

Alergia dróg oddechowych wywołana przez akrylany

Dr n med.
Tomasz Wittczak

Prof. dr hab. n. med.
Cezary Pałczyński

Ośrodek Alergii Zawodowej
i Środowiskowej
Klinika Chorób Zawodowych
Instytutu Medycyny Pracy im.
Prof. Jerzego Nofera w Łodzi

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Cezary
Pałczyński

A L E R G E N Y

Airway allergy caused by acrylates

S U M M A R Y

Acrylates are a group of low molecular weight substances, widely used in industry and health care (in a dental prosthetics and orthophedic materials). Acrylates may cause occupational allergic contact dermatitis and airway allergic diseases, like occupational asthma and allergic rhinitis. The airway allergy to acrylates is probably non-atopic condition and its pathogenesis is not clear so far. The authors presented the cases of occupational asthma due to acrylates, the diagnostics and medical certification.

Akrylany jest to grupa związków o małej masie cząsteczkowej, które znalazły szerokie zastosowanie w przemyśle oraz ochronie zdrowia (protetyka stomatologiczna, ortopedia). Akrylany mogą być przyczyną wystąpienia zawodowego kontaktowego zapalenia skóry a także chorób zawodowych układu oddechowego, takich jak astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa. Alergia dróg oddechowych na akrylany ma prawdopodobnie podłoże nieatopowe; jej patogeneza jest słabo poznana. Autorzy przedstawiają przypadki zawodowej astmy oskrzelowej spowodowanej narażeniem na akrylany oraz opisują zasady diagnostyki i orzecznictwa.

Wittczak T.: Alergia dróg oddechowych wywołana przez akrylany. *Alergia*, 2007, 2: 35-58

Związki akrylanowe są znanymi czynnikami etiologicznymi kontaktowego zapalenia skóry pochodzenia zawodowego. Charakteryzują się również zdolnością wywoływania alergii typu natychmiastowego, której klinicznymi manifestacjami mogą być choroby układu oddechowego: astma oskrzelowa i alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub/i alergiczne zapalenie spojówek.

Charakterystyka występowania antygenów

Patogeneza uczulenia dróg oddechowych przez akrylany jest dotychczas niedostatecznie poznana, ale dostępne dane wskazują na nieatopowe podłoże tej alergii.

Akrylany są to estry kwasu akrylowego. Związki te łatwo polimeryzują pod wpływem światła, ciepła, tlenu, nadtlenu i wody, a uzyskane z nich polimery charakteryzują się dużą wytrzymałością i właściwym dla niektórych zastosowań stopniem lepkości. Najczęściej używanymi związkami akrylanowymi są: akrylan etylu, akrylan metylu, cyjanoakrylany i metakrylany. Polimery emulsyjne akrylanów znalazły bardzo szerokie zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu. Stosowane są między innymi jako kleje, apretury tkanin, podkłady do lakierów, komponenty do produkcji tworzyw sztucznych itp. Związki te znalazły również szerokie zastosowanie w medycynie, zwłaszcza w protetyce stomatologicznej oraz w ortopedii (m.in. do wypełniania ubytków kostnych). Dlatego szczególną grupę narażonych stanowią pracownicy służby zdrowia, w tym technicy dentystyczni, pielęgniarki i asystentki stomatologiczne jak również lekarze, głównie stomatolodzy oraz osoby mające zawodowy kontakt z materiałami ortopedycznymi.

Związki akrylowe, szczególnie metakrylany, są dobrze znanymi czynnikami wywołującymi alergię kontaktową (1,2,3). Pierwsze opisy zmian skórnych o tej etiologii pochodzą już z lat 40-tych XX wieku (4). Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry spowodowane uczuleniem na te związki występuje u około 1% narażonych pracowników służby zdrowia (5-7). Obok rękawiczek gumowych i środków służących do mycia i odkażania, akrylany są uważane zatem za najważniejszy czynnik etiologiczny zmian skórnych pochodzenia zawodowego w tej grupie pracowników. Zmiany kontaktowe błony śluzowej jamy ustnej wywołane przez te związki chemiczne opisano również u użytkowników protez dentystycznych (8,9).

Epidemiologia chorób wywołanych przez akrylany

Pierwsze doniesienia o możliwości wywoływania przez akrylany uczulenia dróg oddechowych pochodzą z roku 1985. Kopp i wsp. opisali przypadek astmy oskrzelowej u chorego, który sklejał modele samolotów klejem cyjanoakrylowym (10). Swoista prowokacja wziewna spowodowała u tego pacjenta rozwinięcie się izolowanej, późnej reakcji skurczowej oskrzeli. Wkrótce potem Pickering i wsp. opisali przypadek zawodowej astmy oskrzelowej z uczuleniem na metakrylan metylu u pielęgniarki pracującej na bloku operacyjnym ortopedii (11). Wystąpienie astmy oskrzelowej pochodzenia zawodowego z uczuleniem na cyjanoakrylany u osoby zatrudnionej przy produkcji aparatów słuchowych zaobserwował również Nakazawa (12). Obturacji oskrzeli towarzyszyły w tym przypadku objawy nieżyty nosa oraz eozynofilia we krwi obwodowej. Lozewicz i wsp. odnotowali sześć przypadków zawodowej astmy oskrzelowej (w tym jeden dotyczył technika dentystycznego) z obecnością izolowanej późnej lub dwufazowej reakcji astmatycznej po ekspozycji na metakrylan metylu oraz cyjanoakrylany w swoistej, wziewnej próbie prowokacyjnej (13). Wyraźnie dodatni był w tej grupie badanych również test eliminacji i reekspozycji. Badacz ten uzyskał we wszystkich opisywanych przez siebie przypadkach dodatnie wyniki testów skórnych metodą punktową z akrylanami ale inni autorzy nie potwierdzili udziału przeciwciał klasy IgE w tym rodzaju uczulenia. Savonius i wsp. opisali grupę osiemnastu osób z rozpoznaniem zawodowym uczuleniem układu oddechowego na akrylany (14). Na 13 przypadków, w których rozpoznano astmę oskrzelową jedynie u trzech osób stwierdzono cechy atopii w wywiadzie, u 3 dalszych podwyższony poziom całkowitej IgE w surowicy a u żadnego z badanych nie uzyskano dodatnich wyników testów skórnych wykonanych metodą punktową z powszechnie występującymi alergenami. Następne lata przyniosły kolejne doniesienia potwierdzające znaczenie akrylanów jako astmogenów zawodowych. Na szczególną uwagę zasługuje praca badaczy fińskich, którzy w latach 1992-1997 zanotowali 12 przypadków natychmiastowej nadwrażliwości układu oddechowego na akrylany (6 stomatologów, 6 pielęgniarek stomatologicznych) (15). W 9 przypadkach rozpoznano astmę, w dwóch alergiczny nieżyt nosa a w jednym alergiczne zapalenie błony śluzowej krtani.

Również w tej grupie cechy atopii pod postacią dodatnich wyników punktowych testów skórnych z powszechnie występującymi alergenami występowały u niewielkiego odsetka badanych (3 osoby). Nie obserwowano również dodatnich wyników takich testów z akrylanami.

Quirce i wsp. poddali badaniom dwóch chorych na astmę, zawodowo narażonych na klej cyjanoakrylanowy (16). U obydwu z nich po 20-minutowej ekspozycji wystąpiła późna reakcja astmatyczna z towarzyszącym wzrostem nadreaktywności oskrzeli. W trzeciej oraz dwudziestej czwartej godzinie po prowokacji zaobserwowano znamieny wzrost liczby eozynofii w płwocinie indukowanej.

Kopferschmit i wsp. (17) u jednego z opisanych przez siebie pacjentów z astmą wywołaną przez akrylany zaobserwowali wystąpienie nietypowej dla alergii na te związki manifestacji klinicznej pod postacią ostrej pokrzywki. W literaturze pojawiły się również opisy przypadków alergicznego zapalenia spojówek wywołanego kontaktem z akrylanami. Mechanizm tego schorzenia jest tłumaczony bądź reakcją natychmiastową, bądź nadwrażliwością typu komórkowego (18). Zapalenie spojówek w niektórych przypadkach występuje jako objaw izolowany, częściej jednak towarzyszy astmie i zapaleniu błony śluzowej nosa, co wydaje się wskazywać raczej na mechanizm nadwrażliwości natychmiastowej.

Współistnienie uczulenia układu oddechowego oraz kontaktowego zapalenia skóry wywołanych przez akrylany należy do rzadkości.

Przypadek taki opisał Lindstrom w roku 2002 (19). U pacjenta wystąpiła astma oskrzelowa oraz alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, których etiologia została potwierdzona dodatnim wynikiem swoistej próby prowokacyjnej wziewnej z metakrylanami. Jednocześnie stwierdzono charakterystyczne zmiany skórne oraz kontaktowe uczulenie na metakrylan 2-hydroksyetylu. Wyniki skórnych testów punktowych z powszechnie występującymi alergenami środowiska domowego i komunalnego oraz metakrylanami były ujemne. Niski był również całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy chorego (19).

Zawodowe narażenie na akrylany może być także przyczyną wystąpienia tzw. eozynofilowego zapalenia oskrzeli bez objawów astmy - schorzenia, które charakteryzuje się występowaniem kaszlu i eozynofilii w dolnych drogach oddechowych przy braku zaburzeń obturacyjnych i nadreaktywności oskrzeli (25).

Patogeneza

Metaanaliza opisywanych dotychczas przypadków chorych z uczuleniem dróg oddechowych wywołanym przez związki akrylanowe pozwala na stwierdzenie, że jest to prawdopodobnie schorzenie o nie atopowym podłożu. Odsetek osób atopowych w tej grupie nie przekracza częstości występowania atopii w populacji generalnej (20). Na nie atopowe tło choroby wydaje się wskazywać również występowanie w większości przypadków izolowanej późnej/opóźnionej odpowiedzi bronchospastycznej w przebiegu swoistego inhalacyjnego testu prowokacyjnego.

Nie ma dotychczas bezpośrednich dowodów udziału mechanizmów immunologicznych w patogenezie zespołów astmatycznych wywołanych ekspozycją na te związki. U chorych nie zidentyfikowano zarówno alergenowo-swoistych przeciwciał klasy IgE jak i uczulonych limfocytów.

Nie wiadomo, czy kompleksy akrylany-ludzka albumina osoczowa (HSA), jakkolwiek uzyskiwane drogą laboratoryjną wykazują cechy aktywnego alergenu zdolnego indukować odpowiedź immunologiczną, a zatem czy związki te są rzeczywiście

haptenami. Wiadomo jedynie, że narażenie na te alergeny u osób uczulonych powoduje eozynofilię obserwowaną we krwi obwodowej i płwocinie indukowanej, jednakże eozynofilia może towarzyszyć zarówno astmie atopowej jak i nieatopowej.

Przypadek 1

W Klinice Chorób Zawodowych IMP w Łodzi hospitalizowano pacjentkę z podejrzeniem zawodowej astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa z narażenia na metakrylan metylu. Ta 40 - letnia chora pracowała jako technik dentystyczny przy produkcji protez. Wywiad atopowy był ujemny. Chora nigdy nie paliła tytoniu. Objawy ze strony dróg oddechowych wystąpiły u niej po ok. 6-8 miesiącach od rozpoczęcia pracy w narażeniu na superakryl i durakryl. Ich nasilenie pozostawało w wyraźnym związku czasowym z tym narażeniem. Dodatni był również test eliminacji i reekspozycji. W trakcie hospitalizacji chorej obserwowano wyraźne kliniczne i spirometryczne cechy obturacji oskrzeli, eozynofilię we krwi obwodowej oraz brak odchyień od stanu prawidłowego na zdjęciu rentgenowskim płuc. Wykonane badania alergologiczne ujawniły nieco podwyższony całkowity poziom przeciwciał klasy IgE w surowicy, ujemne wyniki testów skórnych metodą punktową z zestawem powszechnie występujących alergenów i ujemne wyniki testów naskórkowych ze standardowym zestawem alergenów zawodowych i z akrylanami. Chorą poddano próbie prowokacyjnej wziewnej metakrylanem metylu w warunkach odpowiadających warunkom środowiska pracy przeprowadzonej na tle placebo. W przebiegu próby z alergenem za pomocą metod klinicznych i spirometrycznych zaobserwowano późną odpowiedź bronchospastyczną. Posługując się metodą "puli nosowej" opisaną przez Greiffa dokonano morfologicznej i biochemicznej oceny składu popłuczyn nosowych przed oraz 3 i 24 godziny po próbie prowokacyjnej. Morfologię popłuczyn charakteryzował znamieny wzrost odsetka eozynofiliów (z 1% przed prowokacją do 4% po 3 godzinach i 14% po 24 godzinach) oraz bazofilów, limfocytów i monocytów. Badania biochemiczne ujawniły znamieny wzrost stężenia tryptazy mastocytarnej po prowokacji oraz wzrost stężenia eozynofilowego białka kationowego (17-krotny wzrost w 24 godzinie) co jest dowodem aktywacji komórek zapalenia alergicznego. Prowokacja placebo nie spowodowała znamienych zmian żadnego z ocenianych parametrów. Był to pierwszy opisywany przypadek zastosowania metody "puli nosowej" w diagnostyce uczulenia na akrylany. Zmiany składu komórkowego popłuczyn nosowych uzyskanych po swoistej prowokacji tj. napływ bazofilów, eozynofiliów i limfocytów z jednoczesnym wzrostem ich udziału odsetkowego w puli komórek wskazało na alergiczne tło zaobserwowanych objawów klinicznych a wzrost poziomu eozynofilowego białka kationowego w popłuczynach nosowych uzyskanych po prowokacji wskazuje na aktywny udział granulocytów kwasochłonnych podobnie jak zwiększenie stężenia tryptazy mastocytarnej o degranulacji komórek tłuszcznych w przebiegu późnej reakcji wywoływanej przez metakrylan metylu w błonie śluzowej nosa. Analiza popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych w przebiegu próby prowokacyjnej wniosłaby prawdopodobnie bardzo cenne informacje, jednakże chora nie wyraziła zgody na wykonanie zabiegu bronchoskopii (21). W opisanym przypadku reakcji bronchospastycznej towarzyszyła izolowana reakcja późna ze strony nosa.

Brak natychmiastowej reakcji astmatycznej jest dość typowy dla astmy wywołanej przez akrylany i jak się wydaje potwierdza nie atopowe tło choroby.

U chorej stwierdzono co prawda podwyższony poziom całkowitej IgE w surowicy jednak nie można wykluczyć wystąpienia schorzenia nie atopowego u osobnika z atopią.

Przypadek 2

Inny obserwowany przez nas przypadek alergii natychmiastowej na akrylany dotyczył 44-letniej kobiety, zatrudnionej jako sekretarka w szkole podstawowej. Chora ta zgłaszała dolegliwości ze strony dróg oddechowych pod postacią napadowej duszności i kaszlu oraz nieżytu nosa, pojawiające się po 15-20 minutach od rozpoczęcia wykonywania czarno-białych odbitek kserograficznych, przy zastosowaniu tonera zawierającego jako podłoże wiążące polistyreno-n-butylo-metakrylan. U pacjentki tej wykonano cztery swoiste wziewne próby prowokacyjne: z podgrzany do temperatury 80° C metakrylanem metylu, z polistyrenem, próbę ekspozycyjną na stanowisku pracy (wykonywanie kserokopii) oraz test z placebo. Jedynie w przebiegu próby z metakrylanem metylu oraz podczas wykonywania kserokopii, u badanej obserwowano objawy kliniczne charakterystyczne dla astmy i nieżytu nosa. Badania spirometryczne wykazały podczas tych prób znamienne spadki wskaźników spirometrycznych (FEV1, PEF). W połączeniach nosowych wystąpiły znamienne zmiany morfologiczne i biochemiczne (w tym wzrost odsetka eozynofiliów (ryc. 3) oraz wartości wskaźnika przepuszczalności naczyń). Ten nietypowy przypadek astmy zawodowej uzmysławia konieczność wnikliwej oceny środowiska pracy od kątem obecności w nim związków z grupy akrylanów (22).

Natychmiastowe uczulenie na akrylany jest dotychczas stosunkowo słabo poznanym zjawiskiem, choć bez wątpliwości te stanowią jeden z istotnych czynników etiologicznych zawodowej astmy oskrzelowej. Nie jest jasny mechanizm powstawania tej alergii, nieznane są też jej czynniki ryzyka, jak również historia naturalna. W jednym z obserwowanych przez nas przypadków objawy astmy, jakkolwiek łagodne, utrzymywały się przez 7 lat po ustaniu narażenia. Wieloletnie występowanie dolegliwości astmatycznych pomimo braku ekspozycji na akrylany- pierwotny czynnik sprawczy schorzenia -było również raportowane przez innych autorów. Nie możemy jednakże wykluczyć, że opisana chora, pobierając świadczenia rentowe wykonywała nielegalnie nadal pracę technika dentystycznego. Nie wiadomo czy i w jakim stopniu czynnikami ryzyka tego uczulenia są czas trwania ekspozycji i jej natężenie. Dane epidemiologiczne na temat częstości występowania tej alergii są skąpe ale warto odnotować fakt, że według niektórych autorów częstość występowania zawodowej astmy oskrzelowej w wybranych grupach osób narażonych na akrylany może sięgać nawet 10%.

Diagnostyka

Diagnostyka osób z podejrzeniem zawodowego uczulenia na akrylany dla celów orzeczniczych opierać się musi, poza dokładnie zebrany wywiadem, na swoistych próbach prowokacyjnych przeprowadzanych w warunkach odpowiadających warunkom stanowiska pracy, ocenianych klinicznie i spirometrycznie za pomocą monitorowania szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) i natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1). Konieczne jest potwierdzenie występowania fazy późnej odpowiedzi oskrzelowej. Izolowane wczesne reakcje astmatyczne należy uznać za wynik drażniącego działania nieswoistego tym bardziej, że liczne doniesienia dotyczące wpływu akrylanów na układ oddechowy sugerują, że mogą one wywoływać niewielkiego stopnia zwężenie oskrzeli u zdrowych osób (23).

Z tego również powodu wskazana jest w wątpliwych przypadkach obiektywizacja wyniku za pomocą oceny morfologii zmian komórkowych w połączeniach nosowych, oskrzelikowo-pęcherzykowych lub płwocinie indukowanej oraz o ile to możliwe pomiaru stężeń biomarkerów zapalenia alergicznego takich jak eozynofilowe białko kationowe czy tryptaza mastocytarna.

Osoby z rozpoznaną astmą oskrzelową lub/i alergicznym nieżytem nosa o tej etiologii, należy niezwłocznie odsunąć od pracy w narażeniu. Pacjenci z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry wywołanym przez akrylany często kontynuują pracę, pod warunkiem unikania bezpośredniego kontaktu skóry z tymi czynnikami (19).

Występowanie nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy metakrylanami i innymi akrylanami zmusza do starannej oceny warunków nowego stanowiska pracy (24).

W profilaktyce uczulenia dróg oddechowych na akrylany zasadnicze znaczenie ma ograniczanie zawodowej ekspozycji na te czynniki (na przykład poprzez zastosowanie właściwej wentylacji) oraz wykrywanie przypadków choroby we wczesnych jej stadiach (26).

Piśmiennictwo: 1. Van Der Walle H.B., Klecak G., Geleick G., Bensink T. Sensitizing potential of 14 mono/meth/acrylates in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1982, 8, 223-225. 2. Van Der Walle H.B., Bensink T. Cross reaction pattern of 26 acrylic monomers on guinea pig skin. *Contact Dermatitis* 1982, 8, 376-378. 3. Van Der Walle H.B., Waegemaekers T.H., Bensink T. Sensitizing potential of 12 di/meth/acrylates in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1983, 9, 10-13. 4. Bradford E. Case of allergy to methylmethacrylate. *Br Dent J* 1948, 84, 195-196. 5. Calnan C.D. Cyanoacrylate dermatitis. *Contact Dermatitis* 1979, 5, 165-167. 6. Kanerva L., Estlander T., Jolanki R. Allergic contact dermatitis from dental composite resins due to aromatic epoxy acrylates and aliphatic acrylates. *Contact Dermatitis* 1989, 20, 201-204. 7. Fowler J.F. Immediate contact hypersensitivity to acrylic acid. *Dermatol Clin* 1990, 8, 193-195. 8. Kanerva L., Alanko K., Estlander T. Allergic contact gingivostomatitis from a temporary crown made of methacrylates and epoxy diacrylates. *Allergy* 1999, 54, 1316-21. 9. Bauer A., Wollina U. Denture-induced local and systemic reactions to acrylate. *Allergy* 1998, 53, 722-723. 10. Kopp S., McKay R.T., Moller D.R., Cassedy K., Brooks S.M. Asthma and rhinitis due to ethylcyanoacrylate instant glue. *Ann Int Med* 1998, 102, 613-615. 11. Pickering C.A.C., Bainbridge D., Birtwistle I.H., Griffiths D.L. Occupational asthma due to methyl methacrylate in an orthopaedic theatre sister. *Br Med J* 1986, 292, 1362-1363. 12. Nakazawa T., Occupational asthma due to alkyl cyanoacrylate. *J Occup Med* 1990, 32, 709-710. 13. Lozewicz S., Davison A.G., Hopkirk A., Burge P.S., Boldy D., Riordan J.F., McGivern D.V., Platts B.W., Davies D., Taylor A.J.N. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985, 40, 836-839. 14. Savonius B., Keskinen H., Tuppurainen M., Kanerva L. Occupational respiratory disease caused by acrylates. *Clin Exp Allergy* 1993, 23, 416-424. 15. Piirila P., Kanerva L., Keskinen H., Estlander T., Hytonen M., Tuppurainen M., Nordman H. Occupational respiratory hypersensitivity caused by preparations containing acrylates in dental personnel. *Clin Exp Allergy* 1998, 28, 1404-1411. 16. Quirce S., Baeza M.L., Tornero P., Blasco A., Barranco R., Sastre J. Occupational asthma caused by exposure to cyanoacrylate. *Allergy* 2001, 56, 446-449. 17. Kopferschmit-Kubler M.C., Stenger R., Blaumeiser M., Eveilleau C., Bessot J.C., Pauli G. Asthma, rhinitis and urticaria following occupational exposure to cyanoacrylate glues. *Rev Mal Respir* 1996, 13, 305-307. 18. Estlander T., Kanerva L., Kari O., Jolanki R., Molsa K. Occupational conjunctivitis associated with type IV allergy to methacrylates. *Allergy* 1996, 51, 56-59. 19. Lindstrom M., Alanko K., Keskinen H., Kanerva L. Dentist's occupational asthma, rhinoconjunctivitis, and allergic contact dermatitis from methacrylates. *Allergy* 2002, 57, 543-545. 20. Weytjens K., Cartier A., Lemiere C., Malo J.L. Occupational asthma to diacrylate. *Allergy* 1999, 54, 287-289. 21. Wittczak T., Pałczyński C., Szulc B., Górski P. Astma oskrzelowa z zapaleniem błony śluzowej nosa w następstwie zawodowej ekspozycji na metakrylan metylu u technika dentystycznego. *Med. Pracy* 1996, 47, 259-265. 22. Wittczak T., Walusiak J., Ruta U., Pałczyński C. Occupational asthma and allergic rhinitis due to xerographic toner. *Allergy* 2003, 58: 957. 23. Marez T., Edme J.L., Boulenguez C., Shirali P., Haguenoer J.M. Bronchial symptoms and respiratory function in workers exposed to methylmethacrylate. *Brit J Ind Med* 1993, 50, 894-897. 24. Kanerva L. Cross-reactions of multifunctional methacrylates and acrylates. *Acta Odontol Scand* 2001, 59, 320-329. 25. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:87-91. 26. Toren K. Asthma and methacrylates – gluing together the evidence. *Allergy* 2007; 62: 575-576

Zamknij

Drukuj