

Profesionální astma bronchiale a úskalí jeho diagnostiky

prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc., MUDr. Pavlína Klusáčková, Ph.D.

Klinika nemocí z povolání, 1. LF UK a VFN Praha

V průmyslových zemích vyvolávají pracovní expozice přibližně 10 % onemocnění astmatem dospělých. Profesionální astma zahrnuje astma imunologické, typické obdobím latence do nástupu symptomů, a astma iritační, objevující se zpravidla již po jedné expozici vysoké koncentrace dráždivých látek. Naproti tomu astma zhoršované prací, tedy astma již dříve vzniklé, s exacerbacemi v důsledku pracovní expozice, se v České republice za nemoc z povolání nepovažuje. Diagnóza profesionálního astmatu by měla být co nejdříve ověřena objektivním testováním a pracovník by měl být vyřazen z expozice příslušné noxe. Článek popisuje diagnostický postup pro ověření profesionalitu astmatu včetně provokačních testů s alergeny z pracoviště (v laboratorních podmínkách nebo na pracovišti), považovanými za klíčové pro ověření profesionalitu.

Klíčová slova: astma, riziko, zaměstnání, diagnostika, provokační testy.

Occupational asthma and the challenge of its diagnostics

In industrialized countries, occupational factors have been implicated in about 10 % of all cases of adult asthma. Occupational asthma includes immunologic asthma, characterized by a latency period before the onset of symptoms, and irritants-induced asthma after usually single exposure to high concentration of irritants. On the other hand, work-aggravated asthma, which is preexisting asthma exacerbated by workplace exposures is not acknowledged as occupational in the Czech Republic. Diagnosis of occupational asthma should be confirmed early after its onset by objective testing and the worker should be removed from the exposure to causal agent. The paper describes the diagnostic procedure for occupational asthma including challenge test with allergens from the workplace (in exposure chamber or at the workplace), considered crucial for the verification of the occupational origin of asthma.

Key words: asthma, risk, occupation, diagnostics, challenge tests.

Interní Med. 2009; 11(11): 491–493

Definice

Za profesionální astma bronchiale se označuje astma, které nově vzniklo v kauzální souvislosti s vykonávanou prací. Nařízení vlády č. 290/1995 Sb., kterým se stanoví seznam nemocí z povolání, v kapitole III, položce č. 10 (*Astma bronchiale a alergická onemocnění horních cest dýchacích*) uvádí: **Nemoc vzniká při práci, u níž je prokázána expozice prachu nebo plynným látkám s alergizujícími nebo iritujícími účinky.**

Patogeneze

Stejně jako u neprofesionálního astmatu je podkladem astmatických obtíží edém a později remodelace stěny průdušek, spasmus hladké svaloviny a dyskrinie žláz. Tyto změny jsou projevem **astmatického zánětu** v průduškové stěně, jsou také podkladem **bronchiální hyperreaktivitu**. Identifikováno bylo již více než 400 profesionálních nox schopných vyvolat astma. Jsou to jak přírodní látky (zpravidla vysokomolekulární antigeny rostlinného nebo živočišného původu), tak látky syntetické, často nízkomolekulární, které potřebují k tvorbě kompletního antigenu spojení s proteinem (1–3).

Profesionální astma lze rozdělit do dvou hlavních skupin – na imunologické (senzibilizací navozené astma) a iritační (vyvolané působením látek s iritačním účinkem). Právě noxy na pracovišti se považují za časté **induktory** astmatického zánětu, které jsou schopny vyvolat astmatický zánět i spustit bronchokonstrikci. Jiné podněty (**spouštěče** – triggers) nejsou schopny zánět indukovat, pouze v zánětlivém terénu snadno spustí bronchokonstrikci (4). Zhoršují proto již dříve vzniklé astma (což je v praxi běžné při zařazení astmatika do nevhodného pracovního prostředí). Toto **astma zhoršované prací** se u nás ani ve většině dalších zemí za nemoc z povolání nepovažuje.

Imunologicky vzniklé profesionální astma představuje asi 90 % případů onemocnění. Vzniká po opakované expozici senzibilizujícímu alergenu po době latence, trvající týdny, měsíce, až roky (5). Imunologické astma zahrnuje klasickou imunologickou odpověď **I. typu** (časná reakce spojená s tvorbou IgE protilátek) a astma s alergickými rysy **III. a IV. typu** (pozdní reakce, bez průkazu specifických IgE protilátek). Mezi noxy, které nejčastěji způsobují časnou IgE mediovanou reakci I. typu, patří mouka, živočišné

a rostlinné alergeny a roztoči. Reakci III. typu s rozvojem klinických příznaků 6–8 hodin po expozici vyvolávají nejčastěji alergeny lnu, konopí, bavlny a spory plísní. Buňkami zprostředkovanou imunologickou odpověď IV. typu s pozdějšími symptomy astmatu za 6–48 hodin po expozici se nejčastěji vyznačují nízkomolekulární látky, například diizokyanáty, dezinfekční prostředky a soli kovů (6).

Iritačně navozené profesionální astma (asi 6 % případů) vzniká často bezprostředně (bez období latence) po expozici iritačním látkám ve vysokých koncentracích (chlór, zplodiny hoření, izokyanáty, pesticidy) při chemických haváriích nebo požárech. Označuje se také termínem **RADS** (reactive airways dysfunction syndrome); někteří připouštějí i tzv. low-RADS po opakované expozici nižším koncentracím iritancí (7). U části postižených dochází během měsíců až let k ústupu bronchiální hyperreaktivitu a ke kompletní remisi. Masivní expozice způsobuje poškození epitelu spojené s aktivací non-adrenergí noncholinergní neurální dráhy a neurogenní zánět (antigenně nespecifický). Aktivace makrofágů a degranulace žírných buněk vede k přehnané imunitní reakci při od-

straňování poškozených buněk epitelu a k lézi okolních zdravých struktur (2, 3).

Bronchospasmus může být vyvolán i **reflexním** (stimulací neuroreceptorů chladným vzduchem nebo prachem) nebo **farmakologickým mechanismem** (například organofosforovými nebo karbamátovými insekticidy). Přechod mezi jednotlivými typy astmatu je neostrý, což pochopitelně ztěžuje diagnostiku profesionálního astmatu (8).

Etiologie

Odhaduje se, že profesionální etiologii má přibližně 10 % onemocnění astmatem (9), což by při 10 000 nových onemocněních astmatem v České republice (4) ročně představovalo nejméně 1000 hlášených profesionálních astmat. V roce 2008 střediska nemoci z povolání uznala jen 35 případů onemocnění bronchiálním astmatem (z toho u 9 osob v kombinaci s alergickou rinitidou). Profesionální původ astmatu u nás i v mnoha dalších zemích zůstává v polovině i více případů nepoznan (9), na druhé straně jsou některá onemocnění mylně za profesionální považována, neboť téměř každé pracovní prostředí alespoň jako spouštěč obtíží astma negativně ovlivňuje. Diagnostika profesionálního astmatu je velmi náročná i proto, že rozhodnutí o profesionalitě onemocnění má značné sociálně ekonomické dopady pro postiženého i společnost. V řadě případů se zaměstnavatel odvolá proti posudku o uznání nemoci z povolání k řediteli nemocnice a ten může případ podstoupit svému zřizovateli. V případě fakultních nemocnic jde o Ministerstvo zdravotnictví ČR a v případě jiných zdravotnických zařízení, která tyto nemoci uznávají, jde o krajský úřad, odbor zdravotnictví a sociálních věcí. Zaměstnavatel se totiž necítí vinen v situaci, kdy nejsou překračovány přípustné expoziční limity nox na pracovišti. Chyba bývá nezřídka v nevhodně provedené vstupní prohlídce a neznalosti konkrétních rizik pracoviště. Počty uznaných onemocnění v jednotlivých zemích také nepřímo souvisí s ekonomickými výhodami pro pacienty, neboť „nemoc z povolání“ je pojmem medicínsko-právním.

Mezi nejvíce ohrožené profese profesionálním astmatem patří pracovníci potravinářských provozů, především pekaři (10, 11). Nejčastější noxou je u nich mouka pšeničná a žitná. Mezi další alergeny, jejichž užívání je na vzestupu, patří izokyanáty, které se uvolňují při zahřívání plastů na bázi polyuretanů, používaných k výrobě molitanu, montážních pěn a lepidel, zejména v automobilovém průmyslu (6). Další rizika přináší průmysl chemický (12, 13) a používání

dezinfekčních prostředků ve zdravotnictví a při úklidu. Nejčastější noxy alergických respiračních onemocnění uznaných v roce 2008 jsou uvedeny v **tabulce 1**.

Při diagnostice **imunologického profesionálního astmatu** musí střediska nemoci z povolání odpovědět na tyto otázky:

- jde skutečně o astma?
- je postižený vystaven na pracovišti agens schopnému profesionální astma způsobit?
- vzniklo astma v příčinné souvislosti s expozicí noxe z pracovního prostředí?

S vysokou pravděpodobností lze tyto otázky zodpovědět po tomto vyšetřovacím postupu:

- **Prostudování zdravotnické dokumentace** ošetřujících lékařů pacienta – je třeba potvrdit nově vzniklé astma v dospělosti a dokumentovat začátek i vývoj onemocnění, vyšetření a pracovní neschopnosti postiženého, léčbu onemocnění i její efekt. Potvrzení vazby na pracovní prostředí – pokusit se ověřit zlepšení potíží **ve dnech pracovního volna** (víkendy, dovolená, pracovní neschopnost), zhoršení potíží v práci (při kterých činnostech, změně technologie).
- **Hygienické ověření kontaktu s alergenem na pracovišti** posuzované osoby **krajskou hygienickou stanicí**, podobně jako při podezření na jiné nemoci z povolání, přitom nemusí jít o pracoviště vyhlášené jako rizikové.
- **Pokus o průkaz senzibilizace na alergeny pracovního prostředí** (prick testy, specifické IgE protilátky – mouka, srst zvířat – obojí jsou dostupné jen pro omezené spektrum agens).
- Monitorování bronchiální odpovědi na pracovní prostředí:
 - **Srovnání spirometrických vyšetření (křivka průtok – objem)** v době pracovního volna s dobou pracovní aktivity. Ve Velké Británii se běžně používá selfmonitoring pomocí peak-flowmetrů 6x denně po dobu 2–4 týdnů (14), ten však vyžaduje nestrannou spolupráci pacienta. V našich podmínkách jej proto lze použít jen jako vyšetření orientační.
 - **Srovnání výsledku bronchiální reaktivity pomocí nespecifického bronchoprovokačního testu** (například metacholinu) v době pracovního volna s výsledkem v době pracovní aktivity.
- **Provedení bronchoprovokačního testu s podezříváním noxou z pracovního prostředí – „zlatý standard“** (8, 15). Nezbytnou

podmínkou jsou fyziologické spirometrické hodnoty před testováním. Pokud lze, je vhodné s dostatečným předstihem přechodně vysadit léky, které tlumí zánětlivou a spastickou bronchiální reakci (dle doporučení platicího pro nespecifické bronchoprovokační testy); o přerušení aplikace léků se rozhoduje individuálně dle stavu pacienta. Pokud test probíhá při zavedené terapii, nelze pochopitelně vyloučit falešnou negativitu testu.

Bronchoprovokační test s podezříváním noxou lze provést dvěma způsoby:

- **V laboratorních podmínkách kliniky – někdy označovaný jako „specifický bronchoprovokační test“ (v užším slova smyslu)** – inhalace neiritační koncentrace vytípané látky, odebrané hygienikem na pracovišti, popřípadě aerosol zkoumané látky o známé koncentraci. Tímto způsobem nelze dokonale napodobit výrobní procesy, například spojené se zahříváním, a vliv kombinace více nox. Podmínkou provedení testu jsou:
 - Testovací kabina (možnost sledování pacienta po dobu testu, izolace kabiny, aby nebyl exponován personál).
 - Expozice testovanému alergenu zpravidla po dobu 30 minut (u rizikových alergenů kratší s postupným prodlužováním doby expozice po minutách).
 - Sledování klinického stavu pacienta, spirometrické vyšetření před expozicí a opakovaně během expozice i po jejím skončení, naposledy za 24 hodin. Za hlavní kritéria positivity patří pokles FEV₁ alespoň o 20 %, MEF_{25–75} alespoň o 30 % a vzestup rezistence dýchacích cest nejméně o 100 % (16).
 - Erudovaný tým zdravotníků s vybavením pro terapii bronchospastické reakce průdušek nebo anafylaktického šoku a možnost následného sledování.
- **Na pracovišti – tzv. reexpoziční test (je možné jej označit za specifický bronchoprovokační test v širším slova smyslu).** Nelze při něm odlišit vliv jednotlivých nox, avšak expozice je komplexní a lépe odráží reálné pracovní prostředí. Nevýhodou je doprava pacienta, personálu i přístrojového vybavení na delší vzdálenosti.

Podmínky a provedení testu:

- Pacient provádí na pracovišti po dobu nejméně 2 hodin činnosti patřící do

jeho běžné pracovní náplně, při jinak obvyklém provozu jeho (někdy již bývalého) pracoviště.

■ Další podmínky a provedení testu jsou stejné jako při vyšetření v kabině.

Další metody sledování zánětlivých parametrů zatím nepatří k rutinním vyšetřením a používají se spíše výzkumně. Patří mezi ně zejména měření vydechovaného oxidu dusnatého, eozinofilů v indukovaném sputu a analýza leukotrienů, 8-izoprostanu a dalších markerů v kondenzátu vydechovaného vzduchu (17–19).

Diagnostika iritačního profesionálního astmatu je založena na průkazu kauzální souvislosti s nehodou, havárií nebo požárem na pracovišti, potvrzení expozice krajskou hygienickou službou a posouzení vývoje a závažnosti astmatu. Bronchoprovokační testy s noxou z pracoviště se neprovádějí.

Klinický obraz a terapie

Symptomatologie ani farmakoterapie profesionálního astmatu se neliší od astmatu neprofesionálního. Základem léčby jsou **kortikosteroidní hormony** jako léčiva s protizánětlivým účinkem s cílem dlouhodobé kontroly a prevence projevů astmatu, používají se hlavně inhalačně. Úlevovou léčbu představují nejčastěji inhalační beta₂-mimetika, popřípadě anticholinergika, méně často teofyllin s prodlouženým účinkem.

Prevence

Pro **primární prevenci** je klíčová prevence technická – hermetizace chemických provozů s ofenzivními alergeny (například izokyanáty), popřípadě vybavení zaměstnanců účinnými ochrannými pomůckami, aby k senzibilizaci zaměstnanců docházelo co nejméně. Pozdější snížení koncentrací již senzibilizovaným osobám efekt nepřinese, po indukci astmatického zánětu jim stačí ke spuštění bronchospazmu již řádově nižší koncentrace.

Stejně významné je správné zařazení alergiků při vstupní prohlídce před nástupem na nové pracoviště, což platí ve zvýšené míře při výběru povolání u mladistvých. Je evidentní, že posuzující lékař musí znát konkrétní pracoviště, kam má být nový pracovník zařazen.

Sekundární prevence spočívá ve včasném rozpoznání symptomů počínajícího astmatu a v odeslání na regionální středisko nemocí z povolání/kliniku pracovního lékařství k posouzení profesionality. Ani při brzkém ukončení expozice etiologické profesionální noxe nemusí

Tabulka 1. Vyvolávající noxy u astma bronchiale a alergické rinitidy hlášené do Registru nemocí z povolání v České republice v roce 2008

Název noxy	Astma bronchiale	Alergická rinitida	Celkem
Mouka (pšeničná, žitná)	16	13	29
Jiné potraviny a potravinové přípravky	4	12	16
Dřevný prach a jiné rostlinné alergen	6	7	13
Lepidla	10	2	12
Textilní prach	3	8	11
Ostatní chemické látky	5	2	7
Organická barviva	2	3	5
Roztoči	2	1	3
Živočišné alergen	2	1	3
Latex	0	2	2
Organická rozpouštědla	2	0	2
Dezinfekční prostředky	1	0	1
Jiné noxy	7	0	7
Celkem noxy	60	51	111
Celkem onemocnění	35	23	58

Poznámka: U několika pacientů bylo uvedeno více vyvolávajících nox

dojít k ústupu obtíží a klinických nálezů (19). I v případě asymptomatických osob ještě po 10 letech od ukončení expozice byly přítomny známky přetrvávajícího zánětu a remodelace (20). U nox s ubikvitérním výskytem je situace pochopitelně ještě dramatictější.

Další pracovní zařazení astmatiků bývá obtížné, protože jejich výběr zaměstnání je značně redukován. Neměli by být vystaveni ofenzivním inhalačním alergenům a dráždivým látkám, prachu ani významným teplotním změnám.

Vytvořeno s podporou VZ MSM 0021620807.

Literatura

1. Lombardo LJ, Balmes JR. Occupational asthma: A Review. Environ Health Perspect 2000; 108: 697–704.
2. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. State of the art. Am J Crit Care Med 2005; 172: 280–305.
3. Novotná B, Brhel P. Profesionální bronchiální astma. Alergie 2000; 2: 120–126.
4. Teřl M, Rybníček O. Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech. GEUM, Praha 2006. 311 s.
5. GINA Report 2008 (Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008) URL: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?I1=2&I2=1&intId=1561>.
6. Krčmová I. Profesní alergie. In: Špičák V, Panzner P. Alergologie. Galén Praha 2004: 315–328.
7. Cone JE, Wugofski L, Balmes JR, et al. Persistent respiratory health effects after a metam sodium pesticide spill. Chest 1994; 106: 500–508.
8. Tarlo SM, Malo JL. An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6: 339–349.
9. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, et al. Standards of care for occupational asthma. Thorax 2008; 63: 240–250.
10. Brhel P, Nakládalová M, Boušová K, et al. Doporučený postup diagnostické a léčebné péče (reg. č. 0/037/040, 2001).

Profesionální průduškové astma. <http://www.cls.cz/seznam-doporucenych-postupu>.

11. Fenclová Z, Havlová D, Čerstvá M, Urban P. Profesionální onemocnění hlášená v České republice v roce 2008. <http://www.szu.cz/publikace/data/nemoci-z-povolani-a-ohrozeni-nemoci-z-povolani-v-ceske-republice>.

12. Klusáčková P, Lebedová J, Pelclová D, et al. Occupational asthma and rhinitis in workers from a lasamide production line. Scand J Work Environ Health 2007; 33: 74–78.

13. Pelclová D. Occupational asthma in the chemical industry. Clinical Toxicology 2008; 46: 351–352.

14. Moore VC, Jaakkola MS, Burge CBSG, et al. A New Diagnostic Score for Occupational Asthma. Chest 2009; 135: 307–314.

15. Nakládalová M, Fialová J. Reexpoziční bronchoprovokační testy na pracovišti pacienta – návrh metodiky. Pracov Lék 2000; 52: 32–33.

16. Lebedová J. Profesionální bronchiální astma. In: Pelclová D a kol. Nemoci z povolání a intoxikace. Karolinum Praha 2006: 89–93.

17. Klusáčková P, Lebedová J, Kačer P, et al. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate in bronchoprovocation tests with occupational allergens. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2008a; 78: 281–292.

18. Klusáčková P, Pelclová D, Lebedová J. Possibilities of early diagnosis of occupational asthma. Prague Med Rep. 2008b; 109: 247–260.

19. Klusáčková P, Pelclová D, Lebedová J, et al. Occupational asthma after withdrawal from the occupational allergen exposure. Ind Health 2006; 44: 629–638.

20. Sumi Y, Foley S, Daigle S, et al. Structural changes and airway remodelling in occupational asthma at a mean interval of 14 years after cessation of exposure. Clin Exp Allergy 2007; 37: 1781–1787.

prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc.
Klinika nemocí z povolání
1. LF UK a VFN
Na Bojišti 1, 120 00 Praha 2
daniela.pelclova@lf1.cuni.cz

