

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

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

Dr n. med.
Tomasz Wittczak

Klinika Chorób Zawodowych i
Toksykologii oraz Ośrodek
Alergii Zawodowej i Zdrowia
Środowiskowego Instytutu
Medycyny Pracy
im. Prof. J. Nofera w Łodzi

Kierownik Kliniki i Ośrodka -
Prof. dr. hab. n. med. Cezary
Pałczyński

A L E R G I A Z A W O D O W A - D I A G N O S T Y K A

Low – molecular weight chemical compounds - induced asthma – part II

S U M M A R Y

In this article the authors have presented some aspects of pathogenesis, classification, etiology, and main causative agents of low – molecular allergens induced asthma. 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. Opisano również zasady diagnostyki i profilaktyki tego rodzaju astmy.

Pałczyński C.:Astma wywołana przez związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej - część II. Alergia, 2010, 1: 12-17

W pierwszej części opracowania opublikowanej w poprzednim numerze ALERGII 4/2009 opisano patomechanizm działania astmogennego związków chemicznych o małej masie cząsteczkowej oraz astmę spowodowaną przez diizocyjaniany, bezwodniki kwasów i sole czwartorzędowych związków amoniowych. W obecnym artykule omówimy kolejne astmogeny z tej grupy.

Metale i ich sole

Związek zawodowej wziewnej ekspozycji na pyły metali z rozwojem zawodowej astmy oskrzelowej został opisany już w roku 1556 przez Georgiusa Agricolę w jego dziele „De Re Metallica”. Pomimo, że odsetek przypadków astmy zawodowej o tej etiologii w ogólnej liczbie rozpoznawanych przypadków tej choroby jest stosunkowo niewielki, liczba doniesień dotyczących znaczenia tej grupy astmogenów systematycznie rośnie. Biorąc pod uwagę fakt, że narażenie zawodowe na metale dotyczy dużej liczby pracowników (sama tylko liczba osób wykonujących zawód spawacza na świecie przekracza 1 milion), należy wziąć pod uwagę możliwość niedostatecznej rozpoznawalności tej choroby, zwłaszcza w kontekście znacznie ograniczonych możliwości diagnostycznych alergii wziewnej na metale (1).

Patomechanizm astmy wywołanej przez metale jest w większości przypadków słabo

poznany lub pozostaje ogóle nieznany (odpowiedź typu natychmiastowego, komórkowego, reakcje immunotoksyczne) (2,3).

Do metali o działaniu astmogennym należą:

1. Nikiel: narażenie występuje w przemyśle wydobywczym, i hutniczym, w galwanizerniach oraz w przetwórstwie żywności.

Opisano kilkadziesiąt przypadków astmy wywołanej przez ten metal.

W przebiegu kontrolowanych inhalacyjnych prób prowokacyjnych zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi natychmiastowej, izolowanej późnej i reakcji dwufazowej z wyraźnym wzrostem nadreaktywności oskrzelowej.

Obecność alergenowo swoistych IgE wykryto zarówno w skórze jak i surowicy osób z astmą wywołaną przez nikiel, jakkolwiek ich patogenetyczne znaczenie nie zostało potwierdzone w sposób pewny (3).

2. Chrom: narażenie występuje w galwanizerniach, przy produkcji stopów i barwników, w garbarstwie, produkcji soli chromu oraz w budownictwie (składnik cementu).

Chrom sześciowartościowy uczula łatwiej – prawdopodobnie z powodu lepszej rozpuszczalności i tym samym lepszej dostępności biologicznej.

Podobnie jak w przypadku niklu w przebiegu astmy wywołanej przez chrom występują reakcje natychmiastowe, izolowane późne, jak i dwufazowe, z wyraźnym wzrostem nadreaktywności oskrzelowej.

Również wykazano występowanie asIgE zarówno w skórze jak i surowicy u osób z astmą wywołaną przez ten metal.

W przeciwieństwie do astmy wywołanej przez nikiel astma wywołana przez chrom poprzedzona bywa alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry.

Często odnotowywano w przypadkach takiej astmy dodatnie wyniki testów płatkowych ze związkami chromu (4).

3. Kobalt – ekspozycja występuje w procesach wytwarzania stopów dla przemysłu samochodowego, elektrycznego, lotniczego, przy produkcji instrumentów chirurgicznych i bezpiecznych ostrzy do golenia, produkcji węglików spiekanych.

Jest często stosowany w przemyśle szklarskim, ceramicznym, fotograficznym, drukarstwie, w produkcji barwników, produkcji pasz dla zwierząt i jako stabilizator piany. Astma wywołana przez kobalt może towarzyszyć chorobie metali twardych lub też występować samodzielnie.

Dominującym typem odpowiedzi astmatycznej w przebiegu inhalacyjnej próby prowokacyjnej jest tu odpowiedź izolowana późna.

U części chorych na ten rodzaj astmy zidentyfikowano obecność asIgE. Osoby z obniżonym potencjałem antyoksydacyjnym są bardziej podatne na astmę wywołaną przez kobalt (5).

4. Wanad – stanowi składnik stopów o bardzo dużej twardości i stosowany jest (pentatlenek wanadu) jako katalizator w przemyśle chemicznym i rafineryjnym

paliw.

Ekspozycja wziewna na ten metal powoduje podrażnienie dróg oddechowych i ostre zapalenie oskrzeli z częstą przewlekłą ich nadreaktywnością. Astma spowodowana zawodowym wziewnym narażeniem na wanad jest przedmiotem kilku opisów przypadków. Zawodowe narażenie na pięciotlenek wanadu było opisywane jako czynnik etiologiczny zespołu astmatycznego/astmy określanego jako „choroba zatrudnionych przy produkcji/konserwacji kotłów” (ang. boilermaker disease). Ani istnienie aslgE ani też inne dowody mechanizmów immunologicznych w tego typu astmie nie zostały opisane (3).

5. Cynk – narażenie występuje przy procesach galwanizacji, produkcji stopów (np. mosiądzu) i świec dymnych.

Ekspozycja na pary cynku wywołuje gorączkę cynkową (4-12 godz. po narażeniu) – jej objawy przypominają grypę, może wystąpić kaszel i skrócenie oddechu. Opisano kilka przypadków astmy zawodowej wywołanej przez ten czynnik. Ze względu na powszechność narażenia znaczenie tego problemu uważane jest za bardzo niewielkie. Nie można wykluczyć związku pomiędzy gorączką metalową a astmą zawodową. Mechanizm zależny od IgE – zależny nie został tu potwierdzony (3).

6. Pallad, rod, iryd – opisywano pojedyncze przypadki reakcji bronchospastycznych po wziewnym narażeniu na te metale.

Obserwowano dodatnie wyniki punktowych testów skórnych, jednakże IgE-zależny mechanizm reakcji nie został w tych przypadkach potwierdzony (3).

7. Mangan – jest stosowany w przemyśle metalurgicznym do produkcji stopów i elektrod do spawania w łuku elektrycznym, przemyśle ceramicznym do barwienia szkła i ceramiki, produkcji barwników, farb, fungicydów, leków, paliw (jak środek przeciwstukowy zamiast związków ołowiu), suchych baterii.

Pierwszy w świecie i jedyny dobrze udokumentowany przypadek zawodowej astmy oskrzelowej spowodowanej wziewnym narażeniem na mangan (u spawacza) został opisany przez pracowników Kliniki Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi.

Rozpoznanie oparto na obserwacji odpowiedzi klinicznej oraz towarzyszących jej charakterystycznych zmian w morfologii płwociny indukowanej po swoistej prowokacji wziewnej tym metalem (6).

8. Platyna – narażenie występuje przy procesach pierwotnej i wtórnej rafinacji platyny oraz przy produkcji, konserwacji, naprawie i recyklingu katalizatorów a także przy wyrobie biżuterii i w ochronie zdrowia (onkologia).

Ocenia się, że jedynie kilka tysięcy ludzi na świecie pracuje w na tyle istotnym narażeniu, by mogło być przyczyną takiej astmy. Skumulowane ryzyko uczulenia wynosi tu aż 51% w przeciągu 5 lat. Czynniki ryzyka astmy są tu palenie tytoniu i poziom ekspozycji a dla uczulenia skórno - fenotyp HLA- DR3. Co ciekawe ani nadreaktywność oskrzeli ani

co dziwniejsze atopia nie są tu czynnikami ryzyka.

Sole platyny wywołują typową alergię zależną od IgE.

Charakterystyczny dla obrazu choroby jest okres utajenia (tzw. okres uwrażliwiania) tj. trwający zwykle kilka miesięcy okres bezobjawowy pomiędzy początkiem ekspozycji a wystąpieniem pierwszych objawów. Brak jest dowodów na możliwość wystąpienia objawów choroby już po pierwszej ekspozycji. Zaczyna się ona przeważnie w ciągu dwóch pierwszych lat zatrudnienia. Uczulenie na platynę może także przez wiele lat przebiegać bezobjawowo. Dodatkowo wyniki punktowych testów skórnych ściśle korelują z astmą zawodową wywołaną przez sole tego metalu i są najlepszym narzędziem do stosowania w badaniach przesiewowych. Wczesne przerwanie narażenia zawodowego (do roku od wystąpienia pierwszych objawów) może spowodować całkowite ustąpienie objawów i spadek nadreaktywności oskrzelowej (3).

9. Glin (aluminium) - opisano zespół astmopodobny określany jako „astma wytapiaczy aluminium (ang. aluminium potroom astma).

Etiologia i patomechanizm schorzenia pozostają nieznane, a szacowana zapadalność wynosi 0,06%-4%/rok (7).

Rozpoznanie

Ze względu na nie do końca poznany mechanizm patogenetyczny alergii wziewnej na większość metali, diagnostyka w przypadkach jej podejrzenia jest bardzo trudna i powinna być wykonywana w wyspecjalizowanych ośrodkach. Badania laboratoryjne, takie jak poszukiwanie w organizmie alergenowo swoistych IgE (testy skórne metodą punktową, badania immunoenzymatyczne) lub/i uczulonych limfocytów (testy naskórkowe, testy transformacji blastycznej limfocytów) mają jedynie znaczenie pomocnicze.

Podstawowym narzędziem diagnostycznym, zwłaszcza dla potrzeb orzecznich, są swoiste próby prowokacyjne wziewne. Próby takie mogą być przeprowadzone w warunkach środowiska pracy w trakcie wykonywania czynności zawodowych.

Często z przyczyn technicznych lub dla celów naukowych próby prowokacyjne wykonywane są w warunkach laboratoryjnych. Roztwór jonów metalu lub jego soli w odpowiednio małym stężeniu podawany jest wówczas drogą nebulizacji. Ze względu na możliwe działanie drażniące roztworów jonów metali, konieczne jest również wykonanie testu z placebo. Wynik próby jest oceniany za pomocą monitorowania klinicznego (dolegliwości subiektywne, objawy osłuchowe) oraz spirometrycznego, prowadzonego przez co najmniej 24 godziny (możliwość nieswoistego działania drażniącego i izolowanych reakcji późnych). Niezbędna jest także obiektywizacja wyniku próby za pomocą oceny zmian parametrów morfologicznych i biochemicznych materiału biologicznego pobranego z miejsca reakcji alergicznej (plwocina indukowana, popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe) (8).

Akrylany

Akrylany są to estry kwasu akrylowego.

Polimery emulsyjne akrylanu metylu stosowane są m.in. jako kleje, apretury tkanin, podkłady do lakierów. Związki te znalazły również szerokie zastosowanie w medycynie, zwłaszcza w protetyce stomatologicznej oraz w ortopedii. Związki akrylowe, szczególnie

metakrylany, są dobrze znanym czynnikiem wywołującym alergię kontaktową. 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 (9). Wkrótce potem Pickering i wsp. opisali przypadek zawodowej astmy oskrzelowej z uczulenia na metakrylan metylu u pielęgniarki pracującej na bloku operacyjnym ortopedii (10). Występowanie astmy oskrzelowej pochodzenia zawodowego z uczulenia na cyjanoakrylany u osoby zatrudnionej przy produkcji aparatów słuchowych opisał również Nakazawa (11). Obturacji oskrzeli towarzyszyły w tym przypadku objawy nieżytu nosa oraz eozynofilia we krwi obwodowej. Łozewicz i wsp opisali 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 (12). 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 potwierdzają występowania w tym uczuleniu natychmiastowej reaktywności skórnej. Savonius i wsp opisali grupę osiemnastu osób z rozpoznaniem zawodowym uczuleniem układu oddechowego na akrylany (13). 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) (14). 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 testów prick z powszechnie występującymi alergenami występowały u niewielkiego odsetka badanych (3 osoby). Nie obserwowano tu również dodatnich wyników skórnych testów punktowych z akrylanami. Metaanaliza opisywanych dotychczas przypadków chorych z uczuleniem dróg oddechowych wywołanym przez związki akrylanowe pozwala na stwierdzenie, że jest to prawdopodobnie schorzenie o nieatopowym podłożu.

Odsetek osób atopowych w tej grupie nie wydaje się przekraczać częstości występowania atopii w populacji generalnej. Na nieatopowe tło choroby wydaje się wskazywać również występowanie w większości przypadków izolowanej późnej/opóźnionej odpowiedzi bronchospastycznej w swoistym teście prowokacyjnym.

Nie ma dotychczas bezpośrednich dowodów immunologicznych pozwalających wyjaśnić tło zespołów astmatycznych wywołanych ekspozycją na te związki. U chorych nie zidentyfikowano zarówno specyficznych reagin jak i uczulonych limfocytów. Nie jest jasny mechanizm powstawania tej alergii, nieznane są też jej czynniki ryzyka, jak również historia naturalna. 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% (15).

Środki odkażające

Niektóre ze środków odkażających charakteryzują się znacznym potencjałem alergizującym.

Znalazły one szerokie zastosowanie w placówkach służby zdrowia. Są również powszechnie używane w wielu działach gospodarki - rolnictwie, rybołówstwie,

przemysłach kosmetycznym, farmaceutycznym, chemicznym i wielu innych. Niektóre ze związków chemicznych o działaniu dezynfekującym spotyka się w środowisku komunalnym jako składniki preparatów do czyszczenia i odkażania urządzeń sanitarnych oraz środków higieny osobistej. Wchodzą one także w skład niektórych leków przeciwalergicznym oraz leków stosowanych w stanach zapalnych błon śluzowych.

A zatem trudno oszacować liczebność populacji narażonej, która obejmując znaczny odsetek populacji generalnej nie ogranicza się wyłącznie do osób ekspozowanych zawodowo.

Badania wykonane w IMP w Łodzi w grupie 520 polskich pielęgniarek ujawniło, że częstość występowania tego typu alergii wynosi co najmniej 1%, w tym astmy oskrzelowej 0,5% (16). Czynniki ryzyka uczulenia natychmiastowego na środki odkażające podobnie jak i większość mechanizmów reakcji astmatycznych wywoływanych przez te środki pozostają nieznane.

Związki o działaniu odkażającym mogą wywołać astmę oskrzelową na drodze immunologicznej zarówno zależnej jak i niezależnej od IgE a także nieimmunologicznej “z podrażnienia” (ang. irritant-induced asthma, syn. reactive airways dysfunction syndrome - RADS).

Skąpe dane epidemiologiczne i patogenetyczne idą w parze z niedostatkami technik badawczych - tak in vitro jak in vivo. Tylko w stosunku do niektórych związków odkażających (chloramina, tlenek etylenu, formaldehyd) istnieje możliwość oznaczania antygenowo swoistych IgE za pomocą komercyjnie dostępnych zestawów. Z natury rzeczy przydatność punktowych testów skórnych w diagnostyce takich chorób ogranicza się jedynie do tych środków odkażających, w stosunku do których udowodniono rolę przeciwciał IgE w wywoływaniu reakcji alergicznej. Zatem w praktyce rozpoznanie choroby alergicznej dróg oddechowych opiera się tu w większości przypadków o wywiad. Ze względu na silne własności drażniące środków odkażających ma on jednak bardzo ograniczone znaczenie diagnostyczne. Próby prowokacyjne układu oddechowego wymagają często obiektywizacji z użyciem analizy cytologicznej i biochemicznej materiału biologicznego uzyskanego z miejsca reakcji alergicznej. Z takich przyczyn postępowanie diagnostyczne jest często możliwe tylko w wysoce specjalistycznych ośrodkach alergologicznych.

Do najważniejszych astmogenów wśród środków odkażających należą:

- Aldehyd glutarowy (syn. glutaraldehyd, glutaral) jest w chwili obecnej jednym z najczęściej używanych środków odkażających, od wielu lat znany jako czynnik etiologiczny kontaktowego zapalenia skóry. Może on również wywoływać astmę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa (17,18,19). Mechanizm uczulenia na aldehyd glutarowy nie jest do końca poznany.

Doświadczenia własne autorów wskazują, że astma zawodowa wywołana przez glutaraldehyd ma podłoże immunologiczne o mechanizmie nie związanym z atopią, a czynnikami predysponującymi są: czas trwania narażenia i jego poziom.

W surowicy osób narażonych na glutaral udało się wykryć antygenowo swoiste przeciwciała IgE, ale dotychczas nie udowodniono ich roli patogenetycznej w wywoływaniu uczulenia. Nie jest zatem jasne, czy wykrywane antygenowo swoiste przeciwciała IgE są tu jedynie markerem narażenia, czy też świadczą o nadwrażliwości

na alergen (20).

Test proliferacji limfocytów uzyskanych od osób z astmą wywołaną przez aldehyd glutarowy daje wyniki ujemne, co spowodowane jest prawdopodobnie zbyt niską jego czułością. W badaniach na zwierzętach udowodniono jednak, że aldehyd glutarowy, w przeciwieństwie do formaldehydu, wywołuje sekrecję interleukiny 4 - zjawisko typowe dla selektywnej aktywacji limfocytów TH2. Wskazuje to zarówno na udział limfocytów w rozwoju uczulenia na ten związek jak i na potencjalną rolę glutaralu w uczuleniu dróg oddechowych (21). Podnosi się również istnienie dodatkowego, promującego zapalenie alergiczne mechanizmu patogentycznego, jakim jest toksyczny wpływ tego aldehydu na tzw. komórki Clara (22).

- Chloramina występuje w postaci soli sodowej N-chloro-4-toluenosulfonamidu (chloramina T) lub N-chloro-4-benzenosulfonamidu (chloramina B).

Jest szeroko stosowana w placówkach służby zdrowia, a ponadto w przemyśle spożywczym, hodowli zwierząt, przy produkcji mleka oraz w papiernictwie.

Jak wiele związków o niskim ciężarze cząsteczkowym jest haptenem. Należy do silnych utleniaczy. Łatwo wiąże się z białkami tworząc antygeny kompletne. Determinantą antygenowa chloraminy T jest grupa paratoluenosulfonylowa (23).

Jest znanym czynnikiem etiologicznym kontaktowego zapalenia skóry. Chloramina może wywołać także uczulenie natychmiastowe pod postacią pokrzywki kontaktowej, astmy oskrzelowej oraz alergicznego nieżytu spojówek i nosa. Może wywołać także eozynofilowe zapalenie oskrzeli bez astmy.

Reakcja astmatyczna może przybierać formę odpowiedzi dwufazowej lub izolowanej późnej (24,25). Rozwój astmy jest z reguły poprzedzony nieżytem nosa i spojówek. Czynnikiem ryzyka uczulenia na chloraminę są czas trwania ekspozycji i jej natężenie oraz prawdopodobnie atopia. W przypadku znacznego poziomu narażenia choroba alergiczna układu oddechowego może rozwinąć się nawet w przeciągu kilku dni (26).

- **Chlorheksydyna** w postaci octanów lub glukonianów znalazła głównie zastosowanie w chirurgicznej i higienicznej dezynfekcji skóry, błon śluzowych i pola operacyjnego.

Może ona wywoływać kontaktowe zapalenie skóry, plamy rumieniowe z obecnością grudek obrzękowych, pokrzywkę kontaktową, astmę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa oraz reakcje systemowe w tym wstrząs anafilaktyczny powikłany zatrzymaniem krążenia (27,28,29).

- **Tlenek etylenu** jest szeroko stosowany w produkcji glikolu etylenowego, eterów glikolowych i innych związków chemicznych. Używany jest także jako środek dezynfekcyjny, fumigant i insektycyd.

Narażenie na tlenek etylenu może wywołać m. in. astmę oskrzelową i wstrząs anafilaktyczny (30,31).

Astma zawodowa wywołana tlenkiem etylenu może mieć podłoże immunologiczne swoiste np. w wyniku przewlekłego narażenia personelu medycznego ośrodka dializ wykorzystującego sterylizację gazową lub też nieswoiste pod postacią zespołu reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych (ang reactive airways dysfunction syndrome, RADS) w wyniku ostrego zatrucia drogą wziewną (32). U podstaw reakcji nadwrażliwości na tlenek etylenu leży mechanizm zależny od antygenowo-swoistych przeciwciał IgE.

Związki organiczne zawierające azot

Stosunkowo liczna grupa związków organicznych o małej masie cząsteczkowej wywołujących astmę zawiera w strukturze swojej cząsteczki potencjalnie kationowe (oddające elektrony) atomy azotu. Wśród tych astmogenów można wyróżnić aminy alifatyczne oraz aminy aromatyczne (homo- i heterocykliczne).

Cechą charakterystyczną astmogenów zawierających w swojej strukturze azot jest to, że posiadają one co najmniej dwa atomy tego pierwiastka (np. etylenodiamina, azodikarbonamid, piperazyna, p-fenylodiamina, tolueno 2,4-diizocyjanian, hydrazyd kwasu izonikotynowego, hydralazyna).

Cząsteczki wyżej wymienionych amin mają charakter bifunkcjonalny. Atomy azotu w grupach funkcjonalnych muszą być tak umiejscowione w strukturze cząsteczki aby istniała możliwość wchodzenia w reakcję z reaktywnymi ugrupowaniami aminokwasów tworzących łańcuch polipeptydowy białka. Monofunkcjonalne związki azotowe, np. etyloamina, piperydyna, anilina, zawierają tylko jeden atom azotu i nie wykazują właściwości astmogennych. Mogą one jednak indukować syntezę swoistych immunoglobulin IgE oraz wykazywać znaczny potencjał toksyczny. W przypadku monoizocyjanianów udało się wywołać reakcję alergiczną na modelu zwierzęcym (33), ale tylko di- lub polizocyjaniany okazały się astmogenne dla człowieka (34).

Zwraca się również uwagę na własności astmogenne tzw. barwników reaktywnych. Obejmują one heterogenną grupę związków o małej masie cząsteczkowej zawierających w swojej strukturze chemicznej więcej niż jedną grupę aminową lub azową (35). W przypadku niektórych barwników wykazano, że ich wiązanie z białkami, np. z grupą ϵ lizyny obecnej w albuminie, może się odbywać z udziałem wiązania nienasyconego (36). Wskazuje to, że obecność w strukturze chemicznej barwnika reaktywnego dwóch lub większej liczby nukleofilnych atomów azotu, zwłaszcza tych występujących w postaci $C=N$ lub $N=N$, powinna znacznie zwiększać możliwość indukowania astmy oskrzelowej (37).

Związki organiczne zawierające tlen

Ta grupa astmogenów, poza omówionymi w poprzedniej części publikacji bezwodnikami kwasowymi obejmuje aldehydy, kwasy żywiczne oraz epoksydy.

Aldehydy

Niektóre z aldehydów wykazują działanie drażniące i uczulające, podczas gdy inne, wyłącznie drażniące. Nie udało się dotychczas wyjaśnić przyczyn tego zróżnicowania. Nie rozstrzygnięto również, dlaczego tylko u części osób narażonych na alergizujące aldehydy dochodzi do uczulenia i nie wskazano osobniczych czynników ryzyka takiej alergii. Immunotoksyczne właściwości aldehydów zależą w dużej mierze od ich stężenia w komórkach docelowych. W wysokich stężeniach ujawnia się najczęściej ich działanie cytotoksyczne, natomiast w niskich - często występuje immunostymulacja (38).

Powszechność narażenia na aldehydy wynika głównie z ich stosowania do produkcji środków odkażających. Najczęściej używany jest wspomniany powyżej aldehyd glutarowy oraz aldehyd gliksalowy, rzadziej mrówkowy i bursztynowy. Aldehydy różnią się od siebie długością łańcucha wodorowęglowego oraz liczbą grup aldehydowych. Stwierdzono, że aldehydy działając w mieszaninie wywołują silniejsze reakcje uczuleniowe. Reakcje alergiczne u zwierząt doświadczalnych uczulonych na jeden aldehyd są bardziej nasilone i utrzymują się znacznie dłużej w obecności innych aldehydów. Jakkolwiek nie uzyskano przekonujących dowodów wskazujących na występowanie krzyżowych reakcji uczulających na aldehydy to jednak stwierdzono dodatnie wyniki prób prowokacyjnych z aldehydem mrówkowym u osób z astmą wywołaną przez aldehyd glutarowy (39). W niektórych przypadkach astmy z uczulenia na aldehydy współistnieje kontaktowe zapalenie skóry, które z reguły poprzedza wystąpienie astmy. Aktualnie nie można rozstrzygnąć, czy schorzenia te występują niezależnie od siebie, czy też ma miejsce bliżej

nieokreślona współzależność patogenetyczna lub wystąpienie różnych postaci choroby alergicznej u jednej osoby jest funkcją znacznego poziomu ekspozycji (40). Najprostszy monoaldehyd jakim jest aldehyd mrówkowy nie jest związkiem silnie astmogennym. Tym niemniej jego struktura chemiczna wydaje się wskazywać, że może on posiadać takie właściwości ponieważ w jego cząsteczce występują dwa łatwo wymienialne atomy wodoru zamiast, tak jak w innych aldehydach, atomu wodoru i grupy alkilowej. Na wysoką reaktywność obu wodorów wskazuje zdolność tworzenia przez ten aldehyd polimerów fenylo-formaldehydowych czy mocznikowo-formaldehydowych. Właściwości takich nie przejawiają wyższe monoaldehydy, m.in. aldehyd octowy. Badania równoległe przeprowadzone na modelu zwierzęcym z aldehydem mrówkowym i glutaraldehydem wykazały, że jedynie ten drugi wykazywał zdolność wywoływania alergii dróg oddechowych (41).

Kwasy żywiczne

Inną, grupą astmogenów zawodowych zawierających w strukturze cząsteczki ugrupowanie tlenowe są kwasy żywiczne. Należą tu kwas abitynowy z kałafonii sosnowej i kwas plikатовy z olejku cedrowego. Cząsteczki tych związków są wysoce złożone i zawierają w swojej strukturze chemicznej pierścienie aromatyczne i alifatyczne (czasem również z wiązaniami nienasyconymi). Do tych pierścieni dołączone są liczne podstawniki zawierające ugrupowania fenolowe, alkoholowe i inne. Charakter kwasowy determinuje tu obecność grup karboksylowych (42,43).

Epoksydy

Jeszcze inną grupę astmogennych związków o małej masie cząsteczkowej tworzą epoksydy. W ich strukturze obecny jest silnie naprężony pierścień trójczłonowy, w którym obok tlenu obecne są dwa atomy węgla. Te ostatnie mają właściwości elektrofilne co umożliwia reagowanie z centrami nukleofilnymi białek, tworzonymi przez takie aminokwasy jak lizyna, histydyna, cysteina. Najprostszy z tej grupy związków - tlenek etylenu jest znanym astmogenem (44). Triglicylo - izocyjanuran, zawierający trzy grupy epoksydowe również przejawia właściwości astmogenne (45).

Inne związki organiczne zawierające tylko jedno ugrupowanie tlenowe eterowe, ketonowe, alkoholowe czy karboksylowe, wykazują bardzo niski albo żaden potencjał astmogeny, jakkolwiek w wysokich stężeniach ujawniają działanie drażniące drogi oddechowe i mogą wywołać astmę niealergiczną.

Podsumowanie

Alergia dróg oddechowych spowodowana narażeniem na związki chemiczne o małej masie cząsteczkowej stanowi istotny problem kliniczny. Ze względu na nie do końca poznany patomechanizm uczulenia oraz możliwość współistnienia nieswoistego działania drażniącego, procedura diagnostyczna w takich przypadkach stwarza istotne trudności. Mechanizm natychmiastowy (IgE-zależny) został potwierdzony jedynie w przypadku alergii na niektóre z tych związków. Nie wiadomo ponadto, na ile istotną rolę odgrywa on w patogenezie choroby ani też jaki jest ewentualny współdział mechanizmów immunologicznych innego typu (alergii typu opóźnionego/komórkowego) lub też na przykład reakcji immunotoksycznych. Dlatego diagnostyka przypadków takiego uczulenia, szczególnie dla celów orzeczniczych, powinna być przeprowadzana w wyspecjalizowanych placówkach służby zdrowia (jednostkach badawczo – rozwojowych w dziedzinie medycyny pracy).

Piśmiennictwo

1. Pałczyński C., Kieć-Swierczyńska M., Walusiak J. (red.): Alergologia zawodowa. Wyd. IMP Łódź 2008. 2. Antonini JM, Taylor MD, Zimmer AT, Roberts JR. Pulmonary responses to welding fumes: role of metal constituents. J Toxicol Environ Health 2004;67:233-249. 3. Bernstein IL, Merget R. Metals. W: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein D. Asthma in the workplace. Third edition. Taylor&Francis New York London 2006. 4. Huvinen M, Uitti J, Oksa P, Palmroos P, Laippala P. Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. Occup

Med 2002; 52:203-212. 5. Wittczak T, Dudek W, Pałczyński C. Choroby płuc o pewnej lub przypuszczalnej etiologii immunologicznej spowodowane zawodowym narażeniem na metale. W: Pałczyński C (red). Alergia zawodowa u pracowników służby zdrowia. IMP Łódź, 2002. 6. Wittczak T, Dudek W, Krakowiak A, Walusiak J, Pałczyński C. Occupational asthma due to manganese exposure: a case report. *Int J Occup Med Environ Health* 2008; 21(1):81-83. 7. Sorgdrager B, de Loof A, de Monchy J, Pal T, Dubois E, Rijcken B. Occurrence of occupational asthma in aluminium potroom workers in relation to preventive measures. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:53-59. 8. Malo J.L. Occupational rhinitis and asthma due to metal salts. *Allergy* 2005;60:138-139. 9. Kopp S., McKay R.T., Moller D.R., Cassedy K., Brooks S.M. Asthma and rhinitis due to ethylcyanoacrylate instant glue. *Ann Int Med*. 102, 613, 1985. 10. 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* 292, 1362, 1986. 11. Nakazawa T., Occupational asthma due to alkyl cyanoacrylate. *J Occup Med*. 32 (8), 709, 1990. 12. Lozewicz S., Davison A.G., Hopkirk A., Burge P.S., Boldy D., Riodan J.F., McGivern D.V., Platts B.W., Davies D., Taylor A.J.N. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 40 (11), 836, 1985. 13. Savonius B, Keskinen H., Tuppurainen M., Kanerva L. Occupational respiratory disease caused by acrylates. *Clin Exp Allergy* 23 (5), 416, 1993. 14. 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* 28 (11), 1404, 1998. 15. Weytjens K., Cartier A., Lemiére C., Malo J.L. Occupational asthma due to diacrylate. *Allergy* 54 (3), 289, 1999. 16. Pałczyński C., Walusiak J., Wittczak T., Ruta U., Hanke W., Górski P.: Respiratory allergy to disinfectants. Cross sectional study in nurses. *Eur Resp J* 1998; 12: 139s. 17. Jachuck S. J., Bound C. L., Steel J., Blain P. G.: Occupational hazard in hospital staff exposed to 2 per cent glutaraldehyde in an endoscopy unit. *J Soc Occup Med* 1989; 39:69-71. 18. Di Stefano F., Siriruttanaparak S., McCoach J.S., Burge P.S.: Occupational asthma due to glutaraldehyde. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:50-55. 19. Pałczyński C., Walusiak J., Wittczak T., Ruta U., Górski P.: Occupational asthma and rhinitis due to glutaraldehyde : changes in nasal lavage fluid after specific inhalatory challenge test. *Allergy* 1999; 54: 43s. 20. Curran A. D., Burge P. S., Wiley K.: Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 1996; 51: 826-832. 21. Dearman R. J., Basketter D. A., Evans P., Kimber I.: Comparison of cytokine secretion profiles provoked in mice by glutaraldehyde and formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 124-132. 22. Pałczyński C., Walusiak J., Krakowiak A., Halałek T., Wittczak T., Ruta U., Krawczyk-Adamus P., Świercz R., Górski P., Rydzyski K.: Glutaraldehyde induced asthma: bronchoalveolar lavage fluid components and BALF serum Clara cell protein (CC16) changes due to specific inhalatory provocation test. *Occup. Med.* 2005 ; 55: 572-574. 23. Blomqvist A. M., Axelsson I. G. E., Danielsson D.: Atopic allergy to chloramine T and the demonstration of specific IgE antibodies by the radioallergosorbent test. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 363-365. 24. Blasco A., Joral A., Fuente M.: Bronchial asthma due to sensitization to chloramine T. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 167-170. 25. Bourne M. S., Flindt M. L. H., Miles Walker J.: Asthma due to industrial use of chloramine. *Br Med. J* 1979; 2: 10-12. 26. Kujala V. M., Reijula K. E., Ruotsalainen E. M., Heikkinen K.: Occupational asthma due to chloramine-T solution. *Respir Med* 1995; 89: 693-695. 27. Berqvist-Karlsson A.: Delayed and immediate-type hypersensitivity to chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 84-88. 28. Wacławski E. R., McAlpine L. G., Thomson N. C.: Occupational asthma in nurses caused by chlorhexidine and alcohol aerosols. *Br Med. J* 1989; 298: 929-930. 29. Toricelli R., Wutrich B.: Life-threatening anaphylactic shock due to skin application of chlorhexidine. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 112. 30. Tyras H.: Zagrożenia personelu szpitalnego związane ze stosowaniem tlenu etylenu w procesach sterylizacji. *Med. Pracy* 1997; 48: 325-333. 31. Deschamps D., Rosenberg N., Soler P., Maillard G.: Persistent asthma after accidental exposure to ethylene oxide. *Br J Ind Med*. 1992; 49: 523. 32. Pałczyński C., Jakubowski J., Górski P.: Reactive airways dysfunction syndrome. *Int J Occup Med. Environ Health* 1994; 7:113-117. 33. Karol M.H., Ioset H.H., Riley E.J., Alarie Y.C.: Hapten-specific respiratory hypersensitivity in the guinea pig. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1978;39:546-556 34. Wisniewski A.V., Redlich C.A.: Recent developments in diisocyanate asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001;1:169-176 35. Jones M., Graham C., Taylor A.N.: Immunologic cross-reactivity between respiratory chemical sensitizers: Reactive dyes and cyanuric chloride. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102:835-840 36. Topping M.D., Forster R.W., Ide C.W.: Respiratory allergy and specific immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to reactive dyes used in the wool industry. *J. Occup. Med.* 1989;31:857-862 37. Agius R.M., Elton R.A., Sawyer I., Taylor P.: Occupational asthma and the chemical properties of low molecular weight organic substances. *Occup. Med.* 1994;44:34-36 38. Beauchamp R.O., Saint Clair M.B.G., Fennell T.R., Clarke D.O., Morgan K.T., Kari F.W.: A critical review of the toxicology of glutaraldehyde. *Crit. Rev. Toxicol.* 1992;22:143-174 39. Gannon P.F.G., Bright P., Campbell M., O'Hickey S.P., Burge P.S.: Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x ray departments. *Thorax* 1995;50:156-159 40. Di Stefano F., Siriruttanaparak S., McCoach J.S., Burge P.S.: Occupational asthma due to glutaraldehyde. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1998;53:50-55 41. Dearman R.J., Basketter D.A., Evans P., Kimber I.: Comparison of cytokine secretion profiles provoked in mice by glutaraldehyde and formaldehyde. *Clin. Exp. Allergy* 1999;29:124-132 42. Burge P.S., Wieland A., Robertson A.S., Weir D.: Occupational asthma due to unheated colophony. *Br. J. Ind. Med.* 1986;43:559-560 43. Cartier A., Chan H., Malo J.L.: Occupational asthma caused by eastern white cedar (thuja occidentalis) with demonstration that plicatic acid is present and is the causative agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986;77:639-645 44. Deschamps D., Rosenberg N., Soler P.: Persistent asthma after accidental exposure to ethylene oxide. *Br. J. Ind. Med.* 1992;49:523-525 45. Pirila P., Estlander T., Keskinen H.: Occupational asthma caused by triglycidyl isocyanurate. *Clin. Exp. Allergy* 1997;27:510-514

[Zamknij](#)
[Drukuj](#)