

## TAKO ZVANA KEMIJSKA ASTMA

I. PALEČEK

*Alergološko-pulmološka ambulanta Bolnice »Dr J. Kajfeš«, Zagreb*

*(Primljeno 25. III 1970)*

Prikazano je 6 slučajeva bronhalne astme koja se razvila pod utjecajem inhalacije nekih kemijskih spojeva i to: cink-trioksi-kromata (2 slučaja), izocijanata (dezmodura, 3 slučaja) i tetrakloretilena (TER, 1 slučaj). Astmatska reakcija dokazana je putem provokativnog odnosno acetilholinskog testa. U kratkoj diskusiji prikazani su patofiziološki mehanizmi.

Pod bronhalnom astmom obično mislimo na sindrom, čija je glavna značajka pojava ekspiratorne dispneje u napadajima. Ta pojava je često inducirana inhalacijom nekog alergena, npr. čestica kućne prašine, perja ili peludi, a to su, kako je poznato, visokomolekularne proteinske čestice koje kod senzibilizirane osobe izazivaju spomenuti sindrom. Međutim, ekspiratorna dispneja u napadajima može biti izazvana i inhalacijom relativno niskomolekularnih kemijskih spojeva pa bi to stanje mogli nazvati »kemijska astma«. (Indeks medikus upotrebljava naziv »Chemical induced asthma«). U našoj medicinskoj javnosti taj je problem dosta slabopoznat pa je svrha ovog rada upozoriti i na ovu mogućnost.

### METODE

Obrađeno je šest bolesnika iz vlastite prakse, kod kojih je anamneza ukazivala na to, da astmatički napadaji nastaju nakon inhalacije određenih kemijskih spojeva u obliku krutog ili plinovitog aerosola. Kod svih ispitanika uzeta je iscrpna anamneza, klinički status i osnovne laboratorijske pretrage. Osim toga je učinjena spirometrija prije i poslije bronhodilatatora. Izvršeno je intrakutano testiranje inhalacionim i drugim alergenima, a također je učinjen i inhalativni, provokativni test odgovarajućom kemijskom supstancom. Kao pozitivan ishod provokativnog testa smatrali smo pad maksimalne brzine ekspiratorne struje zraka (MBESZ) na aparatu po *Wrightu* (1), ili tome odgovarajuće pneumometarske vrijednosti na pneumometru po *Wysu* i *Hadornu* (2), za barem 15%. U dva

slučaja učinjen je samo acetilholinski test (3) inhalacijom od 12 udaha 0,5% acetilholin-aerosola (cca 500 mikrograma) putem raspršivača firme »Hayer« na isti način kao kod provokativnog testa.

#### BOLESNICI

U prva dva bolesnika radilo se o inhalaciji žutog praška amorfne strukture, koji sadrži krom. To je cink-trioksikromat,  $Zn Cr O_4 \cdot 3 Zn(OH)_2$ .

1. Bolesnik O. T., 30 g., pogonski inženjer. U toku jedne godine prevežen je sedam puta iz pogona u teškom astmatičnom statusu, a inače nikada prije niti na drugom mjestu nije imao napadaja astme. Detaljnom anamnezom dolazi se do sumnje na to, da napadaji nastaju za vrijeme meljave gore opisanog spoja, što se povremeno radi u njegovom pogonu. Prilikom pregleda u našoj ambulanti, nakon više sedmica što ne radi u pogonu, klinički status, laboratorijski nalazi i spirometrija su u granici normale. Oko pola sata nakon 5 udaha minimalne količine toga praha putem raspršivača za kruti aerosol javljaju se prvi simptomi u obliku svrbeža u prsnom košu, na isti način kako se to zbiva u pogonu, a nakon dva i po sata simptomi su maksimalni. Bolesnik ima osjećaj gušenja, auskultacijom se čuje preko pluća masa piskavih šumova uz produženi ekspirij, a vrijednost MBESZ na aparatu po Wrightu pada od 550 l/min. na 300 l/min., tj. za 45% od početne vrijednosti.

2. Bolesnik K. N., 40 g., radnik iz istog poduzeća. Oko 3 godine kašlje i iskašljava žućkasti gusti iskašljaj uz sviranje u prsima. Njegove tegobe se pojačavaju kod prehlade, a osim toga je primijetio da se njegove tegobe pogoršavaju u pogonu za vrijeme meljave gore opisanog spoja. Kod pregleda u našoj ambulanti čulo se preko pluća dosta piskavih šumova uz produženi ekspirij, a i subjektivne tegobe bile su znatne. Nakon nekoliko dana liječenja stanje se popravilo, premda su još izražene opstruktivne smetnje ventilacije. Spirometrija prije i poslije adrenalina pokazala je dijelom reverzibilne opstruktivne smetnje ventilacije, a prije provokativnog testa njegove vrijednosti su bile VC 5100, MEV<sub>s</sub> 2200 = 43%/VC, MMV 60 lit., MBESZ na aparatu po Wrightu 380 l/min., što govori za isključivo opstruktivne smetnje ventilacije srednje teškog stupnja. Nakon inhalacije cink-trioksi-kromata na isti način kao u prvog bolesnika pada MBESZ na aparatu po Wrightu nakon 60 min. na 260 l/min., tj. za 32%, a ostali parametri za oko 15%. Istovremeno se pojavila jača dispneja, a auskultacijom se čula masa piskavih šumova preko svih plućnih polja.

Naša iduća tri bolesnika su u vezi s kemijom poliuretana. Za nas su ovdje značajni dezmoduri, esteri izocijanove kiseline, koji mogu biti škodljivi, naročito ako jače isparavaju otrovne izocijanate. Miješanjem dezmodura s dezmodenima, neotrovnim visokomolekularnim alkoholima nastaju veoma korisne umjetne materije kao moltopren, razni otporni lakovi i dr.

3. Bolesnik D. J., 26 g., radi u poduzeću za izolacije od listopada 1965. g. U toku radnog procesa bivaju dezmodur 44V i dezmodur FWBA nanošeni na podlogu putem pištolja za rasprskavanje. Pri tome se stvara tvrdi moltopren, a pri kemijskoj reakciji se oslobađa nešto izocijanata. Rad se često odvija u zatvorenom prostoru i bez odgovarajuće ventilacije. Bolest se javlja nakon dvije godine u početku s napadajima kašlja, a kasnije s napadajima dispneje isključivo za vrijeme rada u poduzeću. Kod pregleda, koji je izvršen nakon šest tjedana bolovanja, klinički je status uredan. Od laboratorijskih nalaza upadna je eozinofilija od 13%, a od kožnih testova pozitivan je samo test na gljivicu *Rhizopus nigricans*, ali je aktualnost toga alergena isključena negativnim ishodom inhalativnog provokativnog testa<sup>4</sup>. Bolesnika smo eksponirali malim količinama para izocijanata, imitirajući njegov radni proces. Kratko vrijeme nakon ekspozicije javlja se klinička slika astmatičnog napadaja uz kašalj, crvenilo očiju i tahikardiju. Pneumometarska vrijednost pada od 9 l/sec. na 3 l/sec., tj. za 77% manje od početne vrijednosti.

4. Bolesnik J. R., 52 g., radnik koji oko tri godine radi na utovaru dezmodura u cisterne i burad, a pri radu nosi povremeno i zaštitnu masku. Astmatični napadaji počinju u trećoj godini rada na tom radnom mjestu i to isključivo za vrijeme rada. Posljednji napadaj je doveo do teške cijanoze pa je bila indicirana i terapija kisikom. Bolesnik se žali da osjeti gušenje čim pokraj njega prođe radnik, kojemu je radna odjeća zaprljana dezmodurom. Kod pregleda je klinički nalaz na plućima uredan. Svi intrakutani testovi su negativni. Ovdje je učinjena posve minimalna ekspozicija tako, da je ispitanik samo pomirisao jedan dezmodur, koji inače slabo isparava. Unatoč takove blage ekspozicije javili su se preko pluća piskavi šumovi uz pad pneumometarske vrijednosti od 6,2 l/sec. na 5 l/sec., tj. pad od 19%.

5. Bolesnik N. W., 48 g., diplomirani inženjer, koji od 1952. g. radi na problemima kemije poliuretana. 1954. g. doživio je prilikom pokusa s jednim raspršivačem masivnu ekspoziciju otrovnom dezmoduru T. Od početka 1968. g. dobiva tešku dispneju čim pristupi u pogonske prostorije gdje se proizvodi moltopren. Auskultacijom na plućima čuju se pojedinačni piskavi šumovi uz produženi ekspirij. I kod njega postoji eozinofilija od 7%. Svi intrakutani testovi su također negativni. Bolesnik je izjavio da ga guši čim je u prostoriji otvorena kutija s dezmodurom, tako da provokativni test nije izveden s odgovarajućim mjerenjima pneumometarske vrijednosti.

U sva ova tri bolesnika pokazala je spirometrija s bronhodilatatorom blage do srednje teške, dobrim dijelom reverzibilne, smetnje ventilacije opstruktivnog tipa. Acetilholinski test bio je izrazito pozitivan.

U suvremenim čistionicama odjeće, glavno sredstvo za čišćenje je tetrakloretilen (TER), bistra tekućina, skoro bez mirisa. Pare TER-a nadražuju sluznicu respiratornog trakta.

6. Bolesnica O. E., 55 g., 1945. g. prebolila reumatsku groznicu. Od 1965. g. vodi čistionicu odjeće. Bolesnica je u dva navrata, jednom 1967, a jednom 1968. g. doživjela masivnu ekspoziciju parama TER-a zbog pucanja plastičnih cijevi na aparatu za destilaciju, tako da je prostorija bila zasićena parama tog spoja. Te su ekspozicije bile praćene napadajima kašlja, a kod druge ekspozicije je čak izgubila svijest i ostala ležati u radnji. Nakon tih incidenata dobiva astmatične napadaje čim uđe u radnju, a tegobe se sve više pogoršavaju. Po savjetu liječnika ne ulazi u radnju već 6 mjeseci i tegobe su posve prestale. Auskultatorni nalaz na plućima je uredan. Nad vrškom srca koji je pomaknut u lijevo čuje se sistolički šum uz brisani I. ton, što odgovara nalazu mitralne insuficijencije, a EKG je u skladu s kliničkim nalazom. Za ovo bolesnica nije niti znala jer nema tegoba. Svi intrakutani testovi su negativni. Acetilholinski test je pozitivan, pri čemu je pneumometarska vrijednost pala od 4,6 na 2,8 l/sec., tj. za 39%.

U ovom slučaju s jasnom anamnezom i pozitivnim acetilholinskim testom nije bio indiciran provokativni test s TER-om, jer takvi testovi i nisu bez rizika.

#### DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Etiopatogenetski mehanizam bronhalne astme, koja je izazvana kemijskim tvarima sigurno nije jedinstven. Kod naša prva dva bolesnika stječe se dojam, da bi se moglo raditi o senzibilizaciji kromovim spojevima, koji su poznati kao agensi koji senzibiliziraju kožu. Kod toga se radi o senzibilizaciji kasnog tipa, a per analogiam može se pretpostaviti da je pod odgovarajućim uvjetima došlo umjesto do senzibilizacije kože, do senzibilizacije respiratorne sluznice. Za tu pretpostavku govori i činjenica da se senzibiliziraju samo pojedinci. *Rebohle* i *Thiele* (5) dopuštaju mogućnost senzibilizacije kromovim i različitim drugim solima metala, formaldehidom, aromatskim spojevima supstituiranim na para položaju, nekim lijekovima, umjetnim smolama i sl. Autori smatraju da je pri tome teško razgraničiti utjecaj senzibilizacije od iritirajućeg i toksičnog djelovanja. *Popa* i suradnici (6) uspjeli su kod etilen-diamina, kloramina i sulfatazola dobiti rano pozitivnu kožnu reakciju i rano pozitivan inhalativni provokativni test, a osim toga im je uspjela i Prausnitz-Küstnerova reakcija, što govori za alergijski mehanizam reaginskog tipa. Kod bolesnika s astmom uzrokovanom inhalacijom para-fenil-diamina ili kromovih spojeva dobili su isti autori kasnu kožnu reakciju te zakašnjelu reakciju na inhalativni provokativni test, dakle isto ono što je opisano i kod naša dva bolesnika sa cink-trioksi-kromatom.

Mehanizam djelovanja industrijskih plinova nadražljivaca je vjerojatno drugačiji. Ti plinovi djeluju uglavnom toksično-iritativno, premda ponekad njihovo djelovanje podsjeća na alergijsku reakciju. Međutim, alergijski mehanizam nije uvjerljivo dokazan kod astme, koja je uzrokovana tim spojevima. Takvi nadražljivci, kao npr. fosgen, fosfori oksidi

klorid, formaldehid, sumporovodik, halogeni, pare kiselina, poliuretana i mnogih drugih spojeva, izazivaju nakon masivne ekspozicije teška oštećenja sluznice bronha i samih alveola s edemom, hemoragijama i nekrozom, ali ima slučajeva kod kojih je i nakon relativno male ekspozicije došlo do pojave astme odnosno astmoidnog bronhitisa kao trajnog oštećenja. *Herzog* i *Pletscher* (7) našli su i kod takvih slučajeva izvjesne histološke promjene epitela respiratornog trakta, kao gubitak cilija, deskvaciaciju i metaplaziju trepčljikavog epitela. Prema tim autorima, a uz nadopune *Gronmeyera* i *Fuchsa* (8), može se razlučiti nekoliko oblika takve astme:

1. Astma koja nastaje neposredno nakon masivne inhalacije i često prelazi u trajnu bolest;

2. Astma koja se uvijek ponovno javlja kod svakog idućeg i najmanjeg kontakta s plinom, koji je izazvao primarno oštećenje, što se najčešće pogrešno pripisuje alergiji;

3. Astma koja nastaje više tjedana nakon inhalacije, a pripisuje se senzibilizaciji bakterijama, koje su se naselile na zastojni sekret;

4. Primarno kronični bronhitis sa sekundarnom preosjetljivosti na razne kemijske iritanse. U tom slučaju često su kao iritansi dovoljni ispušni plinovi motora s unutrašnjim sagorjevanjem ili dimovi sagorjelog ulja, mirisi lakova, različitih kemikalija i sl.

Ostali naši bolesnici mogu se uklopiti u onaj oblik, koji je opisan pod br. 2. Glavna karakteristika anamneze je podatak o pojavi tegoba kod svakog kasnijeg i najmanjeg kontakta s inkriminiranim spojem. Kod naša dva bolesnika s astmom uzrokovanom dezmodurom ustanovili smo i pojavu eozinofilije što opisuju i drugi autori<sup>9, 10</sup>, ali to opažanje nije jedinstveno. Acetilholinskim testom smo mogli dokazati astmatsku pripravnost naših bolesnika i onda kada više mjeseci nisu bili u doticaju s inkriminiranim spojem. Kod svih naših bolesnika bila je osobna i obiteljska anamneza negativna u smislu alergijskih oboljenja, a testovi inhalacionim i drugim alergenima bili su praktički negativni.

Naš drugi bolesnik boluje od kroničnog opstruktivnog bronhitisa.

Teško je reći koji je primarni razlog doveo do oboljenja radnika. Stupanj zagađenosti radne atmosfere štetnim kemijskim tvarima sigurno je od značenja<sup>11, 12</sup>, ali nije i presudan, jer postoje velike individualne razlike u podnošljivosti.

#### Literatura

1. *Wright, B. M. Mc Kerow, C. B.*: Brit. med. J. 2 (1959) 1041.
2. *Wyss, F., Hadorn, W.*: Progr. Allergy 3 (1952) 290.
3. *Tiffeneau, R.*: Allergie u. Asthma 6 (1960) 10.
4. *Gronmeyer, W., Fuchs, E.*: Int. Arch. Allergy 14 (1959) 217.

5. *Rebohle, E., Thiele, H.*: Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Arbeitshygiene 1 (1966) 280.
6. *Popa, V., Teculescu, D. Stanescu, D., Gavrilescu, N.*: Dis. Chest. 56 (1969) 395.
7. *Herzog, H., Pletscher, A.*: Schweiz. med. Wschr. 85 (1955) 477.
8. *Gronemeyer, W., Fuchs, E. u Hansen*: »Lehrbuch der klinischen Allergie«, Georg Thieme Verl. Stuttgart 1967, str. 149.
9. *Reinl, W.*: Bundesarbeitsblatt 14 (1953) 421.
10. *Schur, E.*: Med. Klinik 54 (1959) 168.
11. *Gronemeyer, W.*: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958) 33.
12. *Ehrlicher, H.*: »Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsschutz« 7 (1962) 41.

*Summary*

SO CALLED CHEMICAL ASTHMA

Six cases of bronchial asthma developing under the influence of inhalation of some chemical compounds are reported. Two of them were caused by zinc-trioxide-chromate, three by isocyanate (desmodur), and one case by tetrachlorethylene (TER). The asthmatic reaction was demonstrated either by means of provocative test, or by means of acetylcholine test. The pathophysiological mechanisms which might be involved are briefly discussed.

*Outpatient Department for Allergology  
and Pulmology, Dr. J. Kajfeš  
General Hospital, Zagreb*

*Received for publication  
March 25, 1970.*