

Dominika Świerczyńska-Machura, Jolanta Walusiak-Skorupa,
Marta Wiszniewska, Agnieszka Lipińska-Ojrzanowska,
Tomasz Wittczak, Wojciech Dudek, Cezary Pałczyński

RZECZYWISTA WARTOŚĆ METOD DIAGNOSTYCZNYCH STOSOWANYCH W PRZYPADKU DŁUŻSZEGO CZASU IZOLACJI OD NARAŻENIA NA IZOCJANIANY W ŚRODOWISKU PRACY U PACJENTÓW ZDIAGNOZOWANYCH W INSTYTUCIE MEDYCYNY PRACY W ŁODZI

THE REAL VALUE OF DIAGNOSTIC METHODS IN CASE OF LONG TIME OF CESSATION OF OCCUPATIONAL EXPOSURE
TO DIISOCYANATES AMONG PATIENTS DIAGNOSED IN THE NOFER INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE IN ŁÓDŹ

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź
Ośrodek Alergii Zawodowej i Środowiskowej i Kliniki Chorób Zawodowych

STRESZCZENIE

Wstęp: Celem pracy była analiza danych uzyskanych w przebiegu procesu diagnostycznego pod kątem ich rzeczywistej przydatności do postawienia końcowego rozpoznania choroby zawodowej u pacjentów z podejrzeniem astmy oskrzelowej narażonych na diizocyaniany, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi (IMP) w ciągu ostatnich 11 lat. **Materiał i metody:** W latach 1999–2009 hospitalizowano w Klinice Chorób Zawodowych IMP 37 pacjentów z podejrzeniem zawodowej astmy pochodzenia zawodowego narażonych na diizocyaniany w miejscu pracy. **Wyniki:** Analizie poddano wyniki badań 37 pacjentów. Wyodrębniono trzy grupy osób: z rozpoznaną astmą zawodową z uczulenia na diizocyaniany, z rozpoznaną astmą atopową oraz grupę badanych, u których nie było podstaw do rozpoznania żadnej z chorób alergicznych układu oddechowego. Dodatkowo odczyn z co najmniej jednym alergenem pospolitym środowiska wykazano u 40% pacjentów z rozpoznaną astmą pochodzenia zawodowego, u 64,3% w grupie pacjentów z rozpoznaną astmą niezawodową oraz u 15,4% pacjentów bez choroby alergicznej układu oddechowego. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności sIgE w stosunku do tych związków chemicznych w surowicy. Swoistą próbę prowokacyjną wykonano u wszystkich 37 badanych. Dodatni wynik testu prowokacyjnego z diizocyanianami odnotowano u 10 osób. **Wnioski:** Standaryzowana swoista wziewna próba prowokacyjna jest badaniem, które ma rzeczywistą wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu astmy zawodowej wywołanej przez diizocyaniany w przypadku średnio 7,5-letniego braku ekspozycji na te związki. Oznaczanie IgE specyficznych w surowicy krwi wydaje się nie mieć znaczenia diagnostycznego w przypadku astmy indukowanej przez diizocyaniany w przypadku braku narażenia zawodowego trwającego 7,5 roku. Atopia nie jest czynnikiem ryzyka astmy alergicznej wywołanej przez diizocyaniany. Med. Pr. 2011;62(6):567–577

Słowa kluczowe: diizocyaniany, astma zawodowa, swoiste IgE, diagnostyka

ABSTRACT

Background: The aim of the study was to analyze the data obtained during the diagnostic process and their real values in the final diagnosis of patients exposed to diisocyanates and suspected of occupational allergic disease of the respiratory system. The patients have been hospitalized in the Nofer Institute of Occupational Medicine over recent 11 years. **Material and methods:** In 1999–2009 we hospitalized 37 patients exposed to diisocyanates and suspected of occupational asthma. **Results:** Test results of 37 patients were analyzed. The patients were divided into three groups of those with diagnosed occupational asthma, with diagnosed non-occupational asthma and those without any allergic airway disease. 40.0% of patients with occupational asthma, 64.3% of patients with non-occupational asthma and 15.4% of patients without any allergic disease were sensitized to at least one of common allergens. We did not find any specific IgE to diisocyanates. Specific challenge tests were performed in all the 37 subjects. We observed positive results of SIT with diisocyanates in 10 patients. **Conclusions:** Only specific challenge test with diisocyanates showed the real diagnostic value in case of a 7.5-year cessation of exposure. Determination of serum specific IgE to diisocyanates does not seem to be of clinical value in the diagnosis of diisocyanate-induced asthma in case of a 7.5 year cessation of exposure. Atopy is not the risk factor in diisocyanate-induced asthma. Med Pr 2011;62(6):567–577

Key words: diisocyanates, occupational asthma, specific IgE, diagnostics

Adres autorów: Ośrodek Alergii Zawodowej i Środowiskowej, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera,
ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź; e-mail: mika@imp.lodz.pl

Nadesłano: 6 sierpnia 2011

Zatwierdzono: 23 września 2011

WSTĘP

Diizocyjaniany (diisocyanates — DIC) są solami kwasu izocyjanowego. Należą do grupy silnie elektrofilnych związków chemicznych o małej masie cząsteczkowej, używanych do polimeryzacji związków poliglikolowych i polihydroksylowych, w wyniku czego powstają poliuretany. W egzotermicznej reakcji poliuretanów z wodą powstaje pianka poliuretanowa oraz uwalniają się ditlenek węgla i diizocyjaniany.

W produkcji wyrobów poliuretanowych najczęściej stosuje się: diizocyjanian toluenu (toluene diisocyanate — TDI), diizocyjanian difenylometanu (diphenylmethane isocyanate — MDI) i diizocyjanian heksametylenu (hexamethylene diisocyanate — HDI). Do grupy diizocyjanianów należą także diizocyjanian naftalenu (naphthalene diisocyanate — NDI) i diizocyjanian izoforonu (isophorone diisocyanate — IPDI) (1). W zależności od wymagań procesu technologicznego DIC mogą występować w formie ciekłej, pary lub aerozolu (2).

Diizocyjaniany są związkami chemicznymi mającymi charakter haptenów, które ujawniają swoje działanie alergizujące po kowalencyjnym związaniu z białkami komórkowymi oraz białkami występującymi w płynach biologicznych (3,4).

Narażenie na diizocyjaniany dotyczy zatrudnionych przy produkcji pianki poliuretanowej, opakowań z tworzyw sztucznych, laminatów i farb poliuretanowych. Związki te są powszechnie wykorzystywane w przemyśle samochodowym, budowlanym i odlewniczym. Istotne źródła narażenia, również pozazawodowe, to lakiery w aerozolach i pianki uszczelniające.

Biologiczne skutki ekspozycji związane są m.in. z ich działaniem drażniącym i uczulającym układ oddechowy oraz skórę (5,6). Narażenie na diizocyjaniany prowadzi przede wszystkim do rozwoju alergicznych chorób układu oddechowego. Do alergizacji układu oddechowego może dochodzić nawet drogą ekspozycji skórnej, co udowodniono zarówno u zwierząt, jak i ludzi (7–9). Silna reaktywność diizocyjanianów przejawiająca się w wybitnej zdolności do wiązania z białkami w połączeniu z ich własnościami toksycznymi powoduje, że patogenezą astmy wywołanej przez te związki, podobnie jak obraz kliniczny, jest heterogenna. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w wynikach badań immunologicznych u uczulonych chorych — u części z nich wykrywa się swoiste IgE, u innych IgG lub w ogóle nie udaje się wykryć przeciwciał swoistych dla diizocyjanianów. Ponadto proces diagnostyczny utrudnia zaobserwowane przez niektórych autorów za-

nikanie sIgE w surowicy z upływem czasu w przypadku izolacji od astmogeny.

Celem pracy była analiza danych uzyskanych w przebiegu procesu diagnostycznego pod kątem ich rzeczywistej przydatności do postawienia końcowego rozpoznania choroby zawodowej u pacjentów z podejrzeniem astmy oskrzelowej narażonych na diizocyjaniany.

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 37 pacjentów z podejrzeniem astmy pochodzenia zawodowego narażonych na diizocyjaniany w miejscu pracy hospitalizowanych w Klinice Chorób Zawodowych IMP w latach 1999–2009.

Wywiad lekarski

Przeprowadzono pełny wywiad, ze szczególnym uwzględnieniem układu oddechowego — objawów nieżyty nosa i spojówek, duszności, kaszlu oraz ich związku z narażeniem zawodowym. Ponadto zebrano informacje o nałogu palenia tytoniu, występowaniu chorób alergicznych w rodzinie oraz ekspozycji na alergeny zwierząt domowych.

Punktowe testy skórne

Punktowe testy skórne (PTS) wykonywano na przyśrodkowej powierzchni przedramienia z zestawem pospolitych alergenów środowiska, takich jak: roztocze kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), pierze, pyłki traw, drzew, chwastów i pleśnie (prod. Allergopharma, Niemcy). Kontrolę ujemną stanowił roztwór soli fizjologicznej, a dodatnią — roztwór chlorowodoru histaminy w stężeniu 1 mg/ml. Zgodnie z zaleceniami European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej) testy oceniano po 15 min — za wynik dodatni uważano bąbel większy o 3 mm od kontroli ujemnej.

Oznaczenie poziomu całkowitej immunoglobuliny E w surowicy (IgE)

Oznaczenia zostały wykonane przy użyciu metody FEIA-CAP (Pharmacia, Szwecja). Za podwyższony poziom całkowitej IgE uznawano stężenia powyżej 100 KU/l.

Oznaczenie antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE (asIgE) w surowicy

Oznaczano asIgE skierowane przeciwko diizocyjanianom — pax 5 (TDI, MDI, HDI, bezwodnik ftalowy)

przy użyciu zestawów Uni-CAP (Pharmacia, Szwecja) oraz k075 (TDI), k076 (MDI), k077 (HDI), przy użyciu zestawów Allergopharma (Reinbeck, Niemcy). Za znamienne przyjęto stężenie przeciwciał 0,35 KU/l.

Badania czynnościowe układu oddechowego

Wykonywano badanie spirometryczne spoczynkowe, z oceną wskaźnika FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second, natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) (Vicatrest P2A, Mijnhardt, Holandia).

Przeprowadzano test nieswoistej nadreaktywności oskrzeli z histaminą (wg Cockrofta) za pomocą inhalatora DeVilbiss 646 (USA), w którego trakcie podawano wziewnie roztwory chlorowodoru histaminy (Sigma Chemical Company, USA) w soli fizjologicznej we wzrastających stężeniach 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 i 16 mg/ml. Po uzyskaniu spadku wskaźnika natężonej objętości wydechu FEV₁ o co najmniej 20% przerywano badanie. Wartość proggu reakcji na histaminę obliczano z logarytmicznej krzywej dawka–odpowiedź, wyznaczając stężenie histaminy powodujące spadek FEV₁ o 20% (PC_{20H}). Badanie wykonywano przed swoistą wziewną próbą prowokacyjną i 24 godziny po niej.

Swoiste inhalacyjne testy prowokacyjne (SIT)

Test swoistej prowokacji (specific inhalation test — SIT) wziewnej z materiałami charakterystycznymi dla środowiska pracy badanych (diizocyjaniany) przeprowadzany był w pomieszczeniu o temperaturze 22–25°C. Polegał on na manipulowaniu danym materiałem (przelewaniu, mieszaniu np. lakierów lub farb) przez 30 min (lub do momentu wystąpienia skurczu oskrzeli).

Wynik swoistego testu inhalacyjnego oceniano na podstawie zmian:

- wskaźnika PC_{20H} (przed prowokacją i 24 godziny po jej przeprowadzeniu),
- cytologicznych i biochemicznych w popłuczynach nosowych oraz płwocinie indukowanej,
- wskaźnika FEV₁ (pomiarów przed prowokacją oraz po 5 min oraz 1, 2, 3, 4, 5 i 24 godzinach po prowokacji).

Ocena składu popłuczyn nosowych po inhalacyjnej próbie prowokacyjnej

Uzyskiwanie popłuczyn nosowych przeprowadzano metodą nasal pool (10). Ocenie biochemicznej i morfologicznej poddano materiał biologiczny uzyskany bezpośrednio przed prowokacją, 30 min oraz 4 i 24 godziny po niej. Popłuczyny nosowe wirowano przez 10 min z prędkością 1000 obr./min. Uzyskany osad komórko-

wy przemywano w buforowanym roztworze soli fizjologicznej (PBS, Sigma, USA), a następnie zawieszano w 1 ml podłoża hodowlanego RPMI (Sigma, USA). Po barwieniu metodą May-Grünwalda-Giemsy i błękitem toluidyny komórki liczone w komorze Fuchsa-Rosenthala. Oznaczano całkowitą liczbę leukocytów, eozynofików i bazofików. Osad wirowano przez 10 min z prędkością 600 obr./min, a następnie barwiono metodą Giemsy. Skład odsetkowy oceniano, zliczając 200 komórek i klasyfikując je jako komórki nabłonkowe, eozynofile, neutrofile, bazofile, limfocyty i monocyty.

Ocena składu płwociny indukowanej po inhalacyjnej próbie prowokacyjnej

Indukcję płwociny przeprowadzano z zastosowaniem 3–5-procentowego chlorku sodu w nebulizacji (nebulizator ultradźwiękowy, przepływ ponad 1 ml/min) przez 12–30 min. W celu zabezpieczenia pacjenta przed skurczem oskrzeli badanie poprzedzone było podaniem b₂-mimetyku w nebulizacji. Płwocinę, w ilości co najmniej 50 mg, pobierano na płytkę Petriego i natychmiast poddawano obróbce. W celu wytrącenia śluzu i rozproszenia komórek pobrany materiał poddano działaniu 0,1-procentowego ditiotreitolu (DTT) przez 10–30 min. Następnie dodano roztwór fizjologiczny Dulbecco i zawiesinę komórek poddano filtracji. Po wybarwieniu komórek oceniono liczbę oraz skład komórkowy płwociny przed swoistą prowokacją i 24 godziny po niej (11).

Kryteria rozpoznawania astmy oskrzelowej

Astmę oskrzelową rozpoznawano w przypadku pozytywnego wywiadu lekarskiego, przy współistnieniu dodatniego wyniku przynajmniej jednego z następujących testów:

- prowokacyjnej próby wziewnej z wykorzystaniem histaminy (PC_{20H} ≤ 8 mg/ml),
- próby rozkurczowej z zastosowaniem leku o działaniu β₂-sympatykomimetycznym (przynajmniej 20% wzrostu wartości FEV₁).

Kryteria rozpoznawania alergii układu oddechowego o etiologii zawodowej

Astmę oskrzelową o etiologii zawodowej rozpoznawano na podstawie wywiadu i dodatniego wyniku testu swoistej prowokacji wziewnej:

- co najmniej dwukrotnego wzrostu liczby i odsetka eozynofików w 24. godzinie po prowokacji w badaniu popłuczyn nosowych lub płwocinie indukowanej,

- wczesnej, późnej lub dwufazowej reakcji astmatycznej (spadek wskaźnika FEV_1 o co najmniej 20%) lub co najmniej 3-krotnego wzrostu nadreaktywności oskrzelowej ocenianej w teście histaminowym po prowokacji w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Dane zostały przedstawione jako średnie wartości z odchyleniem standardowym. Do porównania wartości wskaźników spirometrycznych (FEV_1 , FVC, PC_{20H} przed swoistą próbą prowokacyjną i po niej) oraz średnich wartości eozynofilów w badaniu popłuczyn nosowych i płwociny indukowanej w badanych grupach użyto testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa.

Do analizy różnic w badanych grupach pod względem zgłaszanych objawów klinicznych choroby alergicznej oraz występowania dodatnich punktowych testów skórnych wykorzystano test U Manna-Whitneya. Dla wykonywanych analiz przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Wszystkie analizy wykonano w programie Sigma Stat 3.5.

WYNIKI

Analizie poddano wyniki badań 37 pacjentów mających zawodowy kontakt z diizocyjanianami, w tym 22 mężczyzn i 15 kobiet. Średnia wieku badanych wynosiła ok. 44 lata. Wyodrębniono trzy grupy osób:

- z rozpoznaną astmą zawodową z uczulenia na diizocyjaniany (grupa I, $n = 10$),
- z rozpoznaną astmą atopową (grupa II, $n = 14$),
- z rozpoznaniem negatywnym (grupa III, $n = 13$).

Ich charakterystykę przedstawiono w tabeli 1.

Strukturę zatrudnienia grup poddanych analizie zaprezentowano w tabeli 2. Staż pracy wynosił średnio 18 lat. We wszystkich grupach najliczniej reprezentowani byli lakiernicy, stolarze i malarze. Pozostali to: szlifierz materiałów drewnianych, impregnowacz materiałów elektrotechnicznych oraz zdobnik wyrobów ceramicznych.

Częstość objawów wskazujących na chorobę alergiczną w analizowanych grupach zestawiono w tabeli 3. Badani pacjenci najczęściej zgłaszali duszność i kaszel,

których pojawienie się zauważali średnio po 12 latach pracy w zawodzie. Kaszel był istotnie częściej zgłaszany w grupie z rozpoznaną astmą zawodową niż w grupie osób zdrowych. Nasilenie dolegliwości w pracy istotnie częściej podawali pracownicy z astmą zawodową w porównaniu z osobami z dwóch pozostałych grup. Okres od zakończenia narażenia zawodowego na diizocyjaniany do momentu przeprowadzenia badań diagnostycznych wynosił średnio 7,5 roku we wszystkich analizowanych grupach.

Punktowe testy skórne wykonano u wszystkich badanych. Dodatkowo odczyny z co najmniej jednym alergenem pospolitym środowiska komunalnego istotnie częściej odnotowano wśród osób z astmą atopową w stosunku do grupy osób bez choroby alergicznej (tab. 4). Spośród pospolitych alergenów środowiska najczęściej obserwowano nadwrażliwość na roztozce, pyłki traw oraz drzew.

W tabeli 5. przedstawiono wyniki oznaczenia poziomu swoistych przeciwciał IgE dla diizocyjanianów. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności sIgE w stosunku do tych związków chemicznych w surowicy.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badania czynnościowe układu oddechowego. W tabeli 6. umieszczono średnie spoczynkowe wartości FEV_1 i FVC% (forced vital capacity, natężona pojemność życiowa) oraz stopień nadreaktywności oskrzeli przed swoistą próbą prowokacyjną i po niej. Nie wykazano istotnych różnic w wartościach FEV_1 i FVC% w badanych grupach. Obserwowano natomiast znamienne istotny wzrost nadreaktywności oskrzeli po prowokacji materiałami ze stanowiska pracy wśród pacjentów z rozpoznaną astmą zawodową w stosunku do badanych z dwóch pozostałych grup.

Swoistą próbę prowokacyjną wykonano u wszystkich 37 osób. Dodatni wynik swoistego testu prowokacyjnego z diizocyjanianami odnotowano u 10 osób. U wszystkich tych pacjentów nastąpił istotny napływ eozynofilów w popłuczynach nosowych oraz badaniu płwociny indukowanej (tab. 7 i 8).

U pozostałych badanych stwierdzono astmę oskrzelową z uczulenia na pospolite alergeny środowiska, a u 13 osób nie rozpoznano żadnej z alergicznych chorób układu oddechowego.

Tabela 1. Charakterystyka analizowanych grup pacjentów zawodowo narażonych na diizocyjaniany
Table 1. Characteristics of the analyzed population of patients occupationally exposed to diisocyanates

Dane z wywiadu Anamnesis data	Grupa I Group I (N = 10)		Grupa II Group II (N = 14)		Grupa III Group III (N = 13)		Ogółem Total (N = 37)	
	astma diizocjanianowa diisocyanate asthma		astma atopowa atopic asthma		brak choroby alergicznej no allergic disease			
	n (M±SD)	%	n (M±SD)	%	n (M±SD)	%	n (M±SD)	%
Wiek [w latach] / Age [years]	43,08±11,24	-	47,57±12,26	-	42±11,52	-	44,51±11,92	-
Płeć / Gender								
mężczyźni / males	7	70	8	57,1	7	53,8	22	59,5
kobiety / females	3	30	6	42,9	6	46,2	15	40,5
Palenie / Smoking status								
aktualnie palący / active smokers	2	20	3	21,4	1	7,7	6	16,3
palący w przeszłości / ex-smokers	4	40	4	28,6	6	46,2	14	37,8
niepalący / non-smokers	4	40	7	50,0	6	46,2	17	45,9
Rodziny wywiad atopowy / Family history of atopy	5	50	4	28,6	2	15,4	11	29,7
Posiadanie zwierząt domowych / Pets at home	3	30	2	14,3	2	15,4	7	18,9
Staż pracy [w latach] / Employment duration [years]	18,1±13,7	-	18,6±12,7	-	18,5±11,8	-	18,47±12,8	-
Okres od przerwania narażenia [w latach] / / Duration of cessation of exposure [years]	7,5±1,26	-	7,7±1,37	-	7,2±1,79	-	7,5±1,5	-

M — średnia arytmetyczna / arithmetic mean; SD — odchylenie standardowe / standard deviation.

Tabela 2. Pacjenci narażeni na diizocyjaniany według stanowisk pracy
Table 2. Characteristics of patients exposed to diisocyanates by occupation

Stanowisko Occupation	Grupa I Group I (N = 10)		Grupa II Group II (N = 14)		Grupa III Group III (N = 13)		Ogółem Total (N = 37)	
	astma diizocjanianowa diisocyanate asthma		astma atopowa atopic asthma		brak choroby alergicznej no allergic disease			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lakiernik / Varnisher	6	60,0	6	42,9	6	46,1	18	48,6
Stolarz / Carpenter	2	20,0	1	7,1	1	7,7	4	10,9
Malarz / Painter	1	10,0	3	21,5	2	15,4	6	16,2
Garbarz / Tanner	1	10,0	1	7,1	1	7,7	3	8,1
Monter / Fitter	-	-	2	14,3	1	7,7	3	8,1
Inne / Others	-	-	1	7,1	2	15,4	3	8,1

Tabela 3. Objawy chorobowe zgłaszane w analizowanych grupach
Table 3. The incidence of reported symptoms in the study groups

Objaw Symptom	Grupa I Group I (N = 10)		Grupa II Group II (N = 14)		Grupa III Group III (N = 13)		Ogółem Total (N = 37)	
	astma diizocjanianowa diisocyanate asthma		astma atopowa atopic asthma		brak choroby alergicznej no allergic disease		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Duszność / Dyspnoea	8	80,0	10	71,4	5	38,5	23	62,2
Kaszel / Cough ^a	8	80,0	8	57,1	5	38,5	21	56,8
Wodniste katar / Rhinitis	6	60,0	8	57,1	3	23,1	17	45,9
Zaczerwienienie, łzawienie oczu / Redness, watering of the eyes	2	20,0	6	42,9	4	30,8	12	32,4
Zmiany skórne / Skin symptoms	4	40,0	5	35,7	1	7,7	10	27,0
Nasilenie objawów w pracy / Symptoms exacerbation at work ^b	10	10,0	7	50,0	8	61,5	25	67,6

^a p < 0,05; kaszel z grupy I vs kaszel z grupy III / cough from group I vs. cough from group III.

^b p < 0,05; nasilenie objawów w pracy z grupy I vs nasilenie objawów w pracy z grupy II oraz z grupy I vs z grupy III / symptoms exacerbation at work from group I vs. symptoms exacerbation at work in group I vs. group II and group III.

Tabela 4. Wyniki punktowych testów skórnych z pospolitymi alergenami środowiska w analizowanych grupach pacjentów
Table 4. Positive results of skin prick tests to common allergens in the analyzed study groups

Dodatnie wyniki punktowych testów skórnych Positive results of skin prick tests	Grupa I Group I (N = 10)		Grupa II Group II (N = 14)		Grupa III Group III (N = 13)		Ogółem Total (N = 37)	
	astma diizocjanianowa diisocyanate asthma		astma atopowa atopic asthma		brak choroby alergicznej no allergic disease		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Co najmniej jeden alergen / At least one common allergen ^a	4	40,0	9	64,3	2	15,4	15	40,5
<i>Dermatophagoides farinae</i>	1	10,0	2	14,3	1	7,7	4	10,8
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	1	10,0	2	14,3	1	7,7	4	10,8
Pierze / Feathers	1	10,0	1	7,1	–	–	2	5,4
Pyłki traw / Grass pollens	2	20,0	1	7,1	–	–	3	8,1
Pyłki drzew I ^b / Tree pollens I ^b	1	10,0	1	7,1	–	–	2	5,4
Pyłki drzew II ^c / Tree pollens II ^c	1	10,0	1	7,1	–	–	2	5,4
Chwasty/Weeds	–	–	1	7,1	–	–	1	2,7
Pleśnie I ^d /Moulds I ^d	–	–	–	–	–	–	–	–
Pleśnie II ^e /Moulds II ^e	–	–	–	–	–	–	–	–

^a p < 0,05 — co najmniej jeden alergen z grupy II vs co najmniej jeden alergen z grupy III / at least one common allergen in group II vs. at least one common allergen in group III.

^b Alergeny olchy, leszczyny, topoli, wiązu, wierzby / Allergens of alder, hazel, poplar, elm, willow.

^c Alergeny brzozy, buku, dębu, płatanu / Allergens of birch, beech, oak, plane.

^d *Alternaria tenuis*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium herbarum*, *Culvularia lunata*, *Helminthosporium*, *Fusarium moniliforme*.

^e *Aspergillus fumigatus*, *Mucor mucedo*, *Penicillium notatum*, *Pullularia pullulans*, *Rhizopus nigricans*, *Serpula lacrimans*.

Znak „–” oznacza wynik ujemny / Sign „–” — negative result.

Tabela 5. Wyniki oznaczenia poziomu IgE całkowitego oraz asIgE dla diizocyanianów
Table 5. The results of total and diisocyanate specific IgE levels

AsIgE dla alergenów zawodowych AsIgE to occupational allergens	Grupa I Group I (N = 10)		Grupa II Group II (N = 14)		Grupa III Group III (N = 13)		Ogółem Total (N = 37)	
	astma diizocyanianowa diisocyanate asthma		astma atopowa atopic asthma		brak choroby alergicznej no allergic disease		n	%
	n	%	n	%	n	%		
IgE całkowite > 100 KU/l / / IgE total > 100 KU/l	6	60,0	8	57,1	1	7,7	15	40,5
Pax 5 (TDI, MDI, HDI, bezwodnik ftalowy) / / Pax 5 (TDI, MDI, HDI, phthalic anhydride)	-	-	-	-	-	-	-	-
k 075 (TDI)	-	-	-	-	-	-	-	-
k 076 (MDI)	-	-	-	-	-	-	-	-
k 077 (HDI)	-	-	-	-	-	-	-	-

Znak „-” oznacza brak specyficznych przeciwciał (asIgE) / Sign „-” — lack of specific antibodies (asIgE).

TDI (diizocyanian toluenu, toluene diisocyanate).

MDI (diizocyanian difenylometanu, diphenyl-methane isocyanate).

HDI (diizocyanian heksametylenu, hexamethylene diisocyanate).

Tabela 6. Średnie wartości spoczynkowe FEV₁ i FVC% oraz PC_{20H} przed swoistą prowokacją i po niej w analizowanych grupach pacjentów
Table 6. Average values of resting FEV₁ and FVC% and PC_{20H} before and after specific inhalation test in the study groups

Średnie wartości parametrów wentylacyjnych płuc Average values of ventilation parameters	Grupa I Group I (N = 10)	Grupa II Group II (N = 14)	Grupa III Group III (N = 13)
	astma diizocyanianowa diisocyanate asthma	astma atopowa atopic asthma	brak choroby alergicznej no allergic disease
FEV ₁ wartości należnej / FEV ₁ value due (M±SD)	88,50±29,50	89,5±23,7	91,3±19,5
FVC% wartości należnej / FVC % value due (M±SD)	85,40±20,10	94,7±22,7	99,2±19,7
PC _{20H} przed swoistą prowokacją / PC _{20H} before specific inhalation test (M±SD)*	9,32±0,82	11,1±1,7	12,5±2,2
PC _{20H} po swoistej prowokacji / PC _{20H} after specific inhalation (M±SD)*	4,10±1,50	9,8±2,8	11,6±1,9

FEV₁ — natężona objętość wydechuwa perwszosekundowa / forced expiratory volume in 1 second.

FVC — natężona pojemność życiowa / forced vital capacity.

M — średnia arytmetyczna / arithmetic mean; SD — odchylenie standardowe / standard deviation.

* p < 0,05 — PC_{20H} przed swoistą prowokacją z grupy III vs PC₂₀ przed swoistą prowokacją z grupy I / PC₂₀ before specific inhalation test in group III vs. PC₂₀ before specific inhalation test in group I; PC₂₀ przed swoistą prowokacją z grupy II vs PC₂₀ przed swoistą prowokacją z grupy I / PC₂₀ before specific inhalation test in group II vs. PC₂₀ before specific inhalation test in group I; PC₂₀ po swoistej prowokacji z grupy III vs PC₂₀ po swoistej prowokacji z grupy I / PC₂₀ after specific inhalation test in group III vs. PC₂₀ after specific inhalation test in group I; PC₂₀ po swoistej prowokacji z grupy II vs PC₂₀ po swoistej prowokacji z grupy I / PC₂₀ after specific inhalation test in group II vs. PC₂₀ after specific inhalation test in group I.

Tabela 7. Średnie wartości eozynofiliów w popłuczynach nosowych w analizowanych grupach pacjentów przed swoistą prowokacją i po niej
Table 7. Average values of eosinophils in nasal lavage fluid in the study groups before and after specific inhalation test

Popłuczyny nosowe — lavage Nasal lavage fluid	Grupa I Group I (N = 10)	Grupa II Group II (N = 14)	Grupa III Group III (N = 13)
	astma diizocyjanianowa diisocyanate asthma	astma atopowa atopic asthma	brak choroby alergicznej no allergic disease
Przed swoistą prowokacją / Before specific inhalation test (M±SD)	1,4±0,52	1,2±0,43	1,3±0,49
4 godziny po swoistej prowokacji / 4 h after specific inhalation test (M±SD)	4,7±1,10	1,3±0,49	1,2±0,42
24 godziny po swoistej prowokacji / 24 h after specific inhalation test (M±SD)*	7,1±0,87	1,6±0,49	1,4±0,51

M — średnia arytmetyczna / arithmetic mean; SD — odchylenie standardowe / standard deviation.

* p < 0,05 — średnia wartości eozynofiliów 24 godziny po prowokacji z grupy I vs. średnia wartości eozynofiliów 24 godziny po prowokacji z grupy III / average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group I vs. average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group III; średnia wartości eozynofiliów 24 godziny po prowokacji z grupy I vs. średnia wartości eozynofiliów 24 godziny po prowokacji z grupy II / average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group I vs. average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group II.

Tabela 8. Średnie wartości eozynofiliów w badaniu płwociny indukowanej w analizowanych grupach pacjentów przed swoistą prowokacją i po niej
Table 8. Average values of eosinophils in induced sputum in the study groups before and after specific inhalation test

Płwocina indukowana Induced sputum	Grupa I Group I (N = 10)	Grupa II Group II (N = 14)	Grupa III Group III (N = 13)
	astma diizocyjanianowa diisocyanate asthma	astma atopowa atopic asthma	brak choroby alergicznej no allergic disease
Przed swoistą prowokacją (M±SD) / Before specific inhalation test (M±SD)	1,5±0,52	1,3±0,49	2,1±0,36
24 godziny po swoistej prowokacji (M±SD) / 24 after specific inhalation test (M±SD)*	10,5±0,85	2,1±0,66	3,3±0,49

M — średnia arytmetyczna / arithmetic mean; SD — odchylenie standardowe / standard deviation.

* p < 0,05 — średnia wartości eozynofiliów 24 godziny po prowokacji z grupy I vs. średnia wartości eozynofiliów 24 godziny po prowokacji z grupy III / average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group I vs. average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group III; średnia wartości eozynofiliów 24 h po prowokacji z grupy I vs. średnia wartości eozynofiliów 24 h po prowokacji z grupy II / average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group I vs. average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group II; średnia wartości eozynofiliów 24 h po prowokacji z grupy III vs. średnia wartości eozynofiliów 24 h po prowokacji z grupy II / average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group III vs. average values of eosinophils 24 h after specific inhalation test in group II.

OMÓWIENIE

Diizocyjaniany są jedną z najczęstszych przyczyn astmy zawodowej (12,13), której częstość w krajach rozwiniętych waha się od 5% do 15% (14–16). W 1998 r. w Wielkiej Brytanii odnotowano 13% przypadków astmy zawodowej z uczulenia na diizocyjaniany (17). W Republice Południowej Afryki diizocyjaniany były drugim, najczęściej po alergenach lateksu gumy naturalnej, stwierdzanym czynnikiem etiologicznym astmy pochodzenia zawodowego. Badania prze-

prowadzono w trakcie realizacji projektu SORDSA (The Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases in South Africa). Astmę indukowaną przez diizocyjaniany rozpoznano u 38 pracowników wśród 195 przypadków rozpoznanej astmy zawodowej, co stanowiło 19,5% (18). Podobnie we Francji, w ramach programu ONAP (L'Observatoire National des Asthmes Professionnels), odnotowana częstość astmy izocyjanianowej wynosiła 16,6% (19).

W Polsce częstość rozpoznanej astmy diizocyjanianowej jest znacznie mniejsza i np. w latach 2002–2009

na 662 rozpoznane przypadki astmy zawodowej tylko 9 (1,4%) stanowiło ten rodzaj astmy (wg Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi).

Astma alergiczna indukowana przez diizocyjaniany charakteryzuje się stanem zapalnym i nadreaktywnością oskrzeli. Objawy kliniczne rozwijają się tu po okresie latencji, która od momentu narażenia trwa od kilku miesięcy do nawet kilku lat. U większości chorych astma nie ustępuje po przerwaniu ekspozycji.

W prezentowanym materiale średni staż pracy wynosił 18 lat, natomiast pierwsze objawy sugerujące alergię pojawiły się średnio po 12 latach od rozpoczęcia pracy w narażeniu na diizocyjaniany. Z badań przeprowadzonych przez autorów kanadyjskich wynika, że czas ten wśród analizowanej przez nich grupy 425 pracowników z rozpoznaną astmą zawodową indukowaną przez diizocyjaniany wynosił średnio 5 lat (20). Z kolei w badaniach Orriolsa i wsp. (21) pierwsze objawy sugerujące astmę pojawiły się u pracowników średnio po 16 miesiącach pracy w narażeniu na diizocyjaniany.

Niemal wszystkie osoby z analizowanych grup zgłosiły występowanie co najmniej jednego z objawów choroby alergicznej układu oddechowego. U 10 badanych z grupy z rozpoznaną astmą zawodową oraz 7 i 8 osób odpowiednio z pozostałych dwóch grup objawy nasilały się w pracy. U badanych dominowały dolegliwości w postaci duszności i kaszlu. Zgłaszane objawy są typowe dla alergii układu oddechowego. Dane te są zgodne z obserwacjami innych autorów (20).

Udokumentowanym czynnikiem ryzyka zarówno uczulenia, jak i astmy oskrzelowej jest wysokie stężenie diizocyjanianów w powietrzu środowiska pracy (20). Ponadto zaobserwowano, że polimorfizm swoistych HLA klasy II jest związany z podatnością lub opornością na rozwój astmy diizocjanianowej. Szczególnie znaczenie ma zmienność aminokwasu występującego w pozycji 57. HLA-DQB1 (22,23). Warto tu nadmienić, że istotnym czynnikiem ryzyka tej astmy jest także obecność niektórych polimorfizmów genetycznych związanych z procesami metabolizmu ksenobiotyków, zwłaszcza polimorfizmów genów kodujących glutation-S-transferazę. Tłumaczy to fakt, że mimo obniżania się 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.

Częstość uczulenia na pospolite alergeny stwierdzona na podstawie dodatnich wyników PTS w analizowanym

materiale w grupie pracowników z rozpoznaną zawodową astmą narażonych na diizocyjaniany wynosiła 40,0%. Odsetek ten jest podobny do częstości stwierdzanej w populacji generalnej, która wynosi 37,8% (24). Tym samym rola atopii jako czynnika ryzyka astmy diizocyjanianowej nie została potwierdzona, co pozostaje w zgodzie z wynikami uzyskanymi przez innych autorów (3).

W naszym materiale oznaczenie poziomu swoistych przeciwciał dla diizocyjanianów nie przyniosło pozytywnych wyników. Z danych literaturowych wynika, że swoiste przeciwciała IgE występują u około 5–30% pacjentów, ale także sporadycznie u pracowników bez objawów klinicznych (25,26). Park i wsp. (27) 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 interleukina 8 wydzielana przez aktywowane neutrofile (28). Ponadto poziom specyficznych przeciwciał może być niewykrywalny, jeżeli okres od zakończenia narażenia jest długi (28,29). Wśród analizowanych przez nas pacjentów okres odsunięcia od narażenia wynosił od 1 roku do 12 lat (średnio: 7,5 roku). Upoważnia to do stwierdzenia, że u takich chorych oznaczenie sIgE w stosunku do diizocyjanianów nie ma sensu, tym bardziej że użyliśmy niezależnie dwóch testów serologicznych różnych producentów.

Obecnie jedynym badaniem, które ma rzeczywistą wartość diagnostyczną w przypadku astmy wywołanej przez izocyjaniany, jest standaryzowana próba wziewna z tymi związkami w stężeniach nieprzekraczających przyjętych normatywów higienicznych. Powinna być ona wykonywana w wyspecjalizowanych ośrodkach, kiedy nie można ustalić rozpoznania na podstawie dokładnie zebranego wywiadu, wyłączenia astmy pochodzenia pozazawodowego oraz obserwacji pacjenta w miejscu pracy (30,31).

Z dostępnej literatury wiadomo, że w wyniku ekspozycji wziewnej na diizocyjaniany mogą wystąpić wszystkie trzy typy reakcji astmatycznych: wczesna (do 1 godziny od ekspozycji), późna, która pojawia się między 4. a 12. godziną, oraz reakcja dwufazowa (3).

Analiza przeprowadzonych swoistych testów prowokacyjnych z diizocyjanianami wśród 37 pacjentów Kliniki Chorób Zawodowych IMP w Łodzi wykazała, że dodatni wynik tej prowokacji odnotowano u 10 osób. Odpowiedź w większości (u 8 osób) była typową dwufazową odpowiedzią astmatyczną. Wynik prowokacji swoistej został również potwierdzony istotnym napływem eozynofiliów w badaniu popłuczyn nosowych oraz płwociny indukowanej. Obserwowano również wzrost

nadreaktywności oskrzeli po swoistej prowokacji. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów (32,33).

Jak wynika z analizy naszego materiału, wśród 37 osób narażonych zawodowo na diizocyjaniany astmę pochodzenia zawodowego rozpoznano jedynie w 10 przypadkach.

Wielu autorów podkreśla, że diagnozowanie astmy indukowanej przez diizocyjaniany jest często trudne z powodu różnorodności objawów klinicznych, braku prostych testów przesiewowych oraz mnogości innych astmogenów obecnych w środowisku zawodowym. Często nie znajduje się właściwego czynnika etiologicznego choroby lub diagnoza stawiana jest późno (33).

WNIOSKI

1. Badaniem, które ma rzeczywistą wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu astmy zawodowej wywołanej przez diizocyjaniany w przypadku średniego 7,5-letniego okresu braku ekspozycji na te związki, jest standaryzowana swoista wziewna próba prowokacyjna.
2. Oznaczanie IgE-specyficznych w surowicy krwi wydaje się nie mieć znaczenia diagnostycznego w przypadku astmy indukowanej przez diizocyjaniany w sytuacji braku narażenia zawodowego trwającego średnio 7,5 roku.
3. Atopia nie jest czynnikiem ryzyka astmy alergicznej wywołanej przez diizocyjaniany.

PIŚMIENNICTWO

1. Wisniewski A.V., Redlich C.A., Mapp C.E., Bernstein D.I.: Polyisocyanates and their prepolymers. W: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I. [red.]. Asthma in the workplace. Wyd. 3. Taylor and Francis Group, New York 2006, ss. 481–504
2. Melin J., Spanne M., Johansson R., Bohgard M., Skarping G., Colmsjo A.: Characterization of thermally generated aerosols from polyurethane foam. *J. Environ. Monit.* 2001;3:202–205
3. Wills-Karp M.: Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu. Rev. Immunol.* 1999;17:255–281
4. Wisniewski A.V., Redlich C.A.: Recent developments in diisocyanate asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001;1:169–175
5. Baur X., Wieners D., Marczyński B.: Late asthmatic reaction caused by naphtylene-1,5-diisocyanate. *Scand. J. Work Environ. Health* 2000;26:78–80

6. Tarlo S.M.: Recent advances in occupational asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000;6:145–150
7. Wills-Karp M.: Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu. Rev. Immunol.* 1999;17:255–281
8. Lee M., Park S., Park H.S., Youn J.K.: Cytokine secretion patterns of T cells responding to haptenized-human serum albumin in toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma patients. *J. Korean Med. Sci.* 1998;13:459–465
9. Vandebriel R.J., De Jong W.H., Spiekstra S.W., Van Dijk M., Fluitman A., Garssen J. i wsp.: Assessment of preferential T-helper 1 or T-helper 2 induction by low molecular weight compounds using the local lymph node assay in conjunction with RT-PCR and ELISA for interferon-gamma and interleukin-4. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000;162:77–87
10. Raulf-Heimsoth M., Wirtz C., Papenfuss F., Baur X.: Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin. Exp. Allergy* 2000;30:110–121
11. Lemiere C., Pizzichini M.M., Balkissoon R., Clelland L., Eftimiadis A., O'Shaughnessy D. i wsp.: Diagnosis occupational asthma: use of induced sputum. *Eur. Respir. J.* 1999;13:482–488
12. Moscato G., Dellabianka A., Maestrelli P., Paggiaro P., Romano C., De Zotti R. i wsp.: Features and severity of occupational asthma upon diagnosis: an Italian multicentric case review. *Allergy* 2002;57:236–242
13. Koperschmitt-Kubler M.C., Ameille J., Popin E., Calastreng-Crinquand A., Vervloet D., Bayeux-Dunglas M.C. i wsp.: Occupational asthma in France: a 1-yr report of the observatoire National de Asthmes Professionnels project. *Eur. Respir. J.* 2002;19:84–89
14. Baur X.: Occupational asthma due to isocyanates. *Lung* 1996;174:23–30
15. Bernstein J.A.: Overview of diisocyanate occupational asthma. *Toxicology* 1996;111:181–189
16. Ott M.G., Klees J.E., Poche S.L.: Respiratory health surveillance in a toluene diisocyanate production unit, 1967–97: clinical observations and lung function analyses. *Occup. Environ. Med.* 2000;57:43–52
17. Hendrick D.J.: The world wide problem of occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001;31:1–4
18. Hnizdo E., Esterhuizen T.M., Rees D., Lalloo U.G.: Occupational asthma as identified by the surveillance of work-related and occupational respiratory diseases in South Africa. *Clin. Exp. Allergy* 2001;31:32–39
19. Wittczak T., Pałczyński C.: Interaktywny program kontroli alergii zawodowej. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2006, ss. 89–90

20. Tarlo S.M., Liss G.M., Yeung K.S.: Changes in rates and severity of compensation claims for asthma due to diisocyanates: a possible effect of medical surveillance measures. *Occup. Environ. Med.* 2002;59:58–62
21. Orriols R., Drobic M.E., Munoz X., Rodrigo M.J., Morrell F.: Occupational asthma due to isocyanates: a study of 21 patients. *Med. Clin. (Barc.)* 1999;113:659–662
22. Nel A.E., Slaughter N.: T-cell activation through the antigen receptor. Part 2. Role of signaling cascades in T-cell differentiation, anergy, immune senescence, and development of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002;109(6):901–915
23. Nel A.E.: T-cell activation through the antigen receptor. Part 1. Signaling components, signaling pathways, and signal integration at the T-cell antigen receptor synapse. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002;109(5):758–770
24. Faniran A.O., Peat J.K., Woolcock A.J.: Prevalence of atopy, asthma symptoms and diagnosis, and the management of asthma: comparison of affluent country. *Thorax* 1999;54(7):606–610
25. Pieter S.J.: MHC class II restricted antigen presentation. *Curr. Opin. Immunol.* 1997;9:89–96
26. Kuchroo V.K., Das M.P., Brown J.A., Ranger A.M., Zamvil S.S., Sobel R.A. i wsp.: B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially disease therapy. *Cell* 1995;80:707–718
27. Park H.S., Kim H.Y., Nahm D.H., Son J.W., Kim Y.Y.: Specific IgG but not specific IgE antibodies to toluene diisocyanate-human serum albumin conjugate are associated with toluene diisocyanate bronchoprovocation test results. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;104:847–851
28. Park H., Jung K., Kim H., Nahm D.H., Kang K.: Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1999;29:1395–1401
29. Baur X., Chen Z., Flagge A., Posch A., Raulf-Heimsoth M.: EAST and CAP specificity for the evaluation of IgE and IgG antibodies to diisocyanate-HAS conjugates. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996;110(4):332–338
30. Baur X., Dewair M., Fruhmant G.: Detection of immunologically sensitized isocyanate workers by RAST and intracutaneous skin tests. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984;73:610–618
31. Bernstein D.I., Jolly A.: Current diagnostic methods for diisocyanate induced occupational asthma. *Am. J. Ind. Med.* 1999;36:459–468
32. Dykewicz M.S.: Occupational asthma: a practical approach. *Allergy Asthma Proc.* 2001;22:225–233
33. Banks D.E., Sastre J., Butcher B.T., Ellis E., Rando R.J., Barkman H.W. Jr i wsp.: Role of inhalation challenge testing in the diagnosis of isocyanate-induced asthma. *Chest* 1989;95:414–423