

Arbejdsbetinget astma udløst af immunglobulin E-verificeret diisocyanatallergi

Læge Marianne Grau Rudbeck & overlæge Øyvind Omland

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus,
Arbejdsmedicinsk Klinik

Diisocyanater er højreaktive kemiske forbindelser, der blandt andet anvendes ved fremstilling af polyurethan. Diisocyanater er kendt som årsag til arbejdsbetinget astma i industrialiserede områder. Astmaen er oftest forårsaget af toluen diisocyanat (TDI), der nu hyppigt er erstattet af methylen-diphenyl-diisocyanat (MDI). Der er betydelig reduktion i forekomsten af astma i USA efter reduktion af grænseværdien (<5 ppb) [1]. Arbejdsbetinget astma udløst af diisocyanat i Danmark er sjælden og meget sjældent immunologisk verificeret. Der beskrives et tilfælde af arbejdsbetinget astma formentlig udløst af akut, høj eksponering for MDI og efterfølgende verificeret ved specifik immunglobulin E (IgE).

Sygehistorie

En 44-årig smed blev henvist til en arbejdsmedicinsk klinik på mistanke om arbejdsbetinget astma. Der var ingen familiær astma eller atopi og ingen egen atopi. Han var aldrigryger og havde ingen tidligere lungesygdomme. Han havde i otte år været ansat i en virksomhed, der opskummede rør med polyol, MDI og cyclopentan og havde haft arbejdsfunktioner overalt på virksomheden. Opskunningsprocesserne foregik flere steder og ved tre forskellige processer med lokalt udsug. Alle luftmålinger af diisocyanat i sommeren 2004 var under grænseværdien.

Patienten fik i foråret 2003 perioder med fornemmelse af tillukning i halsen, hoste og pibende vejrtrækning. I december 2003 fik han et svært astmaanfald med åndenød under arbejde en hel dag i produktionen tæt ved opskunningsprocessen. Der var ingen uheld eller udslip i produktionen. Han havde derefter symptomer i flere uger og anvendte salbutamol spray daglig. Han har siden haft et par mindre astmaanfald efter kortvarig eksponering for isocyanat. Han fik sidst vejrtræknings symptomer i sommeren 2004 ved ophold to timer i en hal med opskumning. Han har fra efteråret 2004 ikke længere fået medicinsk behandling eller haft symptomer.

Parakliniske undersøgelser på arbejdsmedicinsk klinik i efteråret 2004 viste normale eosinofilytter og forhøjet total IgE på 494 Kiu/l (<1-110). En standard priktest viste intet abnormt. Lungefunktion viste forceret vitalkapacitet (FVC) på 4,10 (87%), forceret ekspiratorisk volumen (FEV₁) på 3,62 (96%) og *peakflow* (PEF) på 605 (108%). Ved en røntgenunder-

søgelse af thorax sås intet abnormt. Chemiluminescence-immunoassay til allergenspecifik IgE viste MDI på 43,18 KU/l (allergiklasse 4), TDI 3,61 KU/l (allergiklasse 3) og hexamethylen-diisocyanat (HDI) 7,69 KU/l (allergiklasse 3). Der var ingen reaktion for det øvrige testpanel. Ved 14 dages PEF-monitorering i almindelige arbejdsuger med vanlig MDI-eksponering påvistes der ingen dage med øget variabilitet eller signifikant fald i lungefunktionen. Ved en lungefunktionstest på arbejdspladsen i november 2004 med to timers eksposition ved almindeligt arbejde med ophold i tre haller, hvor der blev foretaget opskumning, påvistes der ikke fald i lungefunktionen (PEF, FEV₁) eller astmasymptomer under eksponeringen, ej heller i det følgende døgn.

Specifik IgE for MDI (23,92 KU/l, allergiklasse 4), HDI og TDI var i januar 2005 fortsat forhøjede, mens histaminprovokationstest foretaget på en lungemedicinsk afdeling var på grænsen mellem ingen og let hyperreaktivitet.

Diskussion

Der er beskrevet et tilfælde med IgE-verificeret astma udløst af MDI. Specifik IgE for MDI kan være vanskelig at påvise, og er så vidt vides ikke tidligere beskrevet i Danmark. Patienten havde ikke længere symptomer trekvart år efter høj eksponering i december 2003, heller ikke ved relevant eksposition.

Typisk diagnostik er spirometri før og efter bronkodilator- og/eller histamin- eller metakolintest [2]. Histaminprovokationstest var ikke positiv et år efter akut høj eksponering. Påvisning af specifik IgG for MDI er mulig, og der synes ikke ved specifik IgG at forekomme krydsreaktion [3]. Påvist sensibilisering for TDI og HDI kan i det her nævnte tilfælde ved specifik IgE-test være et udtryk for usikker testspecificitet.

Der er tidligere rapporteret om enkelte tilfælde med diisocyanatudløst astma med normal lungefunktion [2]. Der er rapporteret om et tilfælde, hvor der først opstod astmasymptomer med fald i PEF og FEV₁ på 48% syv timer efter en provokationstest med MDI-gips. Specifik IgE for MDI, HDI og TDI var negativ [4]. Der kunne trekvart år efter høj eksponering ikke fremprovokeres astmasymptomer på trods af fortsat høj specifik IgE.

Diisocyanater kan give kliniske symptomer på sensibilisering, men den immunologiske mekanisme er uklar [2], og diisocyanatinduceret astma fremtræder mest som en multifaktoriel sygdom, der omfatter immunsystemet, luftvejsepitel og genetiske faktorer [5]. Der er oftest en latent periode fra uger til år før debut af astma.

I det her omtalte tilfælde blev der ikke påvist symptomer eller ændringer i lungefunktionen ved vanlig arbejdsmæssig

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

eksponering på trods af påvist høj sensibilisering. Smeden kunne fortsætte vanlige arbejdsopgaver med monitorering af symptomer og lungefunktion.

Korrespondance: *Marianne Grau Rudbeck*, Arbejdsmedicinsk Klinik, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-9100 Aalborg.
E-mail: rudbeck@dadlnet.dk

Antaget: 4. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Ott MG. Occupational asthma, lung function decrement, and toluen diisocyanate (TDI) exposure: a critical review of exposure-response relationships. *Appl Occup Environ Hyg* 2002;17:891-901.
- Tarlo SM, Liss GM. Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis, and effects of medical surveillance measures. *Appl Occup Environ Hyg* 2002;17:902-8.
- Aul DJ, Bhaumik A, Kennedy AL et al. Specific IgG response to monomeric and polymeric diphenylmethane diisocyanate conjugates in subjects with respiratory reactions to isocyanates. *J Allergy Clinical Immunol* 1999;103:749-55.
- Sommer BG, Sherson DL, Kjoller H et al. Asthma forårsaget af methylen-diphenyl-diisocyanat-gips hos en sygeplejerske. *Ugeskr Læger* 2000;162:505-6.
- Liu Q, Wisniewski AV. Recent developments in diisocyanate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:35-41.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Cand.mag. Jette Møllerhøj:

På gyngende grund. Psykiatriens praksisser og institutionalisering i Danmark 1850-1920
Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Gunløgsgade 1, 2. tv., DK-2300 København S.
E-mail: j.mollerhoj@pubhealth.ku.dk eller jette@brillebo.dk
Forsvaret finder sted den 3. april 2006, kl. 14.00, Auditoriet, Medicinsk Museion, Bredgade 62, København.
Bedømmere: Mag.scient.soc. *Bjørn Holstein*, professor *Roger Qvarsell*, Sverige, og lektor *Michael Wagner*.
Vejleder: *Signild Vallgård*.

Læge Tine Lottenburger:

Cirkulerende metabolitter fra brusk og bløddelsvæv ved tidlig og sen reumatoid artrit
Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Løjpen 44, DK-6000 Kolding.
E-mail: tine.lottenburger@get2net.dk
Forsvaret finder sted den 31. marts 2006, kl. 14.00, Spisestuen, Kong Christian X's Gigthospital, Toldbodgade 3, Gråsten.
Bedømmere: *Pekka Helin*, *Hanne Slott Jensen*, og *Søren Thue Lillevang*.
Vejledere: *Kim Hørslev-Petersen* og *Peter Junker*.

Cand.scient. Lesli Hingstrup Larsen:

Genetic aspects of human obesity. Studies of the candidate genes: MC4R, GHSR, ghrelin, PPARG2P and ESRR
Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: BIDMC, Harvard Medical School, 99 Brookline Ave, RN386, Boston, Ma 02115, USA.
E-mail: llarsen1@bidmc.harvard.edu
Forsvaret finder sted 10. april 2006, kl. 14.00, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Øster Farimagsgade 5a, 1. sal, lokale 1.102, København.
Bedømmere: *Philip J. Larsen*, *Steen B. Pedersen* og *Cathrine Ørskov*.
Vejledere: *Thorkild I.A. Sørensen*, *Torben Hansen*, *Søren M. Echwald* og *Oluf Borbye Pedersen*.

Læge Susan Ishøj Michelsen:

Social consequences of cerebral palsy
Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Statens Insitut for Folkesundhed, Øster Farimagsgade 5A, DK-1399 København K.
E-mail: sim@si-folkesundhed.dk
Forsvaret fandt sted den 20. marts 2006.
Bedømmere: *Finn Diderichsen*, *John Rosendahl Østergaard* og *Claus Vinther Nielsen*.
Vejledere: *Niels Michelsen*, *Peter Uldall* og forskningsleder *Mette Madsen*.