares y articulares similares a la fibromialgia. Además, en unos pocos afectados de DMHS se han descrito otras manifestaciones reumáticas (8, 9). Algunos pacientes desarrollan síntomas funcionales del sistema nervioso central, normalmente descritos como "neblina cerebral" (2-4). Estos pacientes experimentan dificultades cognitivas, falta de concentración y problemas de memoria tanto a corto como a largo plazo. Las cefaleas y los vértigos ocasionales también son habituales en la "neblina cerebral". Asimismo, los afectados de DMHS refieren manifestaciones neurológicas periféricas, como entumecimiento y dolores intermitentes en las piernas y/o los brazos.

La disnea, el dolor urente y la irritación de las vías respiratorias son muy habituales, aunque las variaciones en el valor del flujo espiratorio máximo (FEM) no cumplen los criterios del asma clásico. Es más habitual que exista una disnea similar a la del asma acompañada de un valor de FEM ligeramente reducido que no cumple los criterios diagnósticos del asma. No obstante, el riesgo de desarrollar un asma claro aumenta si se mantiene la exposición a microflora relacionada con la humedad (10). Los síntomas abdominales relacionados con el DMHS son idénticos a los del colon irritable. También son habituales diferentes tipos de erupciones cutáneas, e incluso pueden aparecer lesiones similares a la vasculitis (11).



De acuerdo con mi experiencia clínica (más de 1.000 pacientes afectados de DMHS), aproximadamente uno de cada dos pacientes con DMHS terminará desarrollando una sensibilidad química múltiple (SQM) o un síndrome de intolerancia química. La SQM es una patología en la que se experimenta un variado abanico de síntomas no específicos y recurrentes, que pueden atribuirse a la exposición a sustancias químicas en dosis bajas que son bien toleradas por la mayoría de las personas (11). Aunque es posible detectar varios biomarcadores de inflamación, en estos momentos no hay ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de SQM (12). El diagnóstico de SQM solo puede basarse en la administración de un cuestionario y la aplicación de diversas definiciones clínicas (13-15).

Hasta donde yo sé, en estos momentos no hay estudios epidemiológicos fiables que permitan vincular la SQM con las enfermedades asociadas al moho. Al parecer, en la bibliografía actual no se recoge aún la incidencia de esta comorbilidad. Sin embargo, hay muchos síntomas que son habituales en las dos patologías, lo que incluye síntomas del asma, la fiebre del heno y las enfermedades reumáticas (11, 15). Por lo general, la SQM se inicia después de desarrollar un SEE, pero algunas veces puede darse una SQM sin que haya antecedentes de SEE o una exposición documentada a microflora relacionada con la humedad. En mi práctica clínica, para diagnosticar una SQM utilizo los criterios descritos en la **Tabla 1**.

En algunos estudios se ha descrito una estrecha asociación entre la sensibilidad a los campos electromagnéticos (EHS) y la sensibilidad química (16). De acuerdo con mi experiencia clínica, el DMHS aparece en primer lugar; posteriormente, en aproximadamente la mitad de estos pacientes se desarrolla una SQM, y finalmente, aproximadamente un cuarto de estos últimos terminan desarrollando una EHS. En muy raras ocasiones se desarrolla una EHS sin padecer DMHS o SQM.

## **ANÁLISIS SEROLÓGICOS PARA LA CONFIRMACIÓN DEL DMHS**

Desde hace décadas, la serología se ha venido utilizando para diagnosticar enfermedades relacionadas con el moho. Lo más estudiado han sido las respuestas IgG e IgE, aunque algunos estudios clínicos descartan la correlación entre anticuerpos IgG y exposición a moho (17). Además, la sensibilización al moho mediada por IgE no es habitual, como tampoco es habitual obtener resultados positivos para el moho en las pruebas intradérmicas (18). No obstante, en un ensayo en el que se usaron antígenos comerciales derivados de *Penicillium notatum*, *Aspergillus niger* y *Stachybotrys chartarum*, los pacientes presentaron números elevados de anticuerpos IgG, IgM e IgA específicos en comparación con los controles ( $n = 500$ ) (19). Por otra parte, se ha constatado que no siempre existe correlación entre síntomas clínicos y niveles de anticuerpos contra el moho (20). Un estudio en el que se comparaban los niveles de inmunoglobulinas salivales específicas contra el moho y contra estructuras de micotoxinas en individuos expuestos y controles ha arrojado resultados prometedores (21). No obstante, los autores señalan que la vulnerabilidad individual a la enfermedad podría explicarse por diferencias genéticas responsables de la actividad de las enzimas citocromo P450 o de la glutatión s-transferasa (20). Este dato sugiere que, en el DMHS, la respuesta inmunológica es multifactorial, lo que explica la dificultad de utilizar la serología para el diagnóstico.

El uso de la serología para apoyar un diagnóstico de DMHS es problemático por diversas razones. En primer lugar, una infestación de moho constituye un microambiente ecológico dinámico donde las cantidades relativas de diferentes especies pueden variar en distintos momentos. Además de hongos, dicho ecosistema puede contener bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Por otra parte, los compuestos bioorgánicos emitidos al degradarse y descomponerse los materiales de construcción afectados pueden contribuir



a la respuesta inmunológica. En segundo lugar, es sabido que muchas especies microbiológicas altamente organizadas pueden modificar sus antígenos de superficie para asegurarse la adaptación y evitar ser desactivados por el sistema inmune del huésped. Por ejemplo, se ha comprobado que especies de *Borrelia* y parásitos como *Trypanosoma cruzi* o *Plasmodium* modifican sus estructuras antigénicas durante la infección (22), y varios estudios han revelado que la secreción de antígenos fúngicos se altera en diversas enfermedades (23). Estos factores suponen una de las mayores dificultades para el desarrollo de diagnósticos específicos para el moho. Por este motivo, sería preferible elaborar los antígenos examinados a partir del propio edificio sospechoso (20), si bien esta medida no es fácil de aplicar en un entorno clínico. En tercer lugar, la agresión inmunológica causada por el moho ambiental puede causar tanto la activación como la atenuación del sistema inmunológico del huésped (24-26). Es interesante señalar que algunas micotoxinas, como la gliotoxina, pueden inhibir la actividad de las células presentadoras de antígenos y reducir el número y las funciones de monocitos, destruyendo células inmunológicas y por tanto dismantelando la respuesta inmune del organismo (25). Además, en algunas de las personas más intensamente expuestas se constata una disminución en la producción de inmunoglobulina. Sería útil estudiar si las cepas especialmente productoras de micotoxinas son responsables de esta disminución en la producción de anticuerpos. En todo caso, parece claro que se necesitan nuevas alternativas a los planteamientos de diagnóstico basados en la serología convencional.

-----

#### **TABLA 1** - Cuestionario para pacientes expuestos

El paciente debe indicar si las siguientes sustancias químicas le ocasionan molestias notorias.

1. Perfumes
2. Desodorantes, loción de afeitado
3. Detergentes
4. Humo de tabaco, otros humos densos
5. Publicaciones recién impresas, como periódicos
6. Pinturas, barnices, colas
7. Productos de peluquería
8. Partículas de polvo, en especial de la calle
9. Humos de escape, gasolina, gasoil, otras emisiones de vehículos
10. Detergente de parabrisas
11. Formaldehído y otros productos químicos conocidos
12. Especies u otros productos alimentarios

Si causan molestias notorias cuatro o más sustancias químicas, pertenecientes a cuatro de los grupos indicados, el diagnóstico es de probable sensibilidad química múltiple.

-----

-----

#### **TABLA 2** - Criterios clínicos para el síndrome de hipersensibilidad frente a la humedad y el moho (DMHS)

Si se cumplen los cinco criterios, el paciente padece un DMHS muy probable; si se cumplen de tres a cuatro criterios, el diagnóstico es de DMHS probable; si se cumplen dos y existen síntomas clínicos típicos, el diagnóstico es de DMHS posible.

1. Historial de exposición a moho en edificios dañados por agua, con o sin síntomas.



2. Mayor morbilidad debida a infecciones. Corresponde a una fase inicial de la enfermedad.
3. Afectación por el denominado síndrome del edificio enfermo. Esto significa que la persona puede encontrarse mal al acceder a un edificio donde hay daños causados por agua, pero los síntomas se alivian o desaparecen cuando pasa de 1 a 2 días fuera del edificio problemático.
4. Desarrollo de sensibilidad química múltiple (véase la **Tabla 1**).
5. Mayor sensibilidad a los olores en comparación con el estadio sano. El paciente puede referir mayor capacidad para percibir el olor a moho, por ejemplo en la vestimenta de una persona cercana.

-----

## PRESENTACIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL DMHS

Es un hecho que en la actualidad no existen criterios diagnósticos aceptados para el DMHS. En este texto, basándome en mi experiencia clínica, propongo a la consideración de la comunidad médica internacional un posible conjunto de criterios: **Tabla 2**.

El *primer criterio* es que debe haber evidencias de que, en algún periodo de su vida, el paciente estuvo expuesto a microbios relacionados con la humedad aunque no desarrollase síntomas; por ejemplo, residió o trabajó en un edificio que había sufrido daños por agua. Los pacientes deben tratar de recordar si vivieron o trabajaron en una casa donde hubo alguna inundación o donde había filtraciones de lluvia en tejados o ventanas, esto es, donde las condiciones eran adecuadas para el crecimiento de moho. Asimismo, el enmohecimiento visible o el olor a moho en el aire interior son otros indicios probables de la presencia de microflora relacionada con la humedad, aunque no haya cultivos microbiológicos que lo confirmen. Se ha constatado una correlación razonable entre el olor a moho del aire interior y la exposición microbiana medida cuantitativamente en hogares (27). Es importante tener en cuenta que la imposibilidad de disponer de resultados de cultivos microbiológicos en el momento en que tiene lugar la visita del paciente no debe retrasar la consulta médica.

El *segundo criterio* es una morbilidad por enfermedades infecciosas mayor que la constatada en la persona previamente sana. Tanto los niños como los adultos, incluso los animales de compañía, pueden presentar una tasa más elevada de, por ejemplo, tonsilitis, bronquitis, infecciones cutáneas u oculares y sinusitis. En particular, cuando la persona sufre más de tres sinusitis al año, el médico debería empezar a sospechar que hay factores ambientales implicados. Es posible que al principio el paciente, o sus cuidadores en el caso de un niño, no relacionen con estos factores el incremento de las visitas al médico por este tipo de infecciones. Esta fase se asocia a una mayor frecuencia de bajas por enfermedad. Se trata de una etapa inicial del DMHS, y la única manera de evitar que se instaure un curso crónico es aceptar que el ambiente puede estar afectado por moho e iniciar cuanto antes las investigaciones. Sin embargo, es habitual pasar por alto este estadio de la enfermedad.

El *tercer criterio* es que el paciente tenga antecedentes de la afección conocida como síndrome del edificio enfermo (SEE). El paciente observa que sus síntomas empeoran cuando accede al edificio problemático y, a la inversa, disminuyen cuando no se encuentra en el edificio. Si hay un antecedente claro de techos con goteras, filtraciones de lluvia o humedad, olor inequívoco a moho o enmohecimiento visible en techos o paredes, no es necesario confirmar mediante cultivos la presencia de microbios asociados a la humedad. Si pueden obtenerse cultivos de moho y de otras bacterias típicamente asociadas a la humedad a partir de materiales del edificio problemático o si en el aire del interior se detectan altas concentraciones de compuestos orgánicos volátiles, la probabilidad de un diagnóstico de DMHS se incrementa.



El *cuarto criterio* es el desarrollo de una SQM. Para el diagnóstico de SQM, utilizo un cuestionario de elaboración propia (**Tabla 1**). Si el paciente reacciona (esto es, experimenta molestias notorias) frente a cuatro o más sustancias químicas pertenecientes a como mínimo cuatro grupos diferentes (**Tabla 1**), el diagnóstico es de probable SQM. La interpretación del concepto "molestias notorias" es importante, porque influye en la incidencia de la SQM a escala poblacional. Si el paciente experimenta síntomas como náusea, cefalea, tos o disnea, o si necesita alejarse, por ejemplo, de personas que utilizan desodorante, esto indica que experimenta "molestias notorias".

Finalmente, el *quinto criterio* es una sensibilidad aumentada a los olores, en especial el olor a moho. Por ejemplo, si el paciente es capaz de percibir olor a moho en la vestimenta de una persona cercana, puede considerarse que cumple positivamente el quinto criterio.

El cumplimiento de los cinco criterios (**Tabla 2**) designa un estadio avanzado del DMHS, que podría haberse iniciado meses o incluso años atrás. En esta situación, probablemente ya no se está a tiempo de revertir por completo la enfermedad. El primer obstáculo de este enfoque es que no permite detectar a las personas que se encuentran en estadios iniciales de la enfermedad, y el segundo, que no puede usarse con niños muy pequeños por la imposibilidad de administrar el cuestionario.

Si una persona cumple los cinco criterios mencionados, el diagnóstico de DMHS es *muy probable*. Una respuesta afirmativa a tres o cuatro criterios indica un DMHS *probable*, y a dos criterios, un DMHS *posible*.

## ANÁLISIS DE MICOTOXINAS Y SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

En la aspergilosis invasora, el diagnóstico suele basarse en la detección de hongos vivos en muestras de sangre o de tejidos profundos, en la presencia de antígenos fúngicos o de anticuerpos específicos (23) o en el ADN. Un método novedoso es la medición de firmas metabólicas secundarias a partir del aire espirado (28). Una reciente incorporación a las herramientas de diagnóstico es el sistema basado en la toxicidad del aire interior (29). Los análisis para la detección de micotoxinas en suero (30) o de micotoxinas excretadas (p.ej. en orina o saliva) (31-34) podrían utilizarse como pruebas específicas para la detección del DMHS. Para poder incluirlas en los criterios de diagnóstico, estas pruebas debería ser además sensibles y sólidas.

Una opción para mejorar el diagnóstico puede estar en los análisis diseñados inicialmente para pacientes neurológicos que sufren por ejemplo polineuropatías, con los cuales se intenta detectar anticuerpos contra estructuras neurales, como gangliósidos, sulfato de condroitina y glicoproteína asociada a la mielina, etc. (35). Por otro lado, es sabido que los bajos niveles de títulos de anticuerpos antinucleares, factores reumatoides y otros autoanticuerpos no son específicos y pueden detectarse en muchas infecciones crónicas, e incluso en el envejecimiento o en neuropatías de origen autoinmune (36).

## NUEVOS MÉTODOS DE LABORATORIO PARA DETERMINAR QUIÉNES ESTÁN EN RIESGO DE DESARROLLAR DMHS

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), localizado en el brazo corto 21.3 del cromosoma 6, y los genes de la región HLA son más determinantes que cualquier otra región del genoma humano en los trastornos inflamatorios o autoinmunes (37). Por consiguiente, se podría utilizar la inmunogenética posiblemente ligada a los genes de la zona HLA del cromosoma 6 para valorar el riesgo individual de desarrollar un DMHS. Se han hecho algunos estudios en los que se examina el posible efecto de una deficiencia en el



sistema de complementos sobre la susceptibilidad individual ante la exposición al mohó. Por lo general en el complemento existen dos genes 4A y 4B, pero es habitual que varíe el número de genes C4. En Finlandia es común tener menos de dos genes complemento 4A o 4B (11% y 41% respectivamente). La mutación por inserción de CT en el gen complemento 4A (6%) es responsable de la falta de funcionalidad del gen complemento 4A, lo que implica que la incidencia del C4A no funcional asciende hasta un 17% (17). Por este motivo, esta mutación en particular podría tener consecuencias perjudiciales para una gran parte de la población finlandesa, donde se estima que entre 0,8 y 5,5 millones de habitantes han sufrido exposiciones repetidas al mohó. Un dato que corrobora el importante papel de los genes HLA es el hecho de que en más del 90% de los individuos expuestos a mohó, comparados con los controles, se hallan activadas las células T (células CD3+ CD26+) y la molécula MHC de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CD3\* HLA-DR+) (34).

La falta de genes HLA o un déficit en su funcionalidad suponen otro riesgo para los individuos expuestos a mohó. Lamentablemente, el genotipado tradicional de los genes HLA es caro y laborioso, lo que puede limitar la viabilidad de estos marcadores (37).

## **ORIENTACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DMHS**

Es evidente que hacen falta pruebas de laboratorio sensibles y específicas para el diagnóstico de DMHS, aunque es posible que nunca se llegue a disponer de una prueba única que sea altamente sensible y específica (38). Ahora bien, el diagnóstico de enfermedades autoinmunes, por ejemplo, se basa en una combinación de presentaciones clínicas, complementada con diversos métodos diagnósticos. Sería más realista ampliar los criterios de diagnóstico del DMHS utilizando una combinación útil de diferentes algoritmos de laboratorio. Como se ha visto, los análisis serológicos presentan limitaciones por la gran variabilidad de especies, antígenos y reactividades cruzadas (39). No obstante, son esperanzadoras algunas pruebas serológicas de IgG comerciales, así como el test de activación de basófilos empleado para la aspergilosis pulmonar crónica (APC) (40-42). Desde un punto de vista clínico, es probable que haya cierto solapamiento entre la micosis broncopulmonar alérgica, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la APC y el DMHS (40), dato que debe tenerse en cuenta cuando se lleven a cabo futuros estudios epidemiológicos sobre la alergia al mohó.

Según mi experiencia, corroborada por otros (43-48), la curación solo puede tener éxito si el tratamiento se inicia en una etapa temprana y el paciente evita el edificio afectado por humedades problemáticas tan pronto como empieza a experimentar una mayor morbilidad por infecciones y alcanza el estadio de SEE, antes de que pueda darse un posterior desarrollo de SQM. En las primeras etapas de la enfermedad, el paciente puede mostrarse completamente asintomático mientras siga evitando nuevas exposiciones. La dificultad para lograr una curación completa se incrementa en los pacientes que han desarrollado una SQM clara. En esta situación, las reexposiciones accidentales pueden producirse prácticamente en cualquier momento y lugar, no necesariamente en los ambientes afectados por mohó. Podría ser imposible relacionar los síntomas del paciente con una exposición previa a edificios afectados por la humedad. Por ello, se recomienda que los pacientes con SEE eviten los edificios donde exista mohó.

Como tratamiento empírico, a la mayoría de los pacientes con DMHS se les recomienda seguir una dieta baja en carbohidratos. Sin embargo, no conozco estudios que analicen los efectos de diferentes dietas en el curso clínico del DMHS. Además, muchos pacientes con DMHS que consumen grandes cantidades de aminoácidos L-cisteína o N-acetilcisteína (NAC) refieren una mejoría, cuando menos parcial, en particular de los síntomas de "neblina mental". Este tratamiento aún no ha sido objeto de una investigación



sistemática mediante estudios controlados. Ahora bien, algunos estudios sugieren que la NAC podría ser efectiva en pacientes con diversos síntomas neurológicos (49).

## CONCLUSIÓN

Es innegable que, en estos momentos, no se dispone de métodos de laboratorio que respalden plenamente la práctica clínica. Para la prevención y el tratamiento del DMHS sería muy útil mejorar los diagnósticos de laboratorio, ya que se facilitarían la intervención temprana. En este texto se presenta por primera vez un conjunto de criterios clínicos para el diagnóstico del DMHS. Estos criterios se dividen en cinco puntos, y se describe cómo evaluar los niveles de probabilidad a partir de su cumplimiento.

## CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

La redacción y corrección del manuscrito han estado a cargo de VV.

## REFERENCIAS

1. Baxi SN, Portnoy JM, Larenas-Linnemann D, Phipatanakul W, Environmental Allergens W. Exposure and health effects of fungi on humans. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2016) 4(3):396-404. doi:10.1016/j.jaip.2016.01.008
2. Theoharides TC, Stewart JM, Hatziagelaki E, Kolaitis G. Brain "fog", inflammation and obesity: key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin. *Front Neurosci* (2015) 9:225. doi:10.3389/fnins.2015.00225
3. Empting LD. Neurologic and neuropsychiatric syndrome features of mold and mycotoxin exposure. *Toxicol Ind Health* (2009) 25(9-10):577-81. doi:10.1177/0748233709348393
4. Kilburn KH. Neurobehavioral and pulmonary impairment in 105 adults with indoor exposure to molds compared to 100 exposed to chemicals. *Toxicol Ind Health* (2009) 25(9-10):681-92. doi:10.1177/0748233709348390
5. Burge PS. Sick building syndrome, *Occup Environ Med* (2004) 61(2):185-90. doi:10.1136/oem.2003.008813
6. Brewer JH, Thrasher JD, Straus DC, Madison RA, Hooper D. Detection of mycotoxins in patients with chronic fatigue syndrome, *Toxins* (2013) 5(4):605-17. doi:10.3390/toxins5040605
7. Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. The putative role of viruses, bacteria, and chronic fungal biotoxin exposure in the genesis of intractable fatigue accompanied by cognitive and physical disability. *Mol Neurobiol* (2016) 53(4):2550-71. doi:10.1007/s12035-015-9262-7
8. Myllykangas-Luosujarvi R, Seuri M, Husman T, Korhonen R, Pakkala K, Aho K. A cluster of inflammatory rheumatic diseases in a moisture-damaged office. *Clin Exp Rheumatol* (2002) 20(6):833-6.
9. Luosujarvi RA, Husman TM, Seuri M, Peitikainen MA, Pollari P, Pelkonen J, et al. Joint symptoms and diseases associated with moisture damage in a health center. *Clin Rheumatol* (2003) 22(6):381-5. doi:10.1007/s10067-003-0753-y



10. Karvala K, Toskala E, Leukkonen R, Uitti J, Lappalainen S, Nordman H. Prolonged exposure to damp and moldy workplaces and new-onset asthma. *Int Arch Occup Environ Health* (2001) 84(7):713-21. doi:10.1007/s00420-011-0677-9
11. Dantoft TM, Andersson L, Nordin S, Skovbjerg S. Chemical intolerance. *Curr Rheumatol Rev* (2015) 11(2):167-84. doi:10.2174/157339711102150702111101
12. De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maiani G, et al. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* (2010) 248(3):285-92. doi:10.1016/j.taap.2010.04.017
13. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* (1987) 2(4):655-61.
14. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* (1999) 54(3):147-9.
15. Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS) - suggestion for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health* (2005) 208(3):141-51. doi:10.1016/j.ijheh.2005.01.017
16. Rea WJ. History of chemical sensitivity and diagnosis. *Rev Environ Health* (2016) 31(3):353-61. doi:10.1515/reveh-2015-0021
17. Taskinen TM, Laitinen S, Nevalainen A, Vepsäläinen A, Mcklin T, Reiman M, et al. Immunoglobulin G antibodies to moulds in school-children from moisture problem schools. *Allergy* (2002) 57(1):9-16. doi:10.1034/j.1398-9995.2002.13154.x
18. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2003) 91(3):280-7. doi:10.1016/S1081-1206(10)63531-4
19. Caffrey AK, Lehmann MM, Zickovich JM, Espinosa V, Shepardson KM, Watschke CP, et al. IL-1alpha signaling is critical for leukocyte recruitment after pulmonary *Aspergillus fumigatus* challenge. *PLoS Pathog* (2015) 11(1):e1004625. doi:10.1371/journal.ppat.1004625
20. Vojdani A, Campbell AW, Kashanian A, Vojdani E. Antibodies against molds and mycotoxins following exposure to toxigenic fungi in a water-damaged building. *Arch Environ Health* (2003) 58(6):324-36. doi:10.1080/00039896.2003.11879143
21. Vojdani A, Kashanian A, Vojdani E, Campbell AW. Saliva secretory IgA antibodies against molds and mycotoxins in patients exposed to toxigenic fungi. *Immunopharmacol Immunotoxicol* (2003) 25(4):595-614. doi:10.1081/1PH-120026444
22. Johnson PL, Kochin BF, Ahmed R, Antia R. How do antigenically varying pathogens avoid cross-reactive responses to invariant antigens? *Proc Biol Sci* (2012) 279(1739):2777-85. doi:10.1098/rspb.2012.0005
23. Kniemeyer O, Ebel F, Kruger T, Bacher P, Scheffold A, Luo T, et al. Immunoproteomics of *Aspergillus* for the development of biomarkers and immunotherapies. *Proteomics Clin Appl* (2016) 10(9-10):910-21. doi:10.1002/prca.201600053
24. Anyanwu E, Campbell AW, Vojdani A, Ehiri JE, Akpan AI. Biochemical changes in the serum of patients with chronic toxigenic mold exposures: a risk factor for multiple renal dysfunctions. *ScientificWorldJournal* (2003) 3:1058-64. doi:10.1100/tsw.2003.92
25. Stanzani M, Orciuolo E, Lewis R, Kontoyiannis DP, Martins SL, St John LS, et al. *Aspergillus fumigatus* suppresses the human cellular immune response via gliotoxin-mediated apoptosis of monocytes. *Blood* (2005) 105(6):2258-65. doi:10.1182/blood-2004-09-3421
26. Meissonnier GM, Pinton P, Laffitte J, Cossalter AM, Gong YY, Wild CP, et al. Immunotoxicity of aflatoxin B1: Impairment of the cell-mediated response to vaccine



- antigen and modulation of cytokine expression. *Toxicol Appl Pharmacol* (2008) 231(2):142-9. doi:10.1016/j.taap.2008.04.004
27. Reponen T, Singh U, Schaffer C, Vesper S, Johansson E, Adhikari A, et al. Visually observed mold and moldy odor versus quantitatively measured microbial exposure in homes. *Sci Total Environ* (2010) 408(22):5565-74. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.07.090
  28. Koo S, Thomas HR, Daniels SD, Lynch RC, Fortier SM, Shea MM, et al. A breath fungal secondary metabolite signature to diagnose invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* (2014) 59(12):1733-40. doi:10.1093/cid/ciu725
  29. Salo J, Andersson MA, Mikkola R, Kredics L, Viljanen M, Salkinoja-Salonen M, editors. Vapor as a carrier of toxicity in a health troubled building. *Healthy Buildings Europe*. (Vol. 2015), 2015 May; Eindhoven, The Netherlands (2015). p. 18-20.
  30. Domingo MP, Colmenarejo C, Martínez-Lostao L, Mullbacher A, Jarne C, Revill MJ, et al. Bis(methyl)gliotoxin proves to be a more stable and reliable marker for invasive aspergillosis than gliotoxin and suitable for use in diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* (2012) 73(1):57-64. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.01.012
  31. Hooper DG, Bolton VE, Guilford FT, Straus DC. Mycotoxin detection in human samples from patients exposed to environmental molds. *Int J Mol Sci* (2009) 10(4):1465-75. doi:10.3390/ijms10041465
  32. Desalegn B, Nanayakkara S, Harada KH, Hitomi T, Chendrajith R, Karunaratne U, et al. Mycotoxin detection in urine samples from patients with chronic kidney disease of uncertain etiology in Sri Lanka. *Bull Environ Contam Toxicol* (2011) 87(1):6-10. doi:10.1007/s00128-011-0301-4
  33. Rea WJ, Didriksen N, Simon TR, Pan Y, Fenyves EJ, Griffiths B. Effects of toxic exposure to molds and mycotoxins in building-related illnesses. *Arch Environ Health* (2003) 58(7):399-405. doi:10.1080/00039896.2003.11879140
  34. Gray MR, Thrasher JD, Crago R, Madison RA, Arnold I, Campbell AW, et al. Mixed mold mycotoxicosis: immunological changes in humans following exposure in water-damaged buildings. *Arch Environ Health* (2003) 58(7):410-20. doi:10.1080/00039896.2003.11879142
  35. Campbell AW, Thrasher JD, Madison RA, Vojdani A, Gray MR, Johnson A. Neural autoantibodies and neurophysiologic abnormalities in patients exposed to molds in water-damaged buildings. *Arch Environ Health* (2003) 58(8):464-74. doi:10.3200/AEOH.58.8.464-474
  36. Bourque PR, Chardon JW, Massie R. Autoimmune peripheral neuropathies. *Clin Chim Acta* (2015) 449:37-42. doi:10.1016/j.cca.2015.02.039
  37. Vlachopoulou E, Lahtela E, Wennerstrom A, Havulinna AS, Salo P, Perola M, et al. Evaluation of HLA-DRB1 imputation using a Finnish dataset. *Tissue Antigens* (2014) 83(5):350-5. doi:10.1111/tan.12343
  38. Rosenblum Lichtenstein JH, Hsu YH, Gavin IM, Donaghey TC, Molina RM, Thompson KJ, et al. Environmental mold and mycotoxin exposures elicit specific cytokine and chemokine responses. *PLoS One* (2015) 10(5):e0126926. doi:10.1371/journal.pone.0126926
  39. Fukutomi Y, Tanimoto H, Yasueda H, Taniguchi M. Serological diagnosis of allergic bronchopulmonary mycosis: progress and challenges. *Allergol Int* (2016) 65(1):30-6. doi:10.1016/j.alit.2015.08.004
  40. Page ID, Richardson MD, Denning DW. Comparison of six *Aspergillus*-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). *J Infect* (2016) 72(2):240-9. doi:10.1016/j.jinf.2015.11.003
  41. Mirkovic B, Lavelle GM, Azim AA, Helma K, Gargoum FS, Molloy K, et al. The basophil surface marker CD203c identifies *Aspergillus* species sensitization in patients with



- cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 137(2):436-43.e9. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.045
42. Gernez Y, Waters J, Tirouvanziam R, Herzenberg L, Moss R Basophil activation test determination of CD63 combined with CD203c is not superior to CD203c alone in identifying allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 138(4):1195-6. doi:10.1016/j.jaci.2016.04.002
  43. Edvardsson B, Stenberg B, Bergdahl J, Eriksson N, Linden G, Widman L. Medical and social prognoses of non-specific building-related symptoms (sick building syndrome): a follow-up study of patients previously referred to hospital. *Int Arch Occup Environ Health* (2008) 81(7):805-12. doi:10.1007/s00420-007-0267-z
  44. Hope J. A review of the mechanism of injury and treatment approaches for illness resulting from exposure to water-damaged buildings, mold, and mycotoxins. *ScientificWorldJournal* (2013) 2013:767482. doi:10.1155/2013/767482
  45. Rea WJ, Pan Y, Johnson AR. Clearing of toxic volatile hydrocarbons from humans. *Bol Assoc Med P R* (1991) 83(7):321-4.
  46. Rea WJ, Pan Y, Griffiths B. The treatment of patients with mycotoxin-induced disease. *Toxicol Ind Health* (2009) 25(9-10):711-4. doi:10.1177/0748233709348281
  47. Rea WJ, Restrepo C, Pan Y. Terpenes and terpenoids in chemical sensitivity. *Altern Ther Health Med* (2015) 21(4):12-7.
  48. Rea WJ, Ross GH, Johnson AR, Smiley RE, Fenyves EJ. Chemical sensitivity in physicians. *Bol Assoc Med P R* (1991) 83(9):383-8.
  49. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav* (2014) 4(2):108-22. doi:10.1002/brb3.208

**Declaración sobre conflictos de intereses:** El autor declara que la investigación se ha llevado a cabo sin ninguna relación comercial o financiera que pueda ser interpretada como un posible conflicto de interés.

*Copyright @ 2017 Valtonen. Artículo de libre acceso distribuido de acuerdo con las condiciones de la licencia Creative Commons de Atribución (CC BY). Se permite la utilización, difusión o reproducción en otros foros, siempre que se acredite a los autores o titulares originales de la licencia y que se cite su primera aparición en la presente publicación, de acuerdo con las prácticas académicas aceptadas. No se permite ninguna utilización, difusión o reproducción que no respete estas condiciones.*

*Traducción del inglés: Zoraida de Torres Burgos*

-----

[margen izquierdo]

ACCESO LIBRE

**Edición:**

Kirsi Vaall, Universidad de Helsinki, Finlandia

**Revisión:**

Amir Tanay, Universidad de Tel Aviv, Israel

Andrew Campbell, The Wellness Center, Estados Unidos

Sari M. Arponen, Hospital Universitario de Torrejón, España



**Traducción: Zoraida Torres**  
**SFC-SQM Madrid**

**\*Correspondencia:**

Ville Valtonen

vvaltonen3@gmail.com

**Sección especializada:**

Este artículo fue presentado para su publicación en la sección "Microbial Immunology" de la revista *Frontiers in Immunology*

**Recibido:** 8 noviembre 2016

**Aceptado:** 25 julio 2017

**Publicado:** 10 agosto 2017

**Mención:**

Valtonen V (2017) Clinical Diagnosis of the Dampness and Mold Hypersensitivity

Syndrome: Review of the Literature and Suggested Diagnostic Criteria. *Front. Immunol.*

8:951. doi:10.3389/fimmu.2017.00951



**Traducción: Zoraida Torres**  
**SFC-SQM Madrid**