

PRACE KAZUISTYCZNE

Tomasz Wittczak
Jolanta Walusiak
Anna Krakowiak
Cezary Palczyński

ZŁOŻONA POSTAĆ KOBALTOZY (ZMIANY ŚRÓDMIĄSZOWE I ASTMA OSKRZELOWA) U TECHNIKA DENTYSTYCZNEGO - OPIS PRZYPADKU KLINICZNEGO

OCCUPATIONAL ASTHMA AND INTERSTITIAL COBALT-INDUCED CHANGES IN A DENTAL TECHNICIAN: A CASE REPORT

Z Kliniki Chorób Zawodowych
i Ośrodka Alergii Zawodowej i Środowiskowej
Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi
Kierownik kliniki i ośrodka: dr hab. med. C. Palczyński

STRESZCZENIE Zaprezentowano przypadek 55-letniej pacjentki, niepalącej, bez wywiadu atopowego, pracującej przez 36 lat jako technik dentystyczny, narażonej zawodowo m.in. na pył kobaltu, pochodzące z obrabianych przez nią metalowych części protez. Po około 20 latach pracy u badanej wystąpiły dolegliwości ze strony układu oddechowego pod postacią kaszlu, narastającej duszności i zmniejszenia tolerancji wysiłku fizycznego. Testy skórne metodą punktową z zestawem powszechnie występujących alergenów środowiska domowego i komunalnego oraz alergenami zawodowymi (metale - nikiel, chrom, kobalt, akrylany, środki odkażające, lateks gumy naturalnej) dały wyniki ujemne. U pacjentki stwierdzano zmiany śródmiąższowe na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, cechy całkowitej niewydolności oddechowej w badaniu gazometrycznym oraz obniżenie pojemności dyfuzyjnej płuc. W przebiegu swoistej próby prowokacyjnej wziewnej z 0,05% chlorkiem kobaltowym, u badanej wystąpiła duszność oraz znamienne spadki wskaźników wentylacji płuc (natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej - FEV₁ oraz szczytowego przepływu wydechowego - PEF). Wymienione zaburzenia wystąpiły w 3 godzinie po prowokacji, osiągnęły maksymalne nasilenie w 8 godzinie i utrzymywały się do 24 godziny.

Autorzy wnioskują, że zawodowe narażenie techników dentystycznych na pył kobaltu, pochodzący z metalowych części protez, może być przyczyną przewlekłej choroby układu oddechowego (kobaltozy), manifestującej się współistniejącą astmą oskrzelową i zapaleniem śródmiąższowym, prowadzącym do włóknienia. Med. Pr. 2003; 54 (2): 159–164

SŁOWA KLUCZOWE: technicy dentystyczni, kobaltoza, astma oskrzelowa, zmiany śródmiąższowe

ABSTRACT It is a case report on a 55-year-old non-smoking female, dental technician, with a 36-year history of cobalt exposure. The patient suffered from dyspnea, coughing and decrease in physical load tolerance about 20 years after the first occupational contact with cobalt-containing metal dentures. Skin tests performed with a battery of common allergens (metals: nickel, chrome, cobalt; acrylates; disinfectants; and natural rubber latex) were negative. In the patient, interstitial radiological changes, respiratory insufficiency and decrease in diffusion capacity were observed. While performing a provocation test with 0.05% cobaltous chloride, the patient developed dyspnea with concomitant decrease in 1 second forced expiratory volume (FEV₁) and peak respiratory flow (PEF) from the beginning of the 3rd hour after provocation and maximum intensity at the 8th hour. These symptoms persisted until the 24th hour.

The authors conclude that occupational exposure of the dental technician to cobalt dust derived from metal dentures may cause chronic airway disease with interstitial inflammation, fibrosis and occupational asthma. Med Pr 2003; 54 (2): 159–164

KEY WORDS: dental technician, cobalt lung, asthma, interstitial changes

Nadesłano: 21.01.2003

Zatwierdzono: 10.03.03

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

WSTĘP

Technicy dentystyczni są grupą narażoną na znaczną liczbę szkodliwości zawodowych, w tym na czynniki zdolne do wywołania swoistej odpowiedzi immunologicznej. Do takich substancji należą między innymi stopy metali nieszlachetnych, stosowane podczas wytwarzania koron, mostów i protez. Ze względu na wysoką cenę używanych wcześniej w technice stomatologicznej metali szlachetnych (złoto, srebro), w ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się stały rozwój technologii stopów metali nieszlachetnych. Wspomniane stopy mogą zawierać kobalt, chrom, molibden, beryl, nikiel oraz niewielkie domieszki galu, rutenu i glinu. Skład stopów zależy od przewidywanego zastosowania i technologii produkcji. Typowe

stopy używane do wytwarzania koron i mostów zawierają 67–98 % niklu i 12–15% chromu; protez – 40–61% chromu i 32–40% kobaltu. Materiały te zawierają zwykle 0,5–2% domieszkę berylu, dodanego celem zwiększenia twardości, elastyczności i odporności na korozję (1).

Praca techników dentystycznych polega między innymi na obróbce elementów metalowych części protez za pomocą szlifowania i polerowania. Wykonywanie takich czynności związane jest z uwalnianiem do powietrza stanowiska pracy, w tym do bezpośredniej strefy oddychania pracownika, pyłów różnych metali lub ich form zjonizowanych (rozpuszczonych w chłodziwach). Prace te częstokroć wykonywane są

bez zastosowania odpowiedniej wentylacji, co potęguje stopień narażenia. Efektem takiej ekspozycji bywają przewlekłe schorzenia układu oddechowego, często w nieodwracalny sposób ograniczające sprawność wentylacyjną płuc (2).

Poniżej zaprezentowano przypadek pacjentki – technika dentystrycznej, u której rozpoznano dwie choroby zawodowe układu oddechowego, związane przyczynowo z zawodowym narażeniem na pyły kobaltu.

OPIS PRZYPADKU

55-letnia pacjentka, niepaląca, bez rodzinnego wywiadu atopowego, z zawodu technik dentystryczny, pracująca w tym zawodzie nieprzerwanie przez 36 lat, została skierowana do Kliniki Chorób Zawodowych IMP w Łodzi z powodu podejrzenia astmy oskrzelowej pochodzenia zawodowego. Charakterystyka środowiska pracy przedstawiona przez Państwową Inspekcję Sanitarną potwierdziła zawodowe narażenie badanej na pyły metali, w tym kobalt, przy wykonywaniu i naprawach protez, zawierających elementy metalowe.

Według wywiadu uzyskanego od chorej, od około 15 lat występowały u niej objawy ze strony układu oddechowego pod postacią suchego kaszlu o charakterze napadowym oraz narastającej duszności i zmniejszenia tolerancji wysiłku fizycznego. Pacjentka zauważyła, że nasilanie się kaszlu i duszności miało miejsce podczas pracy przy obróbce protez, zwłaszcza zawierających metalowe elementy. Badana nie zgłaszała objawów sugerujących alergiczny nieżyt nosa lub/i spojówek ani zmian skórnych. Na podstawie wyników badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań czynnościowych układu oddechowego (zaburzenia obturacyjno-restrykcyjne średniego stopnia w spirometrii spoczynkowej) rozpoznano astmę oskrzelową. Wdrożone leczenie farmakologiczne typowe dla astmy (wziewne preparaty leków o działaniu β_2 -sympatykomimetycznym oraz glikokortykosteroidów) przynosiło poprawę i zmniejszenie nasilenia dolegliwości, zwłaszcza w odniesieniu do kaszlu.

W dniu przyjęcia do Kliniki Chorób Zawodowych IMP w Łodzi pacjentka była w stanie ogólnym dobrym. W badaniu fizykalnym odnotowano nieznaczną nadwagę oraz zmiany osłuchowe u podstawy obu płuc o charakterze pojedynczych furczenia. W większości rutynowych badań dodatkowych nie stwierdzono odchyłań od normy (morfologia krwi z rozmazem, poziomy elektrolitów, laboratoryjne parametry funkcji nerek i wątroby, glikemia w surowicy, badanie ogólne moczu). W badaniu gazometrycznym spoczynkowym stwierdzono cechy niewielkiego stopnia całkowitej niewydolności oddechowej (nieznaczna hipoksemia i hiperkapnia). W elektrokardiogramie spoczynkowym nie ujawniono odchyłań od normy. Zdjęcia radiologiczne klatki piersiowej wykonano w projekcjach PA i bocznej. Ujawniono na nich obecność patologicznych zmian o charakterze wzmożonego rysunku śródmiąższowego w postaci drobnej siateczki w płatach dolnych obu płuc.

W trakcie hospitalizacji w klinice, pacjentkę poddano następującym badaniom diagnostycznym, mającym na celu

ustalenie etiologii rozpoznanej astmy oraz patogenetycznych zmian radiologicznych w płucach:

1) Testy skórne metodą punktową przeprowadzone z zestawem powszechnie występujących alergenów środowiska domowego i komunalnego (Allergopharma, Niemcy) oraz alergenami zawodowymi badanej – lateks gumy naturalnej (Allergopharma, Niemcy oraz Stallergen, Francja), środki odkażające i metale – chrom, nikiel, kobalt (0,01%, 0,1% oraz 1% roztwory w 0,9% NaCl przygotowywane w laboratorium Kliniki), akrylany (metodą „prick to prick”). Wszystkie testy dały wyniki ujemne.

2) Oznaczenie całkowitego poziomu immunoglobulin IgE w surowicy – 88,38 ku/l (norma do 100 ku/l).

3) Oznaczenie alergenowoswoistych przeciwciał IgE dla lateksu gumy naturalnej, chloraminy i formaldehydu – wyniki negatywne (metoda immunoenzymatyczna – ELISA, Allergopharma, Niemcy).

4) Badania spirometryczne spoczynkowe, które wykazały zaburzenia wentylacji płuc o typie mieszanym (obturacyjno-restrykcyjnym) średniego stopnia (spirometr Vicatest 2A, Mijnhardt, Holandia).

5) Wziewną próbę rozkurczową z użyciem krótko działającego leku o działaniu β_2 -sympatykomimetycznym – Salbutamolu (400 μ g preparatu Ventolin, Glaxo) – wzrost FEV₁ (pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej) o 13%. Według Światowej Strategii Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy (GINA 2002) za dodatni wynik próby rozkurczowej przyjmuje się wzrost równy lub większy niż 12% (3).

6) Wziewny test prowokacji nieswoistej z chlorowodorkiem histaminy, który przy przyjęciu dał wynik ujemny (PC₂₀ = 9,2 mg/ml), a po prowokacji chlorkiem kobaltowym – dodatni (PC₂₀ = 2,1 mg/ml). Wskazywało to na wzrost u chorej stopnia nadreaktywności błony śluzowej oskrzeli po prowokacji swoistej (wartość PC₂₀) (ang. provocation concentration causing a fall in FEV₁ in one second) jest stężeniem, które powoduje spadek wartości FEV₁ o 20%).

7) Badanie pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla – badanie to wykazało obniżenie pojemności dyfuzyjnej w stopniu średnim (DLCO = 16,53 ml/min/mmHg, tj. 66% wartości należnej).

8) Badaną poddano czterem swoistym próbom prowokacyjnym wziewnym – trzem z alergenami jej środowiska pracy (środki odkażające, akrylany, kobalt) oraz jedną z placebo. Wszystkie próby przeprowadzono w pomieszczeniu o temperaturze 22–25°C, pod digestorium z wentylacją.

Podczas prób prowokacyjnych środkami odkażającymi (chloramina, aldehyd glutarowy, chlorheksydyna – roztwory 1%), masami akrylanowymi (superakryl, durakryl) oraz placebo (mąka ziemniaczana) badana mieszała materiał prowokacyjny przez 15 min.

Próba prowokacyjna 0,05% chlorkiem kobaltowym w 0,9% NaCl, podawanym przez 5 minut w nebulizacji za pomocą nebulizera de Vilbiss, przy przepływie 5 l/minutę. Próby prowokacyjne środkami odkażającymi, akrylanami oraz placebo dały wyniki ujemne.

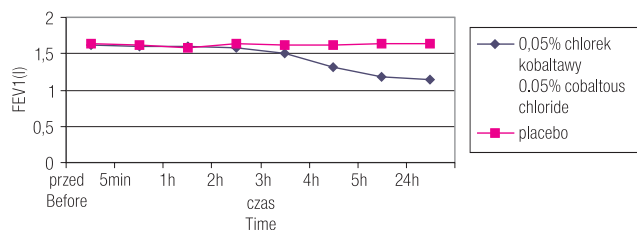
Przez cały czas tych prowokacji, jak i w ciągu 48 godzin po nich pacjentka nie zgłaszała żadnych dolegliwości ze strony spojówek oraz górnych i dolnych dróg oddechowych. Nie obserwowano nasilenia zmian osłuchowych nad polami płucnymi. Temperatura ciała chorej w ciągu tego czasu nie przekraczała 36,9°C. Nie uzyskano również istotnych spadków wartości wskaźników spirometrycznych – FEV₁ i PEF zarówno w czasie odpowiadającym fazie wczesnej, jak i fazie późnej reakcji alergicznej.

Podanie 0,05% chlorku kobaltowego w nebulizacji spowodowało wystąpienie duszności, odczuwanej przez pacjentkę od 3 godziny po prowokacji i o maksymalnym nasileniu między 6 i 8 godziną. Duszność ta zaczęła ustępować dopiero około 20 godziny po prowokacji i całkowicie ustąpiła przed upływem 48 godziny. Badaniem fizykalnym przed oraz bezpośrednio po próbie nie stwierdzano odchyłeń od stanu prawidłowego. Około 4 godziny po prowokacji osłuchowo stwierdzano pojedyncze fuczenia i świsty nad obydwoimi polami płucnymi. Maksymalne nasilenie objawów osłuchowych przypadało na 6 godzinę po prowokacji. W 24 godzinie nie stwierdzano już zmian.

Badania spirometryczne wykonane w 5 minucie, 1 i 2 godzinie po prowokacji nie ujawniły znamienych spadków wskaźników wentylacyjnych, w porównaniu do wartości wyjściowych. W 3 godzinie obserwowano 6% spadek FEV₁; w 4 godzinie spadek ten wynosił 14%, w 5 godzinie 24%, a w 24 godzinie 28%. Badanie wykonane w 30 godzinie po prowokacji nie ujawniło już znamienych spadków (ryc. 1). Podobne obserwacje dotyczyły wartości szczytowego przepływu wydechowego (ang. Peak Expiratory Flow – PEF) (ryc. 2).

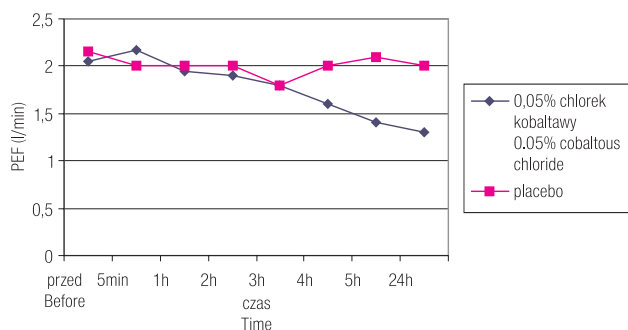
Cennych informacji dostarczyłoby prawdopodobnie badanie bronchoskopowe z oceną składu komórkowego popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) oraz badanie histopatologiczne bioptatu tkanki płucnej, jednakże pacjentka w zdecydowany sposób odmówiła zgody na wykonanie zabiegu bronchoskopii.

Brak możliwości wykonania tego zabiegu i oceny materiału biologicznego był w tym przypadku szczególnie odczuwalny, ponieważ analiza zmian komórkowych w drogach oddechowych mogłaby przyczynić się do pełnej obiektywizacji rozpoznania. Jednakże szczegółowa analiza obrazu klinicznego oraz przebiegu choroby, narażenia zawodowego badanej i wyników wykonanych badań diagnostycznych,



Ryc. 1. Zmiany wskaźnika FEV₁ po prowokacjach chlorkiem kobaltowym i placebo.

Fig. 1. Changes in FEV₁ after provocations with cobaltous chloride and placebo.



Ryc. 2. Zmiany wskaźnika PEF po prowokacjach chlorkiem kobaltowym i placebo.

Fig. 2. Changes in PEF after provocations with cobaltous chloride and placebo.

nawet bez bezpośredniej oceny morfologii popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych dawały wystarczające podstawy do ustalenia rozpoznania:

1. Astmy oskrzelowej pochodzenia zawodowego.
2. Śródmiąższowej choroby płuc o typie płuca kobaltowego pochodzenia zawodowego.

OMÓWIENIE

Pierwsze informacje dotyczące występowania schorzeń układu oddechowego, związanych z pracą w narażeniu na pyły tak zwanych metali twardych pochodzą z lat 40. ubiegłego stulecia (4). U części narażonych pracowników stwierdzano zaburzenia o obrazie klinicznym zbliżonym do astmy, u innych zaś dominowały cechy śródmiąższowej choroby płuc. Następne dziesięciolecia przyniosły szereg doniesień opisujących kliniczne przypadki chorób układu oddechowego związanych z tym narażeniem (5,6,7,8).

Klasyczne określenie metale twarde dotyczy przede wszystkim stopów kobaltu, węgla wolframu oraz niekiedy tytanu oraz tantal. Szczególnie dwóm pierwszym czynnikom przypisywano rolę w powodowaniu zmian określanych jako choroba płuc wywołana przez metale twarde (ang. hard metal disease). Przy formułowaniu hipotez, dotyczących patogenezy tej choroby rozważano rolę wpływu domieszek nie tylko tytanu czy tantal, ale również chromu, molibdenu i niklu. Badania następnych lat przyniosły szereg dowodów, że główną, a być może jedyną przyczyną zmian chorobowych jest kobalt. Pojawiły się określenia płuco kobaltowe (ang. cobalt lung) i kobaltoza. Bardziej szczegółowe badania dotyczące tego schorzenia przyniosły dowody na wielokierunkowe działanie kobaltu na układ oddechowy. Ekspozycja na pyły metali twardych może spowodować podrażnienie dróg oddechowych. Udowodniono, że kobalt jest astmogenem, a więc czynnikiem uczulającym drogi oddechowe. Jednocześnie metal ten charakteryzuje się właściwością wywoływania u narażonych zapalenia płuc ze śródmiąższowym naciekiem komórek olbrzymich i gromadzeniem wielojądrowych komórek w pęcherzykach płucnych. Konsekwencją tego zapalenia bywa rozlane i postępujące śródmiąższowe włóknienie płuc.

Możliwość jednoczesnego działania drażniącego, cytotoksycznego oraz swoistego wpływu na układ immunologiczny, utrudnia częstokroć właściwą interpretację obserwowanego obrazu klinicznego.

Technicy dentyści posługujący się techniką szlifowania metalowych elementów protez, w skład których wchodzi kobalt, stanowią jedną z grup ryzyka przewlekłej kobałtozy (9). Występowanie w tej grupie zawodowej przewlekłych schorzeń układu oddechowego było przedmiotem kilku badań epidemiologicznych.

W roku 1981 Kronenberger i wsp. poddali badaniom grupę 70 niemieckich techników dentystrycznych. Aż połowa z nich zgłaszała dolegliwości ze strony układu oddechowego. U 27 osób stwierdzono zmiany siateczkowo-guzkowe na radiogramie klatki piersiowej. Dwadzieścia jeden osób wyraziło zgodę na badanie bronchifiberoskopowe; u 12 z nich stwierdzono w biopatach tkanki płucnej cechy włóknienia śródmiąższowego (10,11).

William N. Rom i wsp. przeprowadzili w 1984 r. w Stanach Zjednoczonych badanie epidemiologiczne w grupie 178 techników dentystrycznych (146 mężczyzn, 32 kobiety) oraz 69 osób nieeksponowanych (grupa kontrolna). U ośmiu techników zidentyfikowano zmiany śródmiąższowe na zdjęciach radiologicznych płuc. Średnie wartości wskaźników wentylacyjnych płuc (FVC, FEV₁) były znamienne niższe w grupie niepalących techników w porównaniu do odpowiedniej grupy kontrolnej. Zaobserwowano również proporcjonalne do czasu zatrudnienia obniżenie tych wartości w grupie niepalących techników płci męskiej. Przeprowadzono przy tym ocenę środowiska pracy w 13 laboratoriach protetycznych w Salt Lake City stwierdzając przekroczenia normatywów higienicznych m.in. dla kobaltu (1).

Szczególnie istotne aspekty patogenetyczne związane są ze swoistym wpływem kobaltu na układ immunologiczny. Kobalt wykazuje charakter haptenu. Tego typu antygeny są zdolne do wywołania swoistej odpowiedzi immunologicznej dopiero po połączeniu z endogennym białkiem (przeważnie jest to ludzka albumina osoczowa – ang. human serum albumin – HSA). Kompleksy kobalt-HSA charakteryzują się zdolnością wywoływania odpowiedzi humoralnej (produkcja antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE) oraz komórkowej (powstawanie uczulonych limfocytów T). W przewlekłej kobałtozie prawdopodobnie oba te mechanizmy odgrywają istotną rolę, jakkolwiek, szczególnie w patogenezie zmian śródmiąższowych, mechanizmy nadwrażliwości komórkowej mają decydujące znaczenie. Uczulone limfocyty T (CD4) ulegają aktywacji w wyniku związania kompleksu kobalt-HSA na powierzchni komórek prezentujących antygen przy współdziałaniu cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) II klasy. Dowodami na wiodącą rolę mechanizmu nadwrażliwości typu późnego są stwierdzane u chorych z płucem kobałtowym dodatnie wyniki testów naskórkowych z tym metalem oraz dodatnie wyniki testów transformacji blastycznej limfocytów krwi obwodowej w obecności soli kobaltu (12).

Morfologiczną konsekwencją omawianej reakcji nadwrażliwości jest olbrzymiokomórkowe śródmiąższowe zapalenie płuc z naciekiem komórek jednojądrowych w przestrzeni śródmiąższowej oraz gromadzeniem się w pęcherzykach płucnych wielojądrowych komórek olbrzymich. Badania przeprowadzone z zastosowaniem mikroskopu elektronowego wskazują, że komórki olbrzymie to makrofagi lub komórki pęcherzykowe typu II. W niektórych przypadkach pojawiają się również zmiany typu *bronchiolitis obliterans* (zarostowe zapalenie oskrzelików). W popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) stwierdza się relatywny wzrost liczby limfocytów lub/i neutrofilów oraz niekiedy obecność wielojądrzastych komórek olbrzymich a biopatach tkanki płucnej – ziarniniaki (13).

Kobalt jako jeden z metali o udowodnionym działaniu uczulającym drogi oddechowe może być czynnikiem etiologicznym astmy oskrzelowej pochodzenia zawodowego. Według badań epidemiologicznych przeprowadzonych przez Kusaka i wsp. (14), u około 5% narażonych na kobalt pracowników stwierdzono wywołaną tym narażeniem astmę.

Wyniki testów prowokacyjnych wykonywanych z kobaltem ujawniły, że metal ten powoduje charakterystyczną dla astmy odpowiedź kliniczną, połączoną ze znamienym wzrostem nadreaktywności oskrzelowej, manifestującym się wystąpieniem klinicznych objawów obturacji oskrzeli oraz zaburzeniami spirometrycznymi (15). W większości opisywanych dotychczas przypadków, dominującym typem odpowiedzi po narażeniu na kobalt były izolowane późne reakcje astmatyczne (16). W większości przypadków odpowiedź bronchospastyczna występuje po 4–6 godzinach i zwykle ulega nasileniu we wczesnych godzinach wieczornych. Może to utrudniać właściwą interpretację związku objawów z pracą (17). Podobne obserwacje dotyczą również opisywanej chorej. Występująca u niej reakcja alergiczna miała charakter typowej odpowiedzi późnej. Brak jakichkolwiek zmian bezpośrednio po nebulizacji jest jednocześnie argumentem przemawiającym przeciwko reakcji nieswoistej, związanej z działaniem drażniącym. Nadreaktywność oskrzeli pojawiła się dopiero po prowokacji swoistej, wskazując na indukcję w błonie śluzowej kaskady procesów zapalnych. Brak nadreaktywności przy przyjęciu do kliniki, był prawdopodobnie spowodowany dość długą przerwą w narażeniu na kobalt (badana od kilku miesięcy nie pracowała – pobierała świadczenia emerytalne) oraz leczeniem przeciwzapalnym (glikokortykosteroidy wziewne). U pacjentki stwierdzono ujemne wyniki skórnych testów punktowych z 0,01%, 0,1% oraz 1% roztworami kobaltu. Również ta obserwacja znajduje potwierdzenie w analizie literatury. W opisaną przez Shirakawa i wsp. grupie 12 pacjentów, u których uczulenie na kobalt potwierdzono za pomocą dodatnich wyników wziewnych prób prowokacyjnych, u żadnego z nich nie stwierdzono skórnej odpowiedzi typu natychmiastowego (ujemne wyniki testów punktowych) (18). U sześciu pacjentów z tej grupy zidentyfikowano natomiast obecność w surowicy swoistych przeciwciał klasy IgE, skierowanych przeciwko kobaltowi

związanemu z ludzką albuminą osoczną. Brak możliwości technicznych uniemożliwił poszukiwanie takich przeciwciał w surowicy badanej chorej. Analiza dostępnej literatury wydaje się jednakże wskazywać na nieatopowy charakter uczulenia na kobalt, co jest cechą dość charakterystyczną dla większości alergenów o małej masie cząsteczkowej. Częstość występowania cech atopii u opisanych chorych z astmą kobaltową nie wydaje się znamienne przekraczać częstości ich występowania w populacji ogólnej. Opisywana chora również nie prezentowała cech atopii.

Warto pamiętać, że u dużej części opisywanych w literaturze pacjentów z astmą wywołaną narażeniem na kobalt nie udało się zidentyfikować ani swoistych przeciwciał klasy IgE, ani uczulonych limfocytów.

Wiadomo, że narażenie na kobalt może być również czynnikiem etiologicznym przewlekłego procesu chorobowego płuc, charakteryzującego się śródmiąższowym naciekiem komórek olbrzymich z towarzyszącym naciekiem komórek jednojądrowych (monocytów) oraz gromadzeniem wielojądrowych komórek olbrzymich w pęcherzykach płucnych. Według danych pochodzących z badań epidemiologicznych różnych grup narażonych pracowników, zmiany tego typu są obserwowane u 0,6 % (Japonia) do 6% (Stany Zjednoczone) badanych populacji (19).

Typ zmian histologicznych stwierdzanych w układzie oddechowym, występowanie limfocytozy w BAL oraz zdolność kobaltu do wywoływania transformacji limfocytów krwi obwodowej u osób uczulonych, wskazują na reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego jako czynnik patogenezny tego schorzenia. Przewlekły proces zapalny prowadzi często do włóknienia śródmiąższowego, które jest procesem nieodwracalnym i może prowadzić do trwałego obniżenia zdolności dyfuzyjnej, a nawet do inwalidztwa oddechowego (20,21,22).

Rozwój tej postaci choroby jest często powolny i utajony, chociaż opisywano u narażonych pracowników również ostre i podostre epizody z gorączką i zaburzeniami wentylacji, którym towarzyszyły zmiany radiologiczne o charakterze siateczkowo-guzkowym, odwracalne po odsunięciu od narażenia. Powtarzające się, po ponownym podjęciu pracy, epizody tego typu prowadzić mogą do rozwoju postaci przewlekłej i włóknienia. Czasami przebieg choroby jest pierwotnie przewlekły, wymagający wieloletniej (średnio 10–12 letniej) ekspozycji. U chorego stopniowo rozwija się duszność, początkowo wysiłkowa, potem również spoczynkowa, suchy kaszel, uczucie zmęczenia i czasami spadek masy ciała.

Analiza wywiadu chorobowego opisywanej pacjentki wskazuje na przewlekły przebieg procesu chorobowego. Nie występowały u niej epizody ostre, a objawy rozwijały się stopniowo, w czasie wielu lat. Brak dokumentacji radiologicznej z poprzedzających hospitalizację 10 lat (stanowiący przy okazji dowód niedostatecznej opieki profilaktycznej), uniemożliwił prześledzenie dynamiki zmian śródmiąższowych.

Obserwowane zmiany na zdjęciu rtg, komponent restrykcji w badaniach spirometrycznych oraz obniżenie

pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wydają się stanowić dostateczny dowód na występowanie u badanej zmian śródmiąższowych. Bardzo szczegółowy wywiad oraz analiza dokumentacji lekarskiej, w tym wyników wykonanych w przeszłości badań, nie pozwoliły na wykrycie innego, poza narażeniem na kobalt, schorzenia lub czynnika, który mógłby odgrywać rolę w patogenezie stwierdzanych u badanej zmian śródmiąższowych w płucach. Niestety, nie było w tym przypadku możliwości oceny morfologii popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych i obrazu histopatologicznego dolnych dróg oddechowych. Jednakże całościowa ocena przypadku w pełni uzasadnia sformułowane rozpoznanie. Rokowanie w zapaleniu śródmiąższowym jest niepewne. Wiadomo, że odpowiednio wczesne odsunięcie od narażenia może zapobiec rozwojowi włóknienia i z czasem doprowadza do pełnego wyzdrowienia; już rozpoczęte procesy włóknienia często postępują szybko i wykazują tendencję do samoistnej progresji. Nie ulega zatem wątpliwości, że najważniejszym postępowaniem jest możliwe wczesne przerwanie narażenia (23). Opisywana chora rozpoczęła postępowanie diagnostyczne w kierunku choroby zawodowej dopiero po uzyskaniu uprawnień emerytalnych. Trudno jest jednakże przewidzieć, czy zakończenie pracy w narażeniu pozwoli na zahamowanie progresji procesu chorobowego. Chora została poinformowana o konieczności wykonywania badań kontrolnych, chociaż w przypadkach przewlekłych chorób śródmiąższowych płuc wywołanych narażeniem na metale prawo nie przewiduje możliwości uzyskiwania takich świadczeń na koszt pracodawcy.

Szczególne interesujące w tym przypadku chorobowym jest współistnienie u badanej obydwu manifestacji klinicznych przewlekłej kobaltozy. U zdecydowanej większości opisywanych pacjentów występuje tylko jedna z postaci klinicznych (astma lub zmiany śródmiąższowe). Stosunkowo niewielu autorów wskazuje na możliwość współistnienia tych schorzeń u jednego chorego. Możliwość taka jest jednak faktem i powinna być brana pod uwagę przez lekarzy zajmujących się medycyną pracy, a w szczególności orzekających o chorobach zawodowych. Obok konsekwencji orzecznich, fakt ten ma również istotne następstwa dla terapii i rokowania. Związek patogenetyczny pomiędzy występowaniem astmy wywołanej przez kobalt a zmianami śródmiąższowymi płuc o tej etiologii nie jest jasny. Pojawiają się jednakże propozycje, aby astmę kobaltową uważać za „oskrzelowy wariant” choroby płuc wywołanej przez metale twarde (24,25).

W uzupełnieniu należy dodać, że opisano na świecie co najmniej kilkadziesiąt przypadków schorzenia określanego jako „pylica techników dentystycznych” (ang. dental technician's pneumoconiosis). Choroba ta, rozwijająca się typowo po wielu latach pracy w pracowniach protetycznych, charakteryzuje się obecnością zmian śródmiąższowych, widocznych na zdjęciach radiologicznych jako zaciemnienia siateczkowo-guzkowe. Badaniami bioptycznymi potwierdzano u tych chorych obecność w tkance płucnej złogów krzemianów oraz metali – kobaltu, chromu i molibdenu. Brak jest jak dotychczas

wystarczających danych pozwalających na pełne wyjaśnienie patogenezы tej choroby. Prawdopodobny jest udział mechanizmów charakterystycznych dla pylicy krzemowej (*silicosis*) – choroby charakteryzującej się ogniskowym lub rozległym włóknieniem płuc o charakterze kolagenowym ze skłonnością do hialinizacji w następstwie wdychania pyłu krzemionki krystalicznej (szlifowanie przy użyciu tarcz kamionkowych). Niewątpliwie istnieje związek między przewlekłą kobałtozą a przynajmniej częścią przypadków kwalifikowanych jako „pylica techników dentystycznych” (26–30).

PIŚMIENNICTWO

- Rom W.N., Lockey J.E., Lee J.S., Kimball A.C., Bang K.M., Leaman H. i wsp.: Pneumoconiosis and exposures of dental laboratory technicians. *Am. J. Public. Health* 1984; 74: 1252–1257.
- Hugonnaud C., Lob M.: Risk encountered by dental technicians during manufacture of metallic prostheses. *Med. Soc. Prev.* 1976; 21:139–140.
- Światowa Strategii Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy. Tłumaczenie polskie. *Med. Prakt.* 2002; 6 [wydanie specjalne].
- Cugell D.W., Morgan W.K., Perkins D.G., Rubin A.: The respiratory effects of cobalt. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 177–183.
- Bech A.O., Kipling M.D., Heather J.C.: Hard metal disease. *Br. J. Industr. Med.* 1962; 19: 239–252.
- Lison D., Lauwerys R., Demedts M., Nemery B.: Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1024–1028.
- Demedts M., Gheysens B., Nagels J.: Cobalt lung in diamond polishers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 130–135.
- Gheysens B., Auwerx J., Eeckhout A.V., Demedts M.: Cobalt-induced bronchial asthma in diamond polishers. *Chest* 1985; 88: 740–744.
- Leghissa P., Ferrari M.T., Piazzola S., Caironi M., Parigi P.C., Lebbolo E.: Cobalt exposure evaluation in dental prostheses production. *Sci. Total Environ.* 1994; 150: 253–257.
- Kronenberger H., Morgenroth K., Tuengerthal S.: Pneumoconiosis in dental technicians: clinical, physiological, radiological, and histological findings. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 127.
- Morgenroth K., Schneider M., Kronenberger H.: Histologic features and x-ray microanalysis in pneumoconiosis of dental technicians. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 127.
- Cugell D.W.: The hard metal diseases. *Clin. Chest. Med.* 1992; 13: 269–279.
- Balmes J.R.: Respiratory effects of hard metal dust exposure. *Occup. Med.* 1987; 2: 327–344.
- Kusaka Y., Yokayama K., Sera Y., Yamamoto S., Sone S., Kyono H. i wsp.: Respiratory diseases in hard metal workers: An occupational hygiene study in a factory. *Br. J. Ind. Med.* 1986; 43: 474–485.
- Shirakawa T., Kusaka Y., Fujimura N., Goto S., Kato M., Heki S. i wsp.: Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest* 1989; 95: 29–37.
- Cirla A.M.: Cobalt-related asthma: clinical and immunological aspects. *Sci. Tot. Environ.* 1994; 150: 85–94.
- Cullen M.R.: Respiratory diseases from hard metal exposure. A continuing enigma. *Chest* 1984; 86: 513–514.
- Shirakawa T., Kusaka Y., Fujimura N., Goto S., Morimoto K.: The existence of specific antibodies to cobalt in hard metal asthma. *Clin. Allergy* 1988; 18: 451–460.
- Davison A.G., Haslam P.L., Corrin B.: Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers: bronchoalveolar lavage, ultrastructural and analytical findings and results of bronchial provocation tests. *Thorax* 1983; 38: 119–128.
- Antilla S., Sutinen S., Paananen M.: Hard metal lung disease: a clinical, histological, ultrastructural and x-ray microanalytical study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69: 83–94.
- Kinoshita M., Sueyasu Y., Watanabe H., Tanoue S., Okubo Y., Koga T., i wsp.: Giant cell interstitial pneumonia in two hard metal workers: The role of bronchoalveolar lavage in diagnosis. *Respirology* 1999; 4: 263–266.
- Cugell D.W., Morgan W.K.C., Perkins D.G., Rubin A.: The respiratory effects of cobalt. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 177–183.
- Chiappino G.: Hard metal diseases: clinical aspects. *Sci. Total Environ.* 1994; 150: 65–68.
- Rivolta G., Nicoli E., Ferretti G., Tomasini M.: Hard metal lung disorders: analysis of a group of exposed workers. *Sci. Total Environ.* 1994; 150: 161–165.
- Van Cutsem E.J., Ceuppens J.L., Lacquet L.M., Demedts M.: Combined asthma and alveolitis induced by cobalt in a diamond polisher. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 70: 54–61.
- De Vuyst P., Vande-Weyer R., De Coster A., Marchandise .FX., Dumortier P., Ketelbant P. i wsp.: Dental technician’s pneumoconiosis. A report of two cases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 316–320.
- Selden A., Sahle W., Johansson L., Sorenson S., Persson B.: Three cases of dental technician’s pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure. *Chest* 1996; 109: 837–842.
- Lison D.: Lung fibrosis reported in a dental technician. *AIHAI* 2000; 61: 158–159.
- Nayebzadeh A., Dufresne A., Harvie S., Begin R.: Mineralogy of lung tissue in dental laboratory technician’s pneumoconiosis. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1999; 60: 349–353.
- Sherson D., Maltbaek N., Heydorn K.: A dental technician with pulmonary fibrosis: a case of chromium-cobalt alloy pneumoconiosis? *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 1227–1229.