

Pneumokoniózy

prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.

Klinika nemocí z povolání 1. LF UK a VFN Praha

Pneumokoniózy jsou profesionální respirační onemocnění, vyvolaná inhalací anorganických prachů, fagocytovaných makrofágy, a uvolněním tumor necrosis faktoru a cytokinů. Proces vede k proliferaci fibroblastů a tvorbě kolagenu. Silikóza je způsobena inhalací prachem s oxidem křemičitým, vyznačuje se zánětem a jizvením v podobě nodulárních ložisek především v horních plicních polích. Celosvětově jde o nejrozšířenější profesionální onemocnění. Pneumokoniózu uhlokopů vyvolává dlouhodobá expozice černouhelnému prachu u horníků. Rentgenový nález i příznaky jsou obdobné jako u silikózy, přítomna bývá obvykle kombinovaná ventilační porucha. Azbestóza je chronické zánětlivé onemocnění postihující plicní parenchym, které se vyvíjí po dlouhodobé nadměrné expozici vláknům azbestu, například při výrobě izolačního textilu a eternitu. U pneumokonióz není známa kauzální terapie, klíčový význam má proto technická prevence.

Klíčová slova: pneumokoniózy, silikóza, pneumokonióza uhlokopů, azbestóza.

Pneumoconioses

Pneumoconiosis is a term for occupational respiratory disorder caused by inhalation of inorganic dusts, their macrophages ingestion and response by releasing tumor necrosis factors, and cytokines leading finally to the stimulation of fibroblasts to proliferate and produce collagen. Silicosis is caused by inhalation of crystalline silica dust, and is marked by inflammation and scarring in forms of nodular lesions especially in the upper lobes of the lungs. It is the most common occupational lung disease worldwide. Coal worker's pneumoconiosis is caused by long-term black coal mining in deep coal mines. Both the radiological finding and symptoms are similar to silicosis; mixed ventilatory disturbance is usually present. Asbestosis is a chronic inflammatory medical condition affecting the parenchymal tissue of the lungs. It occurs after long-term, heavy exposure to asbestos fibers, e.g. in production of insulation textile and eternit. No causal treatment for pneumoconioses is available, therefore technical prevention is crucial to prevent the diseases.

Key words: pneumoconioses, silicosis, coal worker's pneumoconiosis, asbestosis.

Interní Med. 2009; 11(5): 232–235

Definice

Pneumokoniózy jsou onemocněním respiračního systému, která vznikají po dlouhodobé inhalaci minerálního prachu, vyvolávajícího následně fibrózu plicní tkáně – od minimální reverzibilní reakce stromatu k intersticiální fibróze a trvalému jizevnatění. Termín pneumokonióza je vyhrazen pro onemocnění nenádorová, nezahrnuje astma bronchiale ani chronickou obstrukční plicní nemoc, tedy další onemocnění, která souvisí s expozicí anorganickým prachům.

Dechové obtíže pacientů s pneumokoniózou jsou zpravidla nespecifické, jde zejména o suchý kašel a námahovou dušnost. Typický je abnormální nález na skiagramu hrudníku. Podezření na tato profesionální onemocnění vyžaduje pečlivý rozbor pracovní anamnézy a hygienický průkaz dostatečné profesionální expozice.

Na základě rozdílného vývoje a prognózy se pneumokoniózy dělí na nekolagenní a kolagenní.

Benigní pneumokoniózy nekolagenní (např. sideróza, svářčeská plíce) jsou lehká onemocnění, která probíhají asymptomaticky a ne-

omezují pracovní schopnost. V roce 2007 byly v ČR hlášeny jen 2 případy svářčeské plíce.

Pneumokoniózy kolagenní zpravidla progredují i po ukončení expozice fibrogennímu prachu (silikóza, uhlokovská pneumokonióza, azbestóza).

Patogeneze kolagenních pneumokonióz

Procesy vedoucí ke vzniku kolagenních pneumokonióz z různých fibrogenních prachů mají mnoho společných rysů. Je prokázáno, že klíčovou roli zde hrají makrofágy, jejichž interakce s částicemi minerálních prachů vede k sledu událostí končících fibrózou. Přesné děje, odlišující účinek SiO_2 , uhelného prachu nebo azbestu, nejsou známy, ale předpokládá se, že jsou ovlivněny rozdíly při depozici částic v distálních dýchacích cestách, chemickým složením minerálů a v neposlední řadě také genetickou dispozicí jedince.

Částice SiO_2 menší než 5 μm se dostanou až do plicních alveolů, kde jsou pohlceny alveolárními makrofágy, které následně uvolňují aktivní formy kyslíku (ROS, reactive oxygen species) i dusíku (RNS, reactive nitrogen species),

fibronektin, cytokiny a růstové faktory. SiO_2 aktivuje také expresi TGF- β (transforming growth factor- β), důsledkem je nadměrná tvorba extracelulární matrix (1). SiO_2 také přímo poškozuje pneumocyty 1. typu, což vede k tvorbě hyperplastických pneumocytů 2. typu (2).

U azbestu hraje roli také jeho druh, přičemž rovná vlákna amfibolů (například krocidolitu) jsou toxičtější, trvanlivější a hůře se odstraňují z distálních částí plic, proto je jejich kumulativní dávka pro vznik azbestózy asi 3x nižší než u spirálovitých křehčích vláken serpentinu (například chryzotilu), která se snadněji rozpadají. Poločas vláken chryzotilu v plicích se odhaduje na měsíce, naproti tomu u amfibolů na desetiletí.

Také v patogenezi onemocnění z azbestu hrají významnou roli ROS a RNS. Mechanismus vzniku volných radikálů souvisí s povrchovými vlastnostmi minerálních vláken a aktivací alveolárních makrofágů a neutrofilů. Uvnitř makrofágů jsou azbestová vlákna pokryta železem z hemosiderinu, připomínají korálky na niti a označují se jako azbestová tělíška. Toxicita pro plicní parenchym má podklad v obdobných dějích jako u SiO_2 (2).

Silikóza

Silikóza je nejrozšířenější chronickou nemocí z povolání na světě, byla popsána jako jedna z prvních nemocí z povolání a u horníků ji popsal v roce 1556 Agricola, později ji van Dumberbroek popsal u kameníků. Přes intenzivní studium je stále nemocí, u níž není známa kauzální terapie (3). V našich podmínkách zpravidla vzniká po více než 15leté expozici silikóza plic chronická. V roce 2007 bylo v ČR nově uznáno 20 silikóz jako nemoc z povolání (4).

Etiologie

Onemocnění je vyvoláno krystalickým oxidem křemičitým (SiO_2) při dobývání a zpracování hornin a materiálů s obsahem SiO_2 , nejčastěji křemene, který je běžným minerálem v zemské kůře a má široké použití v průmyslu. Amorfni oxid křemičitý v podobě skla je méně fibrogenní. Riziko vzniku onemocnění je úměrné obsahu SiO_2 v různých horninách, koncentraci částic SiO_2 v pracovním ovzduší a trvání expozice. Křemen a pískovec obsahují téměř 100 % SiO_2 , naproti tomu břidlice a lupky méně než 10 % (5).

Diagnostika

Charakteristickým znakem jsou mikroskopicky zjištělé silikotické uzlíky, vznikající v peribronchiální lokalizaci, v centru obsahují částice SiO_2 a hyalinizovaný kolagen, ve střední zóně koncentrické vrstvy kolagenu a v periferní tlusté vrstvě makrofágy s částicemi prachu, lymfocyty a kolagen. Pro silikózu je typický rentgenový obraz a progredující průběh nemoci (6). Biopsie je vyhrazena jen pro osoby s atypickou expozicí nebo skiagramem. Silikotické uzlíky se mohou vyvinout i za desetiletí po expozici, asi v 10–20 % kalcifikují. Podle velikosti okrouhlých zastínění na skiagramu hrudníku, vznikajících zejména v horních plicních polích, rozlišuje ILO rtg klasifikace pneumokonióz silikózu plic prostou (průměr 1,5–9 mm) a silikózu plic komplikovanou (průměr > 10 mm), zvolna se rozvíjející až do uzlů kompaktní fibrózy (obrázek 1), které bývají víceméně symetricky lokalizované ve středních a horních plicních polích a mohou mít tvar „andělských křídel“ (7). V jejich okolí je patrný emfyzém, hily se vysunují kraniálně, někdy jsou v nich patrné tzv. skořápkové uzliny s kalcifikacemi na povrchu.

Pro stanovení diagnózy je nezbytný skiagram hrudníku a hygienikem ověřený průkaz předcházející dostatečné expozice SiO_2 . Jen výjimečně je třeba doplnit HRCT (8). U silikózy plic prosté nebývá přítomna závažnější ven-

tilační porucha, u silikózy plic komplikované se vyskytuje kombinovaná porucha, u těžších stadií i respirační insuficience a polyglobulie. Vyšetření k posouzení aktivity a prognózy onemocnění zatím nejsou v praxi dostupná, rovněž markery oxidačního stresu se využívají zatím jen výzkumně (9).

Klinický obraz a průběh

Silikóza plic prostá je zpravidla klinicky němá a diagnostikuje se většinou až při preventivních prohlídkách s desetiletí trvajícím časovým odstupem od alespoň 20leté profesionální expozice (10). Prevalence silikózy po 20leté práci při koncentraci prachu SiO_2 při limitu $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ je 0,4–11 %. Silikóza plic komplikovaná se projevuje zpočátku námahovou dušností, zhoršující se s progresí onemocnění až do dušnosti klidové, někdy kašlem bez expektorace. Fyzikální vyšetření může prokázat známky cor pulmonale. Průběh je progresivní s individuálními rozdíly. Do klinického obrazu nepatří krepitus ani paličkovité prsty, v jejich přítomnosti je třeba pomyslet na jiné příčiny, například jinou plicní fibrózu nebo bronchogenní karcinom.

Komplikace

Osoby se silikózou mají 3násobně vyšší riziko vzniku tuberkulózy, dokonce samotná expozice SiO_2 zvyšuje riziko infekce *M. tuberculosis*, označující se jako silikotuberkulóza, podobně jako i jiných mykobakterií, což se vysvětluje poruchou funkce alveolárních makrofágů. Doporučuje se prodloužit léčbu antituberkulotiky o 2 měsíce, neboť relapsy nejsou vzácností. Silikózu doprovází často chronický zánět dýchacích cest.

Podle řady studií mají pacienti se silikózou dvojnásobné riziko úmrtí na karcinom plic, IARC (International Agency for Research on Cancer) zařadila SiO_2 v roce 1997 mezi prokázané karcinogeny pro člověka. Karcinogenita SiO_2 při pouhé expozici tomuto prachu při absenci sili-

kózy se však často zpochybňuje, neboť samotná plicní fibróza je známým rizikovým faktorem pro rakovinu plic.

Krystalický SiO_2 se uvádí v souvislosti s kolagenózami, zejména revmatoidní artritidou, sklerodermií, vaskulitidou, systémovým lupus erytematodes a glomerulonefritidou. Osoby se silikózou, zejména komplikovanou, mají častější pozitivitu ANCA protilátek (11).

Terapie

Kauzální léčba silikózy neexistuje, vhodná je domácí oxygenoterapie a symptomatická terapie přídatných onemocnění (zánětu průdušek, dekompenzace cor pulmonale), event. transplantace plic.

Pneumokonióza uhlokopů

Etiologie

Onemocnění je vyvoláno černouhelným prachem při dobývání černého uhlí nebo grafitem při jeho těžbě a zpracování, tedy nerosty obsahujícími převážně uhlík. Kontaminujícími složkami bývají pyrit, křemen a stopové prvky, jako kadmium, měď, nikl, železo a zinek. Podobně jako u SiO_2 čerstvě vzniklé částice černého uhlí obsahují více volných radikálů než prach starší. Sloučeniny uhlíku jsou méně fibrogenní než křemen, v dolech jsou však běžné expozice smíšené. Ačkoliv samotný uhelný prach a uhlík nejsou pro makrofágy toxické, jejich kombinace s SiO_2 je toxická (12).

Pneumokonióza uhlokopů vzniká v hlubinných dolech zpravidla po více než 15 letech profesionální expozice, v roce 2007 bylo v ČR nově diagnostikováno 64 uhlokopských pneumokonióz (4).

Diagnostika

Charakteristickým znakem jsou mikroskopicky zjištělé makuly s obsahem uhelného prachu, v pokročilejších stadiích je typický rentgenový obraz a progredující průběh nemoci. Podle velikosti okrouhlých zastínění na skiagramu hrudníku se podle ILO klasifikace rozlišuje pneumokonióza uhlokopů prostá (průměr 1,5–9 mm) a komplikovaná (průměr > 10 mm), rozvíjející se až do uzlů kompaktní fibrózy, stejně jako u silikózy.

Klinický obraz, průběh a terapie

Jsou podobné jako u silikózy, dále se vyskytuje kombinace pneumokoniózy uhlokopů s revmatoidní artritidou, označuje se jako Caplanův syndrom.



Obrázek 1. Silikóza plic komplikovaná

Na rozdíl od SiO_2 uhlýný prach zvyšuje riziko vzniku chronické obstrukční plicní nemoci, v některých evropských zemích se CHOPN také uznává jako nemoc z povolání. Uhlýný prach však není považován za rizikový faktor pro vznik bronchogenního karcinomu.

Azbestóza

Etiologie

Azbestóza je intersticiální plicní fibróza, která je způsobena vysokou kumulativní dávkou vdechnutých azbestových vláken, většinou po alespoň 10letém vdechování azbestových vláken o vysoké koncentraci. Toto onemocnění v České republice v průběhu dalších desetiletí vymizí, protože tak vysoké expozice se již nevyskytují. V současnosti je u nás zpracování azbestu zakázáno a rizikové práce se povolují jen při jeho likvidaci, a to při dodržení patřičných hygienických postupů (13). Azbest je název pro skupinu přírodně se vyskytujících vláknitých silikátů s jedinečnými charakteristikami, jako je vysoká odolnost vůči vysoké teplotě a chemickým látkám, a dokonce možnost spřádání těchto minerálních vláken pro výrobu izolačních textilií. Kvůli těmto vlastnostem byl azbest široce používán pro stavební a izolační účely (14). Jeho průmyslové zpracování ve větším měřítku začalo po roce 1850. U nás šlo o výrobu izolačního textilu, azbestocementových střešních krytin (eternit) a brzdového obložení. První onemocnění z azbestu byla popsána začátkem 20. století, termín azbestóza byl zaveden Cookem v roce 1927. Bronchogenní karcinom byl u osob s azbestózou poprvé prokázán v polovině 30. let, mezoteliom až v 60. letech. Azbest je dobře známým karcinogenem, avšak není zatím jasné, zda existuje bezpečný práh expozice azbestu, pod nímž riziko maligního onemocnění nevzniká. Vzhledem k dlouhé době latence od expozice do vzniku onemocnění (15–50 let) se vrchol onemocnění z azbestu v Evropě předpokládá v následujících 10–20 letech.

Diagnostika

Charakteristickým znakem pro expozici azbestu jsou mikroskopicky zjištělná azbestová tělíska ve sputu, bronchoalveolární laváži, popřípadě v plicní tkáni. Rentgenový obraz je typický pro intersticiální plicní fibrózu. Podle šíře nepravidelných proužkovitých a síťovitých zastínění na skiagramu hrudníku se závažnost nálezu klasifikuje na základě ILO standardů pneumokoniózy (7). Pro diagnózu je nejvýznamnější skiagram hrudníku (obrázek 2), HRCT (15, 16) a hygieni-

kem ověřený průkaz předcházející dostatečné expozice azbestu. Charakteristickými rysy pro azbestózu při HRCT vyšetření jsou: 1) subpleurální lineární denzity rovnoběžné s pohrudnicí, 2) parenchymatózní pruhy délky 2–5 cm, často navazující na pleuru, 3) zesílené interlobulární septální linie a 4) voštinovitá plíce (8, 16).

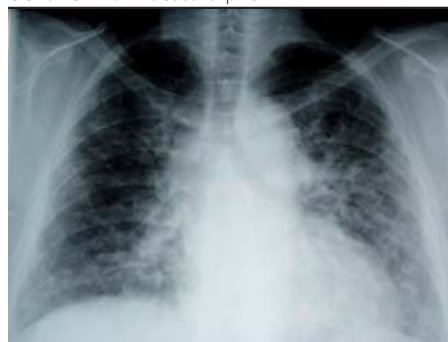
Pro onemocnění je charakteristický krepitus při bazích plic, snížení transfer faktoru (TLCO) a později také restriktivní ventilační porucha. U těžších stadií se vyšetřují krevní plyny. Biopsie plic nepatří do standardně prováděných vyšetření, v časných stadiích je azbestóza charakteristická peribronchiální fibrózou s normální strukturou alveolů. V rozvinutých onemocněních fibrotický proces přechází distálně do alveolů a je spojen s trakčními bronchiektáziemi a voštinovitou strukturou. Mohou se přidružit i další onemocnění z azbestu: pleurální hyalinozy, karcinom plic, hrtanu nebo mezoteliom pohrudnice, vzácněji peritonea.

Dynamiku onemocnění lze odhadovat podle HRCT a poruchy plicních funkcí. Vyšetření k posouzení aktivity a prognózy onemocnění zatím nejsou v praxi dostupná.

Klinický obraz a průběh

Azbestóza se diagnostikuje většinou s několikaletým, zpravidla 20–40letým časovým odstupem od profesionální expozice. Rizikovým faktorem pro progresi azbestózy je vysoká kumulativní dávka vláken, zejména krocidolitu a délka expozice. Azbestóza se zpočátku projevuje námahovou dušností, zhoršující se s progresí onemocnění až do dušnosti klidové. Fyzikální vyšetření zjišťuje krepitus, v pokročilých stadiích známky cor pulmonale. Průběh onemocnění je progresivní s individuálními rozdíly. V roce 2007 byla v ČR nově diagnostikována 4 onemocnění azbestózou, 22 onemocnění hyalinozou pohrudnice s poruchou plicních funkcí, 7 mezoteliomů a 2 rakoviny plic z azbestu (podmínkou uznání nemoci z povolání je současná azbestóza lehkého stupně nebo pleurální hyalinoza).

Obrázek 2. Azbestóza plic



Terapie

Kauzální léčba neexistuje, vhodná je domácí oxygenoterapie v indikovaných případech, symptomatická terapie přidatných onemocnění, event. transplantace plic.

Vytvořeno s podporou MSM 0021620807.

Literatura

1. Reynolds HY. Lung inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 98–102.
2. Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6 (2): 140–144.
3. Rosenstock L, Cullen MR, Brodick CA, Redlich CA: Textbook of clinical occupational and environmental medicine. Elsevier Inc, 2nd edition, Philadelphia 2005: 1338 s.
4. Fenclová Z, Urban P, Pelclová D, Lebedová J. Profesionální onemocnění hlášená v České republice v roce 2007. *České prac lék* 2008; 9 (2–3): 72–80.
5. Kamp DW. Pneumoconiosis. In: American College of Chest Physicians Course Syllabus 2008. ACCP, Northbrook 2008: s. 395–415.
6. Weissman DN, Banks DE. Silicosis. In: Schwarz MI, King TE (editors): *Interstitial lung disease*. BC Decker Inc Hamilton London 2003: 387–401.
7. International Labour Organization (2002) Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. ILO, Geneva (occupational safety and health series No. 22, rev. 2000).
8. Kusaka Y, Hering KG, Parker JE. International Classification of HRCT for occupational and environmental respiratory diseases. Springer, Tokyo, 2005: 145 s.
9. Pelclová D, Fenclová Z, Kačer P, Navrátil T, Kuzma M, Lebedová JK, Klusáčková P. 8-isoprostane and leukotrienes in exhaled breath condensate in Czech subjects with silicosis. *Ind Health*. 2007;45 (6): 766–74.
10. Pelclová D, et al. Nemoci z povolání a intoxikace. Karolinum, Praha 2006: 208 s.
11. Bartůňková J, Pelclová D, Fenclová Z, Šedivá A, Lebedová J, Tesař V, Hladíková M, Klusáčková P. Exposure to silica and risk of ANCA-associated vasculitis. *Am J Ind Med*. 2006; 49 (7): 569–576.
12. Banks DE. Coal Workers' pneumoconiosis. In: Schwarz MI, King TE (editors): *Interstitial lung disease*. BC Decker Inc Hamilton London 2003: 402–417.
13. Pelclová D, Fenclová Z, Urban P. Asbestos exposure, legislation and diseases in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2007; 15 (3): 99–102.
14. Craighead JE, Gibbs AR. Asbestos and its diseases. Oxford University Press, New York 2008: 403 s.
15. Gevenois PA, De Vuyst P. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Springer, Berlin Heidelberg 2006: 302 s.
16. Hering KG, Tuegerthal S, Kraus T. Standardisierte CT/HRCT-Klassifikation der Bundesrepublik Deutschland für arbeits- und umweltbedingte Thoraxerkrankungen. *Radiologie* 2004; 44 (5): 500–511.

prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.

1. LF UK

Na Bojišti 1, 120 00 Praha 2

daniela.pelclova@lf1.cuni.cz

