

Asztmát okozó „illatok”

Legfontosabb tudnivalók az irritánsok okozta asztmáról

Dr. Endre László, Vasútegészségügyi Központ, Budapest

A közelmúltban több írás jelent meg az Amegában a foglalkozási asztmáról¹⁻³. A téma aktualitását mi sem bizonyítja jobban, mint az, hogy az *Allergy* 2014 szeptemberi számában egy olyan – 79 szakirodalmi hivatkozással rendelkező – irányt mutató közlemény (*EAACI Position Paper*) jelent meg, melyet kilenc ország 17, e témában járatos vezető szakembere írt⁴. A továbbiakban az ebben leírtakat alapul véve foglalom össze az irritánsok okozta asztma (*irritant-induced asthma*, a továbbiakban rövidítve: IIA) kapcsán a legfontosabb gyakorlati tudnivalókat.

Klinikai fenotípusok

Az IIA a foglalkozási asztma olyan speciális formája, melyet valamely munkahelyi irritáló tényező vált ki. A kórképet elsőként *Brooks és munkatársai* írták le 1985-ben, de ők még a *reactive airways dysfunction syndrome* (rövidítve: RADS) elnevezést használták, és csak azokat az eseteket sorolták ide, amelyekben az egyszeri, nagy adagú irritáns-expozíció után néhány órán belül kialakult az asztma⁵. *Tarlo és Broder* 1989-ben vezették be az IIA elnevezést, és ők már kiterjesztették ezt a meghatározást azokra a dolgozókra is, akiknél többszöri, kisebb koncentrációjú irritáns-expozíció után alakult ki asztma⁶.

Az IIA-nak a klinikai megjelenés alapján három formája van. El lehet különíteni az egyszeri, nagy koncentrációjú irritánssal való találkozás után 24 órán belül kialakuló biztos IIA-t, a többszöri, nagy dóziszú irritáns hatására, latencia periódust követően kialakuló valószínű IIA-t (ezt a formát szubakut IIA-nak is nevezik), valamint a hosszú időn keresztül, mérsékelt magas koncentrációjú irritánsnak kitett dolgozókon, latencia periódus után kialakuló lehetséges IIA-t (1. ábra).

A valószínű vagy a lehetséges IIA diagnózisának kimondásához igazolnunk kell, hogy a munkahelyi környezetben többször volt jelen viszonylag magas koncentrációban irritáló tényező. Megjegyzendő, hogy az egyszeri, nagy koncentrációjú irritáns által kiváltott IIA-s beteg nem fog fulladni, ha legközelebb ugyanezen irritáló anyaggal találkozik, ha az csak *kis* koncentrációban lesz jelen (hiszen nem következett be túlérzékenyítés).

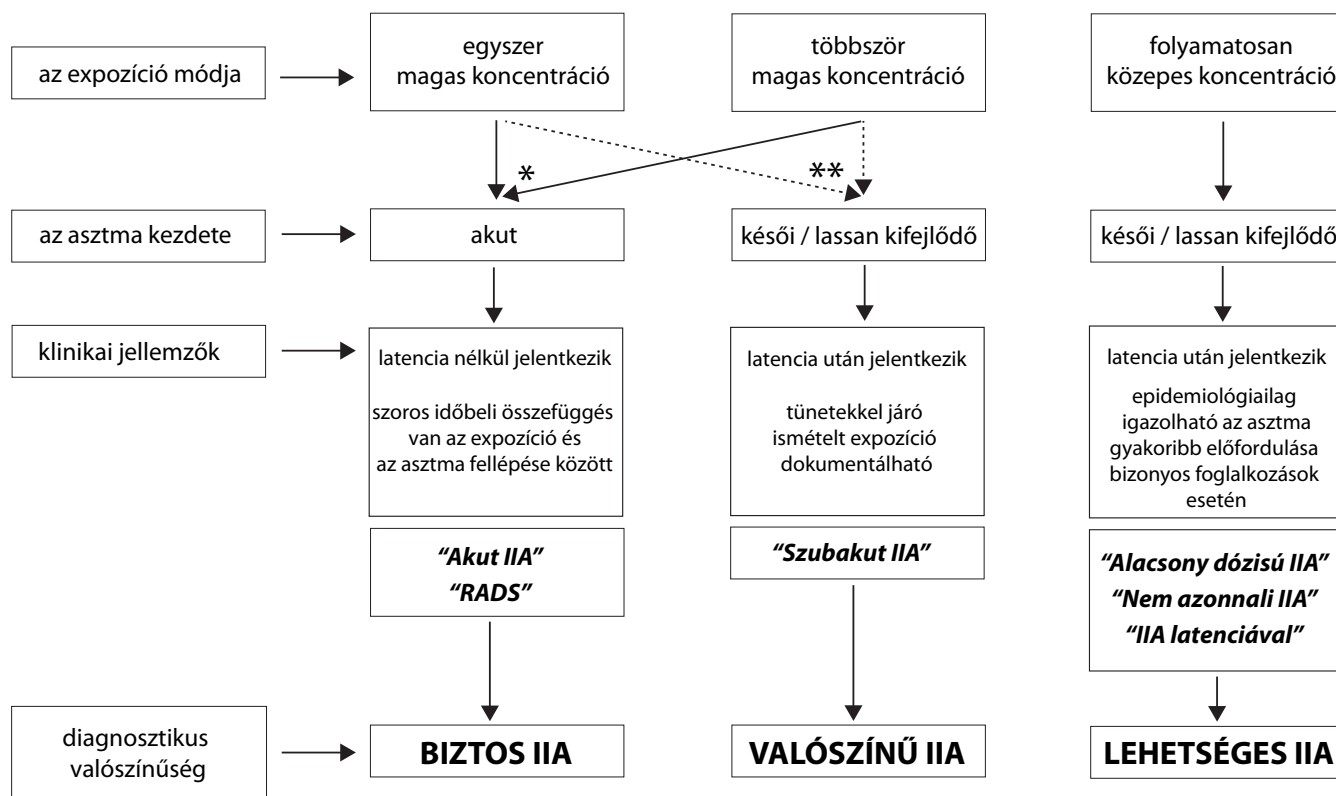
Biztos IIA

A biztos IIA tünetei magas koncentrációban jelen lévő irritáló anyaggal való egyszeri találkozás után 24 órán belül lépnek fel addig nem asztmás egyéneknél. A kórisme megállapításának hat feltétele van:

- az anamnézisben ne szerepeljen asztma;
- az asztma tünetei valamely irritánsal történt egyszeri találkozás után alakuljanak ki;
- az irritáló anyag nagy koncentrációban legyen jelen;
- az asztma tünetei az irritánssal (1. táblázat) való találkozás után percekkel, de legkésőbb 24 órán belül kialakuljanak;

Irritánsok	Példák
gázok	klórgáz, kloraminok, SO ₂ , nitrogén-oxidok
savak	ecetsav, hidroklorosav, hidrofluorsav
lúgok	ammónia, kalcium-oxid, hidrazin
csíraölő szerek	formalin, etilén-oxid, rovarirtók
halogénezett anyagok	tűzoltókészülék, könnygáz, trifluorometán
oldószerek	perkloroetilén
füstök	dízel kipufogógáz, tűz füstje, korróziógátló
spray-k	festékspray-k, fugázóanyagok
porok	alkalikus porok
potenciális szenszítizálók	izocianátok, ftálsav-anhidrid

1. táblázat: A biztos IIA esetén szóba jövő munkahelyi irritánsok



1. ábra: Az irritánsok által kiváltott asztma klinikai megjelenési formáinak javasolt diagnosztikus algoritmus (IIA: irritant-induced asthma; RADS: reactive airways dysfunction syndrome) *Az asztmás tünetek legtöbbször egy vagy több magas koncentrációjú expozíció után jelennek meg. **Az asztma kialakulhat néhány nappal vagy héttel a magas koncentrációjú expozíció után.

- légzésfunkciós vizsgálattal is legyen igazolható a légzőrendszeri károsodás: legyen szignifikáns mértékű kedvező hatásuk a hörgőtágítóknak, vagy legyen kimutatható a bronchiális hiperreaktivitás hisztamin- vagy metakolin-provokációval;
- ki kell zárni minden más olyan légúti betegséget, ami hasonló tünetekkel járhat.

Brooks és munkatársai eredeti meghatározása szerint az asztma csak akkor volt IIA-nak tekinthető, ha tünetei az expozíció után legalább 3 hónapig fennálltak, az újabb álláspont szerint viszont már néhány hétig tartó tünetek esetén is elfogadható ez a kórisme. A leggyakoribb kiváltó tényezőket az 1. táblázat sorolja fel.

Valószínű IIA

A nagy dózisú irritánsal való többszöri találkozás hatására kialakuló valószínű IIA klinikailag nagyon hasonlít a heveny kezdetű IIA-hoz. A kiváltó tényező a leggyakrabban klór, ózon vagy kén-dioxid. A kórisme megerősítését segíti, ha dokumentálják, hogy az irritánsal ismételt találkozik a dolgozó és az expozíciót követően újra és újra orvosi segítségre szorul.

Lehetséges IIA

Lehetséges IIA-ról abban az esetben beszélünk, ha a dolgozók gyakran találkoznak közepes koncentrációban jelen lévő irritáló anyagokkal, és asztmás tüneteik csak bizonyos lappangási idő után, késleltetve alakulnak ki. A kórisme megállapítását a következő tényezők segítik:

- felnőttkorban kezdődő asztma (vagy a korábban panaszmentes asztma fellángolása);
- az irritánsal történő krónikus expozíció;
- a munkahely levegőjében nincs kimutatható szenzitizáló anyag.

Az asztma nem várt súlyosbodása

Chatkin és munkatársai bevezették az „accidental aggravation of asthma” fogalmát, ami alatt azt értik, hogy a legalább egy éve gyógyszer nélkül tünetmentes asztmás beteg állapota hirtelen romlik nagy koncentrációjú irritánsal való egyszeri találkozás után⁷.

Hajlamosító tényezők

Vandenplas és munkatársai közleményükben⁴ részletesen ismertetnek 15 olyan követéses vizsgálatot, melyekben azt elemezték, mely foglal-

kozásokban és milyen irritánsok hatására alakul ki leggyakrabban asztma.

Ebben a 15 közleményben csaknem kizárólag olyan betegek fordulnak elő, akik hosszú ideig (hónapokig, évekig) voltak kitéve valamely irritáló anyag hatásának, mielőtt asztmások lettek. Van néhány olyan foglalkozás is, ahol az átlagosnál gyakoribb az IIA. Ilyenek például a takarítómunkások, a hús- és tejfeldolgozók, a hegesztők és a faiparosok (2. táblázat).

Kórélettani háttér

Az Egyesült Államok foglalkozás-biztonsági szervezetének meghatározása szerint az irritánsok olyan anyagok, melyek a bőrrel, a szemmel, valamint az orr vagy a légzőrendszer nyálkahártyájával közvetlen kapcsolatba kerülve az érintkezés helyén kémiai hatás révén átmeneti gyulladást okoznak⁸.

A belélegzett irritánsok gyulladással reagálóvá válnak ki, mely a hörgőnyálkahártya epitheliális és egyéb sejtjeinek károsodását okozza. A gyulladás mértéke az expozíció nagyságától és az irritáló anyag kémiai természetétől függ. Bár sok irritánsnak kellemetlen szúrós szaga van, a szag nem függ össze a toxicitással. A biológiai hatás elsősorban attól függ, hogy az irritáns az alsó vagy a felső légutakba jutott. Az 5 µm-nél nagyobb és vízdékony részecskék elsősorban a felső légutakban rakódnak le, míg a vízben nem oldódóak és az 5 µm-nél kisebbek elérhetik a bronchiolusokat, sőt az alveolusokat is⁹.

Az irritánsok által kiváltott hatás nem specifikus. Belélegzésük a hörgő epithelium károsodását okozza, proinflammatorikus választ és az ingerlésnek kitett idegvégződések révén neurogén gyulladást vált ki, fokozódik a nyál-

kahártya permeabilitása és a légúti epithelium átépülése következik be⁹.

A szövetkárosodás hatására igen gyorsan alarminok választódnak ki az epitheliális sejtekből, az elhaló sejtekből és a fehérvérsejtekből. Miután felszabadultak, ezek a sok „feladattal” rendelkező molekulák elősegítik a veleszületett immunitásért felelős sejtek és az antigént bemutató sejtek aktivációját. Az alarminok a gyulladás hatékony közvetítői, rendkívül fontos kapcsolóként szerepelnek az immunválasz veleszületett és adaptív karja között¹⁰.

A kémiai irritánsok közvetlenül is aktiválni tudják az érzőidegeket. Az érzőidegek aktivációjának hatására tachikinin neuropeptidok szabadulnak fel a helyszínen (neurokinin A, substance P, calcitonin-gene-related peptide). Ezek a neuropeptidok aktiválni tudják a receptorikat, melyek a légúti epitheliális sejteken és az immunsejteken vannak. Ezzel légúti neurogén gyulladást váltanak ki, melyre a plazmafehérjék kiáramlása, értágulat, hörgőgörcs és fokozott nyák kiválasztás jellemző.

A kémiai irritáló anyagok a nem idegi eredetű sejteken (pl. epitheliális és gyulladással reagáló sejtek) lévő TRP (transient receptor potential) csatornákat is aktiválni tudják. A TRPA1 a legfontosabb irritáns-receptor. Ezt aktiválni tudja pl. az akrolein, az ózon, a dízel kipufogógáz, a hidrogén-peroxid és a könnygáz.

Van néhány hörgőbiopsziából származó szövettani leírás IIA-ban szenvedő betegektől. Ezek mindegyikében nagyon kifejezett epithelium károsodás látható, gyulladással jelekkel (elsősorban lymphocytákkal) és a hörgőfalban kollagén lerakódás is van¹¹. Hasonló elváltozásokat találtak állatkísérletben is¹².

Kockázatos tevékenység	Irritáns	Potenciálisan szenzitizáló irritáns
takarítás	fehérítők, ammónia, zsírtalanító spray-k	fertőtlenítők (glutáraldehid, kloramin-T, izotiazolinon)
alumíniumgyártás	fluoridok, SO ₂	alumínium
sertéshús és tejtermelés	endotoxin- és szerves por-aeroszolok, trágyagázok	állati allergének, kvarterer ammónium vegyületek
fényképezés (sötétkamra)	SO ₂ , ecetsav	glutáraldehid, formaldehid
szulfurizáció	SO ₂	–
hegesztés	nitrogén-oxidok, fluoridok, ózon	króm, nikkel
növényvédő- és rovarirtószer gyártás	szerves foszfátok, metilkarbamátok	piretroid rovarirtó szerek, atkák
faipari munkák	fapor	fapor

2. táblázat: A lehetséges IIA esetén szóba jövő munkahelyi expozíciók

Két olyan közlemény is ismert, melyekben hosszú időn át követték a hirtelen kezdődő IIA-ban szenvedő betegek hörgőinek szövettani változását. A kép nem különbözött az allergiás asztmában látottól, egyes betegeken eosinophil, másokon neutrophil sejtes beszűrődés volt megfigyelhető. A basalis membrán megvastagodását és subepithelialis fibrosist viszont minden esetben ki lehetett mutatni. Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy az akut fázisban észlelhető elváltozások toxikus ártalomnak felelnek meg, míg hosszabb idő eltelte után az elváltozás hasonló lesz az allergiás asztma esetén látotthoz¹¹.

Természetes lefolyás

Kern vizsgálata szerint jégacet kiloccsantása után a betegség súlyossága az expozíció nagyságától függött¹³. Egy másik vizsgálatban azt figyelték meg, hogy ha egy cellulóz malom dolgozói nagy koncentrációjú klórgáznak voltak kitéve, akkor az asztmás betegségük hosszúsága elsősorban attól függött, hányszor szorultak sürgősségi ellátásra, a „klórgáz-incidensek” száma kevésbé befolyásolta a kórlefutást¹⁴. Az akut és a szubakut IIA kialakulása nem mutat összefüggést a dohányzással vagy az atópiás alkattal^{13,14}.

A World Trade Center katasztrófája után elsősorban azoknál a tűzoltóknál és eltakarítást végző munkásoknál alakult ki IIA, akik az első 48 órában érkeztek és viszonylag hosszú ideig tartózkodtak a helyszínen¹⁵.

A már említett 51, cellulóz malomban dolgozó munkásnak a klórgáz belégzése után több mint egy hónapig volt nehézlégzése¹⁴. Két évig követték őket, és 29 munkásnál (57%) még a második év végén is ki lehetett mutatni nem-specifikus hörgő hiperreaktivitást, sőt 16 munkásnak (31%) hörgő obstrukciója is maradt. Egy évvel később 5 olyan munkást találtak, akinek megszűnt a hiperreaktivitása. Ez a vizsgálat arra utal, hogy az incidens utáni években legalább néhány esetben megszűnhet a nem-specifikus hiperreaktivitás¹⁶.

Malo és munkatársai 35, akut kezdetű IIA-ban szenvedő dolgozó állapotát sok éven át (4–24 évig!) követték. Valamennyiüknek voltak légúti panaszai és 68%-ukat inhalációs kortikoszteroiddal kellett kezelni. A dolgozók háromnegyedénél megmaradt a nem-specifikus hörgő hiperreaktivitás, bár 39%-uknál javult.

Csak a betegek 17%-ának voltak normális légzésfunkciós paraméterei. Úgy tapasztalták, hogy a heveny kezdetű IIA hosszú távú klinikai és funkcionális következményei nagyjából megegyeznek azzal, amit allergiás eredetű foglalkozási asztmában látunk¹⁷.

A megelőzés lehetőségei

Mint bármilyen más betegség esetén, a megelőzés lehet elsődleges, másodlagos és harmadlagos¹⁸. IIA szempontjából *elsődleges* megelőzésnek tekinthető az olyan munkakörülmények biztosítása, ahol nem fordulhat elő a dolgozók találkozása asztmát kiváltó irritáló anyaggal. Ha nem lehet a levegőből teljesen eltüntetni az ilyen anyagokat, akkor folyamatosan mérni kell a koncentrációjukat, és ügyelni kell arra, hogy az mindig az egészségre ártalmatlan szint alatt maradjon. Ennek módja lehet a megfelelő szellőztetés, a betegséget okozó anyag kiküszöbölése vagy légszűrőberendezés használata. Fontos a veszélyes anyag koncentrációjától függő, automatikus riasztó berendezés elhelyezése. Emellett ki kell képezni a munkásokat a kémiai anyagok kezelésére, és a védőfelszerelésük használatára. A *másodlagos* prevenció az lenne, ha időben felismernék azokat a dolgozókat, akiknél a krónikus (nem túl magas koncentrációjú) expozíció hatására már elkezdett kialakulni a szubakut IIA, és más munkakörbe helyeznék őket, ezzel egyidőben megkezdhenék a kezelésüket. Ez azonban a világon még sehol sem megoldott. A *harmadlagos* prevenció nem csupán az asztma gyógyszeres kezelését jelenti, hanem a dolgozók kompenzációs programját is magában foglalja¹⁸.

Nagy koncentrációjú irritáló anyag belégzése esetén a dolgozó sürgősségi ellátásra szorulhat. Néhány esettanulmány (és állatkísérletes eredmény) alapján kimondható, hogy a szisztémás és az inhalációs szteroid jó hatású, de nem ismert a kezelés optimális időtartama¹⁹.

Az IIA-ban szenvedő dolgozók többnyire dolgozhatnak addigi munkahelyükön, ha nem túlérzékenyek egyéb, a munkahelyükön található anyagra, és biztosítani lehet, hogy a jövőben nem fordul elő nagy expozícióval járó baleset.

Az IIA-ban szenvedő betegeket ugyanúgy kell kompenzálni, mint az egyéb foglalkozási asztmásokat, és ha szükséges, pszichológiai segítséget is kell kapniuk. ■

Irodalom

- Endre L. Foglalkozási ártalom-e az élsportolók asztmája. *Amega* 2014; 21(1): 9-12.
- Endre L. A foglalkozási asztma története Magyarországon. *Amega* 2014; 21(2): 16-19.
- Endre L. A foglalkozási asztma kialakulása, kórmézése, kezelése, költségei. *Amega* 2014; 21(3): 12-16.
- Vandenplas O, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014; 69: 1141-1153.
- Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-384.
- Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest* 1989; 96: 297-300.
- Chatkin JM, et al. The outcome of asthma related to workplace irritant aggravation of asthma. *Chest* 1999; 116: 1780-1785.
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA Hazard Communication Standard (HCS) in 29 CFR 19101200. Washington, DC:OSHA, 1994.
- Maestrelli P, et al. Mechanisms of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 122: 531-542.
- Chan JK, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012; 122:2711-19.
- Takeda N, et al. Long-term pathologic consequences of acute irritant-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 975-981.
- White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 257-263.
- Kern DG. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 1058-1064.
- Bherer L, et al. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulp mill: II. Follow up of affected workers by questionnaire, spirometry, and assessment of bronchial responsiveness 18 to 24 months after exposure ended. *Occup Environ Med* 1994; 51: 225-228.
- de la Hoz RE, et al. Occupational toxicant inhalation injury: the World Trade Center (WTC) experience. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 81: 479-485.
- Malo JL, et al. Bronchial hyperresponsiveness can improve while spirometry plateaus two to three years after repeated exposure to chlorine causing respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1142-1145.
- Malo JL, et al. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 923-928.
- Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 278-286.
- Demnati R, et al. Effects of dexamethasone on functional and pathological changes in rat bronchi caused by high acute exposure to chlorine. *Toxicol Sci* 1998; 45: 242-246.

HELYREIGAZÍTÁS

Az *Amega* 2014. augusztusi számában megjelent „Beszámoló az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia 2014. évi kongresszusáról” című közlemény (Endre L. *Amega* 2014; 21[4]: 21-23.) a második oldalon, az első hasáb alján **tévesen** „az azelastint és fluticason *furoatot* együtt tartalmazó orrspray előnyös tulajdonságait” bemutató poszterekről tudósít, holott ezek a poszterek **valójában** az azelastint és fluticason *propionátot* együtt tartalmazó orrspray-ről szóltak. Az elírásért az érintettektől elnézést kérünk.

2014/október

AMEGA TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAM – JELENTKEZÉSI LAP

Jelentkezem a PTE ÁOK/2014.II./00026 számon **szabadon választható távoktatásként** akkreditált *Amega* Továbbképző Tanfolyamra, melynek díja **6000 Ft/félév**.

- A regisztrációs díjat átutalom a Grandani Kft. bankszámlájára (K&H Bank 10400779-50526683-68901009)
- A regisztrációs díjat belföldi postautalványon (rózsaszín csekken) fizetem be.

Név:

Lakcím:

Számlázási név:

Számlázási cím:

Pecsétszám: Szakvizsga:

Telefonszám: E-mail:@.....

Dátum: aláírás, pecsét

Jelentkezzen közvetlenül az OFTEX-en (www.oftex.hu) – egyszerűbb és gyorsabb – vagy küldje vissza a jelentkezési lapot szerkesztőségünkbe postán (Grandani Kft., 7618 Pécs-18. Pf: 46) vagy faxon (06-72-461-305).