

PRACE POGLĄDOWE

Wojciech Dudek
Jolanta Walusiak
Tomasz Wittczak

BERYL - NIEDOCENIONE ZAGROŻENIE ZDROWIA PRACUJĄCYCH W POLSCE

BERYLIUM – UNDERESTIMATED OCCUPATIONAL HEALTH HAZARD IN POLAND

Z Kliniki Chorób Zawodowych
Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi
Kierownik kliniki: dr C. Patczyński

STRESZCZENIE Beryl jest związkiem wykorzystywanym w takich dziedzinach jak przemysł lotniczy, kosmiczny, zbrojeniowy, energetyka jądrowa, elektronika. Najbardziej istotną drogą narażenia jest ekspozycja inhalacyjna. Beryl wykazuje duże powinowactwo do tkanki płucnej. Wśród działania patologicznego berylu można wymienić jego działanie toksyczne, kancerogenne i immunologiczne. Przewlekła postać choroby berylowej jest jednostką trudną do rozpoznania z uwagi na jej znaczne podobieństwo do sarkoidozy. Badaniem, które w prosty sposób pomaga w prawidłowym rozpoznaniu tej jednostki chorobowej jest test proliferacji limfocytów w obecności związków berylu. Wydaje się konieczne umieszczenie tego badania jako niezbędnego do wykonania u osób pracujących w narażeniu na beryl i jego związki. Pozwoli ono na wykrycie nadwrażliwości na beryl u pracowników, jeszcze przed wystąpieniem pierwszych objawów chorobowych, a przez to pozwoli na wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania mającego na celu zminimalizowanie przyszłych negatywnych skutków zdrowotnych. Med. Pr. 2001; 52; 6; 471–478

SŁOWA KLUCZOWE: beryl, beryloza, przewlekła postać choroby berylowej

ABSTRACT Beryllium is a metal used in different branches of industry. Inhalation is the most common way of exposure. Beryllium shows a high affinity to the lung tissue. It may act as toxic, carcinogenic and immunological agent. Chronic beryllium disease (CDB) is very difficult to diagnose because of its similarity to sarcoidosis. The lymphocyte proliferation assay is a very helpful test in CBD diagnosis. It seems reasonable to include this test into the body of the standard diagnostic procedures in workers exposed to beryllium. Early detection of hypersensitivity to beryllium, before CBD symptoms occur will allow to minimize adverse health effects. Med Pr 2001; 52; 6; 471–478

KEY WORDS: beryllium, berylliosis, chronic beryllium disease.

WSTĘP

W niniejszym pracowniu omówiono znaczenie berylu w klinicznej medycynie pracy ze szczególnym uwzględnieniem patogenezy, obrazu klinicznego, aktualnie przyjętych kryteriów diagnostycznych i zasad terapii przewlekłej berylozy. Przewlekła postać choroby berylowej (CBD – chronic beryllium disease) dotychczas w Polsce praktycznie nie była rozpoznawana. Jej obraz kliniczny i radiologiczny jest niezwykle zbliżony do sarkoidozy, a wieloletni okres latencji nie sprzyja wiązaniu narażenia zawodowego z wystąpieniem schorzenia, co prawdopodobnie sprawia, że większość przypadków przewlekłej berylozy jest błędnie rozpoznawana jako sarkoidoza.

WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE BERYLU

Beryl jest srebrzystobiałym, twardym i kruchym metalem. Został odkryty w przez Louisa Nicolasa Vauquelina w 1798 r. Nazwa tego pierwiastka pochodzi od greckiego słowa *beryllos* – kamień szlachetny. Niektóre odmiany minerału berylu znane są właśnie jako kamienie szlachetne (jasnozielony szmaragd, akwamaryn, żółty heliodor, czy różowy morganit). Metaliczny beryl wykorzystuje się w technice jądrowej do wytwarzania okienek przepuszczających promieniowanie X oraz osłon pochłaniających strumienie neutronów. Beryl

jest również dodawany do stopów innych metali w celu zmiany ich właściwości (zwiększenie twardość, wytrzymałości na zrywanie, odporności na wysokie temperatury, korozję, czy iskrzenie). Z tlenem beryl tworzy tlenek BeO, który krystalizuje w układzie heksagonalnym, jest związkiem bardzo odpornym chemicznie i bardzo dobrze przewodzącym ciepło, dzięki czemu jest stosowany w przemyśle ceramicznym i przy produkcji układów scalonych. Beryl jest także składnikiem stałego paliwa raketowego.

EKSPOZYCJA

Narażenie zawodowe na beryl może występować zarówno przy procesach wydobywania i wzbogacania rud berylowych, jak i podczas pracy w gałęziach przemysłu, w których wykorzystuje się ten pierwiastek. Beryl znalazł zastosowanie w takich dziedzinach, jak przemysł lotniczy, kosmiczny, zbrojeniowy, energetyka jądrowa, elektronika, mechanika, przemysł szklarski i ceramiczny. Do początku lat 50. wysoka ekspozycja na beryl miała miejsce przy produkcji lamp fluorescencyjnych, gdzie używano fluorku berylu do powlekania ich wewnętrznych powierzchni. W USA 800 tys. osób było lub jest narażonych na ten pierwiastek (1). Dane na temat na-

rażenia na związki berylu w krajach Unii Europejskiej mówią o około 67 tys. pracowników zawodowo ekspozowanych (2). Według danych WSSE w 1995 r. w Polsce 89 osób było zawodowo narażonych na beryl powyżej przyjętych normatywnych higienicznych. Dotyczyło to głównie pracowników zatrudnionych na stanowiskach obsługi zgrzewarek z elektrodami, zawierającymi beryl, mechaników pracujących przy obróbce stopów berylowych, pracowników odlewni, spawaczy i szlifiery (3). Nie wiadomo, ile osób w Polsce miało i ma kontakt zawodowy z berylem w stężeniach niższych od NDS.

Beryl występuje w wodach powierzchniowych w dość niskim stężeniu (mikrogramy/kilogram). W glebach zawartość tego metalu jest zdecydowanie wyższa (od 1 do 7 mg/kg). Stężenie berylu w powietrzu atmosferycznym niektórych miejskich rejonów w Stanach Zjednoczonych określono na 0,03 do 0,06 ng/m³ (4). Dla populacji generalnej źródłami narażenia są żywność, woda pitna i dym tytoniowy. Według badań przeprowadzonych przez badaczy niemieckich, w jednym papierosie znajduje się od 0,47 do 0,75 µg Be. Stężenie berylu w głównym strumieniu dymu papierosowego zawiera od 0,011 do 0,074 µg Be/papieros. Oznacza to, że palacz wypalający około 1 paczkę papierosów dziennie pobiera do 1,5 µg Be/dzień (4).

DROGI WCHŁANIANIA

Beryl wykazuje duże powinowactwo do tkanki płucnej. Stwierdzono, że u osób z przewlekłą berylozą pierwiastek ten w większym stopniu gromadzi się w węzłach chłonnych śródpiersiowych niż obwodowych (5). Szczególnie wysoka emisja berylu ma miejsce przy spawaniu stopów berylowych. Podczas spawania elektrodą rdzeniową powstają rozpuszczalne sole berylu, co może być przyczyną kontaktu berylu ze skórą, bądź błonami śluzowymi, zwłaszcza w układzie oddechowym. W badaniach aerozoli generowanych przy obrabianiu berylu przeprowadzonych przez Marytyn i wsp. wykazano, że ponad 50% cząstek wytwarzanych przy tym procesie ma rozmiary poniżej 10 µm, a więc należących do frakcji respirabilnej, czyli przenikającej do najgłębszych części układu oddechowego (6).

Narażenie wziewne na beryl i jego związki prowadzi do odkładania się berylu w płucach (w szczególności w węzłach chłonnych), następnie pierwiastek ten jest transportowany do układu kostnego, będącego głównym miejscem magazynowania berylu w organizmie człowieka. W badaniach laboratoryjnych na modelach zwierzęcych po dożylnym podaniu związków berylu obserwowano gromadzenie się tego pierwiastka w wątrobie, nerkach i płucach (7,8).

Badania toksykokinetyki berylu wykazały niewielkie (w ilościach śladowych) wchłanianie podanej przez skórę dawki BeCl₂ u zwierząt doświadczalnych. Badanie pokarmowej drogi narażenia na beryl u zwierząt wykazały niewielkie, poniżej 1%, wchłanianie podanej dawki. W przewodzie pokarmowym beryl tworzy nierozpuszczalne fosforany, które nie podlegają wchłanianiu (9,10).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE

Działanie toksyczne berylu występuje w wyniku narażenia na jego związki w dawkach przekraczających dopuszczalne normy. W Polsce NDS dla berylu ustalono na 1 µg/m³ a NDSch na 3 µg/m³ (11). Urząd Bezpieczeństwa i Zdrowia Zawodowego USA (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) określił najwyższe dopuszczalne stężenie berylu na 2 µg/m³. Zostało ono ustalone przez analogię do ołowiu (porównanie mas cząsteczkowych obydwu pierwiastków). Najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe określono na 25 µg/m³. Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Zdrowia Zawodowego USA (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) rekomenduje jednak stężenie 0,5 µg/m³, ze względu na kancerogenne właściwości berylu. Jak dotąd mechanizm toksycznego działania berylu i jego związków nie został w pełni wyjaśniony. Beryl jest prawdopodobnie potencjalnym inhibitorem różnych enzymów, głównie fosfatazy zasadowej, co może powodować zaburzenia fosforylacji niektórych białek o kluczowym znaczeniu dla istotnych procesów metabolicznych (12). U zwierząt laboratoryjnych po jednorazowym domięśniowym podaniu azotanu berylu w dawce 50 mg/kg m.c. stwierdzono blokowanie właśnie takich enzymów, jak zasadowa i kwaśna fosfataza oraz glukozy-6-fosfataza (7).

Obecnie odnotowuje się znaczny spadek ilości przypadków ostrego zatrucia związkami berylu. Stosowane obecnie procesy technologiczne oraz wprowadzone normy higieniczne w zadowalający sposób zabezpieczają pracowników przed tego typu zagrożeniem, czego niestety nie można powiedzieć o przewlekłej chorobie berylowej. W obrazie klinicznym ostrego zatrucia berylem drogą inhalacyjną można wyróżnić dwie jego postaci (3):

- Ostre toksyczne zapalenie górnych dróg oddechowych, oskrzeli i niekiedy spojówek. Ta postać choroby występuje głównie u zatrudnionych przy odzyskiwaniu berylu z rudy i pojawia się nagle, trwa krótko (2–3 doby), często towarzyszy jej rumień twarzy. Przy ostrym zapaleniu jamy nosowo-gardłowej typowymi objawami są ból, obrzęk błony śluzowej, krwawienia z nosa, mogą pojawić się także owrzodzenia błony śluzowej. Powrót do zdrowia trwa od 3 do 6 tygodni.

- Ostre toksyczne odoskrzelowe zapalenie płuc występujące od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin po kontakcie z berylem. Objawia się ono kaszlem, dusznością, sinicą, bólami w klatce piersiowej i ogólnym złym samopoczuciem. Zmiany chorobowe utrzymywać się mogą od kilku tygodni do kilku miesięcy.

DZIAŁANIE KANCEROGENNE

Beryl jest czynnikiem przejawiającym działanie rakotwórcze. Głównymi typami nowotworów, których zwiększona częstość występowania wiązana jest z narażeniem na związki berylu są złośliwe nowotwory płuc i mięsaki kości (13). W postaci dobrze i słabo rozpuszczalnych związków beryl wchodzi w interakcje z DNA, przyczyniając się do pow-

stawania mutacji genowych i aberracji chromosomowych; powoduje on także zwiększenie częstości wymiany chromatyd siostrzanych (14,15). W formie jonów wykazuje ponadto zdolność do wiązania się z polimerazą DNA, co zwiększa ilość błędów podczas syntezy DNA (16).

W Polsce zgodnie z Rozporządzeniem MZiOS z dn. 11 września 1996 r. beryl uznany jest za czynnik rakotwórczy dla ludzi (17). Według danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer, IARC) istnieją dostateczne dowody rakotwórczego działania berylu i jego związków w stosunku do ludzi (grupa 1) (18). W Niemczech uznano beryl za związek o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla zwierząt (grupa A2). Amerykańska Konferencja Rządowych Higienistów Przemysłowych (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) zakwalifikowała beryl i jego związki do grupy substancji podejrzanych o działanie rakotwórcze u ludzi. NIOSH uznał beryl za potencjalny kancerogen zawodowy.

DZIAŁANIE IMMUNOLOGICZNE BERYLU

Działanie na skórę

Skutki kontaktu berylu ze skórą pojawiają się w około dwa tygodnie po zadziałaniu czynnika wywołującego. Jest to zapalenie skóry, prawdopodobnie o podłożu immunologicznym. Świadczą o tym dodatnie wyniki płatkowych testów skórnych z berylem. Obecnie jednak odstępuje się od wykonywania testów skórnych do potwierdzenia nadwrażliwości. Jest to dodatkowa droga narażenia, co potwierdzają wyniki badań Twinkle i wsp. wskazujące, że narażenie skóry na beryl i jego związki może prowadzić do rozwoju uogólnionej nadwrażliwości na ten pierwiastek (19). Zmianom skórny często towarzyszą zapalenie spojówek i obrzęk powiek. Po zaprzestaniu ekspozycji zmiany samoistnie ustępują w przeciągu kilku tygodni. Często za przyczynę przewlekłych wrzodziejących zmian skórnych, spowodowanych przez beryl, uważa się zanieczyszczenie ran skórnych związkami tego pierwiastka w formie krystalicznej. W tym przypadku beryl wywołuje reakcje nadwrażliwości z tworzeniem ziarniniaków podobnych do tych, które są obserwowane w płucach chorych z przewlekłą postacią berylozy. Zmiany skórne o takim charakterze utrzymywać się mogą nawet kilka lat. Konieczne jest wówczas chirurgiczne usunięcie tkanek zanieczyszczonych związkami berylu. Po takim zabiegu powrót do zdrowia trwa około kilka tygodni.

PRZEWLEKŁA CHOROBA BERYLOWA (CBD – CHRONIC BERYLLIUM DISEASE)

Przewlekła choroba berylowa jest schorzeniem powstałym w wyniku wdychania związków berylu, trwającym dłużej niż rok, w przebiegu którego występują objawy płucne i ogólnoustrojowe (20).

Ocenia się, że przewlekła beryloza dotyczy 0,4–5% pracujących w kontakcie z berylem (1,21) choć niektóre źródła podają wyższe wartości, sięgające nawet 17% narażonych

(22). Według danych Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych w okresie od 1990 r. do 2000 r. w Polsce nie zanotowano żadnego przypadku choroby berylowej. Mało prawdopodobne wydaje się, że choroba ta w Polsce nie występuje. Brak rozpoznań może wynikać z niedostatecznej diagnostyki i mylenia tej jednostki chorobowej z sarkoidozą. Od początku okresu narażenia do wystąpienia pierwszych objawów mija średnio 10–15 lat ale okres ten może przedłużyć się nawet do kilkudziesięciu lat po zaprzestaniu narażenia (20). Co ciekawe, przewlekła choroba berylowa może występować także u ludzi, których praca nie jest związana z bezpośrednim narażeniem na beryl. Obserwowano przypadki CBD u sekretarek i pracowników ochrony z zagrożonych zakładów, pracowników pralni czyszczących ubrania zabrudzone związkami berylu, czy nawet u osób z rodziny pracowników, które miały kontakt z odzieżą roboczą.

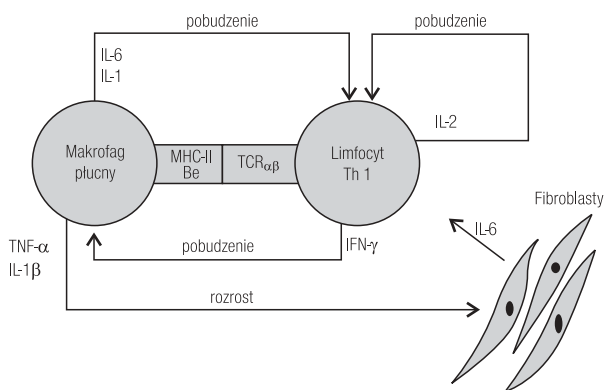
Należy podkreślić, iż rozwój przewlekłej postaci choroby berylowej nie wymaga ekspozycji na beryl w wartościach przekraczających NDS (23). Należy również zaznaczyć, że czas ekspozycji wydaje się także czynnikiem ryzyka rozwoju CBD. Potwierdzają to obserwacje Hennebergera i wsp., którzy badali częstość występowania nadwrażliwości na beryl i obecności CBD u pracowników pracujących w narażeniu krótko i przez dłuższy okres czasu. Wyniki tych badań wskazują, że do powstania nadwrażliwości wystarcza krótki okres narażenia, ale do rozwinięcia się przewlekłej choroby potrzebny jest dłuższy staż pracy w zagrożonym środowisku (24).

Patogeneza

Odpowiedź immunologiczna w berylozie jest odpowiedzią o charakterze nadwrażliwości typu późnego (IV typ wg Coombsa). Po narażeniu drogą inhalacyjną, beryl jest fagocytowany przez makrofagi płucne. Beryl jest haptenem i po połączeniu się z bliżej niezidentyfikowanymi białkami nośnikowymi staje się pełnowartościowym antygenem, prezentowanym na powierzchni tych komórek limfocytom. Beryl po połączeniu z białkiem nośnikowym jest prezentowany na jednostce HLA-DP, będącej częścią MHC klasy II (major histocompatibility complex – główny układ zgodności tkankowej). Potwierdzają to badania Fontenota i wsp., w których obserwowano zahamowanie aktywacji limfocytów T, stymulowanych związkami berylu, po uprzednim selektywnym zablokowaniu HLA-DP przez specyficzne przeciwciała monoklonalne (25). W badaniach określających występowanie poszczególnych wariantów genów kodujących część zmienną łańcucha DPβ1 stwierdzono znamienne różnice w częstości występowania poszczególnych alleli, a występowaniem CBD. W grupie 33 pacjentów z rozpoznaną przewlekłą berylozą stwierdzono zmniejszoną częstość występowania allelu DPB1*0401, natomiast zwiększoną allelu DPB1*0201. Gen HLA-DPβ1 zawiera 6 regionów zmiennych, oznaczonych kolejno A,B,C,D,E i F. Allele DPB1*0201 oraz DPB1*0401 różnią się trzema spośród tych regionów: występowanie Val zamiast Ala w pozycji 36 (B), Asp-Glu zamiast Ala-Ala w pozycji 55 i 56 (C) oraz Glu zamiast Lys w pozycji 69 (D).

W badaniach nad polimorfizmem regionu D wśród pacjentów z CBD stwierdzono, że w pozycji 69 obecność Glu zamiast Lys potwierdzana jest u 96% pacjentów z CBD, a u eksponowanej na beryl grupy kontrolnej tylko w 30% (26). Tak więc DPB1 Glu69 jest pierwszym genem, podejrzewającym o predysponowanie do wystąpienia przewlekłej choroby berylowej. Prezentacja berylu związanego z białkiem nośnikowym na cząsteczce MHC klasy II powoduje lokalną proliferację uczulonych limfocytów Th1, w wyniku której, na powierzchni tych komórek zwiększa się ekspresja receptora dla IL-2 (interleukina-2). Wydzielane przez te limfocyty cytokiny powodują aktywację limfocytów (IL-2) oraz mobilizację i aktywację makrofagów (interferon- γ , IL-2). Z kolei aktywowane makrofagi produkują inne cytokiny, przede wszystkim TNF- α (czynnik martwicy nowotworów alfa), IL-1 β , IL-6 (27,28). TNF- α i IL-1 β odpowiedzialne są za pobudzanie do rozrostu fibroblastów i grają główną rolę w rozwoju zwłóknienia płuc (27). Il-6 jest związana z wczesną fazą aktywacji limfocytów T i współdziałając z IL-1 pobudza uczulone limfocyty T do produkcji swoich cytokin. TNF- α , współdziałając z interferonem- γ , indukuje także ekspresję MHC klasy II na komórkach immunologicznie kompetentnych. W popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych obserwuje się zmniejszone stężenia IL-4 i IL-10, odpowiedzialnych głównie za reakcje humoralne, ale także za hamowanie produkcji IL-2 i INF- γ przez limfocyty Th1. Twinkle i wsp. prowadzili badania nad cytokinami wytwarzanymi przez komórki izolowane od pacjentów z przewlekłą chorobą berylową. Stwierdzili oni podwyższony poziom rozpuszczalnej podjednostki α receptora dla IL-2 w surowicy chorych, dodatnio korelujący z poziomem limfocytozy w płynie z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych i natężeniem procesu chorobowego. Badacze ci sugerują, że może być to użyteczny biomarker progresji choroby (29). Zauważyli oni także zwiększoną produkcję TNF- α , IL-6 oraz rozpuszczalnych jednostek receptora dla TNF- α typu I i II oraz receptora dla IL-6, po stymulacji solami berylu leukocytów z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, uzyskanych od pacjentów z CBD. Stężenia tych cytokin także dodatnio korelowały z natężeniem zmian chorobowych (30). Na rycinie 1 zaprezentowano ważniejsze interakcje między komórkami w odpowiedzi typu późnego na związki berylu.

W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, uzyskanych od osób z przewlekłą berylozą, stwierdza się limfocytozę, a stosunek limfocytów CD4/CD8 jest wyraźnie zwiększony. W obrazie dominują komórki pamięci CD45R0+ posiadające receptor TCR $_{\alpha/\beta}$, a więc uczulone już wcześniej przez kontakt z antygenem. Rozrosty limfocytarne w przewlekłej berylozie mają raczej charakter klonalny niż przypadkowy (31). Obecność tych swoistych grup komórek potwierdza tezę o podłożu immunologicznym odpowiedzi organizmu na związki berylu. W przewlekłej berylozie obserwuje się także hipergammaglobulinemię, która jest wynikiem niespecyficznego pobudzenia poprzez IL-2 limfocytów B, lecz raczej nie ma istotnego znaczenia w patogenezie CBD.



Ryc. 1. Ważniejsze interakcje między komórkami w odpowiedzi typu późnego na związki berylu (IL-1 β - interleukina 1 beta, IL-2 - interleukina 2, IL-6 - interleukina 6, TNF- α - czynnik martwicy nowotworów alfa, IFN- γ - interferon gamma, MHC II/Be - antygen Beryl-białko nośnikowe prezentowany na cząsteczce głównego układu zgodności tkankowej klasy II, TCR $_{\alpha\beta}$ - receptor limfocytny rozpoznający antygen).

Pod względem histopatologicznym przewlekłą postacią choroby berylowej dzieli się na 3 grupy (20):

- Grupa 1A - komórkowe nacieki śródmiąższowe złożone głównie z histocytów, limfocytów, plazmacytów oraz nieliczne lub nieobecne ziarniniaki w płucach, niekiedy drobne zwapnienia w ziarniniakach.
- Grupa 1B - komórkowe nacieki śródmiąższowe w płucach, z dobrze rozwiniętymi ziarniniakami i obecnymi zwapnieniami w ziarniniakach.
- Grupa 2 - brak widocznych nacieków śródmiąższowych z dużą liczbą dobrze rozwiniętych ziarniniaków oraz z nielicznymi bądź nieobecnymi ogniskami zwapnień w ziarniniakach.

Ocenia się, że przewlekła postać berylozy grupy 1A i 1B rozpoznawana jest w 80% przypadków, a grupa 2 u zaledwie 20% chorych. Badanie histopatologiczne w grupie 2 nie różni się od stwierdzanego w sarkoidozie, a rokowanie u pacjentów z tej grupy jest lepsze. Wykazują oni również lepszą odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami niż chorzy z grup 1A i 1B.

OBRAZ KLINICZNY

W obrazie klinicznym przewlekłej postaci berylozy szczególną uwagę zwraca jej ludzące podobieństwo do sarkoidozy. Początek choroby jest zazwyczaj skryty. W początkowej fazie występuje narastające, ogólne osłabienie i złe samopoczucie. Towarzyszyć mu może brak apetytu i utrata masy ciała. Po pewnym czasie pojawia się suchy kaszel i duszność występująca po większych wysiłkach fizycznych. W miarę postępu choroby duszność nasila się i występuje również w spoczynku. Pojawia się sinica i pałczkowate zgrubienie palców. Z rzadszych objawów wymienić należy ortopnoę, tachypnoę, chrypkę, świsty przy oddychaniu, gorączkę, nudności, wymioty oraz jądłowstręt. Mogą także wystąpić zaburzenia ze strony innych narządów, m.in.

wątroby, ślinianek, serca, obserwowano również kamicę nerkową (w 10–30% przypadków CBD), zwiększone wydalanie wapnia z moczem oraz bóle stawowe (32). W berylozie i sarkoidozie zaobserwować można także zwiększenie poziomu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i stężenia wapnia w surowicy. Za zjawiska te odpowiedzialne są komórki nabłonkowe, które uzyskują zdolność produkcji enzymu konwertującego angiotensynę i konwersji witaminy D₃ do kalcytriolu. Zarówno dla sarkoidozy, jak i berylozy charakterystyczna jest kompartmentalizacja odpowiedzi immunologicznej, to znaczy zwiększenie liczby komórek immunologicznie kompetentnych, szczególnie limfocytów CD4⁺ i makrofagów oraz ich aktywacja w narządach objętych procesem chorobowym, czyli w tym wypadku w układzie oddechowym (33). W badaniu płuc o skrzelowo-pęcherzykowych (BALF) u chorych na berylozę i sarkoidozę obraz uzyskanych komórek jest praktycznie identyczny. Widoczna jest znaczna limfocytoza, stosunek CD4/CD8 jest zwiększony i nierzadko sięga 5 do 15 (norma około 2) (31,34,35). W obrazie radiologicznym płuc obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia (obecne w 50% przypadków) oraz rozlane zmiany śródmiąższowe o charakterze włóknisto-guzkowym, najczęściej umiejscowione w płatach górnych. Węzły chłonne w obrazie przewlekłej berylozy są z reguły małe, w odróżnieniu od sarkoidozy, gdzie mogą być nawet znacznej wielkości (36). W końcowej fazie choroby widoczne jest nasilone włóknienie tkanki płucnej. W badaniach spirometrycznych początkowo obserwuje się zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem całkowitej pojemności życiowej i zmniejszoną pojemnością dyfuzyjną dla tlenu węgla. Zaburzenia wentylacyjne typu obturacyjnego widywane są raczej w późnej fazie choroby (37). Jedyną zasadniczą różnicą w badaniach laboratoryjnych pomiędzy sarkoidozą i berylozą, która pozwala na odróżnienie tych dwóch jednostek chorobowych jest test proliferacji limfocytów po stymulacji solami berylu (38,39). Pozwala ona na stwierdzenie obecności nadwrażliwości komórkowej na związek berylu. W przewlekłej berylozie test ten wypada wybitnie dodatnio zarówno w przypadku limfocytów pochodzących z krwi obwodowej, jak i popłuczyn oskrzelowo-

pęcherzykowych. Ważniejsze różnice w obrazie berylozy i sarkoidozy zawarto w tabeli I.

Test proliferacji limfocytów

Test proliferacji limfocytów po stymulacji solami berylu (BLPT) w diagnostyce CBD stosuje się w Stanach Zjednoczonych od 1970 r. Z początku przeprowadzano to badanie używając wyłącznie komórek z krwi obwodowej pacjentów. Test ten wykazywał się dużą specyficznością, lecz mniejszą czułością. Na początku lat osiemdziesiątych do badań wprowadzono test z użyciem komórek z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL BLPT). Okazało się, że test ten jest bardziej czuły, niż przeprowadzany z użyciem limfocytów krwi obwodowej. Niestety nie nadawał się on do badań przesiewowych z uwagi na skomplikowaną procedurę z włączeniem badania bronchoskopowego. Zaproponowano więc, żeby jako badanie przesiewowe przeprowadzać BLPT z krwi obwodowej, które identyfikuje do 94% pacjentów z pozytywnym BLPT z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) i obecnymi zmianami ziarniniakowymi w płucach, a jest dużo tańszy i łatwiejszy do przeprowadzenia. Dopiero jeśli BLPT z krwi wypadnie negatywnie, a istnieją dalsze podejrzenia co do istnienia CBD, przeprowadzić należy badanie bronchoskopowe z pobraniem materiału do badania histopatologicznego oraz wykonać test BELPT z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych.

Leczenie

Po rozpoznaniu przewlekłej berylozy należy chorego natychmiast odsunąć od pracy w narażeniu na związki berylu. W przypadku pozytywnego wyniku testu proliferacji limfocytów oraz współistniejących zmianach radiologicznych w płucach przy braku objawów klinicznych należy rozważyć włączenie leczenia glikokortykosteroidami układowymi. Nieleczona przewlekła beryloza wykazuje w większości przypadków tendencję do progresji. Opisano także przypadki samoistnej remisji tej choroby bez stosowania jakiegokolwiek leczenia (41). W przypadku współistnienia dodatnich wyników badań dodatkowych z jawnymi objawami klinicznymi wdrożenie terapii glikokortykosteroidami jest konieczne. Ana-

Tabela I. Różnice w obrazie przewlekłej berylozy i sarkoidozy (20,31,35,40)

Cecha	Sarkoidoza	Przewlekła beryloza
Zwiększony poziom ACE w surowicy	u większości chorych	22% przypadków
Zwiększony poziom wapnia w surowicy	11–20% przypadków	1–4% przypadków
Zwiększony poziom wapnia w moczu	15–62% przypadków	1–20% przypadków
Kamica nerkowa	10–15% przypadków	10–30% przypadków
Początek choroby	najczęściej w młodym wieku	po wieloletnim okresie narażenia (śr. 10-15 lat)
Postać ostra	6,5–33% przypadków	brak
Bóle stawowe	do 90% przypadków	rzadko
Stosunek limf. CD4/CD8 w BALF	>2	>2 (zwykle 5–15)
Test proliferacji limfocytów	negatywny lub słabo dodatni	wybitnie dodatni

logicznie jak w przypadku sarkoidozy, stosuje się prednizon w początkowej dawce 60 mg/dobę p.o. lub metyloprednizon w dawce początkowej 48 mg/dobę. Dawki należy stopniowo redukować do dawki podtrzymującej 5 mg/dobę. Pacjenci często wymagają długiego okresu leczenia nierzadko trwającego rok lub dłużej. Notowano także przypadki konieczności stałego podawania kortykosteroidów u chorych, u których każda próba odstawienia tych leków kończyła się zaostreniem objawów chorobowych i pogorszeniem obrazu radiologicznego płuc. W przypadku przewlekłej berylozy odsetek pacjentów opornych na leczenie kortykosteroidami przewyższa 10%. Przy sterydooporności należy zastosować leczenie cytostatykami (chlorambucyl, metotreksat). Metotreksat podawany w dawce 10 mg/tydzień jest zwykle skuteczniejszy od chlorambucylu. Po takim leczeniu czasami obserwowano radykalną poprawę.

W przypadku zaawansowanego stadium choroby przy dołączeniu się objawów nadciśnienia płucnego i niewydolności prawokomorowej serca pacjenci wymagają odpowiedniej terapii objawowej. U takich pacjentów szczególną wagę przywiązuje się do prewencji zakażeń bakteryjnych płuc na które chorzy ci są szczególnie podatni przez stosowanie szczepień przeciwko grypie i innym chorobom infekcyjnym dróg oddechowych.

Kryteria diagnostyczno-orzecznicze

W Polsce do chwili obecnej brak jest ustalonych standardów postępowania diagnostyczno-orzeczniczego w przypadku podejrzenia przewlekłej berylozy.

W Stanach Zjednoczonych do 1990 r. obowiązywały kryteria rozpoznania przewlekłej postaci berylozy zaproponowane przez American Thoracic Society (20). Były to:

1. Udowodniony kontakt z berylem.
2. Objawy kliniczne przewlekłej choroby berylowej (duszność wysiłkowa, kaszel, bóle w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie, utrata masy ciała).
3. Nacieki śródmiąższowe, włóknienie płuc z odczynem węzłowym stwierdzone w badaniu radiologicznym klatki piersiowej
4. Zaburzenia spirometryczne o charakterze restrykcyjnym bądź obturacyjnym lub/i zmniejszona pojemność dyfuzyjna płuc.
5. Obecność charakterystycznych dla choroby berylowej zmian histopatologicznych w badaniach tkanek płuc i/lub węzłów chłonnych pobranych z klatki piersiowej.
6. Obecność berylu w tkankach płuc lub węzłach chłonnych pobranych z klatki piersiowej albo obecność berylu w próbkach moczu chorych.

Do rozpoznania przewlekłej berylozy musiały być spełnione co najmniej 4 z powyższych kryteriów.

Obecnie jednak do rozpoznania przewlekłej choroby berylowej stosuje się nowe standardy diagnostyczne przewlekłej postaci choroby berylowej, kładące nacisk na badania immunologiczne. Kryteria te obejmują dwie zasadnicze cechy: histologicznie potwierdzone zmiany ziarniniakowe oraz

obecność nadwrażliwości na związki berylu potwierdzone dodatnim testem proliferacji limfocytów z siarczanem berylu. Kryteriami pomocniczymi, lecz nieobowiązkowymi przy rozpoznaniu, są zmiany radiologiczne płuc pod postacią drobnoguzkowych zagęszczeń w okolicach płatów górnych i/lub obecność adenopatii, zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego oraz zmniejszona pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla. Nowe standardy wnoszą dwie bardzo istotne zmiany w rozpoznawaniu przewlekłej berylozy. Po pierwsze kontakt zawodowy z berylem nie musi być już udowodniony – o takim kontakcie świadczy bowiem dodatni wynik testu proliferacji limfocytów. Po drugie pacjent nie musi wykazywać jawnych objawów chorobowych przez co diagnoza przewlekłej choroby berylowej może być postawiona dużo wcześniej niż to było możliwe przy zastosowaniu dotychczasowych kryteriów, a przez to leczenie mające na celu zminimalizowanie późnych, negatywnych skutków zdrowotnych może być wdrożone dużo wcześniej (37,42). Należy podkreślić, że te, przyjęte przez autorów amerykańskich kliniczne kryteria rozpoznania CBD zgodnie z polskim ustawodawstwem nie są wystarczające z punktu widzenia orzeczniczego. W celu uznania zawodowej etiologii tej choroby konieczne jest potwierdzenie ekspozycji na beryl w miejscu pracy, jak również wykazanie obecności ewidentnych objawów klinicznych CBD.

Profilaktyka

Zgodnie z rozporządzeniem Rady Ministrów (DzU RP z dn. 30 maja 1996 r. załącznik 1) u pracowników narażonych na beryl i jego związki obowiązuje następujący zakres badań profilaktycznych (43):

■ Wstępne badanie lekarskie obejmuje badanie ogólne ze szczególnym zwróceniem uwagi na układ oddechowy, skórę i spojówki. Z badań pomocniczych należy wykonać spirometrię, badanie radiologiczne klatki piersiowej i badanie czynności wątroby.

■ Badania okresowe przeprowadzane są co 3–4 lata i są analogiczne do badania wstępnego, z dołączeniem w zależności od wskazań badania gazometrycznego krwi.

■ Ostatnie badanie okresowe obejmuje badanie ogólne ze zwróceniem szczególnej uwagi na układ oddechowy, skórę, powieki i spojówki oraz takie badania dodatkowe jak: radiogram klatki piersiowej, spirometria, badanie czynności wątroby i w zależności od wskazań badanie gazometryczne krwi.

Taki zakres badań profilaktycznych jest zdecydowanie niewystarczający. U wszystkich pracowników mających zawodowy kontakt z berylem i jego związkami należy wykonywać test proliferacji limfocytów krwi obwodowej z siarczanem berylu – tylko to badanie pozwala na wykrycie nadwrażliwości na beryl. Z uwagi na fakt, że przewlekła beryloza może ujawnić się po kilku, a nawet kilkudziesięciu latach od przerwania ekspozycji zawodowej konieczna jest długoterminowa obserwacja pracowników, również po zaprzestaniu pracy w narażeniu (44).

UWAGI KOŃCOWE

W Polsce do tej pory rozpoznawano pojedyncze przypadki przewlekłej berylozy. Znaczna ich liczba prawdopodobnie pozostaje nierozpoznana z powodu ogromnego podobieństwa tej jednostki chorobowej do sarkoidozy. Dzieje się tak między innymi dlatego, że choroba ta może wystąpić po wielu latach od zakończenia narażenia zawodowego, wtedy nie jest kojarzona z przebytą ekspozycją na beryl. Postępowanie terapeutyczne w przypadku sarkoidozy i berylozy jest identyczne, a więc nawet przy tego typu błędnym rozpoznaniu pacjent leczony będzie prawidłowo. Jednakże rozpoznanie sarkoidozy zamyka pacjentowi drogę do ewentualnych świadczeń z tytułu choroby zawodowej. Szczególnie istotną rzeczą jest także wczesne rozpoznanie przypadków bezobjawowych, które pozwoli na szybkie przerwanie narażenia, a przez to zminimalizowanie późniejszych negatywnych skutków zdrowotnych. W tym przypadku użytecznym jest test proliferacji limfocytów. Konieczna wydaje się nowelizacja przepisów dotyczących badań profilaktycznych i uwzględnienia tego testu jako badania obowiązkowego przy istnieniu narażenia zawodowego na beryl i jego związki.

PIŚMIENNICTWO

- Balmes J.: Beryllium and hard metal-related disease. W: Rosenstock L., Cullen M. [red.]. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994, ss. 248–251.
- Kauppinen T., Toikkanen J., Pedersen D., Young R., Ahrens W., Boffetta P. i wsp. Occupational exposure to carcinogenes in the European Union. *Occup. Environ. Med.* 2000, 57, 10–18.
- Wnuk M., Szymczyk I., Szadkowska-Stańczyk I., Sapota A., Piekarska A.: Substancje rakotwórcze w środowisku pracy – beryl i jego związki. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1996.
- Environmental Health Criteria: Beryllium. Tom 106. WHO, Genewa 1990, ss. 11–22.
- Sprince N., Kanarek D., Weber A., Chamberlin R., Kazemi H.: Reversible respiratory disease in beryllium workers. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1978, 117, 1011–1017.
- Martyny J., Hoover M., Mroz M.: Aerosols generated during beryllium machining. *J. Occup. Environ. Med.* 2000, 42, 8–18.
- Sharma P., Johri S., Shukla S.: Beryllium-induced toxicity and its prevention by treatment with chelating agents. *J. Appl. Toxicol.* 2000, 20, 313–318.
- Lindenschmidt R., Sendelbach L., Witschi H., Price D., Fleming J., Joshim J.: Ferritin and in vivo beryllium toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986, 82, 344–350.
- Petzow G., Zorn H.: Toxicology of beryllium containing materials. *Chem. Ztg.* 1974, 98, 236–241.
- Hyslop F.: The toxicology of beryllium. *Natl. Inst. Health Bull.* 1943, 181, 1–56.
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. *DzU RP* 1998, nr 79, poz. 513, załącznik 1.
- Skilleter D.: Selective cellular and mollecular effects of beryllium on lymphocytes. *Toxicol. Environ. Chem.* 1984, 7, 213–228.
- Groth D.: Carcinogenity of Beryllium: Review of the Literature. *Environ. Res.* 1980, 21, 56–61.
- Kuroda K., Eudo G., Okamoto A., Yoo S., Horiguchi S.: Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat. Res.* 1991, 264, 163–170.
- Tso W., Fung W.: Mutagenicity of metallic cations. *Toxicol. Lett.* 1981, 8, 195–200.
- Sirover M., Loeb L.: Metal-induced identifidelity during DNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1976, 73, 2331–2335.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki. *DzU* 1996, nr 121, poz. 571.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenesis Risk in Humans: Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in glass manufacturing industry. Tom 58. IARC, Lyon 1993.
- Taylor J., Berlin J.: Chronic beryllium disease of skin and lungs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 107, 2, 126.
- Sprince N.: Beryllium disease. W: Merchant J.A. [red.]. *Occupational Respiratory Diseases*. U.S. Dept. of Health and Human Services, Washington, D.C. 1986, ss. 358–400.
- Kreiss K., Miller F., Newman L.: Chronic beryllium disease – from the workplace to cellular immunology, molecular immunogenetics, and back. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994, 71, 123–129.
- Field S.: Toxic beryllium: new solution for a chronic problem. *Environ. Health Perspect.* 2001, 109, 74–79.
- Kolanz M.: Introduction to beryllium: uses, regulatory history, and disease. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 559–567.
- Heneberger P., Cumro D., Deubner D., Kent M., McCawley M., Kreiss K.: Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2001, 74, 167–176.
- Fontenot A., Torres M., Marshall W., Newman L., Kotzin B.: Bryllium presentation to DC-4+ T cells underlines disease-susceptibility HLA-DP alleles in chronic beryllium disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 12717–12722.
- Richeldi L., Sorrentino R., Saltini C.: HLA-BPB1 Glutamic 69: A genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993, 262, 5131, 242–244.
- Galbraith G., Pandey J., Shmidt M., Arnaud P., Goust J.: Tumor necrosis factor alpha gene expression in human monocytic THP-1 cells exposed to beryllium. *Arch. Environ. Health* 1996, 51, 29–33.
- Maier L., Sawyer R., Tinkle S., Kittle L., Barker E., Balkissoon R.: Il-4 fails to regulate in vitro beryllium-induced cytokines in berylosis. *Eur. Respir. J.* 2001, 17, 403–415.
- Tinkle S.: Beryllium induces IL-2 and IFN-gamma in berylliosis. *J. Immunol.* 1997, 158, 518–526.
- Sally S., Tinkle S.: Beryllium-stimulated release of tumor necrosis factor, interleukin-6, and their soluble receptors in chronic beryllium Disease. *Am. J. Respir.* 1997, 156, 1884–1891.
- Semenzato G., Adami F., Maschio N.: Immune mechanism in intestinal lung diseases. *Allergy* 2000, 55, 1103–1120.
- Sprince N., Kazemi H., Hardy H.: Current problem of differentating between beryllium disease and sarcoidosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1976, 278, 654–664.

33. Huningtake G., Costabel U., Ando M.: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/Europena Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999, 16, 149-173.
34. Agostini C., Trentin L., Zambello R.: CD8 alveolitis in sarcoidosis: incidence, phenotypic characteristics, and clinical features. *Am. J. Med.* 1993, 95, 466-472.
35. Costabel U.: CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *Eur. Respir. J.* 1997, 10, 2699-2700.
36. Newman L., Buschman D., Newell J., Lynch D.: Beryllium disease: assessment with CT. *Radiology* 1994, 190, 835-840.
37. Rossman M.: Chronic beryllium disease: diagnosis and management. *Environ. Health Perspect.* 1996, 104, 945-947.
38. Farris G., Newman L., Frome E., Shou Y., Baker E., Habberst R. i wsp.: Detection of beryllium sensitivity using a flow cytometric lymphocyte proliferation test: the Immuno-Be-LPT. *Toxicology* 2000, 143, 125-140.
39. Kreiss K., Wasserman S., Mroz M., Newman L.: Beryllium disease screening in the ceramic industry. Blood lymphocyte test performance and exposure-disease relations. *J. Occup. Med.* 1993, 35, 267-274.
40. Rowińska-Zakrzewska E.: Zaburzenia gospodarki wapniowej i zmiany w nerkach w sarkoidozie. W: Jaroszewicz W. [red.]. *Sarkoidoza*. PZWL, Warszawa 1976, ss. 146-155.
41. Sprince N., Kanarek D., Weber A., Chamberlin R., Kazemi H.: Reversible respiratory disease in beryllium workers. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1978, 117, 1011-1017.
42. Ratney R.: Is beryllium disease a fossil? - Not yet. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2001, 74, 159-161.
43. Dawydzik T.: Opieka zdrowotna nad pracownikami w ujęciu Kodeksu pracy i przepisów wykonawczych do Kodeksu. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1997, ss. 42-73.
44. Kreiss K.: Beryllium. W: Rosenstock L., Cullen M.R. [red.]. *Textbook of clinical occupational and environmental medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994, ss. 734-736.

Adres autorów: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź, e-mail: cpalczyn@imp.lodz.pl

Nadesłano: 28.09.2001

Zatwierdzono: 30.10.2001