

Joanna Zgorzelska-Kowalik

Jolanta Walusiak-Skorupa

Ewa Nowakowska-Świrta

Marta Wiszniewska

## TRAFNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA OZNACZEŃ ALERGENOWO SWOISTYCH PRZECIWCIAŁ IGE W ZAWODOWEJ ALERII DRÓG ODDECHOWYCH NA CZYNNIKI O DUŻEJ MASIE CZĄSTECZKOWEJ

DIAGNOSTIC ACCURACY OF SPECIFIC IGE ANTIBODIES MEASUREMENTS IN OCCUPATIONAL AIRWAY ALLERGY TO HIGH MOLECULAR WEIGHT AGENTS

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland  
Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego, Oddział Chorób Zawodowych / Department of Occupational Diseases and Environmental Health, Department of Occupational Diseases

### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Test swoistej prowokacji wziewnej – metoda referencyjna w diagnostyce alergii zawodowej – u niektórych chorych nie może być przeprowadzony z powodu przeciwwskazań zdrowotnych. Ponieważ ustalenie rzeczywistej przydatności innych testów jest niezwykle ważne, podjęto badanie, którego celem było określenie trafności i przydatności diagnostycznej dostępnych komercyjnie odczynników do oznaczania alergenowo swoistych przeciwciał immunoglobuliny E (sIgE) w surowicy w diagnostyce IgE-zależnej alergii dróg oddechowych na najczęstsze alergeny pochodzenia roślinnego. **Materiał i metody:** Badaniem objęto grupę 141 pacjentów – 110 piekarzy i 31 rolników – z podejrzeniem zawodowej alergii dróg oddechowych. U wszystkich badanych oznaczono sIgE dla alergenów zawodowych w surowicy odczynnikami firm Phadia i Allergopharma: u piekarzy dla mieszaniny mąk i  $\alpha$ -amylazy, u rolników dla alergenów naskórka krowy, naskórka świni i mieszaniny piór. Metodę referencyjną do oceny powyższych testów diagnostycznych stanowił wykonany u wszystkich badanych test swoistej prowokacji wziewnej z alergenami z miejsca pracy. **Wyniki:** Najwyższą czułością charakteryzowały się oznaczenia sIgE dla alergenów mąk (Phadia – 95,6% i Allergopharma – 88,3%), przy stosunkowo niskiej swoistości (Phadia – 47,8% i Allergopharma – 25%). Rozbieżności między wynikami uzyskanymi przy użyciu zestawów Phadia vs Allergopharma dotyczyły oznaczeń sIgE zarówno dla pojedynczych alergenów (k87, e4, e83), jak i mieszanin alergenów (fx901, fx20, ex71). **Wnioski:** Oznaczanie sIgE w surowicy nie charakteryzuje się wystarczającą czułością, swoistością i wartością predykcyjną, żeby zastąpić test swoistej prowokacji wziewnej w diagnostyce zawodowej alergii dróg oddechowych. Med. Pr. 2017;68(1):31–43

**Słowa kluczowe:** diagnostyka, alergia zawodowa, alergenowo swoiste przeciwciała IgE, rolnicy, piekarze, alergia dróg oddechowych

### ABSTRACT

**Background:** The performance of specific inhalation challenge test (SICT) – reference method in diagnostics of occupational allergy – has some limitations due to health status of a particular patient. Therefore, it is extremely important to identify usefulness of other tests, and the evaluation of diagnostic accuracy of commercially available serum specific immunoglobulin E (sIgE) kits to the most common high molecular weight agents has been launched. **Material and Methods:** The study group comprised 141 subjects – 110 bakers and 31 farmers – with suspicion of occupational airway allergy. All patients underwent evaluation of serum sIgE to occupational allergens with the use of Phadia and Allergopharma kits: in bakers to flour mix and  $\alpha$ -amylase, in farmers to epithelium of cow, pig and feathers. Specific inhalation challenge test with workplace allergens performed in all subjects was a reference method for further analysis. **Results:** Serum specific IgE to flour mix had the highest sensitivity (Phadia – 95.6%, Allergopharma – 88.3%), while its specificity was relatively low (Phadia – 47.8%, Allergopharma – 25%). There were numerous discrepancies between the results of sIgE estimation for particular single allergens (k87, e4, e83), as well as for their mixtures (fx901, fx20, ex71), performed with the kits of both companies (Phadia vs. Allergopharma). **Conclusions:** Evaluation of serum specific IgE is characterized by inadequate sensitivity, specificity and predictive value to take the place of specific inhalation challenge test in diagnostics of occupational respiratory allergy. Med Pr 2017;68(1):31–43

**Key words:** diagnostics, occupational allergy, serum specific IgE antibodies, farmers, bakers, airway allergy

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Marta Wiszniewska, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego, Oddział Chorób Zawodowych, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: [marta.wiszniewska@imp.lodz.pl](mailto:marta.wiszniewska@imp.lodz.pl)

Nadesłano: 6 marca 2016, zatwierdzono: 6 maja 2016

## WSTĘP

Diagnostyka alergii zawodowej typu natychmiastowego w większości przypadków jest bardzo złożona. Spowodowane to jest znaczną różnorodnością alergenów zawodowych oraz różnym poziomem standaryzacji metod diagnostycznych. W przypadku chorób alergicznych o etiologii zawodowej diagnostyka rozpoczyna się od badania podmiotowego i przedmiotowego, analizy dokumentacji medycznej oraz oceny narażenia zawodowego pod kątem występowania w środowisku pracy czynników, które można uznać za alergeny zawodowe. Jeżeli są to alergeny wywołujące odpowiedź zależną od immunoglobuliny E (IgE), diagnostyka opiera się na wykonaniu punktowych testów skórnych (PTS) oraz oznaczeniu alergenowo swoistych przeciwciał IgE (asIgE) w surowicy.

Jak wynika z analizy piśmiennictwa, trafność diagnostyczna wymienionych metod jest niska, dlatego w procesie diagnostycznym – przy braku przeciwwskazań – każdorazowo powinna być przeprowadzona swoista próba prowokacyjna (specific inhalation challenge test – SICT) z alergenami zawodowymi. Swoista próba prowokacyjna jest metodą referencyjną do oceny innych metod diagnostycznych [1–3], jednak może być przeprowadzona jedynie w wyspecjalizowanych jednostkach diagnostyczno-orzeczniczych. Wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, dlatego nie u wszystkich pacjentów można ją wykonać [4]. Istnieje więc potrzeba ulepszania metod diagnostyki zarówno *in vitro* (asIgE), jak i *in vivo* (PTS) oraz ocena ich przydatności w diagnostyce chorób alergicznych.

Rozpoznanie zawodowej etiologii alergii dróg oddechowych poza następstwami medycznymi powoduje również konsekwencje wynikające z orzeczenia przeciwwskazań do pracy na stanowisku, na którym występuje czynnik alergizujący, uznany za przyczynę choroby zawodowej. Zmiana stanowiska pracy, a nierzadko również utrata pracy, skutkuje wypłatą odszkodowania dla danego pracownika. Wiąże się także z koniecznością przekwalifikowania zawodowego takiej osoby, co wymaga nakładów finansowych i dodatkowo powoduje niestabilną pod tym względem sytuację chorego. Dlatego konsekwencje prawne wymagają zastosowania w trakcie diagnostyki chorób zawodowych metod obiektywnych, które pozwolą różnicować działanie alergizujące i drażniące środowiska pracy w celu ustalenia pewnego rozpoznania.

Celem pracy było ustalenie przydatności oraz wartości diagnostycznej komercyjnie dostępnych testów

do oznaczania asIgE w surowicy 2 firm (prod. Phadia, Szwecja, prod. Allergopharma, Niemcy) w diagnostyce IgE-zależnej alergii dróg oddechowych o etiologii zawodowej, wywołanej przez alergeny o dużej masie cząsteczkowej w grupie zawodowej piekarzy i rolników.

## MATERIAŁ I METODY

### Grupa badana

Badaniem objęto 141 pacjentów diagnozowanych, z podejrzeniem zawodowego alergicznego nieżytu nosa i/lub astmy oskrzelowej, w tym 110 piekarzy narażonych na alergeny mąki i polepszacze oraz 31 osób pracujących w gospodarstwie rolnym.

Kryterium doboru pacjentów do badania stanowiły:

- występowanie dolegliwości związanych z zawodową ekspozycją na konkretny alergen,
- ocena narażenia zawodowego i potwierdzenie występowania danego alergenu w środowisku pracy,
- brak przeciwwskazań do wykonania testu swoistej prowokacji wziewnej z alergenami zawodowymi.

### Wywiad lekarski

Badanie ankietowe było przeprowadzane przez lekarza. Kwestionariusz zawierał pytania o objawy alergii, takie jak: wodniste katar, zaczerwienie i łzawienie oczu, duszność, ucisk w klatce piersiowej, napadowy suchy kaszel, zmiany skórne, a także przebyte choroby – zapalenia oskrzeli, zapalenia płuc, gruźlicę. Pytano o okoliczności występowania, nasilania się i zmniejszania natężenia poszczególnych objawów. W kwestionariuszu uwzględniono także pytania o nałóg palenia tytoniu, choroby alergiczne w rodzinie i ekspozycję na alergeny zwierząt domowych.

### Punktowe testy skórne (PTS)

Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej. Punktowe testy skórne wykonywano z zestawem pospolitych alergenów środowiska (prod. Allergopharma, Niemcy) oraz w zależności od wykonywanej pracy z zestawami alergenów zawodowych (zestaw piekarski obejmujący różne rodzaje mąk i  $\alpha$ -amylazę, zestaw rolniczy – alergeny zbóż i zwierząt hodowlanych). Wyniki testów oceniano po upływie 15–20 min. Średnicę bąbla i rumienia mierzono linijką z podziałką milimetrową w 2 prostopadłych osiach i zapisywano. Wyniki przedstawiano w milimetrach. Za wynik dodatni PTS uznawano bąbel o średnicy większej o co najmniej 3 mm niż w ujemnych testach kontrolnych [5].

### Oznaczenie antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE (asIgE) w surowicy

Antygenowo swoiste przeciwciała IgE w surowicy zostały równolegle oznaczone metodami: fluoroimmunoenzymatyczną (fluoro-enzymatic immunoassay – FEIA) (ImmunoCap System, prod. Phadia, Szwecja) oraz immunoenzymatyczną (prod. Allergopharma, Niemcy). Za znamienne przyjęto stężenie przeciwciał > 0,35 kU/l. Wśród badanych wykonano oznaczenia asIgE dla następujących alergenów:

- mieszanina mąk – Phadia fx20 (alergeny mąki pszennej, żytniej, ryżowej i jęczmiennej), Allergopharma fx901 (alergeny mąki żytniej, pszennej, owsianej i kukurydzianej),
- α-amylaza – Allergopharma k87 i Phadia k87,
- pióra – Allergopharma ex71 (alergeny piór gołębia, gęsi, kaczki i kury) i Phadia ex71 (alergeny piór gęsi, kaczki, indyka i kury),
- naskórek krowy – Allergopharma e4 i Phadia e4,
- naskórek świni – Allergopharma e83 i Phadia e83.

Zestawy alergenów i liczbę badanych osób, dla których oznaczono asIgE w poszczególnych grupach zawodowych, przedstawiono w tabeli 1.

### Badania czynnościowe układu oddechowego

Badania spirometryczne spoczynkowe wykonano z oceną wskaźnika natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (forced expiratory volume in 1 se-

cond – FEV<sub>1</sub>) spirometrem Vicatest P2A (prod. Mijnhardt, Holandia).

### Testy swoistej prowokacji wziewnej z alergenami zawodowymi

Test swoistej prowokacji wziewnej z alergenami zawodowymi przeprowadzany był w pomieszczeniu o temperaturze 22–25°C. Polegał na manipulowaniu pod dygestorium z wentylacją materiałem stanowiącym źródło alergenów zawodowych, tj. mąką, dodatkami piekarniczymi, materiałami rolniczymi przez 30 min lub do momentu wystąpienia skurczu oskrzeli. W przypadku braku spadku FEV<sub>1</sub> test wydłużano do 2 godz. Badani, u których w danym dniu nie nastąpił znamieny spadek FEV<sub>1</sub>, byli poddawani następnego dnia próbie prowokacyjnej trwającej 2 godz. (lub do momentu wystąpienia skurczu oskrzeli). U pacjentów ze spadkiem FEV<sub>1</sub> mniejszym niż 20% test wydłużano do 3 godz. W dniu poprzedzającym próbę przeprowadzano próbę z placebo (mąka ziemniaczana).

### Kryteria diagnostyczne

Alergiczny nieżyt nosa o etiologii zawodowej był rozpoznawany na podstawie wywiadu oraz dodatniego wyniku swoistej próby prowokacyjnej, tj. w przypadku występowania w wywiadzie związanych z pracą objawów ze strony górnych dróg oddechowych i stwierdzenie

**Tabela 1.** Metody oznaczeń alergenowo swoistych przeciwciał immunoglobuliny E (asIgE) w surowicy w grupie badanej – piekarzy i rolników z podejrzeniem zawodowej alergii dróg oddechowych

**Table 1.** The specification of serum specific immunoglobulin E (sIgE) in the study group – bakers and farmers with suspicion of occupational airway allergy

Oznaczenia asIgE w grupie badanej Specification of asIgE in the study group	Metoda Method	
	immunoenzymatyczna immunoenzymatic*	fluoroimmunoenzymatyczna fluoroimmunoenzymatic**
<b>Piekarze / Bakers (N = 110)</b>		
66 oznaczeń / assays	k87 (α-amylaza) / (α-amylase)	k87 (α-amylaza / α-amylase)
61 oznaczeń / assays	fx901 (typ mąki: żytnia, pszena, owsiana, kukurydziana / flour type: rye, wheat, oat, corn)	fx20 (typ mąki: pszena, żytnia, ryżowa, jęczmienna / flour type: wheat, rye, rice, barley)
<b>Rolnicy / Farmers (N = 31)</b>		
20 oznaczeń / assays	e4 (naskórek krowy / cow epithelium)	e4 (naskórek krowy / cow epithelium)
19 oznaczeń / assays	e83 (naskórek świni / swine epithelium)	e83 (naskórek świni / swine epithelium)
19 oznaczeń / assays	ex71 (pióra: gołębia, gęsi, kaczki, kury / feathers: pigeon, goose, duck, hen)	ex71 (pióra: gęsi, kaczki, indyka, kury / feathers: goose, duck, turkey, hen)

\* Producent / Producer: Allergopharma, Niemcy / Germany.

\*\* Producent / Producer: ImmunoCap System, Phadia, Szwecja / Sweden.

nia w popłuczynach nosowych istotnego wzrostu liczby i odsetka eozynofiliów, przy czym odsetek eozynofiliów po prowokacji był nie mniejszy niż 5% [6].

Astmę oskrzelową o etiologii zawodowej rozpoznawano na podstawie wywiadu oraz dodatniego wyniku próby prowokacyjnej, tj. w przypadku występowania w wywiadzie związanych z pracą objawów ze strony dolnych dróg oddechowych i uzyskania dodatniej odpowiedzi ze strony oskrzeli (spadek wskaźnika  $FEV_1$  o co najmniej 20%) – wczesna lub dwufazowa reakcja astmatyczna lub co najmniej 3-krotny wzrost nadreaktywności oskrzelowej ocenianej w teście metacholinowym po prowokacji w porównaniu z wartościami wyjściowymi, przy współistniejącym wzroście eozynofilii w badaniu płociny indukowanej ( $\geq 3\%$  eozynofilii po SICT) [7].

### Analiza statystyczna

Trafność diagnostyczną wykonanych oznaczeń asIgE w surowicy dla alergenów zawodowych określano, obliczając czułość, swoistość oraz wartości predykcyjne w rozpoznawaniu alergii dróg oddechowych o etiologii zawodowej według następujących wzorów: czułość ( $a/a+c$ ), swoistość ( $d/b+d$ ), wartość predykcyjna dodatnia ( $a/a+b$ ) oraz wartość predykcyjna ujemna ( $c/c+d$ ). Wynik swoistej próby prowokacyjnej posłużył jako metoda referencyjna w celu ustalenia pewnego rozpoznania astmy zawodowej i alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa pochodzenia zawodowego. Powyższe skróty oznaczają odpowiednio:

- a – liczbę wyników prawdziwie dodatnich (pacjenci z dodatnim wynikiem SICT i dodatnim wynikiem oznaczania asIgE),
- b – liczbę wyników fałszywie dodatnich (pacjenci z ujemnym wynikiem SICT i dodatnim wynikiem oznaczania asIgE),
- c – liczbę wyników fałszywie ujemnych (pacjenci z dodatnim wynikiem SICT i ujemnym wynikiem oznaczania asIgE),
- d – liczbę wyników prawdziwie ujemnych (pacjenci z ujemnym wynikiem SICT i ujemnym wynikiem oznaczania asIgE).

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (Uchwała nr 15/2008).

### WYNIKI

Analizie poddano dane i wyniki badań uzyskane od 141 pacjentów – 110 piekarzy lub ciastkarzy i 31 rolników – hospitalizowanych na Oddziale Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi z podejrzeniem zawodowej alergii dróg oddechowych. Większość (76,5%) stanowili mężczyźni, a średni wiek badanych wynosił  $38,7 \pm 10,4$  roku. Okres latencji, czyli czas trwania ekspozycji zawodowej przed wystąpieniem objawów, w całej grupie badanych pacjentów wyniósł  $13,3 \pm 8,9$  roku. Czas trwania objawów wynosił średnio  $6,2 \pm 5,8$  roku. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Charakterystyka grupy badanej – piekarzy i rolników z podejrzeniem zawodowej alergii dróg oddechowych  
**Table 2.** The study group characteristics – bakers and farmers with suspicion of occupational airway allergy

Zmienna Variable	Grupa badana Study group		
	ogółem total (N = 141)	piekarze bakers (N = 110)	rolnicy farmers (N = 31)
Wiek [w latach] / Age [years]			
M $\pm$ SD	38,70 $\pm$ 10,40	36,80 $\pm$ 10,30	45,40 $\pm$ 7,90
min.–maks. / min.–max	20–59	20–59	23–59
Płeć / Sex [n (%)]			
kobiety / females	33 (23,5)	20 (18,2)	13 (41,9)
mężczyźni / males	108 (76,5)	90 (81,8)	18 (58,1)
Zgłaszane objawy / Reported symptoms [n (%)]			
kaszel / cough	95 (67,3)	68 (61,8)	27 (87,1)
duszność / dyspnea	122 (86,5)	96 (87,3)	26 (83,9)
nieżyt nosa / rhinitis	124 (87,9)	102 (92,7)	22 (70,9)

**Tabela 2.** Charakterystyka grupy badanej – piekarzy i rolników z podejrzeniem zawodowej alergii dróg oddechowych – cd.  
**Table 2.** The study group characteristics – bakers and farmers with suspicion of occupational airway allergy – cont.

Zmienna Variable	Grupa badana Study group		
	ogółem total (N = 141)	piekarze bakers (N = 110)	rolnicy farmers (N = 31)
Wywiad rodzinny w kierunku atopii / Family history of atopy [n (%)]	34 (24,1)	26 (23,6)	8 (25,8)
Choroba zawodowa / Occupational disease [n (%)]	88 (62,4)	81 (73,6)	7 (22,6)
Zawodowa choroba alergiczna dróg oddechowych / Respiratory occupational disease [n (%)]	85 (60,2)	79 (77,3)	6 (19,3)
Zawodowa astma oskrzelowa / Occupational asthma [n (%)]	61 (43,3)	56 (50,9)	5 (16,1)
Zawodowy alergiczny nieżyt nosa / Occupational rhinitis [n (%)]	74 (52,5)	68 (61,8)	6 (19,3)
Choroba dróg oddechowych zaostrzana przez czynniki zawodowe / Work-exacerbated respiratory disease [n (%)]	46 (32,6)	30 (27,3)	16 (61,6)
Astma oskrzelowa zaostrzana przez czynniki zawodowe / Work-exacerbated asthma [n (%)]	23 (16,3)	14 (12,7)	9 (29,0)
Alergiczny nieżyt nosa zaostrzony przez czynniki zawodowe / Work-exacerbated rhinitis [n (%)]	35 (24,8)	24 (21,8)	11 (35,5)
Brak choroby alergicznej / No allergic disease [n (%)]	9 (6,3)	1 (0,9)	8 (25,8)
Czas trwania objawów [w latach] / Duration of symptoms [years]			
M±SD	6,23±5,80	5,90±5,50	7,20±6,60
min.–maks. / min.–max	1–36	1–36	1–28
Okres utajenia (czas trwania ekspozycji przed wystąpieniem objawów) [w latach] / Latency period (from starting the exposure to symptoms occurrence) [years]			
M±SD	13,30±8,90	11,70±7,70	19,09±10,50
min.–maks. / min.–max	1–37	1–31	1–37

M – mean / średnia, SD – odchylenie standardowe / standard deviation, min. – wartość minimalna / minimal value, maks. – wartość maksymalna / max – maximal value.

Chorobę alergiczną dróg oddechowych związaną z pracą zawodową (work-related respiratory allergy) rozpoznano aż u 129 (91,4%) badanych, w tym u 85 (60,2%) osób stwierdzono zawodową etiologię schorzenia. U pozostałych 44 (31,2%) osób rozpoznana choroba alergiczna była zaostrzana przez czynniki zawodowe (work-exacerbated respiratory allergy).

W grupie 66 piekarzy wykonano oznaczenia asIgE dla różnych rodzajów mąk. W 48 przypadkach uzyskano wynik dodatni przy użyciu odczynników zarówno firmy Allergopharma, jak i firmy Phadia. W 7 przypadkach uzyskano wynik dodatni przy użyciu odczynników firmy Allergopharma i jednocześnie ujemny przy użyciu odczynników firmy Phadia. Również w 7 przypadkach wynik był dodatni przy użyciu odczynników firmy Phadia i ujemny w teście Allergopharmy (tab. 3).

W grupie 61 piekarzy porównano natomiast wyniki oznaczeń dla  $\alpha$ -amylazy. Tylko w 1 przypadku uzyskano dodatnie wyniki przy użyciu odczynników

obu firm. Aż w 15 przypadkach uzyskano wynik dodatni przy użyciu odczynników firmy Allergopharma i jednocześnie ujemny przy użyciu odczynników firmy Phadia. W 1 przypadku otrzymano wynik dodatni oznaczenia przeciwciał dla  $\alpha$ -amylazy przy użyciu odczynników firmy Phadia i wynik ujemny przy użyciu odczynników firmy Allergopharma (tab. 3).

W grupie 19 rolników wykonano oznaczenia asIgE dla alergenów piór. W 7 przypadkach uzyskano wynik dodatni przy użyciu odczynników firmy Allergopharma i jednocześnie ujemny przy użyciu odczynników firmy Phadia. Nie otrzymano natomiast żadnego dodatniego oznaczenia przy użyciu odczynników firmy Phadia (tab. 4).

W grupie 20 rolników wykonano oznaczenia asIgE dla alergenów naskórka krowy. W 2 przypadkach uzyskano wynik dodatni przy użyciu odczynników zarówno firmy Allergopharma, jak i firmy Phadia. W kolejnych 2 przypadkach uzyskano wynik dodatni

**Tabela 3.** Wyniki oznaczania alergenowo swoistych przeciwciał IgE (asIgE) dla alergenów mąk u 66 piekarzy i dla  $\alpha$ -amylazy u 61 piekarzy**Table 3.** The results of evaluation of serum specific immunoglobulin E (sIgE) to flour allergens in 66 bakers and to  $\alpha$ -amylase in 61 bakers

Alergen Allergen	Badani z asIgE dla alergenów Respondents with sIgE to allergens [n]			
	Phadia fx20		Phadia k87	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Mąki / Flour types (132 oznaczenia / assays)				
Allergopharma fx901 (+)	48	7	nd.	nd.
Allergopharma fx901 (-)	7	4	nd.	nd.
$\alpha$ -amylaza / $\alpha$ -amylase (122 oznaczenia / assays)				
Allergopharma k87 (+)	nd.	nd.	1	15
Allergopharma k87 (-)	nd.	nd.	1	44

„+” – wynik pozytywny / positive result, „-” – wynik negatywny / negative result, nd. – nie dotyczy / not applicable.

**Tabela 4.** Wyniki oznaczenia alergenowo swoistych przeciwciał IgE (asIgE) dla piór u 19 rolników, dla naskórka krowy u 20 rolników i naskórka świni u 19 rolników**Table 4.** The results of evaluation of serum specific immunoglobulin E (sIgE) to feathers in 19 farmers, to cow epithelium in 20 farmers and to pig epithelium in 19 farmers

Alergen Allergen	Badani z asIgE dla alergenów Respondents with sIgE to allergens [n]					
	Phadia ex71		Phadia e4		Phadia e83	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Pióra / Feathers (38 oznaczeń / assays)						
Allergopharma ex71 (+)	0	7	nd.	nd.	nd.	nd.
Allergopharma ex71 (-)	0	12	nd.	nd.	nd.	nd.
Naskórek krowy / Cow epithelium (40 oznaczeń / assays)						
Allergopharma e4 (+)	nd.	nd.	2	2	nd.	nd.
Allergopharma e4 (-)	nd.	nd.	2	14	nd.	nd.
Naskórek świni / Pig epithelium (38 oznaczeń / assays)						
Allergopharma e83 (+)	nd.	nd.	nd.	nd.	1	2
Allergopharma e83 (-)	nd.	nd.	nd.	nd.	1	15

Objaśnienia jak w tabeli 3 / Abbreviations as in Table 3.

przy użyciu odczynników firmy Allergopharma i jednocześnie ujemny przy użyciu odczynników firmy Phadia (tab. 4).

W grupie 19 rolników wykonano oznaczenia asIgE dla alergenów naskórka świni. W 1 przypadku uzyskano wynik dodatni przy użyciu odczynników obu firm. W 2 przypadkach otrzymano wynik dodatni przy

użyciu odczynników firmy Allergopharma i jednocześnie ujemny przy użyciu odczynników firmy Phadia, a u 1 osoby uzyskano wynik dodatni tylko w teście z odczynnikami firmy Phadia (tab. 4).

W tabeli 5. zestawiono czułość, swoistość i wartości predykcyjne poszczególnych asIgE dla alergenów zawodowych w rozpoznawaniu alergii dróg oddecho-



**Tabela 5.** Czulość, swoistość i wartości predykcyjne poszczególnych alergenowo swoistych przeciwciał IgE (asIgE) dla alergenów zawodowych w rozpoznawaniu alergii dróg oddechowych o etiologii zawodowej określone na podstawie badania piekarzy i rolników z podejrzeniem zawodowej alergii dróg oddechowych

**Table 5.** Sensitivity, specificity and predictive values of serum specific immunoglobulin E (sIgE) assay to particular allergens in diagnosis of respiratory occupational allergy based on the study of bakers and farmers with suspicion of occupational airway allergy

Alergen Allergen	Czulość Sensitivity [%]	Swoistość Specificity [%]	Wartość predykcyjna Predictive value [%]	
			dodatnia positive	ujemna negative
Mąki / Flour types				
UniCAP fx20	95,60	47,80	84,60	21,40
Allergopharma fx901	88,30	25,00	74,60	53,80
$\alpha$ -amylaza / $\alpha$ -amylase				
UniCAP k87	2,17	93,70	50,00	75,00
Allergopharma k87	29,10	55,10	63,80	77,70
Pióra / Feathers				
UniCAP ex71	0,00	100,00	–	21,05
Allergopharma ex71	40,00	71,40	25,00	16,60
Nabłonek świni / Pig epithelium				
UniCAP e83	33,30	93,70	50,00	11,70
Allergopharma e83	71,40	93,70	83,30	4,76
Naskórek krowy / Cow epithelium				
UniCAP e4	75,00	93,70	75,00	6,25
Allergopharma e4	50,00	87,50	50,00	12,50

wych (astma oskrzelowa, nieżyt błony śluzowej nosa) o etiologii zawodowej. Najwyższą czulością charakteryzowało się występowanie asIgE dla mąk, jednak przy stosunkowo niskiej swoistości (większe dla oznaczeń wykonanych przy użyciu odczynników firmy Phadia w porównaniu z wynikami uzyskanymi z zastosowaniem odczynników firmy Allergopharma).

## OMÓWIENIE

Głównym celem pracy było ustalenie przydatności i wartości diagnostycznej komercyjnie dostępnych testów do oznaczania asIgE w surowicy 2 firm – Phadia i Allergopharma – w diagnostyce IgE-zależnej alergii dróg oddechowych o etiologii zawodowej, wywołanej przez alergeny o dużej masie cząsteczkowej w grupie zawodowej piekarzy i rolników. Oznaczenie alergenowo swoistych przeciwciał IgE w surowicy jest jednym z etapów diagnostyki uczulenia zawodowego.

Badania te mają na celu stwierdzenie wolnych lub związanych na powierzchni komórek przeciwciał IgE. Są badaniami bezpiecznymi, ponieważ nie narażają pacjenta na kontakt z alergenem, co ma miejsce w przypadku punktowych testów skórnych. Jest to szczególnie istotne, kiedy wywiad chorobowy pacjenta sugeruje występowanie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych i badania alergologiczne *in vivo* są obarczone ryzykiem ich wystąpienia. Ponadto badania *in vitro* mogą być wykonane również w innych sytuacjach, np. gdy wykonanie PTS jest niemożliwe (dermografizm, przyjmowane przez pacjenta leki) [8,9].

Systemy do oznaczania asIgE składają się zwykle z polimerowej fazy stałej, w której osadzone są antygeny. Polimer ułatwia również wiązanie IgE, przez co zwiększa czulość testu [8]. Swoiste IgE z surowicy pacjenta wiążą się z osadzonymi antygenami, a następnie niezwiązane przeciwciała są przemywane. W kolejnym etapie badania dodawane są przeciwciała znakowane

immunofluorescencyjnie, które z kolei wiążą się z przeciwciałami pacjenta. Dzięki temu ilość obecnej asIgE oblicza się z pomiaru fluorescencji [9]. Wyniki są podawane z reguły w kilo jednostkach międzynarodowych przeciwciał na litr (kU/l) [8,9].

Zwykle za wynik dodatni uznaje się miano przeciwciał  $\geq 0,35$  kU/l. Poziomy asIgE dla danego alergenu podaje się również półilościowo w zakresie od klasy I do V lub VI (w zależności od producenta). Ogólnie przyjmuje się, że klasy I i II korelują z niskim poziomem uczulenia na dany alergen i często wiążą się z małym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów klinicznych. Wyższe stężenia alergenowo swoistych przeciwciał IgE zwykle korelują natomiast z występowaniem objawów klinicznych po ekspozycji na dany alergen. Niemniej każdy dodatni wynik testu powinien być indywidualnie rozpatrywany, z uwzględnieniem wywiadu danego pacjenta i oceną istotności klinicznej wyniku [10].

Ograniczeniem oznaczenia asIgE mogą być wyniki fałszywie dodatnie związane z nieswoistym wiązaniem przeciwciał (np. z powodu występowania zarówno anty-glikanowych IgE, jak i anty-peptydowych IgE w surowicy, skierowanych do tego samego alergenu, co może prowadzić do błędnej oceny ciężkości uczulenia) [11]. Oznacza to, że dodatni wynik testu nie potwierdza jego klinicznej istotności. Zdarza się również sytuacja odwrotna, gdy u pacjenta z klinicznym rozpoznaniem choroby, potwierdzonym dodatnim wynikiem punktowego testu skórniego bądź próby prowokacyjnej z alergenem, uzyskuje się fałszywie ujemny wynik oznaczenia asIgE dla tego alergenu. Niestety poziomy asIgE mierzone różnymi komercyjnie dostępnymi metodami zwykle nie są równoważne [8].

Podczas realizacji badania oznaczanie asIgE w surowicy krwi wykonano 2 komercyjnymi metodami serologicznymi – testem ImmunoCAP System (prod. Phadia, Szwecja), wykorzystującym metodę fluoroimmunoenzymatyczną (fluorescence enzyme immunoassay – FEIA), oraz testem immunoenzymatycznym (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA Allergopharma (prod. Reinbek, Niemcy)). Test ELISA Allergopharma jest stosowany w wielu krajach europejskich, głównie z uwagi na niskie koszty (jest ok. 3-krotnie tańszy od testu FEIA firmy Phadia). Test ELISA Allergopharma (prod. Reinbek, Niemcy) na aparacie SPECTRA wykorzystuje krążkową metodę immunoenzymatyczną. Jako wynik dodatni przyjmuje się stężenie  $\geq 0,35$  kU/l. Test wykorzystujący metodę fluoroimmunoenzymatyczną FEIA to ImmunoCap System firmy

Phadia na aparacie UniCAP100. Jako wynik dodatni przyjmujemy stężenie przekraczające 0,35 kU/l. Granica wykrywalności tej metody wynosi 0,01 kU/l.

W analizie uzyskanych w niniejszym badaniu wyników uwagę zwracają różnice w oznaczeniach asIgE dla alergenów mąk. Należy zaznaczyć, że są to zestawy wykazujące różnice w składzie, czyli istnieje możliwość uczulenia na składowe niewystępujące w porównywanym odczynniku drugiej firmy. W przypadku chorych, u których wykazano wynik dodatni dla oznaczenia fx20, można przypuszczać, że jest on związany z obecnością alergenów mąki jęczmiennej i ryżowej (u 27 osób wykazano dodatnie PTS dla mąki jęczmiennej). Z drugiej strony trzeba nadmienić, że istotne klinicznie uczulenia na inne rodzaje mąk niż pszenna i żytnia występują wśród polskich piekarzy stosunkowo rzadko. Niestety nie było możliwości doboru identycznych składów alergenowych asIgE dla niektórych alergenów zawodowych.

Dodatnie wyniki oznaczenia asIgE dla alergenów mąk przy użyciu obu metod uzyskano u 48 piekarzy. W tej grupie pracowników alergiczną chorobę zawodową dróg oddechowych rozpoznano u 81 (73,6%) osób. Czulość roztworu mieszaniny mąk firmy Phadia wyniosła 95,6%, natomiast firmy Allergopharma – 88,3%. Swoistość powyższych roztworów wyniosła, odpowiednio, 47,8% i 25%. Generalnie oznaczanie asIgE dla alergenów mąk w surowicy przy użyciu metody EAST (enzyme-allergo-sorbent test – enzymatyczny test alergosorpcji) (prod. Pharmacia, Szwecja) jest uważane za czulą metodę diagnostyki astmy piekarzy [12]. W badaniach Baur i wsp. [13] 65% piekarzy z podejrzeniem alergii dróg oddechowych było uczulonych na mąkę pszenną i 52% tej grupy – na mąkę żytnią. Wyższą niż w innych badaniach częstość autorzy tłumaczą zastosowaniem czulszej metody pomiaru (EAST).

W pracy Sander i wsp. [14] obecność asIgE przy użyciu metody fluoroimmunoenzymatycznej ImmunoCAP System (prod. Phadia, Szwecja) dla mąki pszennej i żytniej wykazano, odpowiednio, u 64,7% i 55,9% piekarzy z objawami alergii dróg oddechowych. Czulość roztworów wyniosła dla mąki pszennej 83%, a dla mąki żytniej – 72%, natomiast swoistość, odpowiednio, 59% i 81%. W badaniu Quirce'a i wsp. [15] obecność przeciwciał IgE dla mąki pszennej wykazano u 75% piekarzy z objawami astmy oskrzelowej, dla mąki żytniej – u 67%. Badanie przeprowadzono również za pomocą metody fluoroimmunoenzymatycznej ImmunoCAP System. W innym badaniu van Kampen i wsp. [16] przy użyciu tej samej metody, tj. Immuno-



CAP System, wynik dodatni (przy stężeniu przekraczającym 0,35 kU/l) oznaczenia alergenowo swoistych przeciwciał IgE dla mąki pszennej uzyskano u 60,6% piekarzy z objawami alergii górnych dróg oddechowych i spojówek, a dla mąki żytniej – u 70,5%. Czułość dla obu mąk wynosiła 87%, natomiast swoistość dla mąki pszennej – 68%, a dla mąki żytniej – 62%.

Badania van Kampen i wsp. [16] pokazują, że wykrycie u pacjenta z objawami alergii dróg oddechowych związanych z pracą wysokiego miana alergenowo swoistych przeciwciał IgE dla alergenów mąk w surowicy jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym uzyskania dodatniego wyniku testu swoistej prowokacji. Autorzy podkreślają, że w takich przypadkach można zrezygnować z wykonywania SICT, która powinna być rozważana jedynie u tych chorych, u których wyniki oznaczenia alergenowo swoistych przeciwciał IgE i/lub wykonane punktowe testy skórne nie są jednoznaczne (wyniki ujemne, brak uczulenia przy zgłaszanych objawach).

W niniejszym badaniu różnice wykazano także dla oznaczeń alergenów pojedynczych. I tak w przypadku  $\alpha$ -amylazy u 15 osób uzyskano wynik dodatni asIgE przy użyciu odczynników firmy Allergopharma i jednocześnie wynik ujemny z odczynnikami firmy Phadia. W przedstawionych przypadkach uzyskane wyniki pozostają zgodne z dotychczasowymi obserwacjami lekarzy z Oddziału Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi. U niektórych chorych dodatnie wyniki oznaczeń testem ELISA Allergopharma (szczególnie w klasie I) nie znajdowały potwierdzenia w teście FEIA Phadia (dane niepublikowane). Czułość i swoistość dla odczynników powyższego alergenu wyniosła dla firmy Phadia, odpowiednio, 2,17% i 93,7%, natomiast dla firmy Allergopharma – 29,1% i 55,1%. Na przykład w pracy Quirce'a i wsp. [15] obecność przeciwciał dla  $\alpha$ -amylazy wykazano u 55% piekarzy z objawami astmy oskrzelowej o etiologii zawodowej.

W grupie badanych rolników wykonywano oznaczenia asIgE dla piór, naskórka krowy i naskórka świni. Zestawy z alergenami piór różniły się składem alergenowym. Odczynniki firmy Phadia zawierały dodatkowo alergeny piór gęsi, natomiast odczynniki firmy Allergopharma – alergeny piór gołębia. U 7 osób uzyskano wynik dodatni, ale tylko przy użyciu odczynników firmy Allergopharma. Nie otrzymano natomiast żadnego dodatniego wyniku przy użyciu odczynników firmy Phadia. W całej grupie badanych rolników chorobę zawodową dróg oddechowych rozpoznano u 7 (22,6%)

osób. U 2 pacjentów z dodatnimi wynikami asIgE dla alergenów piór rozpoznano astmę oskrzelową i alergiczną nieżyt nosa o etiologii zawodowej. Czułość i swoistość dla odczynników firmy Phadia wyniosła, odpowiednio, 0% i 100%, natomiast dla odczynników firmy Allergopharma – 40% i 71,4%.

W badaniu Kilpiö i wsp. [17], przeprowadzonym wśród 269 pacjentów z objawami alergii dróg oddechowych bądź skóry, asIgE wykryto tylko u 3 osób, a kliniczne objawy wynikające z narażenia na pióra zdiagnozowano tylko u 1 osoby. W badaniu Świdorskiej-Kiełbik i wsp. [18], przeprowadzonym wśród 200 pracowników polskich ogrodów zoologicznych, asIgE dla alergenów piór gołębia wykryto natomiast u 41 (20,5%) osób. Autorzy sugerują, że uczulenie na pióra występuje bardzo rzadko. Częściej objawy alergii wywoływane są przez alergeny znajdujące się na powierzchni piór, pochodzące głównie z odchodów i zanieczyszczeń roztoczy bytujących w piórach.

Porównując oznaczenia dla alergenów naskórka krowy, tylko w 2 przypadkach uzyskano wynik dodatni przy użyciu odczynników obu firm. Czułość i swoistość dla odczynników powyższego alergenu wyniosła dla firmy Phadia, odpowiednio, 75% i 93,7%, natomiast dla firmy Allergopharma – 50% i 87,5%. W piśmiennictwie medycznym jest niewiele danych dotyczących uczulenia na alergeny zwierząt hodowlanych. W badaniu Śpiewaka [19], którego celem była ocena rozpowszechnienia uczulenia na alergeny krowy i świni wśród polskich rolników, spośród 68 włączonych do badania osób swoiste przeciwciała IgE dla alergenów sierści krowy stwierdzono tylko u 6 badanych. Istotne jest, że żaden z rolników włączonych do badania nie zgłaszał dolegliwości po kontakcie z tymi zwierzętami.

Zestawy różnych producentów, zawierające alergeny bydła, często dają ujemne wyniki badań *in vitro* oraz *in vivo* u pacjentów z udokumentowanymi objawami po kontakcie ze zwierzętami [20]. W badaniu Heutelbeck i wsp. [20] wśród 27 osób pracujących w kontakcie z bydłem i zgłaszających objawy podczas pracy swoiste przeciwciała IgE dla alergenów bydła wykryto tylko u 13 osób (u 3 osób uzyskano wynik dodatni przy użyciu odczynników firmy Hycor Biomedical Agilent (USA) i Phadia (Szwecja), a u 10 osób wynik dodatni uzyskano w 1 z oznaczeń). U 17 osób w tej grupie nie wykryto przeciwciał za pomocą tych 2 komercyjnych testów [20].

We wcześniejszych badaniach cytowani autorzy zauważyli [21], że rozbieżność między wynikiem ujemnym komercyjnie dostępnych testów a obecnością ob-

jawów klinicznych wydaje się być związana ze składem dostępnych na rynku wyciągów alergenowych. Dowiedli również, że zawartość głównego alergenu sierści krowy Bos d2 jest różna u różnych ras tych zwierząt, dlatego zalecają, żeby u pacjentów z objawami sugerującymi alergię po kontakcie z tymi zwierzętami, a u których wykazano ujemne wyniki badań (PTS, asIgE), poszerzyć diagnostykę o wykonanie PTS/asIgE z ekstraktami alergenowymi sierści zwierząt z hodowli własnych tych rolników.

Proponują także, żeby na potrzeby badań przesiewowych w kierunku alergii zawodowej zwiększyć czułość oznaczania asIgE komercyjnych zestawów diagnostycznych poprzez obniżenie poziomu odcięcia z 0,35 kU/l do 0,2 kU/l w celu zoptymalizowania skuteczności diagnostycznej, jednocześnie bez utraty swoistości testu. W sytuacji, gdy wynik asIgE byłby nadal ujemny, a u pacjenta występują objawy kliniczne sugerujące uczulenie, dopiero kolejnym krokiem byłoby przygotowanie wyciągów alergenowych z sierści zwierząt własnych rolnika – ze względu na wysokie koszty otrzymywania takich roztworów [20,22].

W niniejszym badaniu dodatnie wyniki oznaczenia asIgE dla naskórka świni były zgodne tylko u 1 pacjenta, natomiast u 3 rolników uzyskano wynik dodatni przy użyciu 1 metody. Czułość dla odczynników firmy Phadia wyniosła 33,3%, a dla odczynników firmy Allergopharma – 71,4%. Swoistość obu metod była porównywalna i wynosiła 93,7%. W przytoczonej wcześniej pracy Śpiewaka [19] spośród 68 włączonych do badania rolników swoiste przeciwciała IgE dla alergenów naskórka świni stwierdzono tylko u 6 badanych. Iversen i Norn [23] sugerują, że uczulenie na białko świni (naskórek i białko moczu) wśród hodowców trzody chlewnej jest bardzo rzadkie. W przeprowadzonym przez tych uczonych badaniu u żadnego spośród 124 zbadanych rolników nie stwierdzono obecności swoistych przeciwciał IgE dla tych alergenów.

W diagnostyce chorób alergicznych dąży się do poprawy jakości naturalnych ekstraktów alergenowych poprzez ich standaryzację pod względem zarówno zawartości białka, jak i aktywności biologicznej. Niestety nie zawsze jest to możliwe – naturalne ekstrakty tego samego producenta mogą się różnić nawet w obrębie partii produkcyjnych [24]. Jest to związane z naturą tych ekstraktów, gdzie różnice wynikają czasem z niższej prezentacji alergenów, czy słabszą immunogennością, a także częstą obecnością zanieczyszczeń białkowych oraz innych substancji niebędących alergenami.

Powoduje to trudności w interpretacji testów diagnostycznych związanych np. z odróżnieniem reakcji krzyżowych od istotnego klinicznie uczulenia.

Od 1988 r. zostały udostępnione sekwencje kwasu deoksyrybonukleinowego (deoxyribonucleic acid – DNA) alergenów, co umożliwiło zdefiniowanie alergenów rekombinowanych [25]. Zastosowanie techniki biologii molekularnej pozwala na uzyskanie dużych ilości wystandaryzowanych alergenów do celów diagnostycznych, naukowych i terapeutycznych (immunoterapia swoista). Standaryzacja alergenów pozwoli na uzyskanie lepszej powtarzalności i czułości danego testu oraz na efektywniejszą porównywalność między produktami różnych producentów.

Mimo że jest możliwe wyprodukowanie rekombinowanych cząsteczek alergenów zbliżonych do właściwości naturalnych alergenów, które mogą być stosowane w diagnostyce *in vivo* oraz *in vitro*, obecnie do rutynowych celów diagnostycznych i terapeutycznych nadal używane są ekstrakty alergenów naturalnych. Wciąż istnieją różnice trafności diagnostycznej poszczególnych testów między producentami, podczas gdy w diagnostyce chorób zawodowych zapotrzebowanie na ekstrakty alergenowe wysokiej jakości jest bardzo duże. Ekstrakty takie powinny zawierać najczęstsze alergeny zdefiniowane jako alergeny zawodowe, na które narażeni są podczas pracy pracownicy z podejrzeniem choroby zawodowej. Bardzo istotna jest spójność między partiami alergenów danego producenta oraz jednorodność ekstraktów różnych producentów [24].

Obecnie każdy producent używa innych źródeł alergenowych, a moc uzyskanych ekstraktów jest oceniana na podstawie własnych preparatów referencyjnych (in-house reference preparation – IHRP) [26]. W celu ujednoczenia siły działania ekstraktów alergenowych producentów różnych firm dąży się do wprowadzenia międzynarodowego preparatu referencyjnego, co pozwoliłoby na dokonywanie standaryzacji według 1 wzorca. Istotne jest także dążenie do charakterystyki immunologicznej alergenów, ich oczyszczania bądź klonowania, a następnie opracowywania metod ilościowego oznaczania alergenów w ekstraktach. Metody takie umożliwią poprawę jakości i standaryzacji ekstraktów oraz uzyskanie ich jednorodności między producentami [27–30].

Z uwagi na aspekt orzecznicy rozpoznanie alergii dróg oddechowych o etiologii zawodowej wymaga zastosowania metod o wysokiej trafności diagnostycznej. We wspomnianych już badaniach van Kampen i wsp. [16] wykazano, że wykrycie u chorego z objawami

mi alergii dróg oddechowych związanych z pracą wysokiego miana alergenowo swoistych przeciwciał IgE dla alergenów mąk w surowicy jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym uzyskania dodatniego wyniku testu swoistej prowokacji, czyli obecnie testu referencyjnego.

W diagnostyce chorób alergicznych o etiologii zawodowej istnieje potrzeba stosowania metod pewnych i wystandaryzowanych. Dąży się do udoskonalania testów diagnostycznych, chociażby poprzez wprowadzanie alergenów rekombinowanych. Dopóki jednak nie zostaną opracowane narzędzia diagnostyczne charakteryzujące się wystarczającą czułością i swoistością, to właśnie test swoistej prowokacji wziewnej pozostanie metodą referencyjną do oceny innych metod w diagnostyce tych chorób.

Poruszona w niniejszej pracy problematyka oceny trafności diagnostycznej oznaczeń asIgE jest szczególnie istotna w kontekście diagnostyki alergii zawodowej, gdyż tylko kilka alergenów zawodowych jest dostępnych komercyjnie z różnym poziomem standaryzacji. Odmienna sytuacja ma miejsce w przypadku diagnostyki uczulenia na powszechnie występujące aeroalergeny, w której oznaczanie asIgE ma istotne znaczenie w codziennej praktyce.

## WNIOSKI

Porównanie wyników oznaczeń asIgE z różnych testów i producentów jest trudne. Reaktywność krzyżowa odpowiada za wyniki fałszywie dodatnie oznaczeń asIgE, choć niezgodność wyników może być również wynikiem niejednorodności alergenowej ekstraktów. Ilość stwierdzonych w surowicy asIgE jest zależna od ilości alergenu na krążku alergenowym, a także od wielu czynników związanych z testowaną surowicą (tj. stężeniem przeciwciał IgE, powinowactwem, specyfiką epitopu, swoistą aktywnością IgE) [31]. Dodatnie wyniki oznaczeń asIgE świadczą o uczuleniu alergicznym (ryzyku alergii), gdy są istotne klinicznie (obecność objawów astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa). Dlatego ich istotność kliniczna może być ostatecznie zinterpretowana wyłącznie przez lekarza w kontekście występujących objawów i przebiegu schorzenia.

Wyniki wykonanych badań wykazały różnice w oznaczeniu swoistych przeciwciał w surowicy dla wybranych alergenów zawodowych odczynnikami firmy Phadia i Allergopharma. Brakuje pełnej zgodności między oznaczeniami alergenowo swoistych przeciwciał IgE odczynnikami różnych firm przy użyciu te-

stów zarówno dla kilku alergenów (fx20, fx901, ex97), jak i dla pojedynczych alergenów (k87, k82). Żadna z metod stosowanych w diagnostyce alergii zawodowej, tj. oznaczanie alergenowo swoistych przeciwciał IgE w skórze i w surowicy, nie charakteryzuje się wystarczającą czułością, swoistością i wartością predykcyjną, żeby zastąpić test swoistej prowokacji wziewnej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Malo J.L., Cartier A., Lemiére C., Desjardins A., Labrecque M., L'Archevêque J. i wsp.: Exaggerated bronchoconstriction due to inhalation challenges with occupational agents. *Eur. Respir. J.* 2004;23:300–303, <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00055003>
2. Vandenplas O., Malo J.L.: Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1997; 10:2612–2629, <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10112612>
3. Vandenplas O., Cartier A., Malo J.L.: Occupational challenge tests. W: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I. [red.]. *Asthma in the workplace*. Wyd. 3. Taylor and Francis, New York 2006, ss. 227–252
4. Van Kampen V., Rabstein S., Sander I., Merget R., Brüning T., Broding H.C. i wsp.: Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers. *Allergy* 2008;63:897–902, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01646.x>
5. Dreborg S., Frew A.: Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;47, Supl. 14:48–82, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb04756.x>
6. Górski P., Krakowiak A., Pazdrak K., Pałczyński C., Ruta U., Walusiak J.: Nasal challenge test in the diagnosis of allergic respiratory diseases in subjects occupationally exposed to high molecular allergen. *Occup. Med.* 1998;48:91–97, <https://doi.org/10.1093/occ-med/48.2.91>
7. Vandenplas O., Delwiche J.P., Jamart J., van de Weyer R.: Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996;51:472–478, <https://doi.org/10.1136/thx.51.5.472>
8. Hamilton R.G., Williams P.B., Specific IgE Testing Task Force of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology: Human IgE antibody serology: A primer for the practicing North American allergist/immunologist. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126:33–38, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.014>

9. Cox L., Williams B., Sicherer S., Oppenheimer J., Sher L., Hamilton R. i wsp.: Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: Report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:580–592, [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60220-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60220-7)
10. Siles R.I., Hsieh F.H.: Allergy blood testing: A practical guide for clinicians. *Cleve Clin. J. Med.* 2011;78(9): 585–592, <https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.11023>
11. Raulf-Heimsoth M., Rihs H.P., Rozynek P., Cremer R., Gaspar A., Pires G. i wsp.: Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin. Exp. Allergy* 2007;37(11):1657–1667, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02833.x>
12. Baur X.: Baker's asthma: Causes and prevention. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1999;72:292–296, <https://doi.org/10.1007/s004200050377>
13. Baur X., Degens P.O., Sander I.: Baker's asthma: Still among the most frequent occupational respiratory disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;102:984–997, [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70337-9](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70337-9)
14. Sander I., Merget R., Degens P.O., Goldscheid N., Brüning T., Raulf-Heimsoth M.: Comparison of wheat and rye flour skin prick test solutions for diagnosis of baker's asthma. *Allergy* 2004;59:95–98, <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00349.x>
15. Quirce S., Fernández-Nieto M., Escudero C., Cuesta J., de las Heras M., Sastre J.: Bronchial responsiveness to bakery-derived allergens is strongly dependent on specific skin sensitivity. *Allergy* 2006;61(10):1202–1208, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01189.x>
16. Van Kampen V., Rabstein S., Sander I., Merget R., Brüning T., Broding H.C. i wsp.: Prediction of challenge test results by flour-specific IgE and skin prick test in symptomatic bakers. *Allergy* 2008;63:897–902, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01646.x>
17. Kilpiö K., Mäkinen-Kiljunen S., Haahtela T., Hannuksela M.: Allergy to feathers. *Allergy* 1998;53:159–164, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03864.x>
18. Świdarska-Kielbik S., Krakowiak A., Wiszniewska M., Nowakowska-Świrta E., Walusiak-Skorupa J., Śliwkiwicz K. i wsp.: Occupational allergy to birds within the population of Polish bird keepers employed in zoo gardens. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2011;24: 292–303, <https://doi.org/10.2478/s13382-011-0027-x>
19. Śpiewak R.: Sensitization to cow and pig allergens among farmers in Eastern Poland. *Med. Pr.* 2001;52(5): 351–354
20. Heutelbeck A., Dik N., Hallier E., Zuberbier T., Bergmann K.-C.: Testing for cattle allergy: Modified diagnostic cutoff levels improve sensitivity in symptomatic claw trimmers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2011;84:203–210, <https://doi.org/10.1007/s00420-010-0561-z>
21. Heutelbeck A.R.R., Junghans C., Esselmann H., Hallier E., Schulz T.G.: Exposure to allergens of different cattle breeds and their relevance in occupational allergy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2009;82:1123–1131, <https://doi.org/10.1007/s00420-009-0400-2>
22. Heutelbeck A.R.R., Janicke N., Hilgers R., Kütting B., Drexler H., Hallier E. i wsp.: German cattle allergy study (CAS): Public health relevance of cattle-allergic farmers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2007;81: 201–208, <https://doi.org/10.1007/s00420-007-0207-y>
23. Iversen M., Norn S.: Examination of serum IgE specific to pig protein in pig farmers by histamine release test. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2000;7:85–88
24. Larsen J.N., Dreborg S.: Standardization of allergen extracts. *Methods Mol. Med.* 2008;138:133–145, [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-366-0\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-366-0_12)
25. Valenta R., Linhart B., Swoboda I., Niederberger V.: Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy* 2011;66:775–783, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02565.x>
26. Larenas-Linnemann D., Cox L.S.: European allergen extract units and potency: Review of available information. *Immunotherapy and Allergy Diagnostics Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:137–145, [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60422-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60422-X)
27. Brunetto B., Tinghino R., Braschi M.C., Antonicelli L., Pini C., Iacovacci P.: Characterization and comparison of commercially available mite extracts for *in vivo* diagnosis. *Allergy* 2010;65:184–190, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02150.x>
28. Van Ree R., Chapman M.D., Ferreira F., Vieths S., Bryan D., Cromwell O. i wsp.: EU Forum: The CREATE Project: Development of certified reference materials for allergenic products and validation of method for their quantification. *Allergy* 2008;63:310–326, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01612.x>
29. Chapman M.D., Ferreira F., Villalba M., Cromwell O., Bryan D., Becker W.-M. i wsp.: The European Union CREATE project: A model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122:882–889, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.07.030>

- 
30. Goikoetxea M.J., Sanz M.L., García B.E., Mayorga C., Longo N., Gamboa P.M. i wsp.: Recommendations for the use of *in vitro* methods to detect specific immunoglobulin E: Are they comparable? J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2013;23(7):448–454
31. Raulf M.: Allergen component analysis as a tool in the diagnosis of occupational allergy. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2016;16(2):93–100, <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000246>