

Astma wywołana przez związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej - część I

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

Dr n. med.
Tomasz Wittczak

Klinika Chorób Zawodowych i
Toksykologii oraz Ośrodek
Alergii Zawodowej i Zdrowia
Środowiskowego IMP im. Prof.
J. Nofera w Łodzi
Kierownik Kliniki i Ośrodka Prof.
dr. hab. n. med. Cezary
Pałczyński

D I A G N O S T Y K A

Low molecular weight chemical compounds - induced asthma – part I

S U M M A R Y

In this article the authors present some aspects of pathogenesis, classification, aetiology, and main causative agents of low – molecular weight chemical compounds - induced asthma such as diisocyanates, acid anhydrides, quaternary ammonium compounds. The rules of diagnostics and prophylaxis of this kind of asthma are also presented.

W artykule autorzy przedstawiają zagadnienia związane z patogenezą, klasyfikacją i czynnikami etiologicznymi astmy wywołanej przez związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej takie jak diizocyjaniany, bezwodniki kwasowe, sole czwartorzędowych zasad amoniowych. Opisano również zasady diagnostyki i profilaktyki tego rodzaju astmy.

Pałczyński C.: Astma wywołana przez związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej - część I. *Alergia*, 2009, 4: 17-21

W zależności od patogenezы wyróżnia się dwa typy zawodowej astmy oskrzelowej: alergiczny (immunologiczny) oraz niealergiczny (nieimmunologiczny).

Astma o podłożu immunologicznym (astma alergiczna) wywołana jest przez związki chemiczne o dużej i małej masie cząsteczkowej, występuje po okresie utajenia (latencji). Okres latencji wskazuje na immunologiczne podłoże schorzenia.

Tego typu astma jest na ogół poprzedzona zespołem zwiastunów. Wyróżniono tu astmę o udowodnionym mechanizmie zależnym od IgE (astma alergiczna IgE-zależna) oraz astmę bez zidentyfikowanego mechanizmu IgE-zależnego lub IgE-niezależnego.

Astma niealergiczna zawodowa to astma wywoływana przez związki chemiczne o działaniu drażniącym występujące w wysokich – przekraczających normatywy higieniczne stężeniach.

Synonimami zawodowej astmy niealergicznej są:

- zespół reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych (RADS - reactive airways dysfunction syndrome)
- astma wywołana przez czynniki drażniące (irritant-induced asthma).

Zagadnienie astmy wywołanej przez czynniki drażniące zostało szczegółowo omówione w jednym z poprzednich numerów kwartalnika „Alergia” (1).

W środowisku pracy występuje około 100 związków chemicznych o małej masie cząsteczkowej (tj <5000D) mających potencjalne właściwości wywoływania astmy oskrzelowej. Własności astmogenne tych związków wynikają z ich struktury chemicznej, analogicznie jak w przypadku związków o działaniu kancerogennym czy też hepatotoksycznym. Istotnymi czynnikami ryzyka zachorowania na ten rodzaj astmy są: osobnicza wrażliwość (w dużej mierze uwarunkowana genetycznie), wielkość i rodzaj ekspozycji oraz czas jej trwania (2-5).

Patomechanizm działania astmogennego związków chemicznych

Jedną z podstawowych cech związków chemicznych indukujących powstanie astmy alergicznej jest ich zdolność do tworzenia trwałych, kowalencyjnych lub koordynacyjnych wiązań z białkami.

Jedną z ważniejszych właściwości jest występowanie w cząsteczce co najmniej dwóch funkcjonalnych grup chemicznych. Dla ujawnienia potencjału astmogennego konieczne jest aby grupy te miały właściwość tworzenia trwałych wiązań z reaktywnymi grupami aminokwasów obecnych w łańcuchu polipeptydowym białek.

Największy potencjał astmogeny mają te związki chemiczne, które zawierają dwie (lub więcej) wysoce reaktywne grupy aminowe, aldehydowe, izocyjanianowe, czy bezwodników kwasowych.

Na potencjał astmogeny związku chemicznego istotny wpływ wywiera także obecność w jego strukturze wiązań nienasyconych. Skutkiem reakcji cząsteczki alergenu (haptenu) z białkiem jest powstanie kompleksu antygenowego zawierającego nowe epitopy. Zmodyfikowane białko jest następnie przetwarzane w komórkach prezentujących antygen (APC). W płucach są to najczęściej komórki dendrytyczne (w znacznie mniejszym stopniu makrofagi). Powstałe peptydy, w tym i te zawierające przyłączony astmogen, są prezentowane na powierzchni APC w połączeniach z cząsteczkami głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) klasy I lub II. Peptydy z dołączonym astmogenem uczestniczą w selekcji i aktywacji limfocytów T noszących specyficzny receptor o właściwej geometrii molekularnej, odpowiadającej połączeniu peptyd-astmogen. Aktywacja limfocytów T przez komórki dendrytyczne prezentujące peptydy, które zawierają reszty aminokwasowe zmodyfikowane przez niskocząsteczkowy astmogen jest opisywana przy pomocy tzw. modelu trój sygnałowego (6,7).

Istotne znaczenie w regulacji procesów związanych z nadwrażliwością alergiczną, w tym również w zawodowej astmie oskrzelowej o podłożu immunologicznym ma limfocyt Th2. Komórka ta w zjawiskach alergicznym zachodzących w drogach oddechowych kieruje czynnością efektorowego duetu, w skład którego wchodzi limfocyty B, wytwarzające przeciwciała IgE oraz komórki tuczne. Limfocyty Th2 powstają w końcowym etapie aktywacji Th0 przez komórki dendrytyczne, które weszły w kontakt z niskocząsteczkowym astmogenem.

Niskocząsteczkowe związki astmogenne, które pojawiły się w płucach, ujawniają zazwyczaj również silne właściwości cytotoksyczne, co jest następstwem ich reakcji z białkami błonowymi komórek wyściełających drogi oddechowe. Tworzenie wiązań krzyżowych w białkach błonowych i między nimi, oraz związana z tym zmiana właściwości fizykochemicznych tych białek, doprowadza do wystąpienia dezintegracji struktury błon komórkowych i zwiększenia ich przepuszczalności (8).

Poniżej opisano najważniejsze grupy czynników o małej masie cząsteczkowej wykazujących działanie astmogenne. W pierwszej części opracowania zawarto informacje dotyczące diizocyjanianów, bezwodników kwasowych oraz soli czwartorzędowych związków amoniowych.

Diizocyjaniany

Do najważniejszych czynników o małej masie cząsteczkowej będących astmogenami należą diizocyjaniany (DIC). Są to sole kwasu izocyjanowego; silnie elektrofilne związki chemiczne, używane w procesach polimeryzacji związków poliglikolowych i polihydroksylowych, w wyniku czego powstają poliuretany. W egzotermicznej reakcji poliuretanów z wodą powstaje pianka poliuretanowa oraz uwalniają się dwutlenek węgla i diizocyjaniany. Związki te znalazły powszechne zastosowanie m.in w przemyśle samochodowym, budowlanym i odlewniczym.

W produkcji wyrobów poliuretanowych znajdują zastosowanie głównie: diizocyjanian toluenu (TDI – toluene diisocyanate), diizocyjanian difenylometanu (MDI – diphenylmethane diisocyanate) i diizocyjanian heksametylenu (HDI – hexamethylene diisocyanate). Biologiczne skutki ekspozycji na DIC związane są z ich silnym działaniem uczulającym i drażniącym układ oddechowy oraz skórę. Ekspozycja na DIC prowadzi przede wszystkim do chorób układu oddechowego.

Narażenie na DIC jest jedną z najczęstszych przyczyn astmy zawodowej. Liczba przypadków astmy zawodowej wywołanej narażeniem na DIC stanowi kilkanaście procent (13-19,5%) wszystkich wykrytych przypadków tej choroby. Tym samym ekspozycja na DIC stanowi drugą w kolejności najczęstszą przyczynę astmy zawodowej i pierwszą wśród czynników o małej masie cząsteczkowej. Wielkość produkcji i przemysłowego zużycia diizocyjanianów pozostaje w ścisłej zależności ze stopniem rozwoju gospodarczego kraju, dlatego pośrednią miarą tego rozwoju jest zapadalność na astmę wywołaną diizocyjanianami.

Astma wywołana przez DIC charakteryzuje się stanem zapalnym i nadreaktywnością oskrzeli. Nie udowodniono roli atopii i nałogu palenia tytoniu jako czynników ryzyka tej choroby.

Czynnikami ryzyka astmy wywołanej przez DIC mogą być natomiast: wysoki poziom ekspozycji oraz czynniki genetyczne (swoiste HLA II klasy; szczególne znaczenie ma zmienność aminokwasu występującego w pozycji 57 HLA- DQB1 oraz niektóre polimorfizmy genetyczne związane z procesami metabolizmu ksenobiotyków – np. genów kodujących glutation-S-transferazę). Tłumaczy to fakt, iż pomimo obniżania poziomu normatywu higienicznego zapadalność na astmę wywołaną przez DIC utrzymuje się na stałym poziomie; osoby będące nosicielami mutacji są znacznie bardziej wrażliwe i zachorowują nawet w przypadku bardzo niskich poziomów narażenia.

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne astmy wywołanej przez DIC rozwijają się po okresie latencji trwającej od kilku miesięcy do nawet kilku lat od momentu rozpoczęcia narażenia zawodowego. Reakcje astmatyczne mogą wystąpić wcześniej (poniżej 1 godziny od ekspozycji) lub

późno (4-12 godzin), a także przebiegać dwufazowo. Występowanie tylko objawów wczesnych nie jest charakterystyczne dla astmy diizocyjanianowej, co wskazuje na udział nie tylko specyficznych IgE w patogenezie tej choroby. U większości chorych astma nie ustępuje nawet po kilku latach po przerwaniu ekspozycji.

Diagnostykę astmy wywoływanej przez diizocyjaniany utrudnia występujące zwykle narażenie na wiele alergenów w środowisku pracy, zróżnicowanie objawów klinicznych oraz brak prostych testów przesiewowych.

Obecność alergenowo specyficznych przeciwciał klasy IgE przeciwko DIC w surowicy powinna być traktowana jedynie jako marker ekspozycji. Przeciwciała takie występują u około 5-30% chorych, ale również u pracowników bez objawów klinicznych.

Patogeneza astmy wywoływanej przez diizocyjaniany jest prawdopodobnie zróżnicowana (zależna i niezależna od IgE) o czym może świadczyć również przebieg kliniczny tej choroby (występujące często w jej przebiegu izolowane późne i opóźnione reakcje bronchospastyczne). Niektórzy autorzy zwracają uwagę na rolę innych mediatorów w procesie astmogenego działania diizocyjanianów. Park i wsp. zaobserwowali, że u osób z astmą indukowaną przez TDI w surowicy krwi obecne są IgG specyficzne dla tego związku, a za skurcz oskrzeli odpowiedzialna może być wydzielana przez aktywowane neutrofile IL-8 (9). Mapp i wsp. stwierdzili podwyższony poziom kationowego białka eozynofilów (ECP) u osób, u których rozwinęła się późna reakcja astmatyczna po ekspozycji na diizocyjanian toluenu. Oznaczanie tego czynnika we krwi obwodowej może być markerem pomocnym w monitorowaniu reakcji zapalnej wywołanej przez DIC w drogach oddechowych (10). Pojawiły się również wyniki badań wskazujących na potencjalne znaczenie oznaczania stężenia tlenku azotu (NO) w powietrzu wydechowym w procesie monitorowania nasilenia procesu zapalnego w drogach oddechowych nawet przed wystąpieniem objawów klinicznych astmy.

Jedynym badaniem mającym istotną wartość diagnostyczną w astmie wywoływanej przez DIC (koniecznym zwłaszcza dla celów orzeczniczych) jest swoisty wziewny test ekspozycyjny z tymi związkami w stężeniach nie przekraczających przyjętych normatywów higienicznych, wykonywany na stanowisku pracy lub w ośrodkach wyspecjalizowanych w alergologii zawodowej.

Oprócz astmy o podłożu immunologicznym DIC mogą wywoływać także: Zespół Reaktywnej Dysfunkcji Dróg Oddechowych (ang. reactive airways dysfunction syndrome – RADS - rozwijający się w wyniku pojedynczej ekspozycji na wysokie stężenie substancji drażniących), chemiczne zapalenie oskrzeli, obrzęk płuc, przyspieszony spadek FEV1 związany z wiekiem oraz egzogenne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Poza alergizującym oraz drażniącym i toksycznym działaniem DIC opisano także ich działanie karcinogenne. Wykazano, że TDI i MDI reagują z komórkowym DNA in vivo oraz in vitro, indukując mutację genów i uszkodzenia chromosomalne.

Diizocyjaniany mogą być również czynnikiem powodującym podrażnienia skóry. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry spowodowane tymi związkami opisywane było sporadycznie. Testy naskórkowe z DIC nie mają znaczenia w diagnostyce astmy (11).

Bezwodniki kwasowe

Bezwodniki kwasowe to związki o małej masie cząsteczkowej, charakteryzujące się dużą reaktywnością chemiczną. Znalazły one szerokie zastosowanie w różnych gałęziach

przemysłu - między innymi przy produkcji żywic epoksydowych i tworzyw sztucznych, jako czynniki zwiększające elastyczność, rozciągliwość i wytrzymałość materiałów oraz jako utwardzacze. Służą do produkcji klejów, farb, lakierów, szelaku, specjalnych rodzajów szkła, otulin przewodów elektrycznych i wielu innych tworzyw. Niektóre z nich, na przykład bezwodnik ftalowy, używane są również przy produkcji pestycydów (np. herbicydów). Do najczęściej stosowanych bezwodników kwasowych należą bezwodniki: ftalowy, trójmelitowy, maleinowy, heksahydroftalowy, tetrahydroftalowy, tetrachloroftalowy i himowy.

Bezwodniki kwasowe charakteryzują się zdolnością do wywoływania efektów toksycznych jak również reakcji związanych z nadwrażliwością alergiczną. W wyniku działania toksycznego powodują podrażnienia skóry i błon śluzowych (zwłaszcza dróg oddechowych i spojówek). Po narażeniu na duże stężenia wywoływać mogą krwawienia z nosa, przekrwienie płuc i krwioplucie, kaszel, duszność, utratę masy ciała, niedokrwistość, gorączkę, dreszcze, bóle i zawroty głowy, osłabienie i złe samopoczucie (12).

Bezwodniki mogą także spowodować indukcję procesów nadwrażliwości swoistej, co prowadzi do wystąpienia schorzeń o różnym charakterze i bogatej symptomatologii klinicznej.

Immunologicznie uwarunkowane schorzenia, które mogą być następstwem zawodowego narażenia na bezwodniki to:

1. Astma oskrzelowa
2. Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub/i spojówek
3. Późny zespół oddechowy (ang. late respiratory systemic syndrome-LRSS);
4. Choroba płuc przebiegająca z niedokrwistością (ang. pulmonary disease anemia-PDA);
5. Kontaktowe zapalenie skóry i pokrzywka kontaktowa

Schorzenia opisywane w punktach 3 i 4 rozwijają się wskutek narażenia na duże stężenia bezwodników i obecnie, w dobie przestrzegania normatywów higienicznych w środowisku pracy, są na szczęście rzadko spotykane.

Opisano wystąpienie zespołu reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych po jednorazowym narażeniu na bezwodnik ftalowy w wysokim stężeniu z wystąpieniem typowych dla tej formy astmy objawów klinicznych i nadreaktywności oskrzelową utrzymującą się do 3,5 roku po ekspozycji.

Bezwodniki kwasowe mogą wywoływać odpowiedź immunologiczną według każdego z klasycznych czterech typów mechanizmów nadwrażliwości wg. Gella i Coombsa. Jako związki o małej masie cząsteczkowej są haptenami tj. do indukcji swoistej odpowiedzi immunologicznej wymagają połączenia z odpowiednim białkiem nośnikowym - ludzką albuminą osoczną.

Reakcje nadwrażliwości alergicznego mogą być wywoływane przez bezwodniki w kilku różnych mechanizmach patogenetycznych.

Reakcje nadwrażliwości typu I

Reakcje nadwrażliwości typu pierwszego mogą być na przykład indukowane aż na cztery sposoby.

- W pierwszym z opisanych mechanizmów specyficzna determinanta kompleksu bezwodnik-białko nośnikowe po połączeniu z cząsteczkami IgE zakotwiczoneymi na powierzchni komórek tucznych i bazofilów powoduje uwolnienie mediatorów zapalenia alergicznego (m.in. histaminy, leukotrienów, aktywatorów kinin) i wystąpienie objawów klinicznych.

- W innym mechanizmie bezwodnik reaguje z IgE na powierzchni komórek tucznych a następnie przeciwciała klasy IgG, skierowane przeciw modyfikowanym w ten sposób przeciwciałom klasy IgE, mostkują przylegające cząsteczki IgE z następczym uwolnieniem mediatorów z komórek tucznych. Mechanizm ten jest podobny do uwalniania histaminy przez przeciwciała anti-IgE.
- Możliwy jest także trzeci mechanizm, w którym przeciwciało skierowane przeciw receptorom dla IgE na powierzchni komórek tucznych i bazoofilów jest modyfikowane przez cząsteczkę bezwodnika i w tej postaci łatwiej łączy się z receptorami dla IgE z uwolnieniem mediatorów.
- Czwarty, hipotetyczny mechanizm wiąże się z prawdopodobną zdolnością niektórych bezwodników np dwubezwodnika pyromelitowego do tworzenia dimerów lub trimerów IgE, które uwalniają histaminę z ludzkich bazoofilów.

Reakcja nadwrażliwości typu pierwszego ma dominujące znaczenie patogenetyczne w indukowanych przez bezwodniki przypadkach astmy oskrzelowej oraz alergicznego nieżytu nosa i spojówek.

Reakcje nadwrażliwości typu II

Typ drugi nadwrażliwości (cytotoksyczny) polega na łączeniu się kompleksu bezwodnik-białko nośnikowe zlokalizowanego na powierzchni komórki ze swoistym przeciwciałem, czego wynikiem jest jej uszkodzenie z aktywacją układu dopełniacza oraz naciekiem leukocytów. Ten typ reakcji ma prawdopodobnie udział w patogenezie schorzenia określanego jako choroba płuc przebiegająca z niedokrwistością (ang. pulmonary disease anemia – PDA).

Reakcje nadwrażliwości typu III

Reakcje trzeciego typu nadwrażliwości wiążą się z powstawaniem kompleksów immunologicznych, złożonych z cząsteczek bezwodnika oraz przeciwciał klasy IgA pochodzących z dróg oddechowych. Do tego kompleksu przyłącza się cząsteczka IgG, skierowanego przeciwko zmodyfikowanemu w ten sposób IgA. Kompleksy takie posiadają zdolność uszkodzania tkanek w czym również uczestniczy układ dopełniacza i leukocyty. Mechanizm ten powoduje najprawdopodobniej tzw. późny zespół oddechowy (ang. late respiratory systemic syndrom-LRSS) ze wzrostem poziomu przeciwciał klasy IgG i IgE skierowanym przeciwko antygenom bezwodnika, który klinicznie przypomina zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Reakcje nadwrażliwości typu IV

Również nadwrażliwość typu czwartego (komórkowego) może być efektem reakcji na bezwodniki; rozważana jest jej rola w patogenezie takich jednostek chorobowych jak PDA i LRSS (13,14).

Objawy kliniczne

Pierwszy przypadek zawodowej astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa spowodowanych przez bezwodnik ftalowy (PA) został opisany w 1939 roku przez Kerna i wsp. Już w roku 1976 zidentyfikowano obecność alergenowo-swoistych przeciwciał klasy IgE przeciwko tym związkom. Rozwój immunologicznie uwarunkowanej astmy oskrzelowej z uczulenia na bezwodniki wymaga długotrwałego (nawet wieloletniego) narażenia. Reakcja bronchospastyczna ma w przypadkach tego rodzaju astmy zwykle charakter dwufazowy (reakcja wczesna występująca po kilku minutach i późna osiągająca największe natężenie w 4-12 godzinie po ekspozycji); rzadko izolowany późny. Rola atopii jako czynnika ryzyka astmy z uczulenia na bezwodniki

pozostaje przedmiotem kontrowersji. Za czynniki ryzyka uważa się poziom narażenia i palenie tytoniu. Badania dotyczące historii naturalnej tej choroby wskazują na utrzymywanie się objawów klinicznych, nieswoistej nadreaktywności oskrzeli oraz konieczności stałej kortykosterydoterapii wziewnej nawet po wielu latach (ponad 5) po zakończeniu narażenia zawodowego. Nie stwierdzano również negatywizacji wyników punktowych testów skórnych pomimo 12 -letniej przerwy w narażeniu (15).

Objawami innego schorzenia wywołanego nadwrażliwością na bezwodniki tj. późnego zespołu oddechowego (LRSS) są: kaszel, okresowa duszność, zwiększona produkcja śluzu w oskrzelach oraz objawy ogólnoustrojowe takie jak złe samopoczucie, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, pojawiające się 4-12 godzin po wziewnej ekspozycji na bezwodnik. Zespół ten klinicznie przypomina zewnątrzpochoodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. Towarzyszy mu wzrost poziomu swoistych przeciwciał IgG, IgA i IgM (14).

Choroba płuc przebiegająca z niedokrwistością (PDA) została opisana u pracowników narażonych na wysokie stężenia bezwodników, lakierujących metodą natryskową gorące metalowe powierzchnie. Charakteryzuje się ona występowaniem kaszlu, krwioplucia i duszności oraz niedokrwistości. Radiologicznie stwierdza się nacieki w mięszu płuc. We krwi wykryć można wysoki poziom przeciwciał klas IgG, IgA i IgM oraz erytrocyty związane z cząsteczkami bezwodnika (14).

W diagnostyce zawodowej astmy oskrzelowej wywołanej nadwrażliwością alergiczną na bezwodniki najważniejsze znaczenie (zwłaszcza dla celów orzeczniczych) mają swoiste próby prowokacyjne wziewne z alergenami w odpowiednio małych stężeniach bądź próby na stanowisku pracy.

Ze względu na silne działanie drażniące bezwodników i, co za tym idzie, możliwość występowania reakcji nieswoistych, konieczna jest obiektywizacja wyników tych prób na przykład za pomocą analizy zmian morfologicznych i biochemicznych materiału biologicznego pobranego z miejsca reakcji alergicznej (popłuczyny nosowe, oskrzelowo – pęcherzykowe lub płwocina indukowana). Oznaczanie alergenowoswoistych przeciwciał ma jedynie znaczenie pomocnicze i nie może przesądzać o rozpoznaniu.

Profilaktyka schorzeń wywołanych przez bezwodniki kwasowe, podobnie jak w przypadku diizocyjanianów polega na wczesnym wykrywaniu zmian stanu zdrowia (monitoring zdrowia) celem wytypowania osób w stosunku do których konieczne jest przerwanie ekspozycji oraz redukcja narażenia (hermetyzacja procesów produkcji, indywidualne środki ochrony).

Sole czwartorzędowych związków amoniowych

Szczególną grupę związków organicznych zawierających w strukturze cząsteczki atomy azotu stanowią sole czwartorzędowych związków amoniowych. Rola tych związków w wywoływaniu astmy oskrzelowej nadal nie została w sposób jasny ustalona. Sole amoniowe wywodzą się chemicznie z kationu amonowego NH_4^+ . W zależności od liczby podstawionych wodorów wyróżnia się sole amoniowe pierwszorzędowe $[(\text{R})\text{H}_3\text{N}+\text{X}-]$, drugorzędowe $[(\text{R})_2\text{H}_2+\text{X}-]$, trzeciorzędowe $[(\text{R})_3\text{H}+\text{X}-]$ oraz czwartorzędowe $[(\text{R})_4\text{N}+\text{X}-]$. R - jest węglowodorowym (zawierającym jeden lub więcej atomów węgla) łańcuchem alifatycznym lub aromatycznym, a X - anionem kwasowym (16).

Sole czwartorzędowych związków amoniowych wykazują właściwości powierzchniowo czynne i dlatego znalazły powszechne zastosowanie w wielu procesach technologicznych w przemyśle chemicznym oraz bardzo często stanowią składnik środków odkażających. Spotyka się je powszechnie

w środowisku komunalnym, jako komponent środków czystości oraz składnik leków np. kropli do nosa.

Związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej zawierające w swojej strukturze dwa ugrupowania aminowe, zwłaszcza jeśli są to trzecio- lub czwartorzędowe jony amoniowe, są przedmiotem zainteresowania alergologów szczególnie w kontekście etiopatogenezy anafilaksji. Reakcje anafilaktyczne występujące w czasie znieczulenia ogólnego są w znacznej części (ponad 50%) spowodowane podaniem leków zwiotczających mięśnie (kuraropodobnych), znoszących przeżywalność nerwowo-mięśniową w płycie ruchowej. Leki te w strukturze cząsteczki zawierają dwa ugrupowania czwartorzędowych jonów amoniowych (17). Obecnie wiadomo, że te ugrupowania amoniowe są determinantami antygenowymi, z którymi wiążą się alergogenowo-swoiste IgE obecne w surowicy pacjentów lub związane z powierzchnią komórek tłuszczowych (18).

Obecność w cząsteczkach leków zwiotczających dwóch ułożonych obwodowo, wysoce reaktywnych ugrupowań amoniowych, powoduje łatwe mostkowanie IgE obecnych na komórkach tłuszczowych. Prowadzi to do degranulacji mastocytów, wydzielania mediatorów zapalnych i w konsekwencji do wystąpienia objawów wstrząsu anafilaktycznego (19).

Uważa się, że obecność u części pacjentów po wstrząsach śródoperacyjnych przeciwciał IgE, swoistych w stosunku do czwartorzędowych grup amoniowych, jest skutkiem uczulenia na związki zawierające te grupy obecne w innych lekach oraz, przede wszystkim, w powszechnie stosowanych kosmetykach, środkach odkażających, składnikach pokarmowych lub zanieczyszczeniach przemysłowych.

Sole czwartorzędowych związków amoniowych jako źródło wzrostu zachorowań na choroby atopowe

Uwzględniając powszechność i znaczący poziom narażenia na sole czwartorzędowych związków amoniowych oraz złożony obraz patologii będącej następstwem takiej ekspozycji, szczególnego znaczenia nabiera dokładne poznanie mechanizmów oddziaływania tych związków na układ immunologiczny.

Oprócz zdolności wywoływania reakcji alergicznych czwartorzędowe zasady amoniowe mogą torować drogę alergizacji na pospolite alergeny środowiskowe poprzez zwiększanie przepuszczalności nabłonka oskrzelowego jak również, co zostało udowodnione w badaniach in vitro i u zwierząt, zaburzając poprzez działanie toksyczne funkcję immunoregulacyjną makroforów pęcherzykowych (20). Fakt ten znalazł potwierdzenie również w badaniach epidemiologicznych. U rolników, stosujących środki odkażające zawierające sole czwartorzędowych związków amoniowych znamienne wzrosło ryzyko uczulenia na powszechnie występujące alergeny, a współistnienie atopii i narażenia na te związki istotnie zwiększyło zachorowalność na astmę (21).

Mechanizmy, za pomocą których sole czwartorzędowych związków amoniowych mogą indukować reakcje nadwrażliwości alergicznej pozostają nadal w dużej mierze niewyjaśnione. Przypuszcza się, że analogicznie do innych alergenów o małej masie cząsteczkowej mogą one wywoływać takie reakcje działając jako hapteny tj. muszą ulec związaniu z białkiem aby ujawnić swoje właściwości immunogenne.

Czwartorzędowe sole amoniowe, np. chlorek benzalkonium, mogą powodować także uwalnianie histaminy z komórek tłuszczowych na drodze niespecyficznego, co przypuszczalnie jest spowodowane ich właściwościami powierzchniowo-czynnymi (22). Związki te mogą

także wywoływać wystąpienie odruchowego skurczu oskrzeli przez stymulację receptorów drażniących i niemielinowych zakończeń nerwów czuciowych oraz wydzielanie tachykinin. Uszkodzające działanie czwartorzędowych soli amoniowych na komórki nabłonka oskrzeli może powodować dezintegrację jego ciągłości, zmiany w funkcji rzęsek oraz ekspozycję zakończeń czuciowych. Uszkodzenie nabłonka może być także związane z obniżeniem wydzielania endopeptydaz trawiących tachykininy, zwiększonym uwalnianiem mediatorów zapalenia takich jak pochodne kwasu arachidonowego, czy też zwiększoną ekspresją cząsteczek adhezyjnych (6). □

Piśmiennictwo

1. Pałczyński C., Krawczyk-Szulc P.: Zawodowa astma niealergiczna: Zespół Reaktywnej Dysfunkcji Dróg Oddechowych, astma wywołana przez czynniki drażniące. *Alergia* 2009; 1/39: 23-26. 2. Pałczyński C., Kieć-Świerczyńska M., Walusiak J. (red). *Alergologia zawodowa*. Oficyna Wydawnicza Instytutu Medycyny Pracy, Łódź, 2008. 3. Chan-Yeung M.: Occupational asthma. *Environ. Health Perspect.* 1995;103: 249-252 4. Tarlo S.M.: Recent advances in occupational asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000;6:145-150 5. Quirce S., Sastre J.: Occupational asthma. *Allergy* 1998;53:633-641 6. Lutz W., Pałczyński C. *Immunotoksykologia*. Oficyna Wydawnicza Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera. Łódź 2005. 7. Garssen J., Vandebriel R.J., Kimber I., van Loveren H.: Hypersensitivity reactions: definitions, basic mechanisms and localizations. W: Vos J.G., Younes M., Smith E. [red.]. *Allergic Hypersensitivities Induced by Chemicals. Recommendations for Prevention*. CRC Press, Boca Raton 1996, ss. 19-58 8. Kimber I., Dearman R.J. What makes a chemical a respiratory sensitizer? *Cur. Opin Allergy Clin. Immunol.* 2005, 5, 2, ss 119-124. 9. Park H.S., Hong C.S.: The significance of specific IgG and IgG4 antibodies to a reactive dye in exposed workers. *Clin. Exp. Allergy* 1991;21:357-362 10. Mapp Ch.E., Butcher B.T., Fabbri L.M.: Polyisocyanates and their prepolymers. w: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein D. *Asthma in the workplace*. Third edition. Taylor&Francis New York London 2006, ss.457-478. 11. Wisniewski A.V., Redlich C.A.: Recent developments in diisocyanate asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001;1:169-176 12. Venables K.M.: Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, direct toxicity: The acid anhydrides. *Br. J. Ind. Med.* 1989;46:222-232 13. Welinder X., Zhang H., Gustavsson C.: Structure-activity relationships of organic acid anhydrides as antigens in an animal model. *Toxicology* 1995;103:127-136 14. Zeiss C.R., Patterson R, Venables K.M. Acid anhydrides. w: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein D. [red] *Asthma in the workplace*. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel 1999, ss. 479-500. 15. Wittczak T, Górski P. Alergicznie uwarunkowane schorzenia dróg oddechowych spowodowane zawodowym narażeniem na bezwodniki kwaśne. *Med Pr* 1997; 6: 687-94. 16. Purohit A., Kopferschmitt-Kubler M.C., Moreau C., Popin E., Blaumeiser M., Pauli G.: Quaternary ammonium compounds and occupational asthma. *Arch. Occup. Environ. Health* 2000;73:423-427 17. Didier A., Cadot D., Bongrand P., Furstoss R., Fourneron P., Senft M. i wsp.: Role of quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987;79:578-584 18. Baldo B.A., Pham N.H., Zhao Z.: Chemistry of drug allergenicity. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001;1:327-335 19. Baldo B.A., Pham N.H.: Structure-activity studies on drug-induced anaphylactic reactions. *Chem. Res. Toxicol.* 1994;7:703-721 20. Holt P.G.: Inflammation in organic dust-induced lung disease: new approaches for research into underlying mechanisms. *Am. J. Ind. Med.* 1990;17:47-54 21. Preller L., Doekes G., Heederik D., Vermeulen R., Vogelzang P.F.J., Bolij J.S.M.: Disinfectant use as a risk factor for atopic sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiological study. *Eur. Respir. J.* 1996;9:1407-1413 22. Miszkiel K.A., Beasley R., Rafferty P., Holgate S.T.: The contribution of histamine release to bronchoconstriction provoked by inhaled benzalkonium chloride in asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998;25:157-163

STRESZCZENIE W artykule autorzy przedstawiają zagadnienia związane z patogenezą, klasyfikacją i czynnikami etiologicznymi astmy wywołanej przez związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej takie jak diizocyaniany, bezwodniki kwasowe, sole czwartorzędowych zasad amoniowych. Opisano również zasady diagnostyki i profilaktyki tego rodzaju astmy. SUMMARY In this article the authors present some aspects of pathogenesis, classification, aetiology, and main causative agents of low – molecular weight chemical compounds - induced asthma such as diisocyanates, acid anhydrides, quaternary ammonium compounds. The rules of diagnostics and prophylaxis of this kind of asthma are also presented. Słowa kluczowe: astma zawodowa, związki o małej masie cząsteczkowej, patogenezą, diagnostyka, profilaktyka Key words: occupational asthma, low – molecular weight compounds, pathogenesis, diagnostics, prophylaxis

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)