

PRACE ORYGINALNE

Wojciech Dudek¹
Tomasz Wittczak²
Jolanta Walusiak²
Anna Krakowiak²
Cezary Pałczyński^{1,2}

ALERGENOWOSWOISTE PRZECIWCIAŁA IgE W DIAGNOSTYCE ZAWODOWEJ ASTMY OSKRZELOWEJ I ALERGICZNEGO, ZAWODOWEGO NIEŻYTU NOSA*

ALLERGEN-SPECIFIC IgE ANTIBODY IN DIAGNOSTICS OF OCCUPATIONAL ASTHMA AND OCCUPATIONAL RHINITIS

¹ Z Ośrodka Alergii Zawodowej i Środowiskowej

² Z Kliniki Chorób Zawodowych

Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

STRESZCZENIE

Wstęp: Celem pracy była ocena przydatności oznaczania alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w diagnostyce chorób alergicznych układu oddechowego pochodzenia zawodowego. **Materiał i metody.** Badaniu poddano grupę 152 chorych z podejrzeniem choroby zawodowej układu oddechowego (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa). U badanych wykonano testy skórne metodą punktową (PTS) z alergenami zawodowymi ich środowiska pracy, oznaczono obecność swoistych przeciwciał przeciwko tym alergenom w surowicy metodą ELISA (as-IgE) oraz wykonano swoiste próby prowokacyjne wziewne alergenami środowiska pracy. Wyznaczono czułość, swoistość i wartości predykcyjne wymienionych metod diagnostycznych w odniesieniu do badanych alergenów zawodowych (mąka, zboża, lateks gumy naturalnej, bawełna). **Wyniki.** Czulość PTS wahała się w zależności od rodzaju alergenu od 22,2% do 68,2%, swoistość od 74,1% do 88,2%. Wartości predykcji pozytywnej dla PTS wahały się od 30% do 68,2% a predykcji negatywnej od 74% do 82,4%. Czulość as-IgE w zależności od rodzaju alergenu wynosiła od 42,8% do 83,3%, a swoistość od 57,1% do 81,5%. Z kolei wartości predykcji pozytywnej dla as-IgE wyniosły od 35,7% do 76,2%, a negatywnej od 72,4% do 92,3%. **Wnioski.** Uzyskane wyniki wskazują, że zarówno punktowe testy skórne, jak i identyfikacja obecności as-IgE w surowicy nie charakteryzują się wystarczającą czułością i swoistością, aby odgrywać rozstrzygającą rolę w procesie diagnostycznym zawodowej astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa pochodzenia zawodowego. Czulość, swoistość i wartości predykcyjne PTS oraz oznaczania as-IgE są różne w zależności od alergenu. W procesie diagnostyczno-orzeczniczym alergii zawodowej układu oddechowego o mechanizmie IgE-zależnym należy zawsze rozważyć przeprowadzenie wziewnej swoistej próby prowokacyjnej alergenami środowiska pracy w celu postawienia trafnego rozpoznania. Med. Pr. 2004; 55 (5): 379–387

SŁOWA KLUCZOWE: punktowe testy skórne, alergenowo swoiste przeciwciała IgE, zawodowa astma oskrzelowa, zawodowy alergiczny nieżyt nosa

ABSTRACT

Background: The aim of the study was to evaluate the usefulness of skin prick tests and serum allergen-specific IgE determination in diagnosis of occupational airway allergies. **Materials and Methods:** The study group comprised 152 patients with suspected occupational asthma and occupational allergic rhinitis. In all subjects, skin prick tests (SPT) to occupational allergens and specific challenge test were performed, and serum allergen-specific IgE (as-IgE) was determined. The sensitivity, specificity and predictive values of SPT and serum as-IgE were evaluated for different types of allergens (flour, grain, natural rubber latex and cotton). **Results:** SPT sensitivity ranged from 22.2 to 68.2%, and specificity from 74.1 to 88.2%, depending on the allergen. Positive predictive values for SPT ranged from 30 to 68.2% and negative predictive values from 74 to 82.4%. As-IgE sensitivity was evaluated from 42.8 to 83.3%, and specificity from 57.1 to 81.5%. Positive predictive values for as-IgE ranged from 35.7 to 76.2% and negative predictive values from 72.4 to 92.3%. **Conclusions:** The results showed that neither SPT nor serum as-IgE determination indicated sufficient sensitivity and specificity to play a key role in diagnosis of occupational asthma and rhinitis. The sensitivity, specificity and predictive values varied depending on the type of allergen. During the diagnostic process of occupational asthma and rhinitis the specific inhalant challenge test should be taken into consideration to confirm the final diagnosis. Med Pr 2004; 55 (5): 379–387

KEY WORDS: skin prick test, allergen-specific IgE, occupational asthma, occupational rhinitis

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

Nadesłano: 2.09.2004

Zatwierdzono: 30.09.2004

© 2004, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

Od połowy ubiegłego stulecia obserwuje się trwający do dziś wzrost zapadalności na choroby alergiczne, w tym pochodzenia zawodowego. Alergie zawodowe stanowią

w krajach rozwiniętych największy odsetek w strukturze rozpoznawanych chorób zawodowych układu oddechowego. W patogenezie części z tych schorzeń udowodniono istotny udział mechanizmów nadwrażliwości natychmiastowej, mediowanej przez przeciwciała klasy IgE. Do tego rodzaju chorób należą m.in. astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka alergiczna i alergiczne zapalenie

* Praca wykonana w ramach zadania finansowanego z dotacji na działalność statutową nr IMP 12.2. pt. „Alergia na lateks gumy naturalnej; znaczenie markerów serologicznych uczulenia. Ocena częstości występowania swoistych przeciwciał IgE w surowicy u dawców krwi”. Kierownik zadania: dr hab. med. C. Pałczyński.

Tabela 1. Struktura badanej grupy
Table 1. Structure of the study group

Struktura zawodowa Job structure	Liczba osób No. of patients	Punktowne testy skórne z alergenami zawodowymi Skin prick tests to occupational allergens	Przeciwciała IgE alergenowo swoiste dla alergenów zawodowych Allergen specific IgE to occupational allergens
Piekarze Bakers	49	mąka pszenna, żytnia, kukurydziana, owsiana, jęczmienna (Allergopharma - Niemcy), pył piekarski (Stallergen, Francja) Wheat, rye, corn, oat, barley flour (Allergopharma, Germany), bakers dust (Stallergen, France)	mąki (żytnia, pszenica, owsiana, kukurydziana), alfa amylaza Flour (rye, wheat, oat, corn), alpha-amylase
Pielęgniarki Nurses	26	lateks gumy naturalnej (LGN) (Allergopharma, Niemcy), środki odkażające - chloramina T, chloramina B, chlorheksydyna, (testy przygotowywane w Laboratorium Kliniki) Natural rubber latex (NRL) (Allergopharma, Germany), disinfectants - chloramines T, B, chlorhexidine, (SPT's prepared in Occupational Disease Dept.)	lateks gumy naturalnej, chloramina Natural rubber latex, chloramine
Rolnicy Farmers	24	siano, słoma, sierści zwierząt hodowlanych (krowa, świnia, owca, koń, koza, królik), mieszanina śnieci zbożowej, pyłki zbóż, ziarna (owies, jęczmień, kukurydza, pszenica), Aspergillus mix, omłoty pszenicy (Allergopharma, Niemcy) Hay, straw, animal fur (cow, pig, sheep, horse, goat, rabbit), grain pollens, grain (oat, barley, corn, wheat), Aspergillus mix, wheat threshings (Allergopharma, Germany)	zboża (jęczmień, owies, pszenica, żyto), naskórek (konie, krowy, owce, króliki, świni), białko świńskiego moczu, sierści (koń, krowa, owca, świnia), pióra (gęś, kura, kaczka) Grain (barley, oat, wheat, rye), epithelium (horse, cow, sheep, rabbit, pig), feathers (goose, hen, duck)
Szawaczi Sewers	13	tkaniny (bawełna, wełna, kapok, len) (Stallergen, Francja) Synthetic textile (cotton, wool, kapok, flax) (Stallergen, France)	bawełna, płótno, wełna, len, juta, jedwab, włókna syntetyczne (nylon, terylen, akryl, sztuczny jedwab) Cotton, canvas, wool, flax, hemp, silk, synthetic textile (nylon, terylene, acryl, artificial silk)
Tkacze Weavers	8	tkaniny (bawełna, wełna, kapok, len) (Stallergen, Francja) Textile (cotton, wool, kapok, flax) (Stallergen, France)	bawełna, płótno, wełna, len, juta, jedwab, włókna syntetyczne (nylon, terylen, akryl, sztuczny jedwab) Cotton, canvas, wool, flax, hemp, silk, synthetic textile (nylon, terylene, acryl, artificial silk)
Laboranci Laboratory staff	6	lateks gumy naturalnej (Allergopharma, Niemcy) Natural rubber latex (Allergopharma, Germany)	lateks gumy naturalnej Natural rubber latex
Brakarze Sorters	6	tkaniny (bawełna, wełna, kapok, len) (Stallergen, Francja) Textile (cotton, wool, kapok, flax) (Stallergen, France)	bawełna, płótno, wełna, len, juta, jedwab, włókna syntetyczne (nylon, terylen, akryl, sztuczny jedwab) Cotton, canvas, wool, flax, hemp, silk, synthetic textile (nylon, terylene, acryl, artificial silk)
Stolarze Carpenters	6	drewna (świerk, dąb, sosna, jodła, buk) (Allergopharma, Niemcy) Wood (spruce, oak, pine, fir, beech) (Allergopharma, Germany)	drewno dębowe, jodły, świerkowe, sosnowe, bukowe Wood (oak, fir, spruce, pine, beech)
Salowe Hospital cleaners	5	lateks gumy naturalnej (LGN) (Allergopharma, Niemcy), środki odkażające - chloramina T, chloramina B, chlorheksydyna, (testy przygotowywane w Laboratorium Kliniki) Natural rubber latex (NRL) (Allergopharma, Germany), disinfectants - chloramines T, B, chlorhexidine, (SPT's prepared in Occupational Disease Dept.)	lateks gumy naturalnej, chloramina Natural rubber latex, chloramine
Obuwnicy Shoe makers	3	sierści zwierząt hodowlanych (krowa, świnia, owca, koń, koza, królik), chrom Animal fur (cow, pig, sheep, horse, goat, rabbit), chrome	naskórek (konie, krowy, owce, króliki, świni) epithelium (horse, cow, sheep, rabbit, pig)
Młynarze Millers	3	mąka pszenna, żytnia, kukurydziana, owsiana, jęczmienna (Allergopharma - Niemcy), pył piekarski (Stallergen, Francja) Wheat, rye, corn, oat, barley flour (Allergopharma, Germany), bakers dust (Stallergen, France)	mąki (żytnia, pszenica, owsiana, kukurydziana), alfa amylaza Flour (rye, wheat, oat, corn), alpha-amylase
Pracownicy przetwórnicy spożywczej Comestible factory workers	1	krewetka (test metodą prick-to-prick) Shrimp (Prick-to-prick methode)	krewetka Shrimp
Sadownicy growers	1	lateks gumy naturalnej (Allergopharma, Niemcy) Natural rubber latex (Allergopharma, Germany)	lateks gumy naturalnej Natural rubber latex
tapicery upholsterers	1	sierści zwierząt hodowlanych (krowa, świnia, owca, koń, koza, królik), chrom, tkaniny (bawełna, wełna, kapok, len) (Stallergen, Francja) Animal fur (cow, pig, sheep, horse, goat, rabbit), chrome, textile (cotton, wool, kapok, flax) (Stallergen, France)	naskórek (konie, krowy, owce, króliki, świni), bawełna, płótno, wełna, len, juta, jedwab, włókna syntetyczne (nylon, terylen, akryl, sztuczny jedwab) Epithelium (horse, cow, sheep, rabbit, pig) cotton, canvas, wool, flax, hemp, silk, synthetic textile (nylon, terylene, acryl, artificial silk)

spojówek (1). W przypadkach takich schorzeń stwierdzenie obecności alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE (as-IgE) w ustroju stanowi istotny element postępowania diagnostycznego. W procesie diagnostyki alergologicznej jest zatem zwykle podejmowana próba identyfikacji as-IgE w organizmie badanego: w skórze (testy skórne metodą punktową) lub/i w surowicy (np. metody immunoenzymatyczne). Należy podkreślić, że proces diagnostyczno-orzecznicy w przypadkach podejrzenia alergii zawodowej ma szczególnie, nieco odmienny niż w alergologii klasycznej, charakter. Nie wystarczy samo ustalenie rozpoznania choroby, ale zachodzi także konieczność udowodnienia (lub przynajmniej wykazania z przeważającym prawdopodobieństwem), że jej pierwotną przyczyną jest swoista nadwrażliwość na alergen specyficzny dla środowiska pracy. Często mamy także do czynienia z próbami symulacji lub dysymulacji. Postępowanie diagnostyczno-orzecznicy w alergologii zawodowej wymaga zatem stosowania metod obiektywizujących rozpoznanie w maksymalnym stopniu. Dlatego nadal za „złoty standard” w diagnostyce stosowanej w alergologii zawodowej uznaje się swoiste próby prowokacyjne z alergenami środowiska pracy (2). Metody te wymagają jednak wysoko wykwalifikowanego personelu i odpowiednio wyposażonego laboratorium, stąd też ich dostępność jest ograniczona.

Celem pracy była ocena przydatności oznaczania alergenowo-swoistych przeciwciał klasy IgE w skórze i surowicy w diagnostyce zawodowych chorób alergicznych układu oddechowego (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa).

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano grupę 152 pacjentów (86 kobiet i 66 mężczyzn) hospitalizowanych w Klinice Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera w Łodzi w latach 2000–2002, z podejrzeniem zawodowej astmy oskrzelowej lub/i alergicznego nieżytu nosa pochodzenia zawodowego. Średni wiek pacjentów to $43,9 \pm 10,7$ lat (kobiety $44,7 \pm 9,9$ lat, mężczyźni $42,8 \pm 11,7$ lat).

Strukturę zawodową grupy badanej, wykonywane punktowe testy skórne, oznaczenie as-IgE w poszczególnych grupach podano w tabeli 1. Strukturę narażenia na poszczególne alergeny w badanej grupie przedstawiono w tabeli 2.

U wszystkich badanych osób wykonano punktowe testy skórne z zestawem powszechnie występujących aeroalergenów oraz z odpowiednimi alergenami zawodowymi, oznaczono w surowicy poziom alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE, skierowanych przeciwko charakterystycznym dla ich środowiska pracy alergenom zawodowym (tab. 1) oraz wykonano swoiste wziewne próby prowokacyjne alergenami środowiska pracy.

Punktowe testy skórne

Punktowe testy skórne wykonywano na przyśrodkowej powierzchni przedramienia z zestawem powszechnie wystę-

Tabela 2. Struktura narażenia na alergeny zawodowe w badanej grupie
Table 2. Structure of occupational exposure in the study group

Alergen Allergen	Liczba osób No. of persons	% badanej grupy Percentage of patients
Mąka Flour	49	32,2
Lateks gumy naturalnej (LGN) Natural rubber latex (NRL)	41	27,0
Zboża Grains	27	17,7
Bawełna Cotton	26	17,1
Pył drzewny Wood dust	6	3,9
Sierści zwierząt laboratoryjnych Laboratory animal fur	1	0,7
Skóry zwierzęce Pelts	1	0,7
Krewetki Shrimps	1	0,7

pujących alergenów środowiska domowego i komunalnego: kurz domowy (Stallergen, Francja), roztocze kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*), pyłki traw, drzew, pleśnie, chwasty, roztocza magazynowe (*Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*), sierść psa, kota (Allergopharma, Niemcy).

Kontrolę ujemną stanowił roztwór buforu glicerynowego do zawieszania alergenów, a kontrolę dodatnią roztwór chlorowodoru histaminy w stężeniu 1 mg/ml. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej testy oceniano po 15 minutach – za wynik dodatni uważano bąbel większy o 3 mm od kontroli ujemnej. Żaden z badanych nie przyjmował leków antyhistaminowych ani kortykosteroidów o działaniu układowym w okresie 3 miesięcy przed oraz w trakcie obserwacji klinicznej.

Oznaczanie alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE

W surowicy badanych wykonano oznaczenie poziomu swoistych przeciwciał klasy IgE dla alergenów zawodowych, charakterystycznych dla ich środowiska pracy, metodą ELISA (Allergopharma, Niemcy). Za poziom znamieny uważano wynik powyżej 0,35 ku/L.

Badania spirometryczne

Badania spirometryczne spoczynkowe oraz w przebiegu swoistych prób prowokacyjnych przeprowadzono przy zastosowaniu spirometru Vicatest 2A, Mijnhardt, Holandia.

Testy nieswoistej nadreaktywności oskrzeli

Wziewny test prowokacji nieswoistej wykonywano metodą Cockrofta z zastosowaniem chlorowodoru histaminy, z oznaczeniem wartości PC20 (ang. provocation concentration causing a fall in FEV₁ in one second – stężenie, które powoduje spadek wartości FEV₁ o 20%) (3).

Swoiste wziewne próby prowokacyjne

U wszystkich badanych wykonano swoiste wziewne próby prowokacyjne z alergenami ich środowiska pracy. Badanie to przeprowadzano w pomieszczeniu o temperaturze 22–25°C, pod digestorium z wentylacją. Badany był ekspozowany na materiał prowokacyjny przez 30 min. Wynik swobodnego testu inhalacyjnego oceniano na podstawie zmian:

- spirometrycznych – pomiary wskaźnika FEV₁ (bezsrednio przed oraz po 5 minutach, po 1, 2, 4, 5 i 24 godzinach po prowokacji) oraz pomiary wskaźnika PEFR (przed prowokacją i co godzinę po jej przeprowadzeniu w ciągu 24 godzin z 6-godzinną przerwą nocną);

- klinicznych – objawy ze strony nosa oceniano na podstawie tzw. skali TSS (ang. Total Symptom Score). Polega ona na subiektywnej ocenie przez pacjenta objawów nieżyty nosa. Oceniane są następujące 4 objawy: blokada nosa, kichanie, wyciek z nosa i świąd nosa. Za każdy objaw przyznaje się odpowiednio od 0 do 3 pkt. w zależności od jego nasilenia. Za wynik pozytywny uznaje się sumę punktów większą niż 6;

- cytologicznych i biochemicznych w popłuczynach nosowych i/lub oskrzelowo-pęcherzykowych.

Popłuczyny nosowe uzyskiwano przy zastosowaniu metody 'nasal pool' według Greiffa (4). Ocenie biochemicznej i morfologicznej poddawano materiał biologiczny uzyskany bezpośrednio przed prowokacją i 24 godziny po niej. Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe przeprowadzano przy pomocy bronchofiberoskopu przed prowokacją i w 24 godziny po prowokacji. Szczegółowe omówienie metody pobrania materiału i oceny komórek zostało opisane we wcześniejszych publikacjach (5).

Kryteria uznania testów prowokacyjnych za dodatnie:

Ocena spirometryczna:

- wczesna i/lub późna reakcja astmatyczna (spadek wskaźnika FEV₁ o co najmniej 20%) lub

- co najmniej 3-krotny wzrost nadreaktywności oskrzelowej (wartości PC20), ocenianej testem histaminowym.

Ocena popłuczyn nosowych:

- co najmniej dwukrotny wzrost odsetka eozynofiliów w 24 godzinie po prowokacji ze wzrostem przynajmniej do 5% (6).

Ocena popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych:

- co najmniej dwukrotny wzrost odsetka eozynofiliów w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w 24 godzinie po prowokacji ze wzrostem przynajmniej do 5% (5).

Rozpoznanie alergii zawodowej

W przypadku **astmy oskrzelowej** pochodzenia zawodowego o rozpoznaniu decydował dodatni wynik swoistej wziewnej próby prowokacyjnej przy spełnieniu kryterium spirometrycznego.

W przypadku **zawodowego alergicznego nieżyty nosa** o rozpoznaniu decydował dodatni wynik swoistej wziewnej próby prowokacyjnej przy spełnieniu kryterium oceny skła-

du komórkowego popłuczyn nosowych oraz wystąpienie objawów klinicznych ze strony nosa przy wykorzystaniu tzw. skali TSS.

Analiza statystyczna

Oceniono takie parametry, jak: czułość, swoistość i wartości predykcyjne (przewidywane) testu.

- Czułość testu jest pojęciem odnoszącym się do zdolności wykrywania rzeczywiście chorych. Jest to stosunek dodatnich wyników testu u rzeczywiście chorych (wyniki prawdziwie dodatnie) do całkowitej liczby chorych.

- Swoistość testu jest pojęciem odnoszącym się do zdolności wykrywania rzeczywiście zdrowych. Jest to stosunek ilości ujemnych wyników u osób zdrowych (wyniki prawdziwie ujemne) do całkowitej liczby badanych danym testem osób zdrowych.

- Wartość przewidywana (predykcyjna) pozytywna testu, czyli prawdopodobieństwo, z jakim badany mający dodatni wynik testu będzie rzeczywiście chory.

- Wartość przewidywana (predykcyjna) negatywna testu, czyli prawdopodobieństwo, z jakim badany, mający ujemny wynik testu będzie rzeczywiście zdrowy (7).

Czułość, swoistość oraz wartości predykcyjne skórnych testów punktowych oraz asIgE w surowicy wyznaczone zostały dla wszystkich alergenów łącznie oraz osobno dla alergenów lateksu gumy naturalnej, mąki, bawełny i zbóż. Dodatkowo wyznaczono czułość, swoistość i wartości predykcyjne dla punktowych testów skórnych (PTS) i asIgE łącznie, biorąc pod uwagę osoby, u których uzyskano wyłącznie dodatnie lub ujemne wyniki obu testów.

WYNIKI

Chorobę zawodową na podstawie dodatniego wyniku swoistej wziewnej próby prowokacyjnej rozpoznano u 57 osób (37,5% wszystkich badanych). W tabeli 3 zestawiono zgłoszone przez wszystkich pacjentów objawy chorobowe. Objawem najczęściej zgłaszanym był kaszel, podawało go aż 95,4% badanych. Średni czas trwania objawów wynosił 6,86 ± 5,25 lat, a średni czas od rozpoczęcia narażenia do czasu wystąpienia pierwszych objawów choroby wynosił 13,73±9,01 lat. W całej badanej grupie dodatnie wyniki punktowych testów skórnych z alergenami zawodowymi uzyskano u 47 pacjentów (30,9%). W grupie osób z dodatnimi wynikami swoistej wziewnej próby prowokacyjnej dodatnie wyniki punktowych testów skórnych uzyskano u 26 osób (45,6%). W grupie z ujemnym wynikiem swoistej wziewnej próby prowokacyjnej dodatnie wyniki PTS uzyskano u 21 osób (22,1%). Szczegółowy rozkład wyników punktowych testów skórnych w zależności od rodzaju alergenu podano w tabeli 4. Biorąc pod uwagę łącznie wszystkie badane alergeny zawodowe czułość punktowych testów skórnych wynosiła tylko 45,6%, przy stosunkowo wysokiej swoistości 77,9%. Wartość predykcji pozytywnej punktowych testów skórnych wyniosła 55,3%, natomiast negatywnej 70,5%.

Tabela 3. Objawy zgłaszane przez pacjentów
Table 3. Symptoms reported by patients

Objawy Symptoms	Liczba chorych (% grupy) No. of patients (%)
Kaszel Cough	145 (95,4)
Duszność Dyspnoea	141 (92,7)
Wodnisty katar Rhinorrhoea	111 (73)

W całej badanej grupie obecność w surowicy as-IgE skierowanych przeciwko alergenom zawodowym potwierdzono u 66 osób (43,4%). Spośród osób z dodatnimi wynikami swoistej wziewnej próby prowokacyjnej obecność as-IgE w surowicy stwierdzono u 38 osób (66,7%). W grupie z ujemnym wynikiem swoistej wziewnej próby prowokacyjnej pozytywne wyniki obecności w surowicy as-IgE uzyskano u 28 osób (29,5%). Szczegółowy rozkład wyników w zależności od rodzaju alergenu przedstawiono w tabeli 5. Biorąc pod uwagę

łącznie wszystkie badane alergeny zawołowość testu obecności w surowicy swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciwko alergenom zawodowym wynosiła 66,7%, przy niższej, określonej dla PTS, swoistości 70,5%. Wartość predykcyjna pozytywna tego testu była podobna do punktowych testów skórnych i wyniosła 57,6%, natomiast wartość predykcji negatywnej w przypadku oznaczania swoistych IgE w porównaniu do PTS była wyższa i wynosiła 77,9% (tab. 5).

Rozpatrując powyższe wyniki osobno dla poszczególnych alergenów można zauważyć znaczące różnice. W wypadku punktowych testów skórnych największą czułością charakteryzowały się testy z alergenami mąki i wynosiły 68,2%, a najniższą testy z alergenami bawełny – 22,2%. Jednakże PTS z bawełną charakteryzowały się najwyższą swoistością wynoszącą 88,2%. Najniższą swoistość PTS obserwowano z alergenami zbóż – 66,7%. Wartości predykcji pozytywnej testów wahały się od 30% dla alergenów zbóż do 68,2% dla alergenów mąk, natomiast wartości predykcji negatywnej od 68,2% dla alergenów bawełny do 82,4% dla alergenów zbóż (tab. 6).

Tabela 4. Rozkład wyników PTS i as-IgE dla poszczególnych alergenów w badanej grupie
Table 4. Results of SPT and as-IgE determination for particular allergens in the study group

Alergen Allergen	Pacjenci z dodatnią swoistą inhalacyjną próbą prowokacyjną liczba badanych (%) Patients with positive result of challenge test No. of patients (%)			Pacjenci z ujemną swoistą inhalacyjną próbą prowokacyjną liczba badanych (%) Patients with negative result of challenge test No. of patients (%)		
	N	PTS (+)	asIgE(+)	N	PTS (+)	asIgE (+)
	Bawełna Cotton	9	2 (22,2)	7 (77,8)	17	2 (11,8)
LGN NRL	14	4 (28,6)	6 (42,9)	27	5 (18,5)	6 (22,2)
Mąki Flour	22	15 (68,2)	16 (59,2)	27	7 (25,9)	5 (18,5)
Zboża Grains	6	3 (50)	5 (80)	21	7 (33,3)	9 (42,9)
Pył drzewny Wood dust	3	0	3 (100)	3	0	2 (66,7)
Sierści Fur	1	1 (100)	0	0	0	0
Krewetka Shrimp	1	1 (100)	0	0	0	0
Skóry Pelt	1	0	1 (100)	0	0	0
Razem Total	57	26	38	95	21	28

Tabela 5. Czułość, swoistość i wartości predykcyjne PTS, as-IgE i łącznie PTS i as-IgE
Table 5. Sensitivity, specificity and predictive values of SPT, as-IgE and jointly SPT and as-IgE

Test Test	Czułość Sensitivity %	Swoistość Specificity %	Wartość predykcyjna pozytywna Positive predictive value %	Wartość predykcyjna negatywna Negative predictive value %
PTS	45,6	77,9	55,3	70,5
as-IgE	66,7	70,5	57,6	77,9
PTS + as-IgE	60,6	83,1	62,5	81,9

Tabela 6. Czulość, swoistość i wartości predykcyjne punktowych testów skórnych w zależności od rodzaju alergenu zawodowego

Table 6. Sensitivity, specificity and predictive values of SPT depending on the type of occupational allergen

Alergen Allergen	Czulość Sensitivity %	Swoistość Specificity %	Wartość predykcyjna pozytywna Positive predictive value %	Wartość predykcyjna negatywna Negative predictive value %
Mąka Flour	68,2	74,1	68,2	74
Zboża Grains	50	66,7	30	82,4
LGN NRL	28,6	81,5	44,4	68,8
Bawełna Cotton	22,2	88,2	50	68,2

Tabela 7. Czulość, swoistość i wartości predykcyjne oznaczania as-IgE dla poszczególnych alergenów zawodowych

Table 7. Sensitivity, specificity and predictive values of as-IgE depending on the type of occupational allergen

Alergen Allergen	Czulość Sensitivity %	Swoistość Specificity %	Wartość predykcyjna dodatnia Positive predictive value %	Wartość predykcyjna ujemna Negative predictive value %
Mąka Flour	72,7	81,5	76,2	78,6
Zboża Grains	83,3	57,1	35,7	92,3
LGN NRL	42,8	77	50	72,4
Bawełna Cotton	77,7	64,7	53,8	84,6

Szczegółowe wyniki czulości, swoistości i wartości predykcyjnych w przypadku badania obecności w surowicy as-IgE dla poszczególnych alergenów zawodowych także wypadły niejednolicie. Najwyższą czulością charakteryzowały się testy wykrywające as-IgE dla alergenów zbóż (83,3%), a najniższą dla lateksu gumy naturalnej (42,8%). Najwyższa swoistość miała miejsce w przypadku alergenów mąk (81,5%), a najniższa dla alergenów zbóż (57,1%). Wartości predykcji pozytywnej obecności as-IgE w surowicy wahały się w granicach od 35,7% dla alergenów zbóż do 76,2% dla alergenów mąk. Wartości predykcji negatywnej w przypadku oznaczania as-IgE były znacznie wyższe i wynosiły od 72,4% dla alergenów lateksu gumy naturalnej do aż 92,3% dla alergenów zbóż. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli 7.

W przypadku łącznej interpretacji PTS i badania obecności as-IgE wskaźniki swoistości czulości i wartości predykcyjnych ulegają zmianie. Czulość dodatniego wyniku PTS i as-IgE wynosi 60,6%, co jest wartością większą niż czulość samego PTS, ale mniejszą niż as-IgE. W przypadku określania swoistości, wartości predykcji pozytywnej i negatywnej wartości testów interpretowanych łącznie wynosiły odpo-

wiednio 83,1%, 62,5% i 81,9%, czyli wyższe niż PTS i as-IgE interpretowane osobno.

OMÓWIENIE

Celem niniejszego badania była ocena wartości punktowych testów skórnych i oznaczania w surowicy alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w diagnostyce zawodowych chorób alergicznych układu oddechowego (astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa). Badaniu poddano grupę chorych z podejrzeniem zawodowej alergii układu oddechowego, której domniemaną przyczyną były alergeny środowiska pracy, wywołujące w organizmie ludzkim swoistą odpowiedź IgE zależną.

W procesie diagnostyczno-orzecznicyz zawodowej alergii typu natychmiastowego znajdują zastosowanie różne rodzaje badań, w tym głównie punktowe testy skórne, oznaczanie alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy oraz swoiste próby prowokacyjne alergenami środowiska pracy. Badania te są zróżnicowane pod względem dostępności, trudności wykonania i kosztów ekonomicznych. Niektóre z nich możliwe są do przeprowadzenia jedynie w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach, dlatego dla lekarza zajmującego się orzekaniem o chorobach alergicznych pochodzenia zawodowego niezwykle istotne jest poznanie rzeczywistej wartości każdego z tych badań w postępowaniu diagnostyczno-orzecznicyz.

Pierwsze doniesienia na temat roli testów skórnych w wykrywaniu alergii pojawiły się już w latach 90. XIX wieku, kiedy to brytyjski lekarz Charles Blackley opisał przypadek reakcji alergicznej po kontakcie zadrapannej skóry przedramienia osoby uczulonej z pyłkami roślin. We współczesnej alergologii punktowe testy skórne, będące najprostszą metodą identyfikacji w organizmie chorego alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE, pełnią rolę podstawowej metody diagnostycznej alergii typu natychmiastowego. W wielu badaniach wykazano jednak, że dodatnie wyniki punktowych testów skórnych stwierdza się również u osób nieprezentujących klinicznych objawów alergii (stan nadwrażliwości immunologicznej bez objawów choroby) (8,9). Z drugiej strony, ujemne wyniki punktowych testów skórnych mogą nie korelować ze stanem klinicznym pacjenta (10–13). Na wyniki tych testów może również w dużym stopniu wpływać osobnicza reaktywność skóry (14,15). A zatem rozpoznanie choroby alergicznej oparte wyłącznie na wynikach testów skórnych obarczone jest znaczącym błędem. W niektórych przypadkach, np. przy niemożności odstawienia doustnych leków antyhistaminowych bądź leków beta-adrenolitycznych, przy zmniejszonej reaktywności skóry np. u osób starszych, bądź przy znacznie nasilonym dermogafizmie, alternatywną metodą dla punktowych testów skórnych jest oznaczanie alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy (16). Zastąpienie punktowych testów skórnych oznaczaniem as-IgE powinno być także rozważone w niektórych przypadkach alergenów o wysokim ryzyku wywołania reakcji anafilaktycz-

nej (np. lateks gumy naturalnej) u osób z silnie obciążającym wywiadem w tym kierunku (17).

Wykazanie obecności as-IgE w surowicy może być również jedynie wskaźnikiem bezobjawowej nadwrażliwości alergicznej. Na przykład u znacznego odsetka pracowników narażonych na izocyjany bez objawów klinicznych alergii identyfikowano w surowicy obecność as-IgE przeciwko tym związkom (18).

Należy pamiętać, iż wymienione wyżej metody diagnostyczne służą wykrywaniu tego samego markera alergii w różnych tkankach – w skórze bądź we krwi. Częstsze stosowanie testów punktowych jest głównie spowodowane ich większą dostępnością, związaną z łatwością wykonania i znacznie mniejszymi kosztami.

W alergologii pozazawodowej, w której zasadniczym celem jest wdrożenie odpowiedniej terapii, potwierdzenie obiektywnych wskaźników alergizacji (dodatnie wyniki PTS lub/i as-IgE w surowicy) u prezentującego charakterystyczne objawy pacjenta, jest zwykle wystarczające. Inaczej sytuacja wygląda w przypadkach orzecznich, w których niezbędne jest uzyskanie dowodu (lub przynajmniej przeważającego prawdopodobieństwa), że pierwotną przyczyną choroby jest określony alergen zawodowy. Wykazanie obecności swoistych przeciwciał w ustroju, z powyżej opisanych powodów, może nie być wystarczającym argumentem w postępowaniu orzecznym. Przyczyną choroby alergicznej może być bowiem swoiste uczulenie na alergen pozazawodowy, a stwierdzone w organizmie pacjenta swoiste przeciwciała przeciwko alergenowi zawodowemu, stanowić może jedynie dowód wytworzenia na nią nadwrażliwości alergicznej.

Z tego powodu wielu badaczy zajmujących się alergią zawodową uważa, że „złotym standardem” orzecznym w chorobach o tej etiologii są swoiste próby prowokacyjne z podejrzanym o wywoływanie dolegliwości alergenem. Próba taka może być przeprowadzona bezpośrednio w środowisku pracy, bądź dokonywana w warunkach laboratoryjnych przy próbie jak najwierniejszego odtworzenia środowiska pracy (często miejsce pracy i ośrodek diagnostyczny są od siebie odległe). Polega ona na narażeniu chorego na alergen, czy też zawodowy czynnik uczulający, będący domniemaną przyczyną choroby i obserwacji zmian, które zachodzą w jego organizmie pod wpływem takiej ekspozycji. W celu jak najdokładniejszego uwiarygodnienia wyniku swoistych prób prowokacyjnych dąży się jednak do ich standaryzacji.

Oczywiście wyniki również tego badania mogą być obarczone pewnymi błędami. Fałszywie dodatnie rezultaty swoistych wziewnych prób prowokacyjnych mogą wystąpić na przykład przy nagłym odstawieniu leków u pacjentów z astmą oskrzelową. Moment zaostrzenia objawów spowodowanych odstawieniem leków może zbiec się czasowo z wykonywaną próbą prowokacyjną, symulując dodatnią odpowiedź skurczową oskrzeli na podany alergen. Przyczyną tego typu błędów może być również użycie zbyt wysokiego stężenia alergenu, który spowodować może reakcję drażniącą. Nie bez znaczenia może być również niewłaściwa współpraca

pacjenta podczas badania, związana z postawami rozszewnionymi i próbami symulacji. Dlatego też w celu obiektywizacji wyniku próby powinna być dokonywana analiza zmian morfologicznych (rodzaj, liczba i odsetek komórek zapalenia alergicznego) i biochemicznych (mediatory zapalne) w miejscu reakcji alergicznej.

Przyczyną fałszywie ujemnych wyników prób prowokacyjnych jest najczęściej zbyt późne odstawienie przez pacjentów leków hamujących odpowiedź alergiczną oraz niewłaściwie dobrany materiał do prowokacji.

Zgodność wyników swoistej prowokacji alergenowej z wynikami punktowych testów skórnych według niektórych badaczy oceniana jest na 60–90% (19). W naszym badaniu zgodność dodatnich testów skórnych (wartość odpowiadająca czułości testu) i prób prowokacyjnych dla badanych alergenów zawodowych łącznie, wynosiła zaledwie 45,6%. Swoistość punktowych testów skórnych wynosiła łącznie 77,9%. Wartość predykcyjna pozytywna punktowych testów skórnych wynosiła zaledwie 55,3%. Z powyższych danych wynika, że w przypadku uwzględnienia jedynie samych wyników punktowych testów skórnych, niemal co drugi pacjent miałby mylnie rozpoznaną alergię pochodzenia zawodowego. Wykazano również, iż swoistość i czułość PTS zależą od rodzaju badanego alergenu i mogą w tych przypadkach występować znaczne różnice. PTS z alergenami mąk charakteryzują się stosunkowo wysoką swoistością, czułością i wartościami predykcyjnymi, podczas gdy np. w przypadku alergenów zbóż oprócz wysokiej wartości predykcji negatywnej pozostałe wartości są niskie. Interesujące wyniki uzyskano dla alergenów lateksu gumy naturalnej. Ustalone w naszym badaniu wskaźniki czułości, swoistości i wskaźników predykcyjnych dość znacznie odbiegają od opisywanych wcześniej przez Vandenplas i wsp. (13). Badacze ci określili czułość punktowych testów skórnych na 100% przy swoistości zaledwie 21%. Uzyskane przez nas wyniki wykazały całkowicie odwrotną zależność – stosunkowo niską czułość i wysoką swoistość (odpowiednio 28,6% i 81,5%). Zależności wartości predykcyjnych, pozytywnej i negatywnej wypadły także odmiennie, choć już z identyczną zależnością (44,4% i 68,8% w porównaniu do 74% i 100% w badaniu Vandenplas i wsp.). Rozbieżność tych wyników może być tłumaczona dwojako. Po pierwsze, w obu badaniach zastosowano inną metodę detekcji nadwrażliwości (Stallergen vs. Allergopharma). Po drugie, oba badania były odmiennie w zakresie doboru badanej grupy. W swojej pracy Vandenplas i wsp. badali pacjentów prezentujących objawy wyłącznie po kontakcie z lateksem gumy naturalnej (13). Pacjenci objęci naszym badaniem byli narażeni nie tylko na lateks gumy naturalnej, ale także na środki odkażające, które także wywoływać mogą objawy alergii, a narażenie w środowisku pracy miało charakter mieszany i rozróżnienie, czy objawy alergii powodowały środki odkażające czy lateks gumy naturalnej było niemożliwe.

W prezentowanym badaniu udowodniono także, iż stwierdzenie obecności alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy nie jest w stanie zastąpić swoistych prób pro-

wokacyjnych. Obserwacja ta jest zgodna z doniesieniami innych autorów, według których zgodność dodatnich wyników swoistych prób prowokacyjnych z wynikami oznaczeń as-IgE potwierdzano jedynie w 24,2% przypadków, a zależność ta była przy tym ściśle związana z rodzajem badanego alergenu (20). W naszym badaniu czułość testu obecności swoistych przeciwciał IgE w surowicy jest wyższa niż czułość punktowych testów skórnych (66,7%), lecz swoistość osiąga wartość niższą wynoszącą 70,5%. Wartość predykcji pozytywnej tych testów była podobna jak w przypadku PTS i wynosiła 57,6%. Analogicznie jak w przypadku punktowych testów skórnych, wyniki czułości, swoistości i wartości predykcyjnych różnią się znacznie w zależności od rodzaju badanego alergenu. W przypadku alergenów mąki obserwowano wysokie wskaźniki zarówno czułości i swoistości, jak i wartości predykcyjnych. Oznaczanie as-IgE przeciwko alergenom zbóż cechuje się nie tylko, jak w przypadku PTS, wysoką wartością predykcji negatywnej, ale również najwyższą wśród badanych alergenów czułością. Wartość predykcji negatywnej, wskazująca na możliwość popełnienia błędu polegającego na zakwalifikowaniu chorego jako osoby zdrowej, jest mniejsza w przypadku oznaczania as-IgE.

Uzyskane wyniki wskazują, że nawet łączna interpretacja obydwu testów, choć znacząco zwiększa trafność stawianej diagnozy, nie daje wystarczającej pewności postawienia ostatecznego rozpoznania, zwłaszcza, gdy istnieją wątpliwości, co do rzetelności podstawowego narzędzia diagnostycznego alergologii klasycznej, jakim jest wywiad chorobowy. Wywiad w orzecznictwie zawodowym jest zresztą badaniem, które cechuje się wysoką czułością, lecz bardzo niską swoistością. W wielu badaniach dotyczących rozpoznawania zawodowej astmy oskrzelowej czułość wywiadu oceniana była na 87–92% przy swoistości zaledwie 14–32% (21,22). Jak podkreślają Vandenplas i wsp., interpretacja wywiadu jest też zależna od lekarza przeprowadzającego badanie, co jest ważnym czynnikiem, mogącym wpływać na rzetelność diagnozy (13).

Podsumowując, proces diagnostyczny w alergologii zawodowej, ze względu na swój szczególny, orzeczniczy charakter, jest o wiele trudniejszy niż w alergologii klasycznej. Wiąże się to z ograniczoną wiarygodnością wywiadu chorobowego. Konieczność wykonania klinicznych i laboratoryjnych obiektywnych badań alergologicznych, jako jedyne narzędzia umożliwiającego dokonanie rozpoznania, wiąże się z obowiązkiem uświadomienia sobie ograniczeń i nieścisłości mogących pojawić się w wynikach takich badań. Wyniki podstawowych badań alergologicznych, takich jak punktowe testy skórne i oznaczanie w surowicy alergenowo swoistych przeciwciał, mogą być obciążone zbyt dużymi błędami, nie można zatem tylko na ich podstawie orzekać o rozpoznaniu choroby zawodowej. Badania te mają w alergologii zawodowej jedynie znaczenie pomocnicze. Jak wynika z uzyskanych danych, przy rozpoznawaniu zawodowej astmy oskrzelowej oraz alergicznego zawodowego nieżytu nosa, zarówno punktowe testy skórne, jak i oznaczanie

alergenowo swoistych przeciwciał IgE w surowicy, nie są w stanie zastąpić swoistych prób prowokacyjnych. Jedynie w szczególnych przypadkach (np. ze względu na ciężki stan ogólny chorego lub trwałe znaczne ograniczenie sprawności układu oddechowego) rozpoznanie może być postawione na podstawie tych badań. W tych przypadkach jednakże rozpoznanie choroby zawodowej ustalane jest jedynie na zasadzie przeważającego prawdopodobieństwa.

WNIOSKI

1. Zarówno punktowe testy skórne z alergenami zawodowymi, jak i identyfikacja obecności alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE w surowicy, nie charakteryzują się wystarczającą czułością i swoistością, aby odgrywać decydującą rolę w procesie diagnostycznym zawodowej astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa pochodzenia zawodowego.
2. Czułość, swoistość i wartości predykcyjne punktowych testów skórnych oraz oznaczania alergenowo swoistych przeciwciał klasy IgE są różne w zależności od rodzaju badanego alergenu.
3. Przy rozpoznawaniu alergii zawodowej układu oddechowego o mechanizmie nadwrażliwości natychmiastowej celowe jest wykonanie wziewnej swoistej próby prowokacyjnej alergenami środowiska pracy.

PIŚMIENNICTWO

1. Kowalski M.L.: Immunopatogeneza alergii atopowej. W: Kowalski M.L. [red.]. Immunologia kliniczna. Mediton, Łódź 2000, ss. 137–165.
2. Banks D.E.: Use of the specific challenge in the diagnosis of occupational asthma: a "gold standard" test or a test not used in current practice of occupational asthma? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 3: 101–107.
3. Cockcroft D.W., Killian D.N., Mellon J.J., Hargreave F.E.: Bronchial reactivity to histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy* 1977; 7: 235–243.
4. Greiff L., Pipkorn U., Alkner U., Persson C.G.: The 'nasal pool' device applies controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exudations/secretions. *Clin. Exp. Allergy* 1990; 20: 253–259.
5. Górski P., Krakowiak A., Ruta U.: Nasal and bronchial responses to flour – inhalation in subjects with occupationally induced allergy affecting airways. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2000; 74: 488–497.
6. Górski P., Krakowiak A., Pazdrak K., Pałczyński C., Ruta U., Walusiak J.: Nasal challenge test in the diagnosis of allergic respiratory diseases in subjects occupationally exposed to high molecular allergen (flour). *Occup. Med.* 1998; 48: 91–97.
7. Jędrzychowski W.: Podstawy epidemiologii. Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków 1995.
8. Adinoff A.D., Rosloniec D.M., McCall L.L., Nelson H.S.: Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 766–774.
9. Pastorello E.A., Incorvaia C., Ortolani C., Bonini S., Canonica G.W., Romagnani S.: Studies on the relationship between the level of specific IgE

- antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 580–587.
10. Wood R.A., Phipatanakul W., Hamilton R.G., Eggleston P.A.: A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 773–779.
 11. Brown W.G., Halonen M.J., Kaltenborn W.T., Barbee R.A.: The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population sample. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 63: 328–335.
 12. Nelson H.S., Oppenheimer J., Buchmeier A., Kordash T.R., Freshwater L.L.: An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 1193–1201.
 13. Vandenplas O., Binard Van-Cangh F., Brumagne A., Caroyer J.M., Thimpont J., Sohy C.: Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: Evaluation of diagnostic procedures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 542–547.
 14. Stuckey M.S., Will C.S., Shmitt L.H.: Histamine sensitivity influences reactivity to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985; 75: 373–376.
 15. Dolen W.K.: IgE antibody in the serum – detection and diagnostic significance. *Allergy* 2003; 58: 717–723.
 16. Fiocchi A., Bouygue B., Sala M., Travaini M.: The clinical interpretation of skin prick tests (SPT). *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999; 10: 274–275.
 17. Kruszewski J., Maleszka P., Plusa T.: Case of anaphylactic shock in the course of skin prick tests. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1994; 62: 405–409.
 18. Tee R.D., Cullinan P., Welch J., Burge P.S., Newman-Taylor A.J.: Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 709–715.
 19. Bernstein L.: Proceedings of the Task Force on Guidelines for Standardizing Old and New Technologies Used for the Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 487–526.
 20. Pelikan Z.: The diagnostic approach to immediate hypersensitivity in patients with allergic rhinitis; a comparison of nasal challenges and serum RAST. *Ann Allergy* 1983; 51: 395–400.
 21. Malo J.L., Ghezzi H., L'Archeveque J., Lagier F., Perrin B., Cartier A.: Is the clinical history a satisfactory means of diagnosis occupational asthma? *Am. Rev. Resp. Dis.* 1991; 143: 528–532.
 22. Baur X., Huber H., Degenes P., Allmers H., Ammon J.: Relation between occupational asthma case history, bronchial metacholine challenge, and specific challenge tests in patients with suspected occupational asthma. *Am. J. Ind. Med.* 1998; 33: 114–122.