

PLICNÍ NEMOCI Z VLIVŮ PRACOVNÍHO PROSTŘEDÍ

- *repetitorium pro posluchače LF MU*

(Zpracoval prof. MUDr. Petr Brhel, CSc., Klinika pracovního lékařství LF MU a FN u sv. Anny v Brně)

Definice a epidemiologie

Dýchací systém bývá v pracovním prostředí vystaven působení široké škály zdraví škodlivých látek, které mohou působit místně a nebo celkově. Tak se stává buď přímo cílovým orgánem působení řady profesních nox nebo jejich vstupní branou do organismu.

Do organismu pronikají s vdechovaným vzduchem látky ve skupenství plynném (plyny a páry) a také látky kapalné a pevné v podobě aerosolů, tj. jako drobné pevné či kapalné částice dispergované v plynném prostředí (prach, kouř, dým, mlha). Lokalizaci poškození dýchacího systému, jeho charakter a závažnost ovlivňuje řada faktorů, např. chemické vlastnosti inhalované látky, její koncentrace, velikost, tvar, hmotnost částic, rozpustnost ve vodě, délka expozice, stav ventilace a obranných mechanismů a jiné. Plíce hrají významnou roli v rozvoji celkového toxického účinku řady chemických látek, které se po vstřebání v plicích dále transportují a distribuují do kritických orgánů (inhalační průmyslové intoxikace).

Obecně rozdělujeme hlavní účinky na iritační, žíravé, toxické, alergizující, infekční, fibroplastické a karcinogenní.

Tab. 1 Přehled hlavních typů onemocnění a poškození dýchacích cest, plic a pohrudnice zevními vlivy pracovního prostředí

NEMOC	PATOFYZIOLOGICKY
Akutní inhalační trauma	Zánět dých. cest, někdy difúzní alveolární poškození
Bronchitis	Zánět
Astma	Zánět s hyperreaktivitou bronchů
Exogenní alergická alveolitida	Tvorba granulomů
Pneumokoniózy	Intersticiální fibróza
Novotvary, zvl. bronchogenní karcinom a dif. mezoteliom pleury	Zhoubné bujení

Nejvýznamnější nozologické jednotky patří mezi nemoci z povolání. *V České republice se jedná především o profesní alergickou rýmu, profesní astma, exogenní alergickou*

alveolitidu, pneumokoniózy a zhoubné nádory dýchacích cest, plic a pohrudnice. Akutní inhalační poškození dýchacích cest a plic (tzv. chemické inhalační trauma) lze většinou zařadit mezi nemoci z povolání způsobené chemickými látkami, v ostatních případech se po formální stránce jedná o pracovní úraz.

Etiopatogeneze

Pneumokoniózy jsou převážně profesionální nenádorová onemocnění, která vznikají inhalací a nahromaděním anorganického (minerálního) prachu v plicích a reakcí tkáně na jeho přítomnost. Jsou způsobeny pouze respirabilním prachem, tj. částicemi menšími než 5 mikrometrů, které pronikají až do periferie dýchacích cest, alveolů a plicního intersticia. Podle reakce plicní tkáně na prach retinovaný v intersticiu plic se pneumokoniózy dělí na kolagenní a nekolagenní. **Kolagenní pneumokoniózy** jsou prognosticky závažné plicní fibrózy vyvolané fibrogenními prachy: *silikóza, uhlokopská pneumokonióza, azbestóza. Nekolagenní pneumokoniózy* jsou vyvolány nefibrogenním prachem. Příklady: *stanóza (oxid ciničitý), barytóza (síran barnatý), sideróza a svářečská plíce (oxidy železa)*. Nekolagenní pneumokoniózu může způsobit také oxid titaničitý, sloučeniny zirkonia (oxid, křemičitan), oxid ceričitý, antimonová ruda (antimonit-sírník antimony) aj.

1. Silikóza

Definice a epidemiologie

Silikóza je kolagenní pneumokonióza. Rizikové profese jsou horníci hlubinných rudných dolů, minéři při ražení tunelů, cídiči odlitků ve slévárnách, dělníci kamenolomů a kameníci pracující s pískovcem, žulou a rulou, dělníci v keramickém průmyslu (porcelánky, šamotky), při výrobě ohnivzdorných cihel a práci s nimi (stavba a opravy pecí v hutích a sklárnách, tzv. bílí zedníci).

Etiopatogeneze

Etiologickou noxou je volný krystalický oxid křemičitý (křemen, tridymit, kristobalit). Inhalovaný krystalický oxid křemičitý o velikosti částic méně než 5 mikrometrů je v alveolech fagocytován makrofágy, dostává se do intersticia plic a lymfou je zanášen do mizních uzlin. Makrofágy jsou v plicích destruovány. Uvolňují dříve fagocytovaný prach, ale hlavně faktor s fibroplastickým účinkem (aktivace fibroblastů a novotvorba kolagenního vaziva ve formě silikotických uzlíků) a faktoru lipidního, který zvyšuje proliferaci dalších makrofágů. V intersticiu dochází k novotvorbě uzlíků z kolagenního vaziva a zániku elastických vláken. Vazivová tkáň postupně nahrazuje normální plicní tkáň. Dochází k trvalé, ireverzibilní alteraci nebo destrukci alveolární struktury, vazivové reakci stromatu plic a jejich

trvalému srašťování. Důsledkem je porucha plicní funkce (zvl. ventilace a difuze plynů), rozvoj chronické respirační insuficience, hypertenze v plicnici a cor pulmonale chronicum.

Onemocnění progreduje i po ukončení práce v riziku fibrogenního prachu!

Patologicko-anatomickým podkladem onemocnění je silikotický uzlík o velikosti několika milimetrů. Uzlíky se začínají tvořit v oblasti respiračních bronchiolů, kolem plicních arteriol, v paraseptální a subpleurální vazivové tkáni. Kolem zrníček prachu dochází ke koncentrickému vrstvení kolagenních fibril (které jsou centrálně hyalinizované), periferně jsou vlákna retikulinová, na povrchu je středně buněčné pouzdro s makrofágy, plazmatickými buňkami a aktivovanými fibroblasty. Uzlíky jsou rozloženy v plicích disperzně, zvl. v horní a střední třetině plicních polí. Mají tendenci k růstu, a to zhruba do velikosti 1 cm, později - v pokročilém stadiu – dochází ke splývání ve větší silikotické vazivové uzly o průměru až několik centimetrů, které připomínají nádor. Přitom dochází k deformaci přilehlé oblasti plice. Uvedené změny jsou provázeny rozvojem emfyzému plic (zvl. perifokální z retrakce plicní tkáně kolem uzlíku, ale také komplementární a obstrukční). Hilové uzliny jsou zvětšeny, někdy kalcifikovány (skořápkovité uzliny), obsahují také vazivové uzlíky; aplikalizace hilů.

Klinický obraz

Silikóza prostá – na zadopředním skiagramu hrudníku vidíme generalizovaně okrouhlá zastínění (uzlíky) do velikosti 10 mm. Lehká a nekomplikovaná silikóza prostá je zpravidla asymptomatická. Jindy se manifestují příznaky přidružené chronické bronchitidy a emfyzému plic. ***Silikóza komplikovaná*** - v plicním parenchymu alespoň jeden sytý ložiskový stín (vazivový uzel) větší než 10 mm. Často splývá více uzlů ve velké pseudotumorózní útvary. Nemocný kašle a vykašlává, objevuje se dušnost, event. cyanóza a únavnost. Potíže jsou vyvolány zpočátku přidruženou chronickou bronchitidou a emfyzémem. V pokročilých stadiích se rozvíjí chronická respirační insuficience a cor pulmonale chronicum. Rozpadem silikotického uzlu dochází ke vzniku kaveren.

Dle průběhu rozlišujeme 3 formy. ***Akutní forma silikózy*** vzniká do 3-5 let masivní expozice velmi agresivnímu prachu. Byla typická rychlou progresí a často fatálním koncem. U nás se v současnosti prakticky nevyskytuje. ***Akcelerovaná forma silikózy*** představuje přechod mezi akutní a chronickou formou. Rozvíjí se po 5-15 letech expozice SiO₂. ***Klasická „chronická“ forma silikózy*** dnes naprosto převažuje. Má typicky chronický průběh s rozvojem a manifestací po 15 až 30 letech expozice SiO₂.

Komplikace silikóz jsou chronické cor pulmonale, chronická obstrukční bronchitida, emfyzém plic, tuberkulóza (na silikotickém terénu 10krát častější než v obecné populaci - tzv.

silikotuberkulóza), mykobakteriózy, bronchiektazie, spontánní pneumotorax, atelektáza, autoimunitní onemocnění, zvl. revmatoidní artritida (Caplanův syndrom) a progresivní systémová skleróza.

Diagnostika

Anamnesticky mnohaletá pracovní expozice fibrogennímu prachu s obsahem SiO₂. Silikóza nemá specifické klinické a laboratorní nálezy. Hlavním vyšetřením je zadopřední skiagram hrudníku, event. HRCT plic. Funkčním vyšetřením zjišťujeme sníženou difúzní kapacitu a ventilační poruchu až v pokročilejších stadiích.

Diferenciální diagnóza

Tuberkulóza a mykobakteriózy plic, nádorová onemocnění (primární a sekundární plicní nádory, karcinomatózní lymfangoitida), granulomatózy (sarkoidóza, histiocytóza X, kryptogenní fibrotizující a exogenní alergické alveolitidy, berylióza), systémová onemocnění (SLE, revmatoidní artritida, ulcerózní kolitida aj.) ostatní pneumokoniózy (v ČR zvl. uhlokopská pneumokonióza a pneumokonióza svářečů), poléková postižení.

Terapie

Převážně *symptomatická, kauzální neznáme* (experimentálně inhalace práškového hliníku, D-penicilamin, polyvinylpyridin-N-oxid, tetrandrin). Především se soustředíme na léčbu komplikací - bronchiální obstrukce a zánětů dýchacích cest. Zásadní význam má prevence.

Prognóza onemocnění

Onemocnění se může poprvé manifestovat a dále progredovat i po ukončení expozice fibrogennímu prachu. Důležitá je především léčba přidružené bronchiální obstrukce.

Posudkové hledisko

Jedná se o nemoc z povolání. Postižení mají nárok na odškodnění a jsou přerazováni na práci mimo riziko. Pro diagnostiku, posuzování, uznávání a hlášení jsou v ČR akreditována střediska nemocí z povolání.

2. Uhlokopská pneumokonióza

Epidemiologie, definice, etiopatogeneze

V České republice jde v současnosti o pneumokoniózu s nejvyšší incidencí i prevalencí. Onemocnění se podobá silikóze. Vzniká u horníků černouhelných dolů *inhalací smíšeného prachu*, tj. prachu černouhelného s relativně nízkým podílem volného krystalického oxidu křemičitého. Jde o progredující intersticiální plicní onemocnění

představující přechodnou formu mezi nekolagenními a kolagenními pneumokoniózami s patologickou tkáňovou odpovědí na uhelný prach. Morfologicky převládají drobná prašná ložiska (tzv. uhelné makuly) – cípatá depozita uhelného prachu uloženého volně i v makrofázích v pojiivu kolem periferního větvení respiračních bronchiolů s nevelkou tvorbou kolagenních vláken. Méně četné jsou větší a více kolagenizované tzv. sekundární uzlíky. V pokročilých stádiích se rozvíjí masivní uzly, tzv. progresivní masivní fibrózy, známka komplikované uhlokopské pneumokoniózy. Od silikózy se liší hlavně morfologicky, tj. přítomností uhelného prachu v plicích, menší vazivovou reakcí, výraznějším sklonem ke kavitaci u komplikovaných forem. Pravidelně zjišťujeme výraznější hyperinflaci plic.

Diferenciální diagnóza, terapie, prognóza, posudkové hledisko

Diferenciálně diagnosticky je nutno postupovat jako u silikózy. Léčba spočívá rovněž především v léčbě bronchiální obstrukce a komplikujících onemocnění, které rovněž ovlivňují prognózu onemocnění. K diagnostice, posuzování, uznávání a hlášení onemocnění jsou v ČR akreditována střediska nemocí z povolání.

3. Azbestóza

Definice a etiopatogeneze

Kolagenní difuzní intersticiální fibróza plic s fibrotizující alveolitidou, zmnožením alveolárních makrofágů a aktivací fibroblastů. Vazivo v plicích se zmnožuje difuzně; běžně nedochází k tvorbě vazivových uzlíků. Postiženy jsou nejprve dolní plicní laloky, nejvíce změn bývá subpleurálně. Vazivové pruhy se rozbíhají od hilů radiálně, zvl. do dolních laloků. Velmi časté je současné postižení pleury v podobě adhezí a hyalinních ztluštění, mnohdy kalcifikujících.

Azbest je souhrnný název pro jemně vláknité minerální odrůdy některých silikátů. Za nejvíce riziková – především z hlediska kancerogenity- se považují vlákna o rozměrech: délka větší než 5 μm , průměr menší než 3 μm a poměr délky k průměru větší než 3:1. Organismus nedokáže účinně eliminovat azbestová vlákna delší než 15 μm ani mukociliárním transportem, ani fagocytózou alveolárními makrofágy. Azbestová vlákna deponovaná v plicích alveolech vykazují pleurotropii, tj. schopnost migrovat k pleuře a subpleurálně se akumulovat. Vlákna retinovaná v plicní tkáni zůstávají po krátkou dobu holá (naked bodies), později se kolem nich vytvoří obal a vznikají tzv. azbestová tělíska. Některá z nich nejsou v intersticiu pevně fixována a dokáží vycestovat na povrch výstelky dýchacích cest a tím zpět do bronchiálního sekretu (nález ve sputu). Průmyslově byl azbest používán především

k výrobě ohnivzdorných materiálů pro odolnost vůči teple a chemickým látkám a možnost vláknů spřádat a tkát. V České republice se azbest netěží.

Klinický obraz

Rozvoj onemocnění je velmi pozvolný a trvá minimálně 15 let, častěji déle. K progresi onemocnění dochází i po ukončení expozice azbestu. Azbestóza může dlouho probíhat asymptomaticky, později se rozvine dušnost, dráždivý kašel, slabost, úbytek tělesné hmotnosti, rozvoj chronického cor pulmonale, paličkovité prsty, cyanóza.

Diagnostika

Pracovní anamnéza, fyzikální a zadopřední skiagram hrudníku, event. HRCT nález, vyšetření sputa a bronchoalveolární tekutiny (azbestová tělíska - vlákna obalená bílkovinným pouzdrem s obsahem železa, která se často podobají šňůře korálků), plicní biopsie. Ve většině případů azbestózy jsou přítomny i pleurální změny. Fyzikálním vyšetřením zjišťujeme krepitus nad plicními bázemi (nemizí po zakašlání). Na zadopředním skiagramu hrudníku je iniciálně snížená transparence - drobná nepravidelná zastínění, až nehomogenní jemné zastření dolních a středních polí. Později výrazně zmnožená pruhovitá (nepravidelná zastínění) a voštinovitá kresba, zejména v dolních plicních polích, neostré kontury bránice a srdce, hyalinní i kalcifikované pláty v parietální i brániční pleuře a perikardu, úhly frenikokostální mělké až zašlé. Funkčním vyšetřením plic zjišťujeme sníženou difúzní plicní kapacitu a rozvoj ventilační poruchy restriktivního typu.

Diferenciální diagnóza zahrnuje intersticiální fibrózy jiné etiologie. **Kauzální terapii** neznáme, léčíme symptomaticky, zvl. komplikace. **Prognóza onemocnění** je nepříznivá. Postižení umírají na maligní nádorové komplikace nebo na dekompenzované cor pulmonale chronicum a respirační insuficienci.

Posudkové hledisko: Jedná se o nemoc z povolání. Postižení mají nárok na odškodnění. Pro diagnostiku, posuzování, uznávání a hlášení jsou v ČR akreditována střediska nemocí z povolání.

Jiná onemocnění způsobená prachem azbestu

Základní biologický účinek azbestu spočívá v indukci fibrogenity a karcinogenity. Fibrogenní účinek vede k zánětlivé reakci, reparačnímu procesu a následnému jizvení. Karcinogenní účinek vyplývá z genové mutace DNA zasažených buněk, molekulárních změn, proliferace postižených buněk a jejich změn v buňky nádorové.

Tab. 2 Přehled biologických účinků azbestu v dolních cestách dýchacích, plicích a na pleuře

A) nenádorová onemocnění

1. Plicní projevy

Difúzní kolagenní pneumokonióza – azbestóza

2. Pleurální projevy

hyalinní pláty (hyalinóza pleury)

akutní azbestová pleuritida

difúzní ztluštění pleury

B) nádorová onemocnění

1. Bronchogenní karcinom

2. Difúzní mezoteliom pleury

3. Karcinom laryngu

Postižení pleury

Hyalinóza pohrudnice je charakteristická ohraničenými, bilaterálními ložisky hyalinní fibrózy (tzv. *pleurální pláty*) nepravidelného tvaru a velikosti, lesklého povrchu, prominujícími do výše od 2 mm do 15 mm. Jde o vrstvy nebuněčného kolagenu, jehož povrch je kryt tenkou vrstvou mezoteliálních buněk. Postupně dochází k jejich zvětšování. Často nepravidelně kalcifikují. Bývají lokalizovány na vnitřní straně parietální pleury v úrovni okrajů žeber a v paravertebrální oblasti, na brániční pleuře parakardiálně. Vzácněji jsou nacházeny na perikardu nebo na mediastinální pleuře.

Bývají asymptomatické a klinicky jsou málo významné. Nejedná se o prekancerózu. Jde vlastně o marker expozice azbestu.

Difúzní ztluštění pleury postihuje viscerální i parietální pleuru, někdy nacházíme fibrózní pruhy, které vybíhají do plicního parenchymu. Často vzniká po jiné formě pleuropulmonálního onemocnění z azbestu – *akutní azbestové pleuritidě*.

Azbestová pleuritida má exsudativní charakter, výpotek bývá nevelký, často oboustranný a recidivující. Uvedená forma onemocnění byla označena Navrátilem jako hyalinosiis complicata. Je charakteristická rychlou progresí dechových potíží. I difúzní pleurální ztluštění mohou být kalcifikovaná, potom hovoříme o pleuritis calcarea.

Nezastupitelné místo v jejich diagnostice má HRCT.

Difúzní maligní mezoteliom pohrudnice je vysoce agresivní nádor, jehož prvním příznakem může být bolest na hrudi a dušnost způsobená pleurálním, většinou hemoragickým výpotkem.

Původně mnohočetné šedavé uzly na viscerální i parietální pleuře splývají v tumorózní masy s rychlým invazivním růstem do okolí. Kauzální vztah vzniku nádoru k expozici prachu azbestu je bezpečně prokázán. Obvykle vzniká v souvislosti s expozicí amfibolům, zvl. krocidolitu. U osob neexponovaných azbestu je vznik mezoteliomu velmi vzácný. Prognóza je nepříznivá, přežití nemocných většinou nepřesahuje 1 rok od stanovení diagnózy. Vzácná je lokalizace mezoteliomu způsobeného azbestem na peritoneu, extrémně vzácná, ale možná na perikardu.

Diagnostický postup se neliší od neprofesních nádorů stejné lokalizace.

Klinický ani histologický obraz profesního **bronchogenního karcinomu plic** se neliší od karcinomu neprofesní etiologie. Riziko jeho vzniku u pracovníků exponovaných prachu azbestu oproti neexponovaným je vyšší 4-5 krát. Velmi významná je potenciace současného působení azbestu a kouření, kdy riziko vzniku karcinomu vzrůstá 50krát.

Incidence nádorových onemocnění vzrůstá po 15. roce a vrcholí mezi 30. až 40. rokem od zahájení expozice.

Uvedené formy onemocnění z azbestu se mohou vzájemně kombinovat.

4. Přehled nejvýznamnějších etiologických agens, která se mohou uplatňovat při vzniku bronchogenního karcinomu

Tab. 3 Přehled nejvýznamnějších etiologických agens profesního bronchogenního karcinomu

- Ionizující alfa-záření radonu 222 a produktů jeho přeměny
- Azbest (minerální vláknité křemičitany)
- Polycyklické aromatické uhlovodíky jsou karcinogenní složkou koksárenských plynů, uhelných sazí, dehtu, smoly: benzo[*a*]pyren, benzo[*a*]anthracen, dibenzo[*a,h*]anthracen, 3 isomery benzo[*a*]fluoranthenu a 3 isomery dibenzopyrenu aj.
- Chrom - sloučeniny šestimocného chromu: oxid chromový, chromany, dichromany
- Nikl - sloučeniny: oxidy nikelnatý, niklitý a nikličitý, sulfid nikelnatý, disulfid triniklu
- Arsen a jeho sloučeniny- oxid arsenitý a arseničný, kyselina arseničná a její soli
- Alkylační činidla - bis(chlormethyl)ether, yperit (2,2'-dichlordiethylsulfid)
- Krystalický oxid křemičitý (např. alfa-křemen)
- Kadmium a jeho sloučeniny
- Beryllium a jeho sloučeniny

- Ethylenoxid
- Silné anorganické kyseliny s obsahem H_2SO_4 (inhalace aerosolu)
- Talek s obsahem azbestových vláken