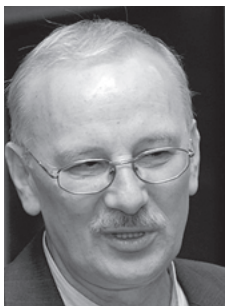


Nie tylko alergeny IgE-zależne

kobalt

Not only IgE-dependent allergens: cobalt.



**Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko**

Kierownik NZOZ
Centrum Alergologii
w Łodzi

S U M M A R Y

Cobalt gets into the body in several ways; firstly, with food; secondly by the respiratory system; thirdly, by the skin; and finally, as a component of biomaterials. Cobalt allergy may result in local allergic contact dermatitis (LACD) and systemic allergic contact dermatitis (SACD), as well as other common manifestations, like generalized cobalt allergic syndrome (GCAS). Environmental sources of cobalt exposure include inorganic forms is presented in ion form toxic to the human body (jewelry, electronic devices, coins, implants etc.). The organic form of cobalt is present in diet (chocolate, offal, crustaceans, nuts). Solitary cobalt allergy is as frequent as concomitant allergy to cobalt and nickel or chromium. In the last epidemiological investigations positive reactions were common to cobalt (2.2 % to 14%). Sources of skin exposure to metals need to be identified for prevention of contact allergy. This is, owing to large knowledge gaps, particularly demanding for cobalt. Patch testing should be incorporated into more allergy practices, although availability of training is a limiting factor.

Kobalt dostaje się do organizmu różnymi drogami: po pierwsze z pokarmem, po wtóre poprzez układ oddechowy, po trzecie przez skórę, wreszcie z biomateriałów wszczepionych chirurgicznie, których jest składnikiem. Środowiskowe źródła narażenia na kobalt obejmują postać nieorganiczną, która w formie zjonizowanej jest szkodliwa dla człowieka (biżuteria, sprzęt elektroniczny, monety, implanty i inne). Organiczna forma kobaltu jest obecna w diecie (czekolada, podroby, skorupiaki, orzechy). Alergia na kobalt może powodować miejscowe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (MAKZS), rozsiane alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (RAKZS), jak również inne częste manifestacje, jak uogólniony zespół alergii kobaltowej (UZAK). Izolowana alergia na kobalt jest równie częsta, jak łącznie uczulenie na kobalt i nikiel lub chrom. W ostatnich badaniach epidemiologicznych dodatnia reakcja płatkowa często dotyczyła kobaltu (2,2% do 14%). Źródła narażenia skóry na metale powinny zostać zidentyfikowane dla zapobieżenia alergii kontaktowej. Wobec występowania znacznych luk w dotychczasowej wiedzy jest to szczególnie wymagane w odniesieniu do kobaltu. Testy płatkowe powinny być stosowane w większej liczbie placówek alergologicznych niż obecnie, choć ograniczeniem jest brak doświadczenia lekarzy.

Buczyłko K.: Nie tylko alergeny IgE-zależne: kobalt. *Alergia*, 2018, 4; 16-22

Rola kobaltu w środowisku człowieka współczesnego

Kobalt (Co²⁺) jest istotnym dla organizmu człowieka pierwiastkiem śladowym. Mikroelement ten ma formę organiczną i nieorganiczną. Kobalt organiczny występuje w zielonych częściach roślin, skorupiakach i mięczakach, rybach, ziarnach zbóż i wodzie [1]. Stanowi kluczową składową witaminy B12 (kobalaminy), odgrywa ważną rolę w tworzeniu aminokwasów i niektórych białek mieliny komórek nerwowych, a zatem w powstawaniu neuroprzekazników niezbędnych do funkcjonowania organizmu [2]. Zwiększone zapotrzebowanie stwarza dieta wegetariańska i wegańska oraz inne zaburzenia odżywiania. Niedobór kobalaminy (wartość poniżej 130 pg/ml) ocenia się w surowicy krwi i wiąże z niedokrwistością, w tym anemią złośliwą (megaloblastyczną) oraz zmianami zwyrodnieniowymi w obrębie błony śluzowej żołądka [1]. Kobalt nieorganiczny jest w każdym smartfonie, laptopie i samochodzie elektrycznym. W odróżnieniu od zanieczyszczeń organicznych, które ulegają biodegradacji, metale ciężkie nie przekształcają się w mniej szkodliwe produkty końcowe.

- Nadmiar kobaltu nieorganicznego w formie zjonizowanej jest szkodliwy dla człowieka [3].
- Przyjmowanie z pożywieniem lub wchłanianie drogą oddechową z atmosfery nieorganicznej formy kobaltu, podobnie jak magnezu (Mg), może wywoływać anemię i nadciśnienie.
- Natomiast chrom (Cr), nikiel (Ni), ołów (Pb), kadm (Cd) oraz miedź (Cu) mogą być przyczyną problemów sercowych, białaczek lub raka [4].

Na zlecenie FDA (amerykańskiej Agencji Żywności i Leków) zbadano w prywatnym laboratorium posiadającym spektrometr mas 150 kosmetyków z 12 grup (cienie, szminki, różne balsamy, toniki, pudry, kremy) itd. Ustalono, że średnia zawartość metali ciężkich wynosiła dla kobaltu 0,91 mg/kg, niklu 2,7 mg/kg oraz chromu 3,1 mg/kg. [5].

Chlorek kobaltu oraz siarczek kobaltu, będące nieorganicznymi formami tego metalu, były stosowane w browarnictwie, dla zapobiegania powstawaniu piany, co u piwoszy mogło prowadzić do kardiomiopatii [6].

Słowa kluczowe:

Alergia kontaktowa, implanty, kobaltoza, alergia pokarmowa, dieta, narażenie, testy płatkowe

Key words:

contact allergy; implants; cobaltosis; food allergy; diet; exposure; patch test



Alergia na kobalt jest według ostatnich poglądów częsta, lecz wiedza na ten temat nadal jest ograniczona [7]. Głównym źródłem kontaktu z tym metalem są środki czystości, występuje on także w niektórych farbach używanych do tatuażu. Obrazuje to Tabela 1.

Patogeneza uczulenia na kobalt

Metale są alergenami małocząsteczkowymi i mają charakter haptenu. Reakcje immunologiczne mogą wywoływać dopiero po połączeniu z endogenną cząsteczką nośnikową (np. albumina osoczowa, human serum albumin - HSA). Izolowana alergia na kobalt jest tak samo częsta, jak łącznie uczulenie na kobalt i nikiel lub chrom [7]. Ta współczesna opinia różni się zasadniczo od dotychczasowych poglądów, co sugeruje korektę postępowania w codziennej pracy ambulatoryjnej.

Kobalt dostaje się do organizmu człowieka różnymi drogami: po pierwsze z pokarmem, po wtóre poprzez układ oddechowy, po trzecie przez skórę, wreszcie z biomateriałów wszczepionych chirurgicznie, których jest składnikiem [2].

Drogi te oraz skutki wywołane kobaltem przedstawia w dużym uproszczeniu Rycina 1. Dla większej przejrzystości pominięto wyeksponowanie przedziału krwi i innych płynów ustrojowych.

Zebrałe dane dotyczące skutków alergii na kobalt w układzie pokarmowym i oddechowym oraz uogólnionego zespołu alergii kobaltowej przedstawiono poniżej. Patomechanizm astmy wywołanej przez metale jest jak dotychczas słabo poznany [8]. W reakcji na jony kobaltu związane z nośnikiem białkowym może uczestniczyć mechanizm natychmiastowy (IgE-zależny). Niewiele wiadomo o ewentualnym współdziałaniu alergii typu opóźnionego/ komórkowego. W części przypadków astmy występującej po narażeniu na metale nie można w ogóle zidentyfikować mechanizmu immunologicznego [9]. Indukcja alergii kontaktowej w wyprysku polega na powstawaniu kompleksów haptenu – białko endogenne, które są przechwytywane przez rezydujące w naskórku komórki Langerhansa (LC). Te ostatnie dojrzewając w drodze do węzłów chłonnych wydzielają immunogenne fragmenty (epitopy) pierwotnego kompleksu w kontekście antygenów MHC. W skórnym węzle rozwijają antygeny limfocytów skórných (CLA) czy receptory chemokiny CXCR3, CCR4 i CCR10. Dojrzałe komórki wędrują do różnych kompartmentów organizmu, w tym skóry [11]. Klasyczny patomechanizm drugiej fazy wyprysku obejmuje nadwrażliwość komórkową typu IV, w której zaangażowane są komórki Th pomocnicze oraz Tc cytotoksyczne. Komórki Th są odpowiedzialne za uszkodzenie tkanek przez makrofagi oraz aktywację cytokin, natomiast Tc cytotoksyczne odpowiadają za liżę komórkową [10]. Jony kobaltu uwalniane z powierzchni implantu są wchłaniane przez makrofagi, które uczestniczą w procesach fagocytozy cząstek biomateriałów i uwalniają prozapalne mediatory, takie jak interleukina 1 (IL 1), interleukina 6 (IL 6) czynnik martwicy guza α (TNF α) i prostaglandyna [2]. Inne badania ujawniły, że jony kobaltu, podobnie jak chromu, zwiększają uwalnianie cytokin prozapalnych z makrofagów, hamują proliferację osteoblastów, osteoklastów i komórek T oraz B [12].

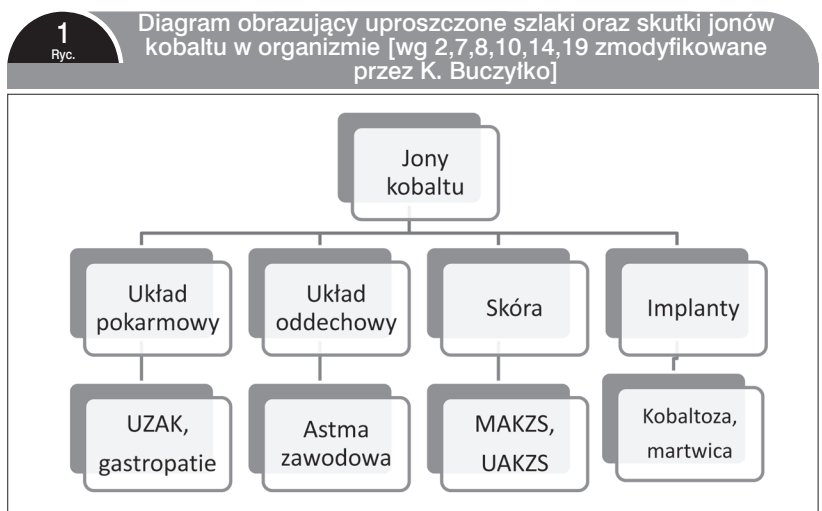
Epidemiologia

W populacji ogólnej występowanie alergii na kobalt jest wysokie, znacznie częstsze niż się powszechnie sądzi, przy

czym uczula on różne grupy osób, w tym zarówno dzieci, jak i robotników z wypryskiem zawodowym [13]. W Europie szacuje się, że około 8 % populacji ma uczulenie na kobalt

1 Tab.	Produkty medyczne i przemysłowe z zawartością kobaltu nieorganicznego [Wg 2, 3, 5, 14, 16]
	Implanty stomatologiczne
	Implanty ortopedyczne
	Niektóre stenty naczyniowe, rozruszniki
	Metalowe części protez
	Narzędzia metalowe, dymy spawalnicze itp.
	Metalizowane guziki, klamry, suwaki, zapięcia, klucze, zegarki, telefony, myszki komputerowe
	Barwniki, kredki, cienie
	Kosmetyki, farby do tatuażu, biżuteria (kolczyki, klipsy), niektóre tworzywa sztuczne
	Środki czystości, cement, katalizatory, druk świeży

[14]. Środowiskowe źródła ekspozycji na metale obejmują biżuterię (szczególnie pierścionki i kolczyki), ubrania, urządzenia elektroniczne (np. myszka, telefon komórkowy [13], - patrz Tabela 1), dietę (patrz niżej Tabela 3) oraz narażenie zawodowe [14]. Według niedawnych, dużych badań epidemiologicznych, alergia kontaktowa stanowiła 27% w reprezentatywnej próbie osób z ogólnej populacji w 5



rozwinętych krajach Europy (Szwecja, Holandia, Niemcy, Włochy, Portugalia). Ustalono to na podstawie, co najmniej jednej dodatniej, reakcji wywołanej alergenem kontaktowym z zestawu zwanego Serią Podstawową (dawniej Europejska Seria Standardowa) [15]. Rozszerzenie zasięgu podobnych badań na 12 krajów europejskich przyniosło wyniki mniej niepokojące. W analizie sieci ESSCA (www.essca-dc.org) obejmującej 12 krajów europejskich ogółem 19% testów płatkowych było dodatnich na siarczan nikielu, 6,6% -chlork kobaltu oraz 4,3 % -dwuchromian potasu. Odnotowano, że w Danii wartości dla nikielu i chromu były szczególnie niskie, z powodu długotrwale działającej dyrektywy regulacji narażenia, obowiązującej w tym kraju [16]. W Europie, u 3119 osób dorosłych (18–74 lat) wyniki testu płatkowego (panel TRUE

test) były w 27 % dodatnie. W grupie tej najczęściej uczulał nikiel (14,5%), tiomersal (5%) i kobalt (2,2 %) a następnie mieszanki zapachowe I i II (odpowiednio 1,8 oraz 1,9%) [15]. W Polsce alergia na metale najczęściej współwystępuje i łącznie dotyczy 28,2 % pacjentów z wypryskiem [17].

W tym roku w Wielkiej Brytanii poddano badaniom grupę 156 chorych (średni wiek 37 lat, 88% kobiet, 72 % rasy kaukaskiej, 68,6% z cechami atopii. Testy płatkowe wykonano w latach 2016-2018 głównie zestawem Brytyjska Seria Standardowa (87%) lub dodatkowymi haptenami w tym własnymi od chorych (13%). Najczęściej uczulał nikiel(28,2%), parafenylodiamina (8,3%), kobalt (8,3%) i metyloizotiazolinon (5,8%). Co ciekawe, objawy kliniczne korespondowały raczej z wynikami TP niż atopią, niezależnie od wstępnego rozpoznania kontaktowego czy atopowego zapalenia skóry. [18]. W analizie ograniczonej do uczulenia na metale, alergię, na przynajmniej jeden zbadany hapten, wykazano

występuje częściej wśród dzieci do lat 3 niż u dzieci starszych i osób dorosłych [21].

Do najczęstszych alergenów kontaktowych uczulających dzieci należą: nikiel (15,9-18%), tiomersal (11,3-37,5%), substancje zapachowe (4,4-19,2%), chrom (21,0%), chlorek etylortęci (14,7-28,1%), kobalt (5,7-11,0%). Sugeruje to, że rutynowa diagnostyka dzieci chorych na wyprysk powinna obejmować testy z powyższymi alergenami [21]. We Włoszech (Padwa) u 2614 dzieci młodszych niż 11 lat wykonano badania Serią Podstawową z 30 alergenami kontaktowymi, stwierdzając wyniki dodatnie niemal u połowy z nich (1220, czyli 46,7%), w tym istotne klinicznie u 606 (49,7% prób pozytywnych). Najczęściej był to nikiel (22,7%), kobalt (11,1%) oraz chrom (9,9%) i neomycyna (5,2%) [22]. W 34 stanach USA, u 1142 dzieci do 18 roku życia, w, dokonano retrospektywnej analizy testów płatkowych (TP) przeprowadzonych zgodnie z protokołem PCDR (pediatryczny rejestr kontaktowego zapalenia skóry) w latach

2015-2016. Co najmniej jeden pozytywny rezultat TP stwierdzono u 64% badanych, w tym 48% odczynów było istotne klinicznie. Najczęściej uczulał nikiel (22%), mieszanka zapachowa I (11%) oraz kobalt (9,1%). [23]. Podobne okazały się wyniki 109 dzieci z Iranu, testowanych w latach 2007- 2009. Co najmniej jeden dodatni odczyn miało 46,8%, najczęściej był to nikiel (19,3%, kobalt (10,1%) oraz metyloizotiazolinon (6,4%) [24]. We własnej praktyce autora znacząca część przypadków wyprysku u niemowląt i małych dzieci, skierowanych do diagnostyki alergologicznej, jako atopowe zapalenie skóry, zazwyczaj już na restrykcyjnej, bezskutecznej diecie, często przy ujemnych wynikach paneli sIgE, okazała się w istocie alergiami kontaktowymi, w tym najczęściej na nikiel, chrom i kobalt. Ich diagnostykę prowadzimy od lat za pomocą zestawu MINI (5 haptentów) obejmującego chlorek kobaltu 1%; siarczan nikielu 5 %; dwuchromian potasu 0,5 %; żywicę Myroxolon pereire (balsam peruwiański) 25%; mieszankę zapachową I 8%.

z zestawu Polska Seria Podstawowa [21]. U dzieci starszych stosujemy zazwyczaj TRUE Test. (Zestaw 20 haptentów lub ich mieszanin), a we wszystkich grupach wiekowych także preparaty przygotowane doraźnie.

Kliniczne postaci kontaktowej alergii na kobalt u dorosłych

Alergia na metale może powodować miejscowe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (MAKZS), rozlane alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (RAKZS- narządowa skórna reakcja „typu skóra – krew- skóra”), a także szereg mniej częstych manifestacji [14]. Do tych ostatnich, w mojej praktyce alergologicznej częstszych, niż zespoły ograniczone do skóry, należą zmienne w nasileniu i lokalizacji objawy wielonarządowe tzw. Uogólnionego Zespołu Alergii Kobaltowej (UZAK) czy też opisanego wcześniej uogólnionego zespołu alergii niklowej - UZAN [25]. Ich nazwę utworzyłem na wzór pojęcia zaczerpniętego z piśmiennictwa (SNAS - Systemic Nickel Allergy Syndrome) [26]. Brzmi ono Generalized Cobalt Allergy Syndrome - GCAS). Patrz tabela 2.

2
Tab.

Główne typy alergii na kobalt wg propozycji K. Buczytko i danych literatury [2, 3, 5, 11, 13, 16, 25]

Nazwa fenotypu	Skrót nazwy	Synonimy polskie	Synonimy angielskojęzyczne
Miejscowe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	MAKZS	Kontaktowe zapalenie skóry. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (AKZS), Wyprysk	Contact dermatitis (CD), Eczema
Rozlane alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	RAKZS	Układowe kontaktowe zapalenie skóry, Systemowa reaktywacja alergicznego wyprysku kontaktowego, Krwio pochodny wyprysk kontaktowy	Systemic Contact Dermatitis (SCD). Systemic reactivation of allergic contact dermatitis –SCRAD, Hematogenous eczema
Uogólniony zespół alergii kobaltowej	UZAK	Wielonarządowa (ogólnoustrojowa) alergia na kobalt	General Cobalt Allergy Syndrome (GCAS) Systemic Cobalt Allergy Syndrome(SCAS)
Wyprysk potnicowy	RAKZS	Potówka, potnica	Pompholyx, Dishydrotic eczema
Kobaltoza	Brak	Metalozja kobaltowa	Cobaltosis

w roku 2016 u 31% pacjentów spośród 665 badanych, w tym uczulenie kontaktowe na nikiel stwierdzono u 24%, na kobalt u 14%, podczas gdy na chrom u 7 % [7]. Niewykluczone, że wysokie, a jednocześnie zbliżone wartości epidemiologiczne występowania alergii kontaktowej na kobalt wiążą się z gwałtownym upowszechnieniem telefonii komórkowej [19].

Występowanie kontaktowej alergii na kobalt u dzieci

U dzieci znaczenie kliniczne alergii kontaktowej, w tym na metale ciężkie, takie jak kobalt, jest w Polsce często, choć niesłusznie niedoceniane. Alergia może się ujawnić w każdym wieku, nawet u noworodków. Coraz częstsze przypadki uczulenia na nikiel wynikają z użytkowania sztucznej biżuterii, a szczególnie kolczyków. Noszenie sztucznej biżuterii często wiąże się również z alergią na kobalt [20]. Uczulenie kontaktowe występuje u 13,3% - 24,5% losowo dobranych dzieci; co najmniej połowa dodatnich wyników okazuje się klinicznie istotna.

Istnieją przekonujące dane, że do uczulenia na pospolite alergeny kontaktowe może dochodzić już w pierwszych miesiącach życia - alergia kontaktowa



Uogólniony zespół alergii kobaltowej (UZAK)

Wielonarządowe objawy alergii na kobalt takie jak UZAK (ang. Generalized Cobalt Allergy Syndrome-GCAS) są trudne do diagnostyki w gabinecie alergologa. Warto podkreślić, że u pacjentów z tymi zespołami przeważnie nie obserwuje się pierwotnych zmian skórnych, które „dawno temu” ustąpiły po eliminacji przedmiotów uczulających lokalnie przez bezpośredni kontakt ze skórą.

Natomiast dominują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (reflaks przetykowy) lub oddechowego (astma) i spojówek (suche oko), rzadziej bóle głowy lub zaburzenia urogenitalne, a nawet psychiatryczne (brak napędu, skłonności do depresji).

Pojawia się swoisty fenomen alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (L23), bez zapalenia skóry. Ponieważ przytoczone w tym podrozdziale poglądy autora (KB) mogą być dla niektórych PT Czytelników kontrowersyjne, zilustruję je przypadkami z własnej praktyki w Centrum Alergologii w Łodzi.

Przypadek 1

Chora GG lat 36, uczulona na kobalt i chrom, przyczynowa diagnoza postawiona w oparciu o test płatkowy Europejska Seria Podstawowa (ESP- 02.06.2016), poza tym dodatnie testy natywne na zioła: bazylija, mięta i gorczyca. Poprawa po diecie, pogorszenie 10 min po czekoladzie gorzkiej, gdy zjadła 4 kanki (małe kwadraciki). Pogorszenie również po środkach typu Domestos. Poprzednio leczona w POZ metylprednizolonem, deksametazonem, klemastyną. Wielokrotnie: „oczy się zaciskały z opuchnięcia, twarz obrzękała, pojawiały się piekące łzy. Do tego woda z nosa, aż się uszy zatykały, suchy kaszel. W gardle suchy trójkąt i na skórze zaczerwienienia suche. W obecnej pracy jest lepiej niż poprzednio w cukierni”. Aktualnie nadal na diecie, prawie bez skarg, sporadycznie, doraźnie desloratadyna.

Przypadek 2

Chora PA, lat 44. Alergia kontaktowa na kobalt i nikiel, postać uogólniona. Wizyta 16.05.16 Poprawa po diecie bez niklu i kobaltu. Między innymi ustąpiły „napady senności w środku dnia w pracy, około 30 min po śniadaniu z herbatą czarną, zwykle ze słodczami”. Obecnie utrzymuje się lekka wysypka na dekolcie, mniej chrząkania. Zdecydowanie mniejsze problemy z hemoroidami (przedtem chora nie wspominała o tym u alergologa). Była propozycja zabiegu wymrażania. Poprawa znaczna z gardłem, ustąpiła zgaga. Od diagnozy u alergologa (KB) zadowolona, poprawa o połowę, ale niezbyt przestrzega diety. Wystarczy, że wie, o co chodzi (szczególnie czekolada, herbata, chipsy!). Obecnie bez leków.

Przypadek 3

Chora NK. Wizyta 20.02.18 Świeżo wykryta alergia na kobalt. W trakcie zlecenia diety niskokobaltowej okazało się, że chora od dawna zauważyła szkodliwość niemal wszystkich sugerowanych źródeł pokarmowych kobaltu (czekolada, podroby, masło, lody, krewetki, kapusta, szpinak, pełnoziarniste produkty zbożowe) oraz czarnych raj-

stop. Do próbnej diety pozostał ulubiony groch i fasola. Wykaz pokarmów bogatych w kobalt w Tabeli 3.

Uwaga wśród licznych objawów typu „bardzo źle się czułam, brzuch dokuczał” wystąpił intrygujący jeden - duszności po spożyciu chleba z ziarnami. Chora trafiła do alergologa z powodu astmy leczonej od wielu lat za pomocą wgks i LABA oddzielnie lub w złożeniach (typu kombo). Wszystkie inne testy alergiczne skórne i panele IgE z surowicy były ujemne, z wyjątkiem śladowej reakcji na marchew 0,45 i seler 0,82 IU/l. Chora ich unika „mniej więcej”, z poprawą.

3 Zawartość kobaltu w pokarmach według ANSES 2011 [34] w modyfikacji własnej K. Buczytko

Pokarmy bogate w kobalt		Pokarmy ze średnią ilością kobaltu		Pokarmy ubogie w kobalt	
Nazwa	Ilość w µg/kg	Nazwa	Ilość w µg/kg	Nazwa	Ilość w µg/kg
Czekolada	139,1	Kanapki, przekąski	11,7	Owoce	4,6
Podroby (wątroba, nerka)	90,6	Chleb	11,5	Wyroby mleczne	4,2
Masło	45,5	Przyprawy i sosy	10,8	Mięsz owoców	3,9
Owoce morza	39,8	Gotowe posiłki	10,8	Mleko	3,6
Lody, melby	35,7	Ziemniaki	8,8	Zupy	3,2
Suszone owoce i orzechy	29,7	Margaryna	7,9	Napoje bezalkoholowe	3,0
Desery ze śmietaną	22,4	Cukier i pochodne	6,8	Drinki alkoholowe	2,6
Ciasta, ciastka, biszkopty	Do 22,2	Wędliny	6,6	Ryż	2,0
Fasola, groch	21,9	Pizza, tarty pikantne	6,5	Mąka	2,0
Herbata, kakao	19,1	Warzywa (bez ziemniaków)	6,1	Makaron	1,6
Sery	15,3	Jaja i pochodne	5,7	Oleje	1,4
Płatki śniadaniowe	14,1	Ryby, drób, dziczyzna	4,9	Woda	1,0
Kawa	12,6	Mięsa czerwone	4,8		

Rozsiane alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (RAKZS)

Spożycie kobaltu z pożywieniem u tych pacjentów prowadzić może do wysiewu zmian określanymi, jako potnica (ang. dishyrotic eczema, pompholyx; łac., eczema dishyroticum). Inne synonimy to wyprysk potnicowy, rozsiany alergiczny wyprysk kontaktowy (RAWK), Systemic contact dermatitis (SCD) [16,17,21 26]. Poza drogą pokarmową (jeli to cienkie) szlak patogenetyczny opiera się na przenoszeniu drogą krwi drobin kobaltu do miejsc odległych od przyczynowego kontaktu skórno, co opisywano dawniej, jako tzw. „mechanizm id” [13].

Miejscowe alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (MAKZS)

Klasyczne skórne objawy alergii na kobalt w miejscu, w którym skóra stykała się z metalem Synonimy wyprysk

[17], egzema, local contact dermatitis, eczema [16]. Zmiany obejmują m in., zapalenia płatk małżowin usznych wywołane kolczykami niskiej próby, klipsami lub urządzeniami umieszczanymi w przewodzie słuchowym, zmiany wypryskowe w obrębie dłoni od domowego lub zawodowego kontaktu z przedmiotami ze stopów metali zawierających kobalt (ostatnio są to urządzenia elektroniczne, dawniej klucze i zegarki, biżuteria) itd. [13]. Postać szczegółowo opisana we wszystkich dostępnych podręcznikach dermatologii i alergologii.

Oddechowe objawy alergii na kobalt, w tym astma.

Rola badań dodatkowych (testy skórne punktowe i płatkowe, oznaczenia immunoenzymatyczne, proliferacja limfocytów) w diagnostyce tego typu astmy jest bardzo ograniczona. Decydujące znaczenie rozpoznawcze w przypadkach podejrzenia tej choroby mają swoiste wziewne próby prowokacyjne, wykonywane bądź bezpośrednio na stanowisku pracy, bądź w warunkach laboratoryjnych (roztwór chloru kobaltu podawany w nebulizacji w odpowiednio dużym rozcieńczeniu) [9]. Astma kobaltowa najczęściej przyjmuje formę choroby zawodowej, może także stanowić część zespołu uogólnionego (UZAK).

Reakcja na kobalt w implantologii

Kobalt i jego stopy są podstawowymi składowymi implantów ortopedycznych używanych od ponad 40 lat [2]. Zdaniem Müncha i wsp. [27] wciąż nie jest jasne, czy nadwrażliwość typu opóźnionego wobec implantów metalowych odgrywa rolę w etiopatogenezie zaburzeń czynności kolana po całkowitej artroplastyce. Przebadali oni Duński Rejestr Artroplastyk Kolana od 1997 r (46407 osób) oraz bazę danych o testach płatkowych z dużego obszaru Kopenhagi (27020 wyników). Jedyne 327 chorych pojawiło się w obu bazach, co oznacza, że występowanie alergii na nikiel, chrom i kobalt było porównywalne u chorych z powikłaniami (operacje rewizyjne) lub bez nich.

Jednak u pacjentów reoperowanych dwa lub więcej razy, obecność alergii na kobalt oraz chrom była znacząco wyższa. Autorzy wnioskują, że wyłącznie dodatnia reakcja na metale w testach płatkowych nie zwiększa ryzyka planowanych zabiegów ortopedycznych, choć alergii kontaktowa na metale pozostaje jednym z ważnych elementów wieloczynnikowej patogenezы odrzucenia implantu w części przypadków [27].

Zdaniem autora (KB) ta rozległa i ciekawa praca nie do końca mogła odpowiedzieć na postawione pytania, stąd część wniosków wydaje się nieuprawniona. Chen i wsp. [14] uważają, że to właśnie alergii na metale powoduje niepowodzenia protezowania, oraz /lub zapalenie skóry powstałe po założeniu implantu ortopedycznego lub stomatologicznego, z czym wypada się zgodzić, mając w pamięci liczne przypadki opisane przez moich doktorantów - ortopedę Artura Szumlańskiego i stomatologa - chirurga szczękowego Jacka Popińskiego. Zauważyli oni między innymi, że implant nie ulega odrzuceniu mimo wykrytej uprzednio alergii w testach płatkowych, gdy operator - ortopeda nie dotknie stopem metalowym skór nego brzegu rany, czy jeśli implant stomatologiczny nie był poprzedzony użyciem metalu w jamie ustnej z powodów

ortodontycznych. Jednak obaj wnioskowali zgodnie, że około 2/3 powikłań ma związek z alergią na metale.

Alergia zawodowa na kobalt

Wykazano, że przewlekła ekspozycja na takie składniki dymów spawalniczych, jak kobalt, glin, mangan, tytan, beryl i kadm jest związana z szybszym rozwojem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i rozedmy. Narażenie zawodowe spawacza jest bardzo zróżnicowane, co powoduje możliwość wystąpienia dla różnych narządów, przede wszystkim układu oddechowego, szeregu negatywnych skutków, w tym gorączki metalicznej, astmy oskrzelowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, pylic i innych chorób śródmiąższowych płuc przebiegających z włóknieniem (beryloza, kobaltoza) oraz nowotworów złośliwych płuc [8, 17]. Opisano także reakcje o typie dermatozy zawodowej na cement, katalizatory, farby, środki czyszczące i inne przemysłowe źródła narażenia [13].

Kobaltoza

W literaturze istnieją opisy przypadków powikłań wywołanych przez metale (stąd nazwa metaloza) u osób narażonych na długotrwały kontakt zawodowy [9] lub jatrogenne skutki uboczne w następstwie wprowadzenia metalowych implantów [2]. Czy przypadki metalozy podważają rolę alergii kontaktowej na kobalt? Metaloza to lokalne oddziaływanie jonów metali (w połączeniu z albuminą lub transferyną surowicy chorych) lub produktów korozji implantu na tkanki organizmu, inaczej jeden ze skutków ubocznych wprowadzenia implantu do ludzkiego organizmu. M in. opisano przypadki katastrofalnych powikłań po wszczepieniu implantu stawu kolanowego, które określono terminem agresywnej metalozy, bez cech infekcji. Użyty do wytworzenia protezy stop zawierał kobalt, chrom i molibden. Powikłania dotyczyły destrukcji tkanek miękkich wokół protezy, osteolizy, powstawania pozornych guzów (pseudotumors) i nacieków złożonych z limfocytów i komórek plazmatycznych, w przebiegu reakcji immunologicznej na drobiny metalu [28]. Dla ich opisanie użyto pojęcia „zamian towarzyszących aseptycznemu limfocytnemu zapaleniu naczyń” (aseptic lymphocytic vasculitis-associated lesion-ALVAL) [29]. Wysoki poziom Co, Cr i molibdenu (Mo) we krwi pacjentów z implantami MoM opisał wielu autorów. Poza bezpośrednim wpływem w otoczeniu protezy, znaczny wzrost stężeń Co, Cr, Mo sięgający od 10 - krotnej do 1000 - krotnej wartości normy może mieć wpływ układowy (inaczej wielonarządowy, ogólnoustrojowy), o wciąż niejasnym znaczeniu klinicznym [1, 20,29]. Ostatnio opisano grupę 311 pacjentów ortopedycznych z powikłaniami po operacjach z użyciem implantów lub osób z dodatnim wywiadem w kierunku alergii kontaktowej planowanych do analogicznych zabiegów w latach 2004-2017. Dodatnie płatkowe testy kontaktowe wobec metali dotyczyły 64,4% osób przed zabiegami oraz 54,6% pacjentów z powikłaniami po wszczepieniu implantów. Najczęściej używane metale, jak kobalt, chrom i tytan dały pozytywną reakcję do 2,9% w grupie z powikłaniami. Autorzy wnioskują, że rola alergii kontaktowej, w tym na kobalt, jest przeceniana, a wpływ niekorzystny mogą mieć czynniki takie, jak rodzaj zmian w stawie oraz wypadkowa działania sił nacisku [30]. W odniesieniu do metalozy kobaltowej sformułowano określenie kobaltozy,



czyli zatrucia organizmu uwalniającym się z protezy kobaltu. Nieorganiczne formy kobaltu w formie zjonizowanej są toksyczne dla organizmu ludzkiego, przy czym im dłuższe trwające narażenie, tym większe zmiany powstają w komórkach [2]. W Polsce opisano przypadek chorej (technik dentystryczny), narażonej zawodowo od 20 lat m.in. na pyły kobaltu, z obrabianych przez nią metalowych części protez. Skargi obejmowały kaszel, narastającą duszność i zmniejszenia tolerancji wysiłku. Punktowe testy skórne (PTS) z alergenami środowiska domowego, komunalnego oraz alergenami zawodowymi (w tym kobalt) ujemne. W radiogramach klatki piersiowej zmiany śródmiąższowe. W 3 godziny po swoistej próbie prowokacyjnej wziewnej z 0,05% chlorkiem kobaltowym, u badanej wystąpiła duszność oraz znamienne spadki wskaźników wentylacji płuc (FEV1 oraz PEF), które osiągnęły maksimum w 8 godzinie i utrzymywały się do 24 godziny [9]. Korozja metali stopu jest głównym problemem w konstrukcji implantów. Uwalniane jony metali mogą wywoływać zapalenie typu IV oraz dalsze reakcje nadwrażliwości z przebudową kości prowadząc do aseptycznego poluzowania i niepowodzenia wszczepu [2].

Diagnostyka

Testy płatkowe powinny być stosowane w większej liczbie placówek alergologicznych niż obecnie, choć ograniczeniem jest brak doświadczenia lekarzy [18]. Niekiedy bywa kwestionowana wartość dodatnich wyników testów płatkowych. Należy uwzględnić m.in. stosowane leki, porę roku, stężenie haptenu użyte do badania.

Przykładowo test płatkowy chlorku kobaltu o stężeniu 0,5% wobec porównywanego stężenia 1% nie wykrywał uczulenia u 37% badanych. a więc pomijał znaczącą grupę przypadków alergii na kobalt [7].

W dostępnych w Polsce zestawach Europejskiej Serii Podstawowej - dystrybutor Instytut Dermatologii Kraków [11] chlorek kobaltu występuje w stężeniu 1%, podobnie we wszystkich zestawach Euromedical. W zestawie TRUE test oznaczono zawartość czystego chlorku kobaltu, jako 0,02mg/1cm² lub 0,016 mg/płatek. Niezwykle istotna jest pora odczytu wyników testu płatkowego. Liden i wsp. [7] podają, że ocen reakcji dokonywali w dniu (D) 3 oraz D6 i D7. Wg aktualnie obowiązujących standardów, odczyty powinny być analizowane po 48- 72 ewentualnie także 96 godzinach. Śpiewak praktykuje i zaleca odczyty D3, D5 i D8 [11].

Diagnostyka laboratoryjna

Określanie zawartości jonów metali w pełniej krwi lub próbkach surowicy staje się ważną drogą monitorowania stopnia ich przenikania do ustroju u nosicieli protez stawu biodrowego, wykonanych ze stopów. Dotyczy to zwłaszcza jonów kobaltu i chromu. W zależności od porównywanych technik laboratoryjnych wykazano u 44,2% do 100% badanych podwyższenia poziomu jonów Co²⁺ we krwi, w porównaniu do normy. Nawet tak niskie stężenie kobaltu we krwi, jak 1 ppb, może prognozować niepożądane reakcje na odłamki metalu [31]. Podobne wnioski przedstawiają Matharu i wsp. [32]. Badali oni dużą grupę 598 chorych po artroplastyce, w tym 46 pacjentów z reakcją na implant, wymagającą rewizji chirurgicznej. Autorzy ci kwestionują

dotychczasowe oficjalne normy stosowane w USA (3 µg/L oraz 10 µg/L- w zależności od typu protezy), a także normy w Wielkiej Brytanii (7 µg/L), jako pomijające wielu chorych, w porównaniu do ich własnej propozycji 1,2 µg/L kobaltu we krwi. W metaanalizie 43 wiarygodnych doniesień, obejmujących 16 różnorodnych implantów typu "metal na metal" (metal on metal-MOM) ustalono, że stężenie kobaltu we krwi wynosiło od 0,7 do 3,4 µg/L natomiast w surowicy od 0,3 do 7,5 µg/L Wykazano 7-krotny wzrost jonów metali w płynie mazi stawowej [33]. W przypadku powikłań po implantacji metalowych protez zalecane są badania krwi na obecność kobaltu i chromu. Poziom stężenia jonów kobaltu i chromu nie powinien przekraczać podanych wartości.

Profilaktyka

Źródła narażenia skóry na metale powinny zostać zidentyfikowane dla zapobieżenia alergii kontaktowej. Wobec występowania znacznych luk w dotychczasowej wiedzy jest to szczególnie wymagane w odniesieniu do kobaltu. Kobalt i jego sole mają wiele zastosowań, co wymaga zaznajomienia chorego z odpowiednimi sposobami unikania narażenia. Kobalt może uczulać podczas ręcznego malowania porcelany i fajansu (słynne ongiś „Włocławki”), używania, jako kredki czy farby drukarskie, olejne i werniksy. Szczególnie narażeni są pracownicy przemysłu metali twardych i niektórzy pacjenci po osteosyntezie implantami stopów metali złamań kości i protezach stawów [17]. Opisano wyprysk kontaktowy ust u dziecka, które trzymało wargami kredki świecowe podczas malowania. Mogą szkodzić także metalizowane elementy: guziki, klamry, suwaki. Pamiętam dziewczynkę z wypryskiem warg i wokół ust (tzw. usta klauna), która podczas wizyty cały czas ssła metalowy uchwyt przy niewielkiej saszetce ojca. W testach płatkowych potwierdziła się alergia na kobalt.

W codziennym pożywieniu kobalt występuje głównie w produktach takich, jak czekolada, podroby (wątroba, nerki), owoce morza, lody, orzechy, ciasta, desery, fasola, groch, herbata. Wielu z moich pacjentów spontanicznie unika większości wymienionych produktów roślinnych twierdząc, że ich „po prostu nie lubi”.

Zlecając dietę niskokobaltową należy rozważyć ryzyko hipowitaminozy B12.

W Tabeli 3 podano ilości kobaltu w poszczególnych produktach, aby sam chory mógł określić, które z nich oraz w jakiej spożyte ilości wywołują rzeczywiście objawy alergiczne, a które - mimo alergii - może spożywać bezkarnie. Wtedy lekarz dowiaduje się, że nie szkodzi "jedna kanka czekolady", czyli „ten mały kwadracik”. Ale już 3 podobne wyzwalają opóźnioną reakcję uczuleniową itd.

Podsumowanie

Równoległe do izolowanych, opisanych powyżej form alergii na kobalt, spotyka się zespoły ich nakładania na IgE zależne postacię nieżytyłów spojówek, dróg oddechowych lub pokarmowych, w tym astmy czy pokrzywek. W pewnej grupie chorych towarzyszyć może dodatkowo nietolerancja histaminy z niedoboru diaminooksydazy (DAO). Optymalne postępowanie obejmuje eliminację kobaltu w przedmiotach, ale też pokarmach, oraz doraźnie leki objawowe, stosownie do zmian w obrębie zajętego narządu, układu czy całego ustroju. ■

Prace nadesłano
20.10.2018
Zaakceptowano do
druku 24.10.2018

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Unice KU, Monnot AD, Gaffney SH, et al. Inorganic cobalt supplementation: Prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model. *Food Chem Toxicol.* 2012;50:2456-2462. 2. Czarnek K, Terpilowska S, Siwicki AK. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Central-European Journal of Immunology.* 2015, 40(2):236-242. 3. Darag A, Sapota A. Kobalt i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Co. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy.* 2011;3: 47-94. 4. Shakir SK, Azizullah A, Murad W et al. Toxic Metal Pollution in Pakistan and Its Possible Risks to Public Health. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2017;242:1-60. 5. Hepp NM, Mindak WR, Gasper JW et al. Survey of cosmetics for arsenic, cadmium, chromium, cobalt, lead, mercury, and nickel content. *J Cosmet Sci.* 2014;65(3):125-45. 6. Gault N, Sandre C, Poncy JL, et al. Cobalt toxicity: Chemical and radiological combined effects on HaCaT keratinocyte cell line. *Toxicol Vitro.* 2010;24:92-98. 7. Liden C, Andersson N, Julander A et al. Cobalt allergy: suitable test concentration, and concomitant reactivity to nickel and chromium. *Contact Dermatitis.* 2016; 74(6):360-7. 8. Wittczak T, Walusiak J, Palczyński C. Choroby układu oddechowego u sopawaczy. *Med. Pr.* 2009;60(3):201-208. 9. Wittczak T, Dudek W, Palczyński C. Choroby płuc o pewnej lub przypuszczalnej etiologii immunologicznej spowodowane zawodowym narażeniem na metale. W: Palczyński C. [red.] *Alergia zawodowa u pracowników służby zdrowia.* IMP Łódź 2002. 10. Sargeant A, Goswami T. Hip implant: Paper V. Physiological effects. *Mater Des.* 2006;27:287-307. 11. Śpiewak R. Mechanizmy alergii kontaktowej i alergicznego wyprysku kontaktowego w. *Alergia kontaktowa i alergiczny wyprysk kontaktowy.* 11-16, Red: R. Śpiewak Oficyna wydawnicza Mediton. Łódź 2015 Wydanie I. 12. Lin H-Y, Bumgardner JD. In vitro biocorrosion of Co-Cr-Mo implant alloy by macrophage cells. *J Orthop Res.* 2004;22:1231-1236. 13. Rudzki E. *Alergeny.* Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2008. 14. Chen JK, Thyssen JP. Metal Allergy: From Dermatitis to Implant and Device Failure. *Springer* 2018. 15. Diepgen TL, Oefenloch RF, Bruze M et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br. J. Dermatol.* 2016;174:319-329. 16. Uter W, Laresse Filon F, Rui F et al. ESSCA results with nickel, cobalt and chromium, 2009-2012. *Contact Dermatitis.* 2016;75(2):117-21. 17. Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry w. *Alergologia zawodowa red Palczyński C i wsp.* 2008,109, Oficyna Wyd. IMP Łódź. 18. Watts TJ, Watts S, Thursfield D et al. A Patch Testing Initiative for the Investigation of Allergic Contact Dermatitis in a UK Allergy Practice: A Retrospective Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep 7. pii: S2213-2198(18)30567-1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.030. 19. Uter W, Werfel T, White IR et al. Contact Allergy: A Review of Current Problems from a Clinical Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 May 29;15(6). 20. Toledo Brandao MH, Gontijo B. Contact sensitivity to metals (chromium, cobalt and nickel) in childhood. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2012; 87 (2): 269-276. 21. Śpiewak R. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry u dzieci Nowa Medycyna 2001; 8 (109): 23-26. 22. Belloni Fortina A, Fontana E, Pesserico A. Contact Sensitization in Children: A Retrospective Study of 2614 Children from a Single Center. *Pediatr. Dermatol.* 2016; 33: 399-404. 23. Goldenberg A, Mousdicas N, Silverberg N et al. Pediatric Contact Dermatitis Registry Inaugural Case Data. *Dermat. Contact Atopic Occup. Drug.* 2016;27:293-302. 24. Mortazavi H, Ehsani A, Sajjadi SS et al. Patch testing in Iranian children with allergic contact dermatitis. *BMC Dermatol.* 2016;16:10 doi: 10.1186/s12895-016-0047-0. 25. Buczyłko K. Nie tylko alergeny: nikiel. *Alergia.* 2014;2,24-27. 26. Pizzutelli S. Systemic nickel hypersensitivity and diet: myth or reality? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011; 43(1): 5-18. 27. Münch HJ, Jacobsen SS, Olesen JT et al. The association between metal allergy, total knee arthroplasty, and revision: study based on the Danish Knee Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2015; 86(3):378-83. 28. Von Schewelov T, Sanzén I. Catastrophic failure due to aggressive metallosis 4 years after hip resurfacing in a woman in her forties—a case report. *Acta Orthop.* 2010; 81(3): 402-404. 29. Langton DF, Sidaginamale RP, Joyce TJ et al. Aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesions are related to changes in metal ion handling in the joint capsules of metal-on-metal hip arthroplasties. *Bone Joint Res.* 2018; 7(6): 388-396. 30. Furrer S, Scherer Hofmeier K, Grize L et al. Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications-A retrospective clinical study. *Contact Dermatitis.* 2018 Jun 11. doi: 10.1111/cod.13032. 31. Saini R, Raiton P, Boyd J et al. Concordance between laboratories in metal ion testing in patients with metal-on-metal hip implants. *Can J Surg.* 2018 Oct 1;61(6):1517-17. 32. Matharu GS, Berryman F, Brash L et al. The Effectiveness of Blood Metal Ions in Identifying Patients with Unilateral Birmingham Hip Resurfacing and Corail-Pinnacle Metal-on-Metal Hip Implants at Risk of Adverse Reactions to Metal Debris. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Apr 20;98(8):617-26. 33. Jantzen C, Jørgensen HL, Duus BR et al. Chromium and cobalt ion concentrations in blood and serum following various types of metal-on-metal hip arthroplasties: a literature overview. *Acta Orthop.* 2013;84(3):229-36. 34. ANSES (2011). Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 1 - Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes.

Piśmiennictwo ze str. 25: 1. Łukaszyk M., Ziętkowski Z., Bodzenta-Lukaszyk A.: Czym jest astma ciężka/trudna – definicje. *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18:69-70. 2. Cormier Y., Lacasse Y.: Hypersensitivity pneumonitis and organic dust toxic syndrome. W: *Asthma in the workplace.* Wyd.4. Red.: J-L. Malo., M. Chan-Yeung M., D.I. Bernstein. Wyd.: CRC Press, Taylor & Francis Group; Boca Raton, London, New York, 2013. 3. Bernstein D.I.: Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, W: *Asthma. Choroby współistniejące i współchorobowości.* Tom 1. Red.: R.F. Lockey, D.K. Ledford. Tłumaczenie: T. Przybyłowski. Wyd. ITEM Publishing; Warszawa, 2016. 4. Krakowiak A., Palczyński C.: Zewnątrzpochoodne zapalenie pęcherzyków płucnych. W: *Alergia, choroby alergiczne, astma.* Red.: A. Fal. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2011.

Piśmiennictwo ze str. 37: 1. Brewczyński P.Z. i wsp.: Usługa badawcza pt.: „Epidemiologia a profilaktyka alergii zawodowych w świetle analizy danych Instytutu Medycyny pracy i Zdrowia Środowiskowego w Sosnowcu za lata 1987- 2007” w ramach priorytetu Ministerstwa Zdrowia. Umowa nr: 11/MP/2008 1-51. 2. Brewczyński P.Z. i wsp.: The know how of Hymenoptera Biology particularly covering Immunochimistry of their Venom is of vital Importance in contemporary Environmental Medicine. Part I. Family Apidae. *Med Srod.* 2008; 11: 2: 97-115 (in Polish). 3. Brewczyński P.Z. i wsp.: The know how of Hymenoptera Biology particularly covering Immunochimistry of their Venom is of vital Importance in contemporary Environmental Medicine. Part II. Family Vespidae. *Med Srod.* 2009; 12: 1: 93-102 (in Polish). 4. Brewczyński P.Z. i wsp.: Occupational asthma and allergic rhinitis caused by Daphnia pulex. *Alergia.* 2012; 2: 44-47 (in Polish). 5. Brewczyński P.Z. i wsp.: The analysis of a relationship between atopy and contact allergy in the group of patients of the Institute of Occupational Medicine and Environmental Health in Sosnowiec. *Int Rev Allergol Clin Immunol Family Med.* 2012; Vol. 18, No 4: 180-184 (in Polish). 6. Brewczyński P.Z. i wsp.: Preliminary analysis of occupational allergy amongst patients from the Institute of Occupational Medicine and Environmental Health in Sosnowiec city in the years 2000-2010. *Allergy.* 2013, 68, suppl. 7, 656. EAACI-WAO World Allergy and Asthma Congress Milan, Italy. 7. Brewczyński P.Z.: Evaluation of potential risk to Hymenoptera venom allergy among firemen brigades from selected rescue firefighting threat of Silesia and Małopolski Provinces – initial report. The EAACI Allergy School on Hymenoptera Venom Allergy Abstract book, nr 17; 11 - 13 April 2013, Munich, Germany. 8. Brewczyński P.Z.: Store mites in pathogenesis of occupational allergies of the employees in bakery, food and wheat industries – retrospective study, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, Copenhagen, Denmark, Allergy, 2014; 69, 99, 118-118, 234. 9. Brewczyński P.Z.: Hypersensitivity to not Hymenoptera insects. (in:) M. Nittner-Marszalska (ed.): *Insect allergy (in:) editorial series: "Allergy in Practice"* - (ed.): M.L.Kowalski, IInd Edition, Publisher: Mediton, Łódź 2016, 157-196. ISBN 978-83-923866-5-0 (in Polish). 10. Patch test products. *Chemotechnique Diagnostics Catalogue* 2011, 1-190. 11. De Groot A.C.: Patch Testing. *Test Concentrations and Vehicles for 4350 Chemicals.* 1-455 3rd Edition, Wapserveen – The Netherlands 2008. 12. Kieć-Świerczyńska M.: Occupational allergic contact dermatitis. (in:) Śpiewak R. (ed.): *Contact Allergy and allergic contact dermatitis.* (in:) editorial series: "Allergy in Practice" - (ed.): M.L.Kowalski, Publisher: Mediton, Łódź 2015: 83-92 (in Polish). 13. Krakowiak A., Palczyński C.: The Extrinsic Allergic Alveolitis. (in:) Fal A.M. (ed.): *Allergy, allergic diseases, asthma vol. II.* Publisher: Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 523-533 (in Polish). 14. Makela M.: Wheat allergy (in:) Part B: "Using molecular allergology in the clinical practice" (in:) *Molecular Allergy. user's guide Editors: Maticardi PM., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Ollert M., Publisher: European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* 2016: 213-223. 15. Moscato G. i wsp.: (EAACI Task Force on Occupational Rhinitis): Position paper: Occupational rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 969-980. 16. Moscato G. i wsp.: Prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy* 2011; 66: 1164-1173. 17. Moscato G. i wsp.: EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy* 2014; 69: 292-304. 18. Nowicki R.: Differential diagnosis of allergic contact dermatitis (in:) Śpiewak R. (ed.): *Contact Allergy and allergic contact dermatitis.* Publisher: Oficyna Wydawnicza Mediton, Łódź 2015: 93-98 (in Polish). 19. Palczyński C., Wiszniewska M.: Anaphylaxis related to occupation (in:) Fal A.M. (ed.): *Allergy, allergic diseases, asthma vol. II.* Publisher: Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 563-566 (in Polish). 20. Palczyński C.: Bronchial asthma related to occupation (in:) Fal A.M. (ed.): *Allergy, allergic diseases, asthma vol. II.* Publisher: Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 511-521 (in Polish). 21. Palczyński C. (ed.): *Allergogenic factors in work environment ed. I.* CMKP Warszawa 2011: 1-163 (in Polish). 22. Quirce S. i wsp.: Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71: 765-779. 23. Rauff M. i wsp.: Monitoring of occupational and environmental aeroallergens – EAACI Position Paper. Concerted action of the EAACI IG Occupational Allergy and Aerobiology & Air Pollution. *Allergy.* 2014; 69 (10): 1280-1299. 24. Ryzdzynski K., Palczynski C.: Occupational allergy as a challenge to developing countries. *Toxicology.* 2004 198 75 – 82. 25. Samoliński B., Krzych-Falta E.: Measurement methods in nasal allergen challenge. *Post Dermatol Allergol* 2010; XXVII, 3: 202-210. 26. Sastre J., Quirce S.: Sensitizing Agents Inducers of Occupational Asthma. *Hypersensitivity Pneumonitis and Eosinophilic Bronchitis.* Occupational Allergen List Edition 2016 pp.1- 64 www.eaaci.org/organisation/eaaci...occupational.../resources.html. 27. Sastre J., Quirce S.: Immunotherapy: an option in the management of occupational asthma? *Curr Opin Allergy Clin. Immunol* 2006;6:96-100. 28. Śpiewak R. i wsp.: Occupational asthma due to wood dust exposure (pine, ash, oak and beech) – case study. *Ann Agric Environ Med.* 1994; 1: 73-76. 29. Śpiewak R., Brewczyński P.Z.: Complications following femoral bone fracture stabilization with metal plate in the female patient allergic to chromium, nickel and cobalt. Publisher: *Polski Tygodnik Lekarski.* 1993; Vol. 48, No 29-30: 651-652 (in Polish). 30. Śpiewak R., i wsp.: A double case report: clinically different occupational dermatoses resulting from identical exposure to work environment at a photographic laboratory. *Ann Agric Environ Med.* 1995; 2, No 1: 87-91. 31. Śpiewak R.: Allergic skin diseases related to occupation (in:) Fal A.M. (ed.): *Allergy, allergic diseases, asthma vol. II.* Publisher: Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 553-561. 32. Śpiewak R.: Diagnostics of allergic contact dermatitis (in:) Śpiewak R. (ed.): *Contact Allergy and allergic contact dermatitis.* In editorial series: "Allergy in Practice" - series ed.: M.L.Kowalski, Publisher: Oficyna Wydawnicza Mediton, Łódź 2015: 83-92 (in Polish). 33. Niklasson B., Śpiewak R.: Polish Baseline Series: source of haptens and test compounds composition (in:) Śpiewak R. (ed.): *Contact Allergy and allergic contact dermatitis.* (in:) editorial series: "Allergy in Practice" - (ed.): M.L.Kowalski, Publisher: Oficyna Wydawnicza Mediton, Łódź 2015: 83-92 (in Polish). 34. van Kampen V. i wsp.: EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013; 68: 580-584. 35. Vandenas O. i wsp.: EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014; 69: 1141-1153. 36. Van Ree R., Aalberse R.C.: Allergens and the allergenic composition of source materials in Part A: "Molecular allergology: general concepts" 11-20 in: *Molecular allergology user's guide Editors: Maticardi PM., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Ollert M., Publisher: European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* 2016. 37. Kleine-Tebbe J., Jakob T.: *Molecular Allergy diagnostics in Clinical Practice.* In Part A: "Molecular allergology: general concepts" 21-33 in: *Molecular allergology user's guide Editors: Maticardi PM., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Ollert M., Publisher: European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* 2016. 38. Breiteneder H.: Allergen families and databases in Part A: "Molecular allergology: general concepts" 57-87 in: *Molecular allergology user's guide Editors: Maticardi PM., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Ollert M., Publisher: European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* 2016. 39. Walusiak-Skorupa J., Palczyński C.: Rhinitis related to occupation (in:) Fal A.M. (ed.): *Allergy, allergic diseases, asthma vol. II.* Publisher: Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 535-545 (in Polish). 40. Wittczak T., Palczyński C.: Interactive Control Programme for Occupational Allergy. Publisher: IMP, Łódź 2006 (in Polish). 41. Wittczak T., Palczyński C.: Conjunctivitis related to occupation (in:) Fal A.M. (ed.): *Allergy, allergic diseases, asthma vol. II.* Publisher: Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 547-551 (in Polish). 42. Wittczak T. i wsp.: Occupational asthma due to spruce wood. *Occup Med (Lond).* 2012;62:301-304. 43. Walusiak-Skorupa J., Palczyński C.: Prophylaxis of Occupational Allergy. Handbook for doctors 1-163. Publisher: IMP, Łódź 2010 (in Polish). 44. Kieć-Świerczyńska, Palczyński C.: How to live and work with allergic disease. Handbook for patients suffering from skin and respiratory allergy. 1-53. Publisher: IMP, Łódź 2010. 45. Palczyński C.: Astma i choroby alergiczne o etiologii zawodowej w. *Alergologia. Kompedium* s. 269 - 276 wyd II uzupełnione pod red. R. Pawliczka, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2018. 46. Kowalski M.L. i wsp.: Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *WAO Journal* (2016) 9:33