

## Asma ocupacional inducida por cromo y níquel

María Jesus Cruz<sup>a</sup>, Roser Costa<sup>a</sup>, Eduard Marquilles<sup>b</sup>, Ferran Morell<sup>a</sup> y Xavier Muñoz<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servei de Pneumologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servei de Pneumologia. Xarxa Hospitalaria. Fundació Althaia. Manresa. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servicio de Neumología. Hospital Vall d'Hebron. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

Se describe el caso de una paciente de 40 años que desarrolló asma ocupacional tras la exposición a cromo y a níquel mientras realizaba recubrimientos de níquel en una empresa metalúrgica en la sección de níquelado. Las pruebas cutáneas específicas resultaron positivas a cloruro de níquel a una concentración de 1 mg/ml y negativas a dicromato potásico. La prueba de provocación bronquial específica confirmó el diagnóstico de asma ocupacional debida a la exposición a cromo y a níquel, presentando la paciente una respuesta positiva tardía a una concentración de 0,1 mg/ml de cloruro de níquel, y una respuesta positiva precoz con una solución de 10 mg/ml de dicromato potásico. Estos resultados indican una doble sensibilización a níquel y cromo en esta paciente.

**Palabras clave:** *Cromo. Níquel. Asma ocupacional.*

### Introducción

El asma ocupacional (AO) es una enfermedad que se caracteriza por la existencia de una limitación variable al flujo aéreo y/o hiperrespuesta bronquial debidas a circunstancias relacionadas con un determinado ambiente laboral<sup>1</sup>. El mecanismo de inducción del AO puede ser inmunológico o no inmunológico. El AO inmunológica se caracteriza por la existencia de un período de latencia previo al inicio de los síntomas y puede estar mediada por un mecanismo dependiente de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E, o por mecanismos no dependientes de la IgE, algunos de los cuales todavía no son bien conocidos<sup>2</sup>. Clásicamente el asma no inmunológica se ha asociado al síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea, que se produce por un mecanismo irritativo, cuando el individuo se expone de forma aguda a dosis altas de un gas, humo o vapor con características irritantes<sup>3</sup>, y se caracteriza por la aparición de asma en las primeras horas tras la inhalación<sup>1</sup>.

La exposición a cromo y níquel durante los procesos industriales de recubrimiento es una causa conocida de AO, aunque pobremente caracterizada<sup>4,5</sup>. El proceso

### Occupational Asthma Caused by Chromium and Nickel

We report the case of a 40-year-old woman who developed occupational asthma following exposure to chromium and nickel in the nickel-plating section of a metalworks company. Skin prick tests for specific antibodies proved positive for nickel chloride at a concentration of 1 mg/mL and negative for potassium dichromate. The specific bronchial provocation test confirmed the diagnosis of occupational asthma due to exposure to chromium and nickel. The patient presented a late positive reaction to nickel chloride (0.1 mg/mL) and an immediate positive reaction to a 10 mg/mL solution of potassium dichromate. These results indicate a dual response to nickel and chromium in this patient.

**Key words:** *Chromium. Nickel. Occupational asthma.*

consiste en la aplicación de un recubrimiento metálico a ciertos artículos utilizando sales de metales. En este proceso se desprenden gases que, en el caso del cromo, generan una gran cantidad de aerosoles de ácido crómico, mientras que en el del níquel estos gases se producen de forma mínima<sup>4</sup>. Aunque la población trabajadora expuesta al cromo y níquel es importante y los casos de dermatitis por estos agentes son muy frecuentes<sup>6,7</sup>, la prevalencia de AO por dichos metales es baja<sup>4,8-25</sup>, y más aún la causada por ambos a la vez<sup>4,12,16</sup>.

El objetivo de esta nota clínica es describir el caso de una paciente cuyos síntomas apuntaban a AO por níquel y cromo, y cuyo diagnóstico se confirmó mediante prueba de provocación bronquial específica (PPBE), así como realizar una revisión del tema dada la escasa descripción de casos y la falta de conocimiento sobre dicha enfermedad.

### Observación clínica

Mujer de 40 años, fumadora con una exposición tabáquica de 20 paquetes-año, sin otros hábitos tóxicos ni antecedentes patológicos de interés. Trabajaba en una empresa metalúrgica desde hacía 3 años, en la sección de níquelado, realizando recubrimientos de níquel y se encontraba al lado de la sección de cromado sin medidas físicas de separación. Desde hacía un año presentaba clínica de disnea, tos y sibilancias de predominio nocturno, que mejoraba los fines de semana y períodos vacacionales. Requirió un ingreso por un episodio de bron-

Correspondencia: Dr. X. Muñoz.  
Servicio de Neumología. Hospital General Vall d'Hebron.  
Pg. Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: xmunoz@vhebron.net

Recibido: 24-8-2005; aceptado para su publicación: 6-9-2005.

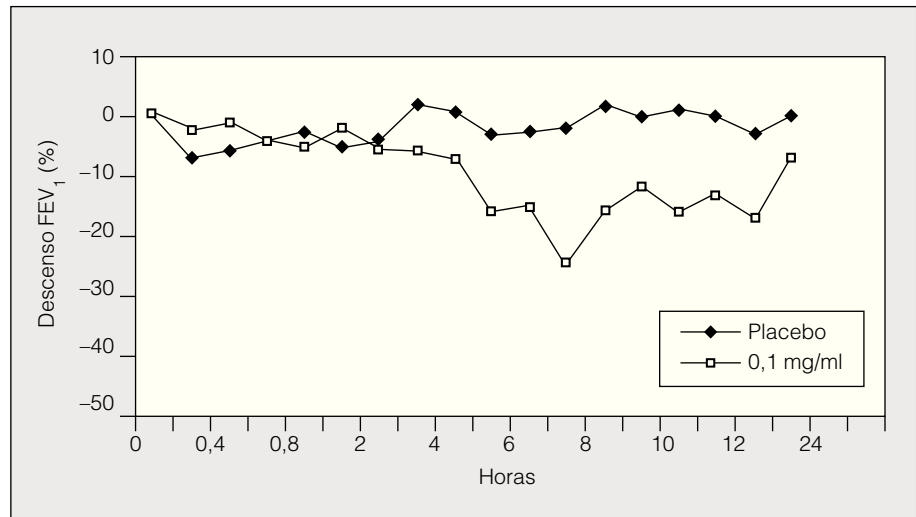


Fig. 1. Prueba de provocación bronquial específica a níquel. Se observa una respuesta positiva tardía, con un descenso máximo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de un 25% a las 8 h de la exposición a 0,1 mg/ml de cloruro de níquel.

cospaso y al reincorporarse a su lugar habitual de trabajo se reiniciaron dichos síntomas, por lo que fue dada de baja laboral. Desde entonces no había presentado nuevos episodios.

La exploración física y la analítica de sangre fueron normales, con unos títulos de IgE sérica total de 59 U/ml. La radiografía de tórax resultó normal y las pruebas cutáneas frente a neuroalergenos comunes fueron negativas. El estudio de la función pulmonar fue normal, mostrando una capacidad vital forzada de 4,17 l (114%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de 3,31 (115%), FEV<sub>1</sub>% del 79% y prueba broncodilatadora negativa. Se efectuó una prueba de metacolina, que fue negativa, con PC<sub>20</sub> superior a 16 mg/ml (concentración de metacolina que causó un descenso del FEV<sub>1</sub> basal del 20%). No fue posible obtener registro del flujo espiratorio máximo en ambiente laboral al encontrarse la paciente en situación de baja laboral.

Se realizaron pruebas cutáneas específicas con soluciones de cloruro de níquel y dicromato potásico a concentraciones de 1 y 10 mg/ml, respectivamente, diluidos en suero salino, siguiendo las recomendaciones de Bright et al<sup>4</sup>, pruebas que fueron positivas para cloruro de níquel y negativas para dicromato potásico. Ante la sospecha de AO, se procedió a realizar una PPBE para níquel y cromo, según el método previamente descrito<sup>4</sup>. El protocolo de actuación consistió en nebulizar una

solución de 0,1 mg/ml de cloruro de níquel, mediante un nebulizador De Vilbiss 646 (De Vilbiss Co., Somerset, PA, EE.UU.) con un flujo de aire comprimido de 8 l/min. Los registros del FEV<sub>1</sub> se realizaron cada 10 min en la primera hora tras la prueba y cada hora en las siguientes 11 h. La paciente presentó una respuesta positiva tardía a esta concentración de 0,1 mg/ml de cloruro de níquel, con tos, disnea, semiología de broncospasmo a la exploración y caída máxima del FEV<sub>1</sub> del 25% a las 8 h (fig. 1). Se obtuvieron muestras de esputo inducido antes de la PPBE y dentro de las primeras 24 h tras la positividad de la misma, mostrando un incremento de un 9% en el número de neutrófilos y de un 2% en el número de eosinófilos.

A las 3 semanas se realizó la PPBE a cromo, siguiendo el mismo método. El protocolo de actuación consistió en nebulizar en días sucesivos una solución de 0,1, 1 y 10 mg/ml de dicromato potásico. Con la solución de 10 mg/ml la paciente presentó una respuesta positiva precoz con los mismos síntomas y una caída máxima del FEV<sub>1</sub> del 22% a los 20 min, para posteriormente recuperarse de forma paulatina (fig. 2). Dada la posibilidad de que dicha respuesta fuera secundaria a un efecto irritativo, se realizó la misma PPBE a un voluntario sano, expuesto a la misma inhalación de metales que la paciente, la cual resultó negativa.

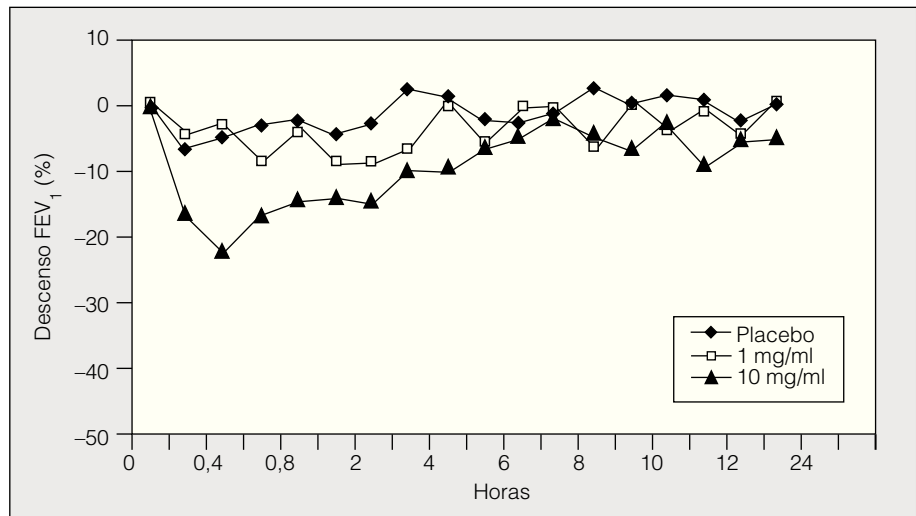


Fig. 2. Prueba de provocación bronquial específica a cromo. Se observa una respuesta positiva inmediata, con un descenso máximo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de un 22% a los 20 min de la exposición a 10 mg/ml de dicromato potásico.

Se diagnosticó a la paciente de AO por níquel y cromo y se le aconsejó evitar el agente causal, tras lo cual ha permanecido asintomática, sin requerir visitas a urgencias ni ingresos hospitalarios, y con una función pulmonar dentro de los límites de normalidad.

**Discusión**

El AO inducida por la inhalación de metales es poco conocida. Para realizar el diagnóstico de esta entidad es importante confirmar que el paciente tiene asma, ya que las exposiciones a metales pueden ocasionar otras enfermedades como neumonitis o traqueobronquitis química, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alveolitis o fiebre por humo de metales. También es importante descartar que la causa de la enfermedad sea la exposición a otros agentes, ya que en los procesos industriales en que se utilizan metales hay, en muchos casos, otros agentes que pueden ser causa de AO, como isocianatos, óxido de sulfuro, cloramina, etc.<sup>5</sup>.

Según los registros recientemente publicados, se estima que en Francia, Canadá, Reino Unido y España el AO por exposición a metales puede representar entre el 0,8 y el 6,3% del total de casos diagnosticados<sup>26-29</sup>. Dentro de los metales más frecuentemente implicados en el desarrollo de esta enfermedad se encuentran el platino,

aluminio, cromo, paladio y níquel, si bien otros como el vanadio, cobalto, zinc, plata y cadmio también están implicados en la génesis de este proceso patológico<sup>5</sup>. Aunque el cromo y el níquel son metales muy utilizados en diversos procesos industriales, no se conoce la frecuencia de AO por estos elementos. De hecho, según nuestro conocimiento, en la bibliografía hay 11 artículos publicados que presentan casos de sensibilización a níquel<sup>4,8-17</sup> y también 11 que describen casos de sensibilización a cromo<sup>4,12,16,18-25</sup>. En las tablas I y II se detallan las principales características en cuanto a pruebas cutáneas, IgE específica y PPBE de los pacientes descritos en dichos artículos.

En el presente caso, la historia clínica y laboral de la paciente orientaba hacia la posibilidad de un AO a níquel. En este sentido, las pruebas complementarias realizadas, incluidas las cutáneas y PPBE, confirmaron el diagnóstico, ya que ambas resultaron positivas. Sin embargo, ante la posibilidad de que la paciente pudiera ser trasladada a otra zona de trabajo, y debido a que los vapores de cromo se encontraban de forma ubicua en toda la empresa, se realizó también una PPBE a cromo, que resultó positiva, con lo que se confirmó una doble sensibilización. Aunque la doble sensibilización se ha descrito para otros agentes como enzimas y proteínas anima-

**TABLA I**  
**Pruebas diagnósticas específicas a níquel (revisión de la bibliografía)**

Autores, año	N	Pruebas cutáneas		IgE específica	PPBE
		Prueba de punción	Prueba del parche		
Sunderman y Sunderman <sup>8</sup> , 1961	1	NR	+	NR	NR
McConnell et al <sup>9</sup> , 1973	1	+	+	NR; precipitina: -	+
Malo et al <sup>10</sup> , 1982	1	+	NR	+	+
Block y Yeung <sup>11</sup> , 1982	1	+	- <sup>a</sup>	NR; precipitina: -	+
Novoy et al <sup>12</sup> , 1983	1	-	NR	+	+
Malo et al <sup>13</sup> , 1985	1	-	NR	-	+
Davies <sup>14</sup> , 1986	3	NR	NR	NR	NR
Estlander et al <sup>15</sup> , 1993	1	+	-	+	+
Bright et al <sup>4</sup> , 1997	2	1 (+), 1 (-)	NR	NR	2 + (tardía)
Sastre et al <sup>16</sup> , 2001	1	+	NR	+	+
Hauteclouque et al <sup>17</sup> , 2002	1	NR	+	NR	+

Ig: inmunoglobulina; NR: no realizado; PPBE: prueba de provocación bronquial específica.

<sup>a</sup>Prueba del parche realizada con polvo recogido del ambiente de trabajo. <sup>b</sup>PPBE realizada frente a una mezcla de cobalto y níquel.

**TABLA II**  
**Pruebas diagnósticas específicas a cromo (revisión de la bibliografía)**

Autores, año	N	Pruebas cutáneas		IgE específica	PPBE
		Prueba de punción	Prueba del parche		
Novoy et al <sup>12</sup> , 1983	1	-	NR	+	+
Moller et al <sup>18</sup> , 1986	1	-	-	NR	+
Olaguibel y Basomba <sup>19</sup> , 1989	5	-	+	NR	1 + precoz, 3 + dual
Park et al <sup>20</sup> , 1993	4	2 (+), 2 (-) <sup>*</sup>	2 (-), 2 (-) <sup>*</sup>	NR	1 + precoz, 3 + dual
Nemery et al <sup>21</sup> , 1995	1	+	NR	NR	+
Shirakawa y Morimoto <sup>22</sup> , 1996	1	NR	+	+	+
Bright et al <sup>4</sup> , 1997	7	2 (+)	NR	NR	2 + precoz, 4 + dual, 1 + tardía
De Raeve et al <sup>23</sup> , 1998	1	NR	NR	NR	+
Leroyer et al <sup>24</sup> , 1998	1	NR	-	NR	+
Sastre et al <sup>16</sup> , 2001	1	+	NR	+	+
Lockman <sup>25</sup> , 2002	1	+	NR	NR	+

Ig: inmunoglobulina; NR: no realizado; PPBE: prueba de provocación bronquial específica.

<sup>\*</sup>Los resultados positivos con una prueba son negativos en la otra.

les<sup>30,31</sup>, y también en 3 pacientes con exposición a níquel y cromo<sup>4,12</sup>, Sastre et al<sup>16</sup> han postulado la posibilidad de que existan reacciones cruzadas entre ambos metales. Sin embargo, la diferente respuesta obtenida en la PPBE en esta paciente indicaría el desarrollo de una doble sensibilización tras la exposición a ambos metales. Además, el hecho de que la PPBE fuera positiva para níquel a una concentración de 0,1 mg/ml y para cromo a 10 mg/ml, al igual que en uno de los pacientes descritos por Bright et al<sup>4</sup>, apoya la idea de que la sensibilización principal fue a níquel, como han propuesto también estos autores para el paciente descrito.

El mecanismo por el cual los pacientes pueden sensibilizarse a estos metales es discutido. En este sentido, algunos autores han postulado la posibilidad de que exista un mecanismo irritativo debido a la alta capacidad oxidativa de estos metales, ya que de hecho desempeñan un papel importante en la catálisis de reacciones oxidativas biológicas<sup>32</sup>. No obstante, otros estudios han postulado la posibilidad de que, actuando como haptenos, puedan desarrollar un mecanismo inmunológico dependiente de la IgE<sup>33</sup>. En este sentido, en la bibliografía hay 14 casos descritos de AO a níquel<sup>4,8-17</sup> (tabla I), en 9 de los cuales se realizaron pruebas de punción específicas y se obtuvieron resultados positivos en 6 (67%)<sup>4,9-13,15,16</sup>. Además, en 4 de 5 pacientes se obtuvieron valores positivos de IgE específica en sangre<sup>10,12,13,15,16</sup>. En cuanto a la PPBE, de los 10 pacientes a los que se les realizó, en 2 se demostró una respuesta precoz<sup>10,11</sup>, en 6 una respuesta tardía<sup>9,13,15,17</sup> y en 2 una respuesta dual<sup>12,16</sup>, mientras que en 2 de 3 pacientes se observó un incremento de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina o histamina después de la realización de la PPBE<sup>10,11,13</sup>. Estos hechos parecen apoyar la idea de que en la mayoría de los pacientes el AO se desarrolla por un mecanismo inmunológico dependiente de la IgE. En nuestra paciente, la positividad de la prueba de punción y el incremento de un 2% en el número de eosinófilos en el esputo inducido estarían de acuerdo con esta última hipótesis. En este sentido, el incremento del número de eosinófilos en el esputo inducido ha sido descrito también por Sastre et al<sup>16</sup>.

A pesar de que el cromo como metal no es alergénico, sí lo son las sales de cromo, que se han investigado ampliamente como agentes causantes de dermatitis de contacto<sup>6,7</sup>. En cuanto al AO, se han descrito 24 casos hasta la actualidad<sup>4,12,16,18-25</sup>; la prueba de punción fue positiva en 7 de 12 pacientes (58%)<sup>4,12,16,18-21,25</sup> y se encontraron concentraciones elevadas de IgE específica en los 3 casos en que esta prueba se llevó a cabo<sup>12,16,22</sup>. En todos los casos se realizó PPBE y se observó una respuesta precoz en 8 pacientes<sup>4,12,19-22,24</sup>, dual en 10<sup>4,16,19,20</sup> y tardía en 5<sup>4,18,19,23</sup>, mientras que en un paciente no se describe el tipo de respuesta observada<sup>25</sup>. Al igual que en el caso del níquel, parece que un mecanismo inmunológico dependiente de la IgE podría explicar la mayoría de los casos descritos. En nuestro caso, las pruebas cutáneas a cromo resultaron negativas y se observó una respuesta precoz en la PPBE. La negatividad de la PPBE realizada en un control descarta la posibilidad de la existencia de un mecanismo irritativo. La dosis en

este caso fue superior a la utilizada en el níquel, aunque similar a la empleada por Bright et al<sup>4</sup> e inferior a la utilizada por Sastre et al<sup>16</sup>.

En conclusión, los estudios realizados parecen demostrar que la paciente descrita en este trabajo presentó una doble sensibilización a níquel y cromo, aunque no podemos descartar la posible existencia de reacciones cruzadas entre ambos metales. Los resultados obtenidos en las pruebas cutáneas, PPBE y esputo inducido apoyan la hipótesis, ya postulada por otros autores, de un posible mecanismo inmunológico dependiente de la IgE como causa de este tipo de AO, aunque tampoco podemos descartar que otros mecanismos estén implicados en la génesis de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker Inc.; 1993. p. 1-4.
- Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med*. 1995;333:107-12.
- Alberts WM, Do Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest*. 1996;109:1618-26.
- Bright P, Burge PS, O'Hickey SP, Gannon PF, Robertson AS, Boran A. Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. *Thorax*. 1997;52:28-32.
- Bernstein IL, Nemery B, Brooks S. Metals. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker Inc.; 1993; p. 1-4.
- Hansen MB, Rydin S, Menne T, Duus Johansen J. Quantitative aspects of contact allergy to chromium and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis*. 2002;47:127-34.
- Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menne T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis*. 2003;49:1-7.
- Sunderman FW, Sunderman FW Jr. Loffler's syndrome associated with nickel sensitivity. *Arch Intern Med*. 1961;107:405-8.
- McConnell LH, Fink JN, Schlueter DP, Schmidt MG Jr. Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann Intern Med*. 1973;78:888-90.
- Malo JL, Cartier A, Doepner M, Nieboer E, Evans S, Dolovich J. Occupational asthma caused by nickel sulfate. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:55-9.
- Block GT, Yeung M. Asthma induced by nickel. *JAMA*. 1982;247:1600-2.
- Novey HS, Habib M, Wells ID. Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:407-12.
- Malo JL, Cartier A, Gagnon G, Evans S, Dolovich J. Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel. *Clin Allergy*. 1985;15:95-9.
- Davies JE. Occupational asthma caused by nickel salts. *J Occup Med*. 1986;36:29-30.
- Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, Heskinen H, Jolanki R. Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:306-10.
- Sastre J, Fernández-Nieto M, Marañón F, Fernández-Cladas E, Pelta R, Quirce S. Allergenic cross-reactivity between nickel and chromium salts in electroplating-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:650-1.
- Hauteclouque C, Morisset M, Kanny G, Kohler C, Mouget B, Moneret-Vautrin DA. Asthme professionnel par hypersensibilité aux métaux durs. *Rev Mal Respir*. 2002;19:363-5.
- Moller DR, Brooks SM, Bernstein DI, Cassidy K, Enrione M, Bernstein IL. Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77:451-6.
- Olaguibel JM, Basomba A. Occupational asthma induced by chromium salts. *Allergol Immunopathol*. 1989;17:133-6.
- Park HS, Yu HJ, Jung KS. Occupational asthma caused by chromium. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:676-81.

21. Nemery B, De Raeve H, Demeds M. Dermal and respiratory sensitization to chromate in a floorer. *Eur Respir J*. 1995;8 Suppl 19:222.
22. Shirakawa T, Morimoto K. Brief reversible bronchospasm resulting from bichromate exposure. *Arch Environ Health*. 1996;51: 221-6.
23. De Raeve H, Vandecasteele C, Demeds M, Nemery B. Dermal and respiratory sensitization to chromate in a cement floorer. *Am J Ind Med*. 1998;34:169-76.
24. Leroyer C, Dewitte JD, Bassanets A, Boutoux M, Daniel C, Clavier J. Occupational asthma due to chromium. *Respiration*. 1998;65:403-5.
25. Lockman LE. Case report: allergic contact dermatitis and new-onset asthma. Chromium exposure during leather tanning. *Can Fam Physician*. 2002;48:1907-9.
26. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E, et al, and the corresponding members of the ONAP. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med*. 2003;60: 136-41.
27. Provencher S, Labrèche P, De Guire L. Physician based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PRO-PULSE, Québec, Canada. *Occup Environ Med*. 1997;54: 272-6.
28. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med*. 2000;57:823-9.
29. Kogevinas M, Antó JM, Soriano JB, Tobias A, Burney P, and the Spanish Group of the European Asthma Study. The risk of asthma attributable to occupational exposures. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:137-43.
30. Santaolalla M, De Barrio M, De Frutos C, Gandolfo M, Zuberdi J, Rubio M, et al. Double sensitization to enzymes in a baker. *Allergy*. 2002;57:957.
31. Muñoz X, Gómez-Ollés S, Cruz MJ, Morell F. Occupational asthma related to mouse allergen exposure and rhinoconjunctivitis due to collagenase inhalation in a laboratory technician [Avance *on-line*]. *Respiration*. En prensa 2006.
32. Bernstein IL, Nemery B, Brooks S. Metals. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the Workplace*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1993; p. 501-21.
33. Dolovich J, Evans SL, Nieboer E. Occupational asthma from nickel sensitivity. I. Human serum albumin in the antigenic determinant. *Br J Ind Med*. 1984;41:51-5.