

Adrian Sieradzki
Ryszard Andrzejak
Urszula Sieradzka

BERYLOZA W ŚRODOWISKU PRACY – ETIOLOGIA I POSTĘPOWANIE LEKARSKIE

BERYLLIOSIS: ETIOLOGY AND CLINICAL APPROACH

Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik katedry: prof. dr hab. med. R. Andrzejak

STRESZCZENIE We współczesnym środowisku pracy beryl i jego związki są odpowiedzialne za rozwój przewlekłej berylozy płuc, choroby rozpoznawanej u 5% populacji narażonej.

Badania epidemiologiczne i toksykologiczne dostarczają coraz liczniejszych dowodów na to, że normatywy higieniczne ekspozycji na beryl powinny ulec zastrzeżeniu. W artykule przedstawiono przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat patomechanizmu berylozy, etiologii i źródeł narażenia na beryl i jego związki. Omówiono również ważniejsze aspekty medycznego postępowania profilaktycznego, diagnostyki i leczenia. Autorzy oparli się na źródłach medycznych, jak również pochodzących z materiałów źródłowych organizacji ochrony zdrowia pracujących oraz instytucji rządowych. Med. Pr. 2002, 53, 2, 151–160

SŁOWA KLUCZOWE: beryloza, profilaktyka, leczenie

ABSTRACT Beryllium is a metal responsible for the incidence of chronic beryllium disease - an illness affecting from 2 to 5% of workers exposed to this metal and its compounds.

There is a growing evidence provided by epidemiological and toxicological studies that exposure limits for workers dealing with beryllium should be revised. This paper gathers epidemiological and pathological data particularly on chronic beryllium toxicity and carcinogenesis. It also reviews the most important aspects of beryllium toxicology and explains the mechanisms of its effect on humans. In addition, the paper presents suggestions on the diagnosis and treatment of berylliosis. The content of the paper is based on medical data, as well as on reference materials of national and international organizations and governmental agencies. Med Pr 2002, 53, 2, 151–160

KEY WORDS: berylliosis, prevention, treatment

ETIOLOGIA (ŹRÓDŁA NARAŻENIA)

Beryl został odkryty w 1798 r., ale szersze zastosowanie w przemyśle znalazł dopiero w latach czterdziestych XX wieku.

W przemyśle stosowany jest w postaci czystego metalu, stopów, soli rozpuszczalnych w wodzie, jest również przetwarzany w tlenki i materiały ceramiczne. Wykazuje dużą twardość, dobrą wytrzymałość, doskonale przewodnictwo cieplne i jest dobrym izolatorem elektrycznym. Beryl w stanie czystym wykorzystuje się w przemyśle nuklearnym, przy produkcji samochodów, komputerów, radarów, lamp rentgenowskich i detektorów promieniowania, sprzętu telekomunikacyjnego, sprzętu gospodarstwa domowego, przedmiotów z metalu, szkła i plastiku. Stopy berylu z niklem i chromem znalazły zastosowanie w stomatologii i protetyce dentystycznej, stopy berylowo-niklowe wchodzi w skład podzespołów samochodowych. Stopy zawierające miedź i kobalt użyto do produkcji elementów elektronicznych i maszyn. Stopy berylowo-aluminiowe wchodzi w skład hamulców oraz osłon termicznych myśliwców, helikopterów i systemów rakietowych. Rozpuszczalne sole berylu (chlorki, fluorki, siarczany) są stosowane w reaktorach jądrowych, w odlewnictwie szkła oraz jako katalizatory reakcji chemicznych. Tlenek berylu używany jest do produkcji materiałów ceramicznych na potrzeby przemysłu elektronicznego i elektrycznego (m.in. w kuchenkach mikrofalowych, w lampach radiowych, opornikach, świecach zapłonowych).

MECHANIZMY DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO BERYLU

Beryloza jest chorobą zawodową osób zatrudnionych w przemyśle metalurgicznym, przy wytwarzaniu lamp rentgenowskich i jarzeniowych, ceramiki, szkła artystycznego, w przemyśle lotniczym i nuklearnym.

Główną drogą wchłaniania berylu jest układ oddechowy; przez skórę lub przewód pokarmowy ulega absorpcji nie więcej niż 1% podanej dawki (1). Tylko niezjonizowane, rozpuszczalne związki berylu ulegają szybkiemu usuwaniu z płuc (około 4 dni), natomiast zjonizowane rozpuszczalne związki ulegają wytrąceniu w płucach. Proces usuwania berylu z płuc przebiega dwufazowo. W fazie szybkiej, trwającej około 2 miesiące, beryl jest wchłaniany przez makrofagi, w fazie wolnej (do 2 lat od początku narażenia) dochodzi do tworzenia depozytów metalu i ich otorbienia w bliznach tkanek (2).

Beryl z płuc transportowany jest głównie do kości. We krwi jest transportowany we frakcji globulin (51,5%), prealbumin (8%), ze związkami małocząsteczkowymi (7,3%), a reszta z frakcją komórkową. W narażeniu zawodowym beryl jest transportowany głównie we frakcji prealbumin. U osób narażonych na pary lub dymy berylu w stężeniach ok. 3 µg/ml jest on wydalany głównie z moczem, przy czym okres półtrwania wynosi średnio 2–5 tygodni, a śladowe ilości wykrywa się jeszcze 10 lat po ekspozycji (3). Beryl nie podlega filtracji przez kłębuszki nerkowe, wydalanie zachodzi na drodze sekrecji kanalikowej z uszkodzeniem nabłon-

ka kanalików nerkowych (4). Po narażeniu doustnym rozpuszczalne sole berylu łączą się z proteinami komórek nabłonka w przewodzie pokarmowym, dochodzi do tworzenia nierozpuszczalnych związków fosforowych berylu, co może również upośledzać wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego. Część wchłonięta ulega zmagazynowaniu głównie w kościach, nerkach i wątrobie (5).

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. w sprawie substancji stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia (6) beryl i jego związki zostały zaliczone do niebezpiecznych.

W patomechanizmie uszkodzeń narządowych pod wpływem związków berylu oprócz reakcji nadwrażliwości późnej typu komórkowego mogą odgrywać również rolę mechanizmy autoimmunologiczne. W eksperymentach na szczurach, które wdychały pył zawierający chlorek berylu przez okres od 3 dni do 6 miesięcy, obserwowano autoalergiczną reakcję typu humoralnego z produkcją przeciwciał skierowanych przeciwko sarkoplazmie kardiomiocytów oraz przeciwko tkance łącznej mięśnia sercowego (7).

Beryl i jego związki oddziałują również na metabolizm komórkowy, zaburzając wiele procesów enzymatycznych już w bardzo niskich stężeniach (10^{-6} – 10^{-3} mol/litr). W ekspozycji przewlekłej najbardziej wrażliwe są enzymy: fosfataza zasadowa, fosfoglukomutaza oraz kinaza białkowa I, których aktywność ulega zahamowaniu już przy stężeniach berylu w surowicy krwi rzędu 10^{-6} mol/litr (8). W większych stężeniach (10^{-3} mol/litr) dochodzi do inaktywacji dehydrogenazy mleczanowej (9), ATP-azy i enzymów cyklu Krebsa (dehydrogenazy malonowej, bursztynianowej i alfa-ketoglutazarowej) (10). Metal ten zaburza również gospodarkę magnezową, przy czym wysokie stężenie magnezu wywołuje efekt antagonizujący hamujące działanie berylu na enzymy magnezozależne.

Beryl oddziałuje na limfocyty B, zwiększając produkcję immunoglobulin. Zaobserwowano również spadek poziomu dopełniacza we krwi po 6 tygodniach narażenia na ten metal (11).

Wśród innych niekorzystnych efektów działania berylu należy wymienić jego wpływ na stan układu oksydoredukcyjnego. Zaobserwowano istotny wzrost stężenia glutationu i peroksydazy glutationowej u osób z CBD, znacznie większy niż u osób palących i nienarażonych (12). Beryl może wpływać na rozwój reakcji zapalnej w sposób systemowy, poprzez działanie naczyniowe. Zmiany zapalne z powstawaniem ziarniniaków nieserowaciejących w ścianie zajętych naczyń wykryto w doświadczeniach na zwierzętach (13). W badaniach *in vitro* w hodowli komórek śródbłonka aorty wołu beryl hamował aktywność difosfatazy adenozyliny, produkcję prostacykliny, a w komórkach tętnic królika zmniejszał uwalnianie tlenu azotu oraz indukował nadreaktywność płytek krwi na kwas arachidonowy z obniżeniem progu agregacji trombocytów (14). Badania na linii komórkowej makrofagów ludzkich i szczurzych ujawniły, że pod wpływem berylu dochodzi do apoptozy tych komórek zależnej od enzymów z grupy kaspaz (15).

RAKOTWÓRCZOŚĆ

Dowody na rakotwórczość berylu i jego związków pochodzą z danych epidemiologicznych o zwiększonej częstości występowania nowotworów, zwłaszcza płuc u pracowników narażonych na ten metal oraz z dowodów eksperymentalnych (16). Działanie genotoksyczne wykazują tlenek berylu, beryl metaliczny oraz jego rozpuszczalne sole takie jak chlorek, azotan i siarczan. Działanie genotoksyczne potwierdzono dla berylu i jego związków w fibroblastach i ludzkich limfocytach (17), w badaniach *in vivo* u zwierząt (18), w hodowlach komórek zwierzęcych oraz w hodowlach bakteryjnych. Przewlekła inhalacja chlorku berylu, tlenku berylu, berylu metalicznego i jego stopów wywoływała wzrost częstości występowania nowotworów płuc, hyperplazji oskrzelowopęcherzykowej, chłoniaków węzłów chłonnych wnek płucnych i jamy brzusznej u szczurów (19) oraz kostniamięśniaków u królików (20). Odnotowano wzrost częstości uszkodzeń materiału genetycznego (mutacji genowych, częstości wymiany chromatyd siostrzanych i aberracji chromosomowych, pęknięć nici DNA). Stwierdzono, że beryl i jego związki zaburzają procesy wzrostu i podziału komórki. Działanie to polega na upośledzeniu procesów replikacji i naprawy DNA na skutek inaktywacji enzymów kinazy tymidynowej i DNA-polimerazy (17). Zaobserwowano również hamowanie podziału komórkowego na etapie metafazy, działanie modyfikujące ekspresję genów regulowaną hormonalnie oraz wiązanie berylu z białkami niehistonowymi DNA (21). Beryl indukuje zależną od jonów żelaza Fe^{2+} peroksydację lipidów oraz powstanie zmian fizykochemicznych w postaci zagęszczenia warstw lipidowych i usztywnienia błon, co prowadzi do zbliżenia łańcuchów acylowych fosfolipidów (m.in. fosfatydylocholicy i fosfatydyloseryny) i propagacji procesów peroksydacyjnych (22). Pod wpływem związków berylu powstają wolne rodniki tlenowe, które mogą predysponować do rozwoju zawodowego raka płuca. Związki te wywierają bowiem wpływ genotoksyczny, powodują uszkodzenie nici DNA, peroksydację lipidów, aktywację czynników transkrypcyjnych: aktywatora białka 1 (AP-1), protoonkogenu K-ras i jądrowego czynnika kappa B (NF-kappaB), mutacje w obrębie genu supresorowego p53 (23). Natomiast autorzy amerykańscy sugerują udział genów transformujących typu non-ras, a nieobecność typowych mutacji genu supresorowego p53 ani protoonkogenu K-ras, w karcinogenezie raka płuca wywołanego przewlekłym narażeniem na beryl (22). Fluorek berylu wiąże się z podjednostkami białka tubuliny, tworzącego mikrotubule cytoszkieletu (24) oraz upośledza wiązanie białka kinezy z mikrotubulami komórkowymi (25), zaburzając prawidłowe funkcjonowanie wrzeczona kariokinetycznego i cytoszkieletu w procesie podziału komórkowego. Fluorek berylu łączy się w warunkach doświadczalnych z kompleksem sygnałowym złożonym z guanozodwufosforanu (GDP), białka p21 oraz czynnika Ha-ras, w wyniku czego dochodzi do aktywacji proliferacji w komórkach (26).

Badania kohortowe, obejmujące duże grupy pracowników narażonych na beryl, ujawniły statystycznie istotny wzrost ryzyka zgonu z powodu raka płuc (27–29). W latach 1942–1967 Wagoner i wsp. (30) przebadali 3055 mężczyzn zatrudnionych w zakładach wytwarzających beryl metaliczny i przetwarzających ten metal do celów przemysłowych w Pensylwanii (USA), uzyskując statystycznie istotny wzrost wskaźników umieralności z powodu nowotworów złośliwych tchawicy, oskrzeli i płuc. W badaniach grupy pracowników fabryki stopów berylu na 142 przypadki raka płuca w ciągu 20 lat stwierdzono zwiększoną częstość występowania tego nowotworu w wymienionej grupie w porównaniu z grupą kontrolną, po wyeliminowaniu czynników dodatkowych, takich jak palenie tytoniu (31). Przeprowadzono badania epidemiologiczne grupy pracowników zakładów produkujących broń nuklearną w Oak Ridge w stanie Tennessee w USA, zatrudnionych w latach 1947–1990 w warunkach narażenia mieszanego na beryl, rozpuszczalniki organiczne oraz promieniowanie korpuskularne i falowe. Wśród 6591 pracowników rasy białej stwierdzono 20% wzrost umieralności na raka płuca, jak również kilkuprocentowy wzrost częstości zgonów z powodu nowotworów mózgu, układu limfatycznego, trzustki, prostaty i nerek (32). W związku z powyższym Grupa Robocza Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznała, że istnieją wystarczające dowody rakotwórczego działania berylu i jego związków u ludzi i zwierząt doświadczalnych (33). IARC podaje również grupę 144 karcinogenów ludzkich, z których 9 znaleziono w dymie papierosowym. Wśród nich znajduje się beryl, obecny w ilości 0–0.0005 mikrograma/papieros; wartości różnią się nieco w zależności od marki papierosa oraz warunków przeprowadzonej analizy (34).

Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej RP z dnia 11 września 1996 r. klasyfikuje beryl i jego związki jako rakotwórcze dla człowieka.

PATOGENEZA PRZEWLEKŁEJ BERYLOZY PŁUCNEJ (CBD)

Hipotezy dotyczące działania szkodliwego berylu na tkankę płucną uwzględniają charakter fizykochemiczny substancji, rozmiar cząstek, pozapłucne drogi narażenia i predyspozycje genetyczne (35).

Stężenie w powietrzu pyłu zawierającego beryl w cząsteczkach o średnicy poniżej 10 mikronów, a zwłaszcza poniżej 3,5 mikronów, ma większą wartość predykcyjną uczulenia na beryl, powstania depozytów berylu w płucach i wystąpienia CBD niż całkowita masa inhalowanego berylu. Zależność tą stwierdzono w badaniach przeprowadzonych wśród 535 pracowników amerykańskiej fabryki produkującej beryl (36). Badacze z National Institute for Occupational Safety and Health w USA sugerują, że liczba cząstek może lepiej odzwierciedlać docelową dawkę narządową dla berylu i w konsekwencji stanowić bardziej odpowiedni parametr dla oceny ryzyka zachorowania na CBD

niż masa cząsteczkowa związku berylu. Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy masą cząstek a liczbą cząstek w jednostce objętości powietrza ze strefy oddechowej (37,38). Według obserwacji Richardsons i wsp. (39) dla surowców zawierających beryl, które poddano sproszkowaniu w procesie produkcyjnym, frakcja absorbowana w pęcherzykach płucnych wahała się w przedziale 0,31 do 0,61 dla cząstek o średnicy 1 mikrona i 0,07 do 0,21 dla cząstek o średnicy 5 mikronów. Badania próbek powietrza ze stanowisk pracy pracowników zatrudnionych przy obróbce berylu wykazały również, że ponad 50% cząstek w strefie oddechowej miało średnicę poniżej 10 mikronów (40).

O ile przypadki ostrej berylozy płucnej są coraz rzadsze, to częstość występowania przewlekłej berylozy płucnej (CBD) nie maleje pomimo intensywnego nadzoru i wprowadzenia monitoringu w grupach szczególnego ryzyka (41). Przyczyną jest mechanizm patogenetyczny CBD oparty na reakcji opóźnionej nadwrażliwości typu IV, a nie, jak sądzono wcześniej, na uszkodzeniu toksycznym tkanki płucnej. Wyjaśnia on, przynajmniej do pewnego stopnia, dlaczego choroba pojawia się tylko u pewnego odsetka osób narażonych na beryl (według różnych autorów od 3 do 5%), podczas gdy większość pracowników narażonych nawet na większe stężenia metalu w dłuższym okresie czasu nie choruje. Odpowiedź immunologiczna na beryl polega na interakcji tego metalu jako haptenu z antygenem zgodności tkankowej MHC II obecnym na powierzchni komórek prezentujących antygen (m.in. makrofagi). W tej postaci, jako antygen berylowo-białkowy, jest rozpoznawany jako obcy przez swoiste limfocyty pomocnicze T CD4 (41). Dochodzi do aktywacji kaskady zapalnej zależnej od limfocytów T i produkcji prozapalnych cytokin: interferonu gamma (IFN- γ), interleukiny-2 (IL-2), interleukiny 6 (IL-6) oraz interleukiny 10 (IL-10), wzrost stężenia których można zaobserwować w komórkach płynu pęcherzykowo-oskrzelowego i we krwi (43). Zdecydowana większość klonów limfocytów wydziela IFN- γ i cytokiny specyficzne dla subpopulacji Th1, a tylko niewiele komórek interleukinę 4 i cytokiny charakterystyczne dla subpopulacji limfocytów Th2 (44). Rezultatem opisywanego procesu jest tworzenie nieserowaciejących ziarniniaków w tkance płucnej, struktur, w skład których wchodzi limfocyty, plazmocyty i komórki olbrzymie. Pojawienie się zmian zapalnych, rozplemowych, ziarniniaków, guzów pylicznych i ognisk włóknienia w płucach potwierdzono w badaniach post mortem oraz w eksperymentach na zwierzętach (45). Najsilniej wyrażone zmiany zaobserwowano w grupie zwierząt, którym podawano beryl metaliczny (46). Natomiast Lehnert i wsp. (47) wykazali, że potraktowanie ludzkich fibroblastów pochodzących z płuc i skóry siarczanem berylu BeSO(4) w stężeniach 0,1–100 microM powoduje zahamowanie wzrostu fibroblastów w sposób zależny od dawki, które utrzymuje się pomimo przeniesienia komórek do medium pozbawionego berylu. Zahamowaniu cyklu komórkowego w fazie G(0)–G(1)/pre-S towarzyszy wzrost syntezy białka p53 oraz inhibitora kinazy zależnej od cykliny CDKN1A

(p21(Waf-1,Cip1)). Ponieważ beryl stosowany w niskich stężeniach hamuje wzrost normalnych ludzkich fibroblastów *in vitro*, a w warunkach rozwoju CBD wykazuje działanie odwrotne, sugeruje się możliwość zaburzeń cyklu komórkowego z nieprawidłowymi reakcjami na beryl u osób, które wykazują nadwrażliwość na ten metal, a następnie chorują na CBD.

Transport berylu do tkanek pozapłucnych prowadzi do rozwoju ziarniniaków w węzłach chłonnych piersiowych, śledziony, wątroby, mięśni, skóry, nerek i serca (48). W badaniach na szczurach, którym podawano beryl dotchawczo w dawce 0,084–111 μmol/kg, obserwowano występowanie powinowactwa berylu do frakcji mitochondrialnej i lizosomalnej wątroby (50). Oprócz płuc do najszybciej uszkodzonych przez beryl organów należy skóra. Zmiany manifestują się w postaci: kontaktowego zapalenia skóry z wypryskiem grudkowo-pęcherzykowym i podskórnymi ziarniniakami (49) w przypadku depozycji związków nierozpuszczalnych, jak krzemian berylowo-cynkowy z lamp fluorescencyjnych (51), natomiast naciek komórkowy gruźliczopodobny pojawia się przy przenikaniu przez uszkodzoną skórę rozpuszczalnych związków berylu (52). Badania w grupie pracowników używających respiratory pozwolą na dokładniejsze określenie stopnia pozainhalacyjnego narażenia.

CBD występuje tylko u 1-5% narażonych, przy czym brak jest ścisłej zależności typu dawka-odpowiedź. Podkreśla się rolę czynnika genetycznego. Genetyczna predyspozycja w postaci obecności alleli genu dla ludzkich antygenów leukocytarnych HLA-DPB1 z kwasem glutaminowym w pozycji 69 na komórkach prezentujących antygen pobudzonym limfocytom występuje u 97% chorych na CBD, ale również u 30–40% osób z grupy kontrolnej (53). W badaniach naukowców włoskich (54) stwierdzono obecność kwasu glutaminowego w krytycznej pozycji 69 na glikoproteinie powierzchniowej głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC – HLA-DPB1 u 32 z 33 pracowników narażonych na beryl z objawami CBD, podczas gdy w grupie kontrolnej 44 pracowników narażonych bez CBD, u 70% wykazano obecność aminokwasu lizyny w miejscu krytycznym. Zamiana lizyny na kwas glutaminowy może w sposób istotny wpływać na zmianę miejscowego ładunku powierzchniowego, umożliwiać bezpośrednie wiązanie berylu do kwasu glutaminowego i ostatecznie wpływać na zmianę stopnia powinowactwa kompleksu MHC II i limfocytów T do antygeny berylowo-białkowego. W jednym z badań amerykańskich wykazano, że na 25 pracowników, u których stwierdzono nadwrażliwość na beryl, 22 osoby były nosicielami genu HLA-DP1 z substytucją kwasem glutaminowym w pozycji 69 w egzonie 2 (55). Beryl może wchodzić w bezpośrednie interakcje z antygenem HLA-DP69 bez procesu tzw. obróbki antygeny, co wykazano obserwując konkurencję siarczanu berylu BeSO_4 ze znakowanymi biotyną oligopeptydami wiążącymi na zasadzie kompetycji do specyficznego miejscem wiązania z antygenem HLA. Zjawisko to jest nieobecne w przypadku HLA zawierającego aminokwas lizynę (56).

EPIDEMIOLOGIA PRZEWLEKŁEJ BERYLOZY PŁUCNEJ

Do grupy szczególnego ryzyka należą pracownicy zajmujący się obróbką surowców zawierających beryl, operatorzy procesów chemicznych i metalurgicznych, technicy laboratoryjni, osoby zatrudnione w przemyśle ceramicznym oraz przy produkcji berylu metalicznego, wreszcie pracownicy przemysłu energetycznego i nuklearnego (57).

Badania dotyczące problemu ekspozycji na beryl są często trudne do porównania z uwagi na: różne metody analizy próbek powietrza (wysokoobjętościowa zbiórka ze strefy oddechowej, wysokoobjętościowa zbiórka ze stanowiska pracy, wysoko i niskoobjętościowa zbiórka frakcji respirabilnej, monitoring w czasie rzeczywistym, zbiórka osobista). Kolejnym utrudnieniem jest częsta zmiana warunków w miejscu pracy (58).

Do największych przedsięwzięć związanych z oceną zagrożenia środowiska pracy przez beryl i jego związki należy Program Nadzoru Zdrowotnego (Beryllium Health Surveillance Program), realizowany w latach 1991–2001 na terenie elektrowni jądrowej Rocky Flats w stanie Colorado w USA. Monitoringiem objęto 6614 pracowników obecnie zatrudnionych oraz emerytowanych z udokumentowaną ekspozycją na beryl. Stwierdzono 81 przypadków przewlekłej berylozy płucnej oraz 154 przypadki nadwrażliwości na ten metal potwierdzonych testem proliferacji limfocytów krwi obwodowej. Największą częstość uczulenia zaobserwowano w grupie osób wykonujących obróbkę mechaniczną berylu (11,4%) oraz techników (11,9%). Dla innych zawodów, charakteryzujących się minimalnym ryzykiem narażenia na beryl, stwierdzono również wzrost częstości występowania reakcji nadwrażliwości (SENS) i CBD (59). Zaskakująco, kilka z potwierdzonych przypadków berylozy powstało w wyniku bardzo ograniczonej styczności z berylem (pracownicy administracji). Wymaga to precyzyjnego określenia ryzyka wynikającego z krótkiej i przerywanej ekspozycji na niewielkie dawki metalu. Zauważono, że wielkość ekspozycji oraz długość czasu narażenia była istotnie większa dla osób z CBD, ale nie wykazywała istotnych różnic z grupą kontrolną w przypadku SENS (60). Średnie wartości stężeń z oddechowej strefy osobistej wynosiły 1,04 mikrogram/ m^3 (61). Dla porównania badania przesiewowe w latach 1960–1988 ujawniły 50 przypadków CBD i 74 SENS, dane z ostatniej dekady świadczą wobec tego o narastaniu problemu.

W latach 1970–1999 przeprowadzono badania prospektywne na terenie czterech zakładów amerykańskich: kopalni berylu w Delta w stanie Utah, zakładów ekstrahujących i produkujących wyroby zawierające beryl w Elmore w stanie Ohio oraz zakładów ceramicznych w Tucson w stanie Arizona. Zakłady Delta, w których procesy technologiczne związane były z hydrolizą związków berylu oraz rozdrabnianiem na mokro, notowały stężenie berylu w powietrzu 0,3 μg/ml (0,1–0,4 μg/ml). Podobne wyniki notowano w Tucson, natomiast najwyższe wartości stwierdzono w Elmore w warunkach ekspozycji na pyły zawierające beryl (0,1–1,0 μg/ml).

Wśród 87 pracowników Deltę u 3 stwierdzono nadwrażliwość na beryl, a u jednej CBD, natomiast skumulowane ryzyko uczulenia na beryl dla Deltę wyniosło 0,3%; 2% w Elmore i 2,5% w Tucson. Nie stwierdzono uczulenia u osób pracujących przy wydobyciu rudy uwodnionego krzemianu berylu tzw. betrandytu. Zaobserwowano, że narażenie na pyły zawierające beryl, rudy betrandytu lub sole berylu charakteryzuje się mniejszym ryzykiem zachorowalności na CBD niż ekspozycja na tlenek berylu (62).

Monitoringiem zostały objęte zakłady broni atomowej zlokalizowane w Cardiff w Walii, a wyniki z lat 1981–1997 poddano analizie, obejmującej 367 757 próbek powietrza pobranych ze 101 stanowisk pracy od 194 pracowników. Średnie wartości stężeń w powietrzu w pomiarach osobistych wyniosły 0,11 do 0,72 $\mu\text{g}/\text{ml}$ z wartościami dla 95 percentyla od 0,22 do 1,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$. W warunkach najwyższych stężeń przebywali pracownicy odlewni (średnia 0,87 $\mu\text{g}/\text{ml}$ z wartościami dla 95 percentyla sięgającymi 2,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Średnioroczne wartości stężeń miejscowych dla berylu nie przekraczały 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nie przeprowadzono rutynowo testów BePLT, natomiast metodami monitoringu tradycyjnego stwierdzono jeden przypadek CBD. Tylko okazjonalnie w ciągu 17 lat obserwacji stężenia berylu w powietrzu przekraczały 2,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (63).

W badaniach przekrojowych dotyczących 57 szlifiery metali szlachetnych z fabryk w Idar-Oberstein w Niemczech wykazano przekroczenia wartości NDS na dwóch stanowiskach pracy, 1 przypadek uczulenia na beryl, nie odnotowano natomiast zachorowań na CBD (64).

Badano 136 pracowników zakładów ceramicznych narażonych na beryl w jednym ze stanów USA (97,8% wszystkich robotników). Stwierdzono 8 przypadków nadwrażliwości na beryl (5,9%) oraz 6 przypadków (4,4%) CBD potwierdzonych biopsją płuc. W grupie pracowników zatrudnionych w procesie przetwórstwa rud berylu częstość występowania nadwrażliwości na opisywany metal wynosiła 14,3%. Dzienna średnia ważona (daily weighted average - DWA) dla osób zatrudnionych bezpośrednio przy przetwarzaniu berylu wynosiła 0,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ z odsetkiem przekroczeń wartości poprzedniego standardu amerykańskiej agencji Occupational Safety and Health Association (OSHA) 2,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ wynoszącym 8,1% (65).

Oprócz narażenia zawodowego opisywano przypadki berylozy przewlekłej wśród ludności zamieszkałej w pobliżu zakładów produkujących lub emitujących beryl oraz wśród członków rodzin pracowników, którzy mieli kontakt z odcieżą zanieczyszczoną berylem (52).

DIAGNOSTYKA

Dawniej, diagnostyka berylozy opierała się na stwierdzeniu objawów klinicznych i wynikach badań dodatkowych, takich jak zdjęcie radiologiczne płuc, gazometria i spirometria. Umożliwiało to wykrycie choroby w stosunkowo późnym stadium przy obecności zaawansowanego włóknienia tkanki płucnej.

Obecnie wiadomo, że beryloza płucna jest przewlekłą chorobą zapalną płuc spowodowaną przez koincydencję dwóch czynników: inhalacji nierozpuszczalnych w wodzie pyłów berylu oraz wrodzonej predyspozycji. Charakteryzuje się kumulacją limfocytów CD4+ T i makrofagów w tkance płucnej z wytworzeniem nieserowaciejących ziarniników, za powstanie których odpowiadają m.in. interleukina 2 i IFN- γ , aktywujący makrofagi (66).

Czas od początku narażenia do powstania nadwrażliwości na beryl wynosi ok. 9 tygodni (niektórzy autorzy przyjmują 50 dni), natomiast manifestacja kliniczna przewlekłej berylozy płucnej może mieć miejsce już po 3 miesiącach, ale również po 30 latach. Dlatego wprowadzono metody umożliwiające wczesną diagnostykę berylozy. Opierają się one na wykazaniu obecności opisanych zmian patomorfologicznych w płucach i udowodnieniu podłoża uczuleniowego wymienionych zmian za pomocą testu proliferacji limfocytów krwi obwodowej i płynu pęcherzykowo-oskrzelowego w obecności berylu (BeLPT). Przy użyciu tych kryteriów rozpoznanie można postawić już na etapie zmian subklinicznych (67).

BeLPT służy do oceny swoistej odpowiedzi limfocytów zawartych we krwi obwodowej i popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych na beryl i jego związki. Oprócz klasycznego testu BeLPT do wykrywania nadwrażliwości na beryl opracowano również podobny test z immunofenotypowaniem weryfikującym proliferację limfocytów CD4 i CD8, który pozwala nie tylko określić żywotność efektorowych komórek immunologicznych, ale również wnioskować, które subpopulacje uległy aktywacji. Oba testy są kompatybilne, co stwierdzono w badaniach osób narażonych na beryl i chorych na berylozę (68). Wynik jest pozytywny, jeśli dochodzi do wzrostu frakcji limfocytów CD4+ i CD8+. Wzrost samej frakcji limfocytów CD8+ świadczy o wyniku fałszywie dodatnim.

Podjęmuje się próby wykorzystania BeLPT w regularnym monitoringu zdrowotnym. W jednym z takich badań pracowników zakładu produkującego stopy berylu poddawano testom dwa razy do roku, natomiast nowo zatrudnionych w ciągu 3 pierwszych miesięcy ekspozycji. Z 235 badanych w latach 1995 do 1999 nadwrażliwość na beryl stwierdzono u 22 osób (9,4%), z tego 15 w ciągu 2 pierwszych lat, a 4 w ciągu pierwszych 3 miesięcy zatrudnienia. Test BePLT krwi obwodowej powinien wg autorów być używany seryjnie w celu uchwycenia nowych oraz poprzednio niewykrytych przypadków uczulenia i choroby (69). Pojedynczy nieprawidłowy wynik testu BeLPT posiadał według badań Deubnera i wsp. (70) wartość predykcyjną dla CBD rzędu 39%, potwierdzony kolejnym testem BeLPT 45%, podczas gdy podwójny nieprawidłowy wynik testu przeprowadzonego po raz pierwszy u nowo przyjętego pracownika wartość 49%. W badaniach porównawczych zakładów produkujących metal w stanie czystym, tlenek berylu, stopy i ceramikę w USA stwierdzono, że wśród 646 badanych aktywnych pracowników w latach 1984–1993, 59 osób (9,4%) miało nieprawidłowy wynik testu BeLPT, a u 29 (4,6%) wykryto CBD.

Pracownicy zatrudnieni w przemyśle ceramicznym charakteryzowali się największym ryzykiem zachorowania na CBD (6,4%), na drugim miejscu plasowała się fabryka żwiru oraz zakład produkujący beryl metaliczny. Maksymalna częstość nieprawidłowego BeLPT wyniosła 19,2% (71).

Wyniki testu BeLPT mogą również dostarczać cennych informacji na temat stopnia nasilenia klinicznego choroby. Liczba komórek zapalnych w płynie płęcherzykowo-oskrzelowym (BAL) korelowała dodatnio z wynikami testu BAL-BeLPT, nasileniem zmian radiologicznych, wskaźnikami wentylacji (FEV1/FVC), wynikami badania pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO), maksymalnym osiągalnym obciążeniem wysiłkiem, a także z wynikami gazometrii spoczynkowej i wysiłkowej (72).

Stwierdzono, że istnieje konieczność ścisłego nadzoru nad jakością wyników testu BeLPT. W kontroli laboratoryjnej przeprowadzonej w Elmore w USA między 3 laboratoriami na 3081 próbkach pobranych od 1510 osób stwierdzono wewnątrzlaboratoryjną zgodność wyników dobrą do umiarkowanej. Między laboratoriami A i B oraz B i C stwierdzono umiarkowaną, a pomiędzy A i C słabą zgodność (72).

Wadą testu BeLPT jest obecność wyników fałszywie ujemnych, które często wymagają inwazyjnych procedur, z bronchoskopią i biopsją płuc włącznie. W związku z tym istnieje obecnie potrzeba opracowania nowych, alternatywnych lub uzupełniających diagnostykę testów. Do takich nowych testów należy oznaczanie markera genetycznego HLA-DPB1Glu69. Richeldi i wsp. (73) wykazali, że wykonywanie czynności zawodowych związanych z obróbką berylu wiązało się z 25% ryzykiem zachorowalności na CBD u osób z markerem HLA-DPB1Glu69 w porównaniu do ryzyka 3,2% w grupie kontrolnej. Zachęcające wyniki potwierdziły badania *ex vivo* limfocytów T CD4(+) z płuc pacjentów chorych na CBD. Wykazano, że komórki te odpowiadały w sposób specyficzny na beryl w obecności komórek prezentujących antygen MHC II HLA-DR, -DQ, i -DP, ale tylko przeciwciała skierowane przeciw łańcuchowi b HLA-DP blokowały reakcję na beryl (74).

Z badań uzupełniających diagnostykę CBD należy wymienić bronchoskopię i tomografię komputerową. Bronchoskopia umożliwiła stwierdzenie kumulacji specyficznych limfocytów w płynie oskrzelowopęcherzykowym oraz uzyskanie tych komórek zapalnych do testu BePLT celem wykazania nadwrażliwości. Badanie radiologiczne charakteryzuje się stosunkowo niską czułością wykrywania obecności zmian płucnych, według Newmana i wsp. (75) oszacowane na 54%, natomiast tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości wykazuje czułość o połowę większą (75%).

Radiologicznie można wyróżnić 3 stadia choroby: początkowo pojawiają się rozlane, jednolite ziarniste zacieńczenia w obu płucach, najbardziej widoczne w polach dolnych. Zmiany te przekształcają się z biegiem czasu w rozlane zacieńczenia siateczkowate na ziarnistym tle, a następnie w wyraźnie odgraniczone okrągłe zmiany przypominające cienie krągłe z powiększeniem i zamazaniem wnęk płuc.

Dołączać się mogą zmiany rozedmowe i nacieki zapalne okołooskrzelowe. Uważa się, że zdjęcia RTG powinny być analizowane przez osobę wyszkoloną w systemie klasyfikacji Międzynarodowego Biura Pracy (ILO) w celu różnicowania z pylicami płuc. Rola RTG jako badania wykrywającego berylozę jest ograniczona do stadiów późniejszych (76).

Badanie spirometryczne powinno zawierać co najmniej pomiar dwóch parametrów: pojemności życiowej (vital capacity; VC) oraz wymuszonej objętości wydechowej jednosekundowej (forced expiratory volume, FEV1) – beryloza wczesna charakteryzuje się patologiczną kurczliwością oskrzeli (zaburzenia obturacyjne), później w miarę postępującego procesu włóknienia śródmiąższowego dochodzi do zaburzeń restrykcyjnych.

Z innych testów należy wymienić test zahamowania migracji makrofagów oraz perspektywy związane z nowymi markerami. Autorzy amerykańscy wykazali w badaniach 86 osób z CBD i 122 z nadwrażliwością na beryl, że pomiar stężenia neopteryny w surowicy krwi zastosowany razem z BeLPT pozwolił na potwierdzenie CBD z czułością 92%. Ważną zaletą może być fakt, że wartości podanego wskaźnika różniły się znacznie w przypadku CBD i nadwrażliwości (74). Pojawiły się doniesienia na temat zależności pomiędzy polimorfizmem genu dla enzymu przekształcającego angiotensynę 1 a zachorowalnością i ciężkością przebiegu CBD. Odmiana alleliczna DD wspomnianego genu zwiększa m.in. nasilenie odpowiedzi zapalnej limfocytów w obecności berylu (77). Tinkle i Newman (78) zaobserwowali, że związki berylu zwiększają produkcję czynnika martwicy nowotworów TNF- α , interleukiny 6 oraz ich rozpuszczalnych receptorów sTNF RI, sTNF RII i sIL-6R w surowicy krwi oraz w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym. Zmiany te korelowały z limfocytozą płucną oraz z zaawansowaniem klinicznym choroby. Inoue i wsp. (79) zaobserwowali, że mastocyty, które występują licznie w zwłókniałej tkance płucnej, produkują w warunkach *in vitro* podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów bFGF. Stężenia bFGF w surowicy krwi i płynie oskrzelowo-pęcherzykowym (BAL) wykazywały istotną tendencję wzrostową w stanie choroby, korelując z liczbą komórek zapalnych w BAL oraz z nasileniem zaburzeń wymiany gazowej.

W przewlekłej berylozie płucnej dochodzi również do skórnej nadwrażliwości typu opóźnionego (80). Testy płatkowe nie są jednak obecnie stosowane ze względu na ryzyko rozwoju nadwrażliwości i wzrost ryzyka zachorowania na CBD.

OBJAWY KLINICZNE BERYLOZY OSTREJ I PRZEWLEKŁEJ

Efekty ostre wywołują dobrze rozpuszczalne związki berylu, takie jak siarczan czy fluorek oraz trudniej rozpuszczalne tlenki niskoprażone (500°C). Wysokoprażone tlenki i stopy berylu są przeważnie przyczyną zatruc przewlekłych.

W 1943 r. w USA został opublikowany pierwszy raport o trzech przypadkach „chemicznego zapalenia płuc” (ostra

beryliza płucna) wśród robotników pracujących przy ekstrakcji berylu.

Ostra beryloza należy do chorób coraz rzadziej występujących w środowisku pracy. Charakteryzuje się toksycznym uszkodzeniem błon śluzowych i skóry (trudno gojące się owrzodzenia, rumień wielopostaciowy, zapalenie kontaktowe skóry, ostre zapalenie spojówek), objawami przypominającymi gorączkę odlewników oraz chemicznego, odoskrzelowego zapalenia płuc (81). Choroba jest spowodowana m.in. przez pyły i dymy rozpuszczalnych soli berylu uwalnianych podczas ekstrakcji wodorotlenku berylu, produkcji tlenku berylu oraz berylu metalicznego. Opisano dwie postacie kliniczne ostrej berylozy płucnej: postać „piorunującą”, która rozwija się w okresie 72 godzin od masywnej ekspozycji na wysokie stężenia berylu ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) oraz postać o podstępym początku, która rozwija się kilka dni, a nawet tygodni po ekspozycji na niższe stężenia soli berylu lub tlenku palonego w niskich temperaturach. Objawy berylozy ostrej to: duszność wysiłkowa, napadowy kaszel, bóle w klatce piersiowej, akrocytanoza, świsty i furczenia u podstawy płuc oraz nagły, znaczny spadek pojemności życiowej. Zejścia śmiertelne obserwowano przeważnie w przypadkach z postacią piorunującą (ok. 10%). Osoby z postacią łżejszą najczęściej powracały do zdrowia po 1–3 miesiącach. Oszacowano, że przeciętnie u 17% pracowników z ostrą berylozą rozwija się beryloza przewlekła płuc (CBD) (82).

Przewlekła beryloza (CBD) została po raz pierwszy opisana w Niemczech w 1933 r. Wskutek rosnącego wykorzystania berylu i jego związków w przemyśle, z drugiej zaś strony, skutecznych działań nadzoru technicznego, higieny i medycyny pracy na rzecz rozwoju ochrony zdrowia pracownika, i wynikającego stąd zaostrzenia norm higienicznych, CBD stała się w ostatnich latach postacią dominującą berylozy płucnej. Choroba jest spowodowana wdychaniem drobin berylu o średnicy do kilku mikrometrów, co prowadzi do rozwoju nadwrażliwości u 2 do 5% narażonych. Uważa się, że 1 do 3% wszystkich narażonych zachoruje na CBD. Okres latencji choroby wynosi najczęściej 10 do 15 lat (83). W przebiegu nieodwracalna i jak dotychczas nieuleczalna, we wczesnym stadium CBD może przebiegać bezobjawowo z obecnością dyskretnych zmian w obrazie RTG lub przejawiać się jako niewielka duszność wysiłkowa bez zmian w RTG. U niektórych pacjentów wiodącym objawem jest tachypnoe, mogące utrzymywać się przez lata. Wentylacja wysiłkowa może być znacznie zwiększona pomimo normalnych wyników spirometrii i spoczynkowej. BeLPT i biopsja płuc służą do potwierdzenia diagnozy (84). Postęp choroby prowadzi do rozwoju postaci pełnoobjawowej z kaszlem, postępującą dusznością wysiłkową (najczęstszy objaw), palącym bólem w klatce piersiowej, bólami stawowymi, krwiopluciem, gorączką, anoreksją, utratą masy ciała, potami nocnymi, akrocytanozą, limfadenopatią węzł płucnych, hepatosplenomegalią. Z powikłań należy wymienić gruźlicę, samoistną odmę opłucnową, przewlekłą niewydolność prawokomorową serca. Zajęte mogą być narządy pozapłucne: skóra (wy-

sypka plamisto-grudkowa, rumień wielopostaciowy, ziarninaki podskórne), wątroba (hepatitis granulomatosa), nerki (hiperkalcuria, kamica nerkowa), serce (85).

W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć śródmiąższowe choroby zwłókniające płuc, pylice i sarkoidozę.

Obecnie leczeniem z wyboru pacjentów z CBD jest sterydoterapia. Choć choroba jest nieuleczalna, to leczenie glukokortykosteroidami przynosi korzystne efekty, ponieważ spowalnia proces niszczenia tkanki i włóknienia płuc (84). Z powodu potencjalnych skutków ubocznych, leczenie jest zarezerwowane dla pacjenta z nasilonymi objawami, postępującym przebiegiem choroby i pogarszaniem się parametrów funkcji oddechowej. Zwykle stosuje się Encortolon w dawce $1\text{mg}/\text{kg}$ masy ciała przez 10 dni ze stopniową redukcją dawki (86).

PROFILAKTYKA

NDS powszechnie akceptowane dla berylu wynosiło od lat czterdziestych XX w. $0,002 \text{mg}/\text{m}^3$ (OSHA). Niestety, nadwrażliwość na beryl oraz przewlekłą berylozę płucną obserwowano w zakładach, w których przestrzegano tego normatywu ekspozycji (57). Wartość Najwyższego Dopuszczalnego Stężenia (NDS) dla berylu i jego związków wynosi w Polsce $0,001 \text{mg}/\text{m}^3$, natomiast wartość Najwyższego Dopuszczalnego Stężenia Chwilowego (NDSCh) – $0,003 \text{mg}/\text{m}^3$. Zaznacza się tendencja do obniżania wartości normatywu higienicznych, z propozycją ustalenia wartości stężenia średniego dla ośmiogodzinnej zmiany roboczej (TLV) na poziomie $0,0002 \text{mg}/\text{m}^3$ (87). W USA uważa się nawet, że NDS ustalony na poziomie $0,0001 \text{mg}/\text{m}^3$ mógłby zapewnić znacznie większą skuteczność prewencji berylozy (88). Oporając się na danych z czteroletnich badań prospektywnych przeprowadzonych w fabrykach produkujących stopy miedziowo-berylowe, autorzy japońscy wskazywali na aktywację specyficznych limfocytów T tylko w przypadku narażenia na stężenia berylu większe niż $0,00001 \text{mg}/\text{m}^3$ i tylko u takich osób może rozwinąć się CBD (89).

PIŚMIENNICTWO

1. Furchner J.R., Richmond C.R., London J.E.: Comparative metabolism of radionuclides in mammals. 8. Retention of beryllium in the mouse, rat, monkey and dog. *Health Phys.* 1973, 24, 3, 293–300.
2. Finch G.L.: Toxicokinetics of beryllium following acute inhalation of BeO by beagle dogs. *Annual Report. Lovelace Biomedical and Environmental Research Institute, Inhalation Toxicology Research Institute, Albuquerque* 1986, ss. 146–153
3. Venugopal B., Luckey T.D.: *Metal Toxicity in Mammals*. Plenum Press, New York 1978.
4. Friberg L., Nordberg G.F., Kessler E., Vouk V.B.: *Handbook of the Toxicology of Metals*. Tom. I, II. Wyd. 2. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1986.
5. Browning E.: *Toxicity of Industrial Metals*. Wyd. 2. Appleton-Century-Crofts, New York 1969.

6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. w sprawie substancji stwarzających zagrożenie dla zdrowia lub życia. DzU, nr 105, poz. 671, 1997.
7. Cohran K.W., Zerwic M.M., du Bois K.P.: Studies on the mechanism of acute beryllium poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1951, 102, 165–178.
8. Thomas M., Aldridge W.N.: The inhalation of enzymes by beryllium. *Biochem. J.* 1966, 98, 94–99.
9. Schormuller J., Stan H.J.: Inhibition of various enzymes by beryllium salts. *Nahrung* 1965, 9, 435–444.
10. Mukhina S.T.: Effect of magnesium on oxidative processes in rat liver and lung homogenates as result of experimental beryllium intoxication. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 1967, 11, 43–46.
11. Sakaguchi T., Sakaguchi S., Kudo Y.: Immunotoxicity of beryllium. *Nippon-Eiseigaku Zasshi* 1998, 52, 4, 611–617.
12. Comhair S.A., Lewis M.J., Bhatena P.R., Hammel J.P., Erzurum S., C.: Increased glutathione and glutathione peroxidase in lungs of individuals with chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, 159, 6, 1824–1929.
13. Duckett S., Kradin R., Galle P.: The pathogenesis of beryllium-induced pulmonary granulomatosis. A scanning secondary ion analytical microscopy study. *CR Acad. Sci. III* 2000, 323, 9, 769–774.
14. Togna G., Togna A.R., Russo P., Caprino L.: Toxicological effects of beryllium on platelets and vascular endothelium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997, 144, 2, 262–267.
15. Sawyer R.T., Fadok V.A., Kittle L.A., Maier L.A., Newman L.S.: Beryllium-stimulated apoptosis in macrophage cell lines. *Toxicology* 2000, 149, 2–3, 129–142.
16. Hayes R.B.: The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control* 1997, 8, 3, 371–385
17. Vegini-Talluri M., Guiggiani V.: Action of beryllium ions on primary cultures of swine cell. *Caryologia* 1967, 20, 355–367.
18. Parker V.H., Stevens C.: Binding of beryllium to nuclear acidic proteins. *Chem. Biol. Interact* 1979, 26, 167–177.
19. Komitowski D.: Doświadczalne berylowe nowotwory kości jako model mięsaka kościotwórczego. *Chir. Narządów Ruchu Ortop. Pol.* 1968, 33, 237–242.
20. Larramendy M.L., Popescu N.C., Di Paolo J.A.: Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strains. *Environ. Mutagen.* 1981, 3, 597–606.
21. Sullivan J.B. jun., Krieger G.R. [red.]: *Hazardous Materials Toxicology-Clinical Principles of Environmental Health.* Williams and Wilkins, Baltimore, MD 1992.
22. Belinsky S.A., Swafford D.S., Finch G.L., Mitchell C.E., Kelly G., Hahn F.F. i wsp.: Alterations in the K-ras and p53 genes in rat lung tumors. *Environ. Health Perspect.* 1997, 105 Suppl, 4901–4906.
23. Ding M., Shi X., Castranova V., Vallyathan V.: Predisposing factors in occupational lung cancer: inorganic minerals and chromium. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2000, 19, 1–2, 129–138.
24. Caplow M., Shanks J.: Microtubule dynamic instability does not result from stabilization of microtubules by tubulin-GDP-Pi subunits. *Biochemistry* 1998, 37, 37, 12994–3002.
25. Bohm K.J., Steinmetzer P., Daniel A., Baum M., Vater W., Unger E.: Kinesin-driven microtubule motility in the presence of alkaline-earth metal ions: indication for a calcium ion-dependent motility. *Cell. Motil. Cytoskeleton* 1997, 37, 3, 226–231.
26. Diaz J.F., Sillen A., Engelborghs Y.: Equilibrium and kinetic study of the conformational transition toward the active state of p21Ha-ras, induced by the binding of BeF₃- to the GDP-bound state, in the absence of GTPase-activating proteins. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 37, 23138–23143.
27. Verstraeten S.V., Nogueira L.V., Schreier S., Oteiza P.I.: Effect of trivalent metal ions on phase separation and membrane lipid packing: role in lipid peroxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* 1997, 338, 1, 121–127.
28. Ward E.: A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am. J. Ind. Med.* 1992, 22, 885–904.
29. Sax N.I.: *Dangerous Properties of Industrial Materials.* Wyd. 6. Van Nostrand Reinhold, New York, NY 1984.
30. Steenland K., Ward E.: Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991, 83, 1380–1385.
31. Wagoner J.K., Infante P.F., Bayliss D.L.: Beryllium: an etiologic agent in the induction of lung cancer, nonneoplastic respiratory disease, and heart disease among industrially exposed workers. *Environ. Res.* 1980, 21, 15–34.
32. Sanderson W.T., Ward E.M., Steenland K., Petersen M.R.: Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am. J. Ind. Med.* 2001, 39, 2, 133–144.
33. Loomis D.P., Wolf S.H.: Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947–1990. *Am. J. Ind. Med.* 1996, 29, 2, 131–141.
34. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Tom 58. IARC, Lyon 1993.
35. Smith C.J., Livingston S.D., Doolittle D.J.: An international literature survey of „IARC Group I carcinogens” reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem. Toxicol.* 1997, 35, 10–11, 1107–1130.
36. Paustenbach D.J., Madl A.K., Greene J.F.: Identifying an appropriate occupational exposure limit (OEL) for beryllium: data gaps and current research initiatives. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 527–538.
37. Kent M.S., Robins T.G., Madl A.K.: Is total mass or mass of alveolar-deposited airborne particles of beryllium a better predictor of the prevalence of disease? A preliminary study of a beryllium processing facility. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 539–558.
38. McCawley M.A., Kent M.S., Berakis M.T.: Ultrafine beryllium number concentration as a possible metric for chronic beryllium disease risk. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 631–638.
39. Kelleher P.C., Martyny J.W., Mroz M.M., Maier L.A., Ruttenber A.J., Young D.A. i wsp.: Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *J. Occup. Environ. Med.* 2001, 43, 3, 238–249.
40. Richardson R.B., Hong A.: Dose to lung from inhaled tritiated particles. *Health Phys.* 2001, 81, 3, 313–324.
41. Martyny J.W., Hoover M.D., Mroz M.M., Ellis K., Maier L.A., Sheff K.L. i wsp.: Aerosols generated during beryllium machining. *J. Occup. Environ. Med.* 2000, 42, 1, 8–18.
42. Lang L.: Beryllium – a chronic problem. *Environ. Health Perspect.* 1994, 102, 6–7, 526–531.

43. Sawyer R.T., Kittle L.A., Hamada H., Newman L.S., Campbell P.A.: Beryllium-stimulated production of tumor necrosis factor- α by a mouse hybrid macrophage cell line. *Toxicology* 2000, 143, 3, 235–247.
44. Maier L.A., Sawyer R.T., Tinkle S.S., Kittle L.A., Barker E.A., Balkissoon R. i wsp.: IL-4 fails to regulate in vitro beryllium-induced cytokines in berylliosis. *Eur. Respir. J.* 2001, 17, 3, 403–415.
45. Lombardi G., Germain C., Uren J., Fiorillo M.T., du-Bois R.M., Jones-Williams W. i wsp.: HLA-DP allele-specific T cell responses to beryllium account for DP-associated susceptibility to chronic beryllium disease. *J. Immunol.* 2001, 166, 5, 3549–3555.
46. Chang L.W.: *Toxicology of Metals*. Lewis Publishers, Boca Raton, FL 1996, ss. 929–930.
47. Haley P.J., Pavia K.F., Swafford D.S., Davila D.R., Hoover M.D., Finch G.L.: The comparative pulmonary toxicity of beryllium metal and oxide in cynomolgus monkeys. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1994, 16, 4, 627–644.
48. Lehnert N.M., Gary R.K., Marrone B.L., Lehnert B.E.: Inhibition of normal human lung fibroblast growth by beryllium. *Toxicology* 2001, 160, 1–3, 119–127.
49. Rom W.N.: *Environmental and Occupational Medicine*. Wyd. 2.: Little, Brown and Comp, Boston, MA 1992.
50. Clayton G.D., Clayton F.E.: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. Tom 2A, 2B, 2C. *Toxicology*. Wyd. 3. John Wiley Sons, New York 1981–1982.
51. Bigardi A.S., Pigatto P.D., Mormi P.: Occupational skin granulomas. *Clin. Dermatology* 1992, 10, 2, 219–223.
52. Hostynek J.J., Hinz R.S., Lovence C.R., Price M., Guy R.H.: Metals and skin. *Critical Rev. Toxicol.* 1993, 23, 1, 171–235.
53. Hardy H.L., Tepper L.B.: Beryllium disease. A review of current knowledge. *J. Occup. Med.* 1959, 1, 219–224.
54. Rossman M.D.: Chronic beryllium disease: a hypersensitivity disorder. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 615–618.
55. Richeldi L., Sorrentino R., Saltini C.: HLA-DPB1 Glutamate 69: A genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993, 262, 242–244.
56. Wang Z., Farris G.M., Newman L.S., Shou Y., Maier L.A., Smith H.N., Marrone B.L.: Beryllium sensitivity is linked to HLA-DP genotype. *Toxicology* 2001, 165, 1, 27–38.
57. Amicosante M., Sanarico N., Berretta F., Arroyo J., Lombardi G., Lechler R. i wsp.: Beryllium binding to HLA-DP molecule carrying the marker of susceptibility to berylliosis glutamate beta69. *Hum. Immunol.* 2001, 62, 7, 686–693.
58. Maier L.A.: Beryllium health effects in the era of the beryllium lymphocyte proliferation test. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 514–520.
59. Kolaniz M.E., Madl A.K., Kelsh M.A., Kent M.S., Kalmes R.M., Paustenbach D.J.: A comparison and critique of historical and current exposure assessment methods for beryllium: implications for evaluating risk of chronic beryllium disease. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 593–614.
60. Stange A.W., Hilmas D.E., Furman F.J., Gatcliffe T.R.: Beryllium sensitization and chronic beryllium disease at a former nuclear weapons facility. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 3, 405–417.
61. Viet S.M., Torma-Krajewski J., Rogers J.: Chronic beryllium disease and beryllium sensitization at Rocky Flats: a case-control study. *AIHAJ* 2000, 61, 2, 244–254.
62. Barnard A.E., Torma-Krajewski J., Viet S.M.: Retrospective beryllium exposure assessment at the Rocky Flats Environmental Technology Site. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1996, 57, 9, 804–808.
63. Deubner D., Kelsh M., Shum M., Maier L., Kent M., Lau E.: Beryllium sensitization, chronic beryllium disease, and exposures at a beryllium mining and extraction facility. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 579–592.
64. Johnson J.S., Foote K., McClean M., Cogbill G.: Beryllium exposure control program at the cardiff atomic weapons establishment in the United Kingdom. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 619–630.
65. Wegner R., Heinrich-Ramm R., Nowak D., Olma K., Poschadel B., Szadkowski D.: Lung function, biological monitoring, and biological effect monitoring of gemstone cutters exposed to beryls. *Occup. Environ. Med.* 2000, 57, 2, 133–139.
66. Kreiss K., Mroz M.M., Zhen B., Wiedemann H., Barna B.: Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant. *Occup. Environ. Med.* 1997, 54, 8, 605–612.
67. Saltini C., Amicosante M.: Beryllium disease. *Am. J. Med. Sci.* 2001, 321, 1, 89–98.
68. Rossman M.D.: Chronic beryllium disease: diagnosis and management. *Environ. Health Perspect.* 1996, 104 Suppl, 5945–5947.
69. Smith H.N., Marrone B.L.: Detection of beryllium sensitivity using a flow cytometric lymphocyte proliferation test: the Immuno-Be-LPT. *Toxicology* 2000, 143, 2, 125–140.
70. Newman L.S., Mroz M.M., Maier L.A., Daniloff E.M., Balkissoon R.: Efficacy of serial medical surveillance for chronic beryllium disease in a beryllium machining plant. *J. Occup. Environ. Med.* 2001, 43, 3, 231–237.
71. Deubner D.C., Goodman M., Iannuzzi J.: Variability, predictive value, and uses of the beryllium blood lymphocyte proliferation test (BLPT): preliminary analysis of the ongoing workforce survey. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001, 16, 5, 521–526.
72. Kreiss K., Mroz M.M., Newman L.S., Martyny J., Zhen B.: Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/m³. *Am. J. Ind. Med.* 1996, 30, 1, 16–25.
73. Newman L.S., Buschman D.L., Newell J.D., Lynch D.A.: Beryllium disease: assessment with imaging methods. *Radiology* 1994, 190, 3, 835–840.
74. Newman L.S., Bobka C., Schumacher B., Daniloff E., Zhen B., Mroz M.M. i wsp.: Compartmentalized immune response reflects clinical severity of beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, 150, 1, 135–142.
75. Richeldi L., Kreiss K., Mroz M.M., Zhen B., Tartoni P., Saltini C.: Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am. J. Ind. Med.* 1997, 32, 4, 337–340.
76. Fontenot A.P., Torres M., Marshall W.H., Newman L.S., Kotzin B.L.: Beryllium presentation to CD4+ T cells underlies disease-susceptibility HLA-DP alleles in chronic beryllium disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000, 97, 23, 12717–12722.
77. Harris J., Bartelson B.B., Barker E., Balkissoon R., Kreiss K., Newman L.S.: Serum neopterin in chronic beryllium disease. *Am. J. Ind. Med.* 1997, 32, 1, 21–26.
78. Maier L.A., Reynolds M.V., Young D.A., Barker E.A., Newman L.S.: Angiotensin-1 converting enzyme polymorphisms in chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, 159, 4 Pt 1, 1342–1350.

79. Tinkle S.S., Newman L.S.: Beryllium-stimulated release of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and their soluble receptors in chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997, 156, 6, 1884-1891.
80. Inoue Y., King T.E., Tinkle S.S., Dockstader K., Newman L.S.: Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* 1996, 149, 6, 2037-2054.
81. Eisenbud M., Lisson J.: Epidemiological aspects of beryllium-induced nonmalignant lung disease: A 30-year update. *J. Occup. Med.* 1983, 25, 196-202.
82. Rom W.N.: *Environmental and Occupational Medicine*. Wyd. 2. Little, Brown and Comp, Boston, MA 1992.
83. Newman L.S., Lloyd J.: The natural history of beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *Environ. Health Perspect.* 1996, 104, Supl. 5.
84. Saber W., Dweik R.A.: A 65-year-old factory worker with dyspnea on exertion and a normal chest x-ray. *Cleve Clin. J. Med.* 2000, 67, 11, 791-792, 794, 797-798, 800.
85. Tarlo S.M., Rhee K., Powell E., Amer E., Newman L., Liss G. i wsp.: Marked tachypnea in siblings with chronic beryllium disease due to copper-beryllium alloy. *Chest* 2001, 119, 2, 647-650.
86. The Occupational Safety and Health Administration.: *OSHA Hazard Information Bulletins Preventing Adverse Health Effects From Exposure to Beryllium on the Job*. U.S. Department of Labor OOSHA, Washington, D.C. 1999.
87. Annual Reports of the Committees on Threshold Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BELs). ACGIH, grudzień 1999.
88. Wambach P.F., Tuggle R.M.: Development of an eight-hour occupational exposure limit for beryllium. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2000, 15, 7, 581-587.
89. Yoshida T., Shima S., Nagaoka K., Taniwaki H., Wada A., Kurita H. i wsp.: A study on the beryllium lymphocyte transformation test and the beryllium levels in working environment. *Ind. Health* 1997, 35, 3, 374-379.

Adres autorów: Pasteura 4, 50-367 Wrocław

Nadesłano: 21.05.2001

Zatwierdzono: 1.03.2002