

Maja Jerše¹

Pnevmokonioze

Pneumoconioses

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pnevmokonioza, pljuča, poklicno obolenje, prašni delec

Pnevmokonioze so še vedno pogost vzrok kroničnega pljučnega obolenja. Termin »pnevmokonioze« se nanaša na odziv pljuč, s posledičnimi strukturnimi spremembami na vdihane anorganske ali organske prašne delce. Patološke ugotovitve so podobne drugim fibroznim in granulomskim pljučnim obolenjem. Znanje, pridobljeno z raziskavami, je pripomoglo pri opredelitvi vzroka in patogeneze teh poklicnih bolezni. Toksičnost in fibrogeni vpliv delcev sta odvisna od lastnosti prašnih delcev in gostiteljevega odziva. Marsikateri prašni delci imajo značilno histološko reakcijo ali izgled, ki omogoča točno diagnozo. Drugi delci pa so povezani s tkivnim odzivom, ki nakazuje diagnozo, vendar so za njeno dokončno potrditev potrebne še dodatne analitične metode in natančna poklicna anamneza. V industrijskih deželah so izboljšave delovnih pogojev in kontrolne meritve prašnih delcev zmanjšale incidenco hudih obolenj »klasičnih« oblik pnevmokonioz, kot so silikoza, pnevmokonioza pri premogovski delavcih, azbestoza. V zadnjih letih je bil narejen velik napredek v vedenju kliničnih značilnosti, epidemiologije in osnovah patogeneze na področju parenhimskih obolenj, povezanih s kovinami. Čeprav so nekatere substance ali kovine glavni činitelji pri določanju patogeneze, se bolezen ne razvije pri vseh posameznikih, ki so izpostavljeni podobnim pogojem, kar kaže na to, da je razvoj pnevmokonioz odvisen tudi od genetske predispozicije. Zato je ključno, da ugotovimo, kateri posamezniki imajo visoko tveganje, da pri njih preprečimo poslabšanje bolezni.

329

ABSTRACT

KEY WORDS: pneumoconiosis, lung, disease, occupational, dust

Pneumoconioses are still a common cause of chronic lung disease. The term »pneumoconiosis« refers to reactions of the lungs to inhaled mineral or organic dusts, and resultant alteration in their structure. The pathologic findings can resemble those of other fibrotic and granulomatous disorders in the lung. The knowledge acquired through research has been most valuable in determining the cause and pathogenesis of these occupational diseases. The toxicity, and hence fibrogenicity, of particulates is related to both the nature of the dust and the nature of the host response. Many of the dusts have a characteristic reaction pattern or appearance in histologic sections, which permits an accurate diagnosis. Others are associated with a reaction pattern that may suggest the diagnosis, but a careful occupational history and supplemental analytical techniques may be required to confirm the diagnosis. In industrialized countries, improvements in working conditions and dust controls measures have led to a decrease in the incidence of severe diseases of some »classic« forms of pneumoconioses, such as silicosis, coal workers' pneumoconiosis, asbestosis. In recent years, a great progress in understanding, clinical characteristics, epidemiology and basic pathogenesis has been made in the field of metal-related parenchymal disorders. Although the particular substan-

¹ Asist. dr. Maja Jerše, dr. dent. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; maja.jerse@mf.uni-lj.si

ce or metal are the major contributory factors in the pathogenesis, not all individuals exposed to similar levels develop disease, thus suggests that there is a genetic predisposition to the development of pneumoconiosis. Therefore, it is crucial to identify the high-risk individuals to prevent the progress of the disease.

OPREDELITEV

Pnevmokonioze sodijo v skupino pljučnih bolezni, ki nastanejo kot posledica vdihavanja prašnih delcev pri izpostavljenosti na delovnem mestu ali v življenjskem okolju. Izraz je prvotno zaobjemal ne-neoplastično reakcijo pljuč (predvsem fibrozirajoče intersticijske vnetne spremembe) na mineralne delce, kasneje pa se je razširil in vključeval bolezni, ki so nastale zaradi vdihavanja organskih delcev (npr. bombažni prah, delci spor plesni) in anorganskih delcev (npr. azbest, silicijev dioksid) kot tudi kemičnih par in dima (npr. amonijak, hlapne kisline, klorove spojine, dušikov dioksid, žveplov dioksid, itd.).

UVOD

Toksičnost in fibrogeni učinek delcev je odvisen od njihovih fizikalno-kemičnih lastnosti, kot so velikost, oblika, areodinamične lastnosti, topnost, reaktivnost delcev in od individualnega odgovora izpostavljene osebe. Škodljiv učinek delcev je odvisen tudi od celokupne vdihane doze in intrinzičnih lastnosti delcev.

V grobem lahko pnevmokonioze razdelimo na nefibrogene (inertne) in fibrogene. Tako sta npr. premogov prah in kositer relativno inertna, med inertne prašne delce sodijo tudi apnenec, marmor, cement in mavec. Kremen, talk, azbest in berilij so precej bolj reaktivni in fibrogeni.

Na vdihane prašne delce je tkivni odgovor v pljučih lahko minimalen zaradi inertnosti vdihanih delcev in se odraža le s kopičenjem alveolarnih makrofagov, kot npr. pri antrakozii, siderozii, stanozii, baritozii in na začetni stopnji pnevmokonioz pri premogovniških delavcih. Nodularna ali celo progresivna fibroza se pojavlja pri silikozi, mešanih pnevmokoniozah, napredovanih pnevmokoniozah premogovniških delavcev, aluminozi, medtem ko se

difuzna pljučna fibroza pojavlja v sklopu azbestoze in pnevmokonioz, povzročenih s težkimi kovinami.

Prašni delci imajo lahko tudi alergični odziv (npr. berilij, številni prašni delci organskega izvora, katerim so izpostavljeni poljedelci, krznarji, mlinarji, lesarji, delavci na kavni, bombažnih nasadih itd.) ali celo kancerogeni učinek (npr. azbest, kadmij, težke kovine, nikelj, kromatske spojine in aromatski ogljikovodiki).

Vdihani prašni delci se lahko zaustavijo tudi v sluznem čepu in odstranijo s pomočjo ciliarnega aparata. Ponavadi se nekoliko več vdihanih delcev odloži v desnih pljučih zaradi anatomskega poteka desne glavne sapnice, saj je širši in krajši od leve glavne sapnice, drugačen pa je tudi kot, pod katerim se odcepi iz sapnika. Lezije se v sklopu pnevmokonioz pogostejše pojavljajo v zgornjih pljučnih lobusih kot v bazalnih delih, nasprotno pa velja za azbestozo. Vzrok pogostejšega pojavljanja lezij v zgornjih pljučnih lobusih je verjetno v tem, da so pljučni apeksi slabše prekravljeni in relativno slabše predihani glede na pljučno bazo, v bazalnih delih je tudi več mobilnih alveolarnih makrofagov, zato je izčiščenje (angl. *clearance*) prašnih delcev bolj učinkovito v spodnjih predelih pljuč. Nasprotno pa se zaradi dolžine in zelo tankega premera azbestna vlakna zadržijo v periferiji spodnjih lobusov.

V respiratornem traktu se delci odlagajo na podlagi različnih mehanizmov, npr. s pomočjo impakcije (kadar se spremeni smer ali hitrost zračnega toka, vdihani delci zaradi inertnosti deloma zadržijo prvotno smer in nasedejo na razcepiščih velikih dihalnih poti), sedimentacije (s pomočjo gravitacije, na nivoju večjih dihalnih poti), intercepcije (predvsem na razcepiščih večjih bronhiolov), difuzije (kar omogoči odlaganje distalno od terminalnih bronhiolov) in elektrostatske precipitacije. Večji sferični delci (nad 8–10 µm)

se navadno precipitirajo na stenah dihalnih poti in odstranijo s pomočjo migetalčnega epitela (1, 2).

Največ bolezenskih sprememb se navadno pojavlja na ravni respiratornih bronhiolov in alveolarnih vodov, kjer se zaradi nenadne močno povečane skupne površine dihalnih poti zmanjša hitrost zraka, zato pride do vrtnčenja in odlaganja prašnih delcev, zaradi zvišanega kopičenja delcev pride posledično na teh predelih do večjega škodljivega delovanja.

Najbolj toksični delci (merijo 1–5 µm), ki se zaustavijo in najdlje zadržijo na razcepiščih distalnih dihalnih poti, zdrsnejo do alveolarnih duktusov, kjer jih fagocitirajo alveolarni makrofagi. Te celice so ključni dejavniki pri nadaljnjih poškodbah pljučnega tkiva, saj sproščajo tri skupine snovi, in sicer: proste radikale (reaktivne kisikove in dušikove spojine, ki povzročijo poškodbo tkiva), kemotaktične dejavnike (levkotriene, interlevkin-6 (IL-6) in interlevkin-8 (IL-8) in dejavnike tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*, TNF), ki privabljajo in aktivirajo vnetne celice. Slednje kot odgovor sproščajo škodljive oksidante, proteaze in fibrogene dejavnike, kot sta trombocitni rastni dejavnik (angl. *platelet derived growth factor*, PDGF) ter inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1), ki stimulirajo proliferacijo fibroblastov in odlago kolagena ter tako sprožijo ireverzibilne spremembe

v pljučih, ki so značilne za pnevmokonioze. Nekateri inhalirani delci celo preidejo v limfne vode preko neposredne drenaže ali migrirajočih makrofagov in sprožijo imunski odziv. Kajenje splošni toksični učinek vdihanih delcev še poslabša, saj zmanjša gibljivost migetalčnega epitela in funkcionalnost alveolarnih makrofagov (1).

Izčiščenje (angl. *clearance*) alveolarnih predelov je torej odvisno od funkcije alveolarnih makrofagov. Pomemben dejavnik, ki onemogoči prehod prašnih delcev v intersticij, je integriteta alveolarnega epitela. Ta ovira ali onemogoči prehod škodljivih delcev v bližino terminalnih bronhiolov in alveolarnih vodov, kjer bi njihov toksični ali fibrogeni učinek povzročil največjo škodo v pljučih.

Zanimivo, da se vlaknati delci obnašajo drugače kot sferični. Celo dolgi delci, ki v dolžino merijo 50 ali celo 100 µm, lahko preidejo do alveolov, vendar le, kadar so zelo tanki (pod 1 µm) in potujejo v isti smeri z zračnim tokom (1, 3).

Pnevmokonioze se razvijejo navadno šele po večletni, celo desetletni izpostavljenosti in v končni fazi pripeljejo do razvoja pljučne fibroze z vsemi posledicami. Pravočasna diagnostika je pomembna za prognostične kazalce in ustrezno terapevtsko kompenzacijo. (V tabeli 1 je podana razdelitev nekaterih pnevmokonioz s histološkimi značilnostmi.)

Tabela 1. Pnevmonioze, povzročene z inhalacijo anorganskih prašnih delcev.

Vrsta pnevmokonioze	nekateri histološki značilnosti
silikoza	enostavna: silikotični vozlič akutna: alveolarna proteinoza akcelerirana: alveolarna proteinoza, fibrozirani granulomi, intersticijska fibroza konglomeratna: progresivna fibroza (»satasta pljuča«) kronična: silikotični vozlič, intersticijska fibroza
pnevmonioza premogovniških delavcev	enostavna: premogova makula komPLICIRANA: intersticijska fibroza s pigmentno odlago, kaverne (sekundarna okužba s tuberkulozo)
azbestoza	fibroza v stenah respiratornih bronhiolov, azbestna telesca, intersticijska fibroza (»satasta pljuča«), plevralni plaki, fibroza plevre
silikatoza	peribronhiolarna fibroza s pigmentno odlago, silikotični vozlič, intersticijska fibroza
talkoza	peribronhiolarna fibroza, intenzivna granulomska reakcija, intersticijska fibroza
pljučna obolenja, povezana z odlaganjem kovinskih delcev	*za natančnejšo razdelitev glej tabela 2

MEŠANE PNEVMOKONIOZE

Posebej je potrebno omeniti tudi pojem mešanih pnevmokonioz, ki se nanaša na spremembe v pljučih, ki so posledica vdihavanja mešanice prašnih delcev, sestavljene iz kremenca (10%), silikatov in manj fibrogenih substanc, kamor sodijo ogljik, kaolin, železo. Pri tem nastanejo lahko različne lezije v pljučih, odvisno od deleža (razmerja med nefibrogenimi in fibrogenimi delcev) posameznih komponent v vdihanem prahu. Pri vdihavanju inertnih delcev se razvijejo makule, ki jih sestavljajo makrofagi in nežno retikulinsko mrežje in se pojavljajo peribronhialno in perivaskularno. Pri vdihavanju višjega odstotka substanc, ki imajo tudi večji fibrogeni vpliv, nastanejo tudi fibrozne lezije (angl. *mixed-dust fibrotic lesions*, MDF) in celo silikotični vozlički. MDF so nepravilno oblikovane, čvrste, zvezdaste lezije s predeli različno gostega kolageniziranega veziva in navadno merijo manj kot 1 cm, le redko pride tudi do združevanja (konfluente) lezij. Silikotične vozličke pa sestavlja čvrsto, acelularno vezivo (obrazložitev v nadaljevanju besedila). V kolikor v pljučih prevladujejo lezije silikotičnih vozličev, je ustrežnejše, da obolenje poime-

ujemo silikoza. V skupimo mešanih pnevmokonioz sodijo tudi silikoantrakoze (slika 1) ali siderosilikoze idr. (4).

Analitične metode za določanje elementarne sestave delcev

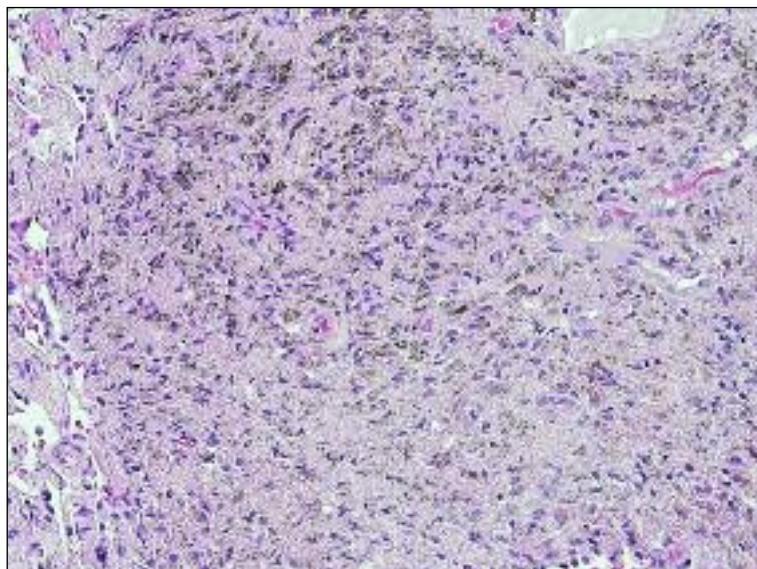
Pri identifikaciji vrste prašnih delcev, ki se odlagajo v pljučih, ima pomembno vlogo analitična elektronska mikroskopija s pomočjo spektrometra, predvsem pri ovrednotenju delcev, ki niso vidni z običajnim svetlobno-mikroskopskim pregledom. Preiskava EDXA (angl. *energy dispersive x-ray analysis*) določi elementarno sestavo posameznih delcev (5).

Poudariti je potrebno, da identifikacija določenega ksenobiotičnega materiala v pljučih sama po sebi ni zadosten dokaz bolezni, zato potrebna še ustrezna korelacija s patološkim odzivom pljučnega tkiva na odlago delcev.

SILIKOZA

Definicija

Silikoza nastane kot posledica inhalacije delcev kremenčevih kristalčkov, ki se odlagajo v pljučih in naj bi bila po nekaterih raziskavah najpogostejša kronična poklicna bolezen. Pri



Slika 1. Silikoantrakoza. Celularni in deloma fibroziran vozlič, sestavljen iz fibroblastov, histiocitov in številnih drobcev kremenca in črnkastelega zrnatega materiala (antrakotičnega pigmenta).

tem nastanejo zamejeni predeli nodularne fibroze, ki se na začetku pretežno pojavljajo v zgornjih pljučnih predelih. Silikotični vozlički nastajajo tudi v mediastinalnih bezgavkah. Silikoza se lahko pojavlja v akutni ali kronični obliki z latentnim obdobjem od nekaj tednov do več desetletij (tudi do 40 let) (6).

Profesionalna izpostavljenost

Visokim koncentracijam kremenčevih kristalov so izpostavljene osebe, ki delajo v kmetijstvu, poljedelstvu, pri delu s šamotno opeko, v livarstvu, rudarstvu, lončarstvu, pri delu v kamnolomih, v kamnosežstvu, pri proizvodnji abrazivnih praškov, v draguljarstvu, minerstvu, itd. (7, 8).

Vrste in lastnosti kremena

Silicij je drugi najbolj razširjeni element na svetu in se pojavlja v kristalni in amorfni obliki (8, 9). Kristalne oblike kremena vključujejo alfa-kremen (α -kvarc), ki je najbolj termodinamično stabilen in ima zato največji vpliv na okolje in ljudi, beta-kremen (β -kvarc), α in β kristobalit, α in β tridimit, keatit, faujazit, koezit, moganit, stishovit itd (6). Kristalne oblike kremena imajo strukturo tetraedra, v centru katerega je silicij, na ogliščih tetraedra pa so štirje kisikovi atomi, tako so SiO_4 termodinamsko najbolj stabilne oblike SiO_2 . Osnovni tetraedri se lahko med seboj povezujejo v nitaste, ploskovne ali prostorske strukture. Sestava vseh kristalnih polimorfov je enaka, način povezovanja tetraedrov in dolžina vezi med silicijem in kisikom oz. atomi pa pogosto razlikujejo različne kristalne strukture, s tem pa se spreminja tudi gostota in lomni količnik polimorfov. Kadar so v strukturi še drugi atomi, nastanejo različice silicijevega dioksida (npr. primesi Fe^{3+} ionov obarvajo kremen vijolično in nastane ametist).

Kristobalit in tridimit nastaneta navadno pri izredno visokih temperaturah iz kristalnih in amorfni oblik kremena, nahajata pa se v vulkanskih kamninah. Stishovit in koezit sta visokotlačna in imata v primerjavi z α -kremenom višjo gostoto in lomni količnik. Kristalne oblike kremena imajo večji toksičen oz. fibrogeni učinek kot amorfne oblike. Različne primesi pa kremenu zmanjšajo fibrogeni učinek. Kremena je veliko tudi v okolju: npr.

v mivki, vulkanski stekleni lavi (obsidian) in tripolitu. Nahaja se tudi v granitu, opalu, školjčni lupini in lahnjaku, kjer pa gre pretežno za amorfne oblike kremena (8).

Površina kremena se v prisotnosti vode hidrira, posledica česar je tvorba skupine $-\text{SiOH}$, ki je z biološkimi membranami zelo reaktivna. Najverjetneje zato, ker je skupina $-\text{SiOH}$ vodikov donor za biološke makromolekule, pri čemer nastanejo trdne vodikove vezi med kremenom in biološkimi membranami, kar na celice deluje kvarno (10). Toksični učinek kremena na celice izvira tudi iz dejstva, da je površina kremena pri pH 7 negativno nabita. Negativno nabiti delci pa reagirajo z receptorji na alveolarnih makrofagih in tako sodelujejo pri nastanku reaktivnih kisikovih radikalov in vnetnih citokinov. Morda pri razpadu kremenčevih kristalov na lomnih ploskvah pride tudi do nastanka reaktivnih Si in $\text{SiO}^{\cdot}$ radikalov, ki neposredno poškodujejo in oksidirajo celične membrane v pljučih (11, 12). Toksične so le vdihane različice silicijevega oksida, pri zaužitju pa niso strupene, ne sproščajo škodljivih plinov in so netopne.

Vpliv kremena na pljučni parenhim

Za pljuča so škodljivi vdihani delci velikosti pod $10\ \mu\text{m}$. Najpomembnejša je sicer kumulativna doza kremena (tj. koncentracija prašnih delcev, pomnožena z vsebnostjo kristalnega kremena in obdobjem izpostavljenosti) (13–15). Raziskave na živalih kažejo, da so trimidit, kristobalit in kremenjak bolj fibrogeni kot amorfni kremen; največji vpliv ima trimidit (16). Klinična testiranja so pokazala, da pride pri izpostavljenosti kremenčevim prašnim delcem pri koncentracijah $0,1\text{--}0,2\ \text{mg}/\text{m}^3$ šele po 30–40 letih do izgube pljučne funkcije, ko se razvije terminalna kronična obstruktivna pljučna bolezen (17).

Patofiziologija okvare pljučnega parenhima

Vdihani kremenčevi prašni delci se odlagajo v distalnih dihalnih poteh. Na živalskih poskusih so opazovali medsebojni vpliv inhaliranih prašnih delcev na delovanje alveolarnih makrofagov in toksični vpliv na celice. Kremenčev

prah povzroči nastanek reaktivnih kisikovih radikalov neposredno ali posredno prek aktivacije fagocitnih celic. Makrofagni receptorji, ki se izražajo na alveolarnih makrofagih, imajo namreč pomembno vlogo pri prepoznavi in skladiščenju kremenca (8, 18–21). Po fagocitozi kremenčevih delcev v makrofagih se aktivirajo citokini, npr. TNF, ki imajo pomembno vlogo pri nadaljnjih vnetnih procesih in fibrozi, ter signalna pot interleukina-1. V proces se vključijo tudi apoptotični proteini, kot npr. kaspaza-1, ki vpliva tudi na sproščanje fibroblastnega rastnega dejavnika (angl. *fibroblast growth factor-2*, FGF-2), ki sodeluje pri fibrozi. Tako kremenčev prah inducira apoptozo, kremenčevi delci se iz celic sprostijo in sprožijo nov cikel fagocitoze in vnetnih procesov (14). Na sproščene kremenčeve delce se odzovejo dendritične celice, ki se aktivirajo in migrirajo iz alveolov v pljučni parenhim (8, 22). Regulatorne T celice neposredno vplivajo na izražanje antigena 4 v citotoksičnih limfocitih T v fazi vnetnega odgovora, medtem ko med fibrogeno fazo posredno vplivajo na zvišano izražanje interleukina-10 (IL-10) in transformirajočega rastnega dejavnika β 1 (angl. *transforming growth factor-beta1*, TGF- β 1) (23). TGF- β 1 sproži epitelno-mezenhimski prehod v bronhialnem epitelu in zaključi fibrogeno fazo (24).

Klinična slika

Bolniki z enostavno silikozo so asimptomatski, pri bolnikih z nodularno in konfluentno silikozo pa nastane progresivna dispnea s hipoksemijo in razvojem pljučnega srca (*cor pulmonale*). Pri močno napredovani silikози se lahko silikotični vozlički pojavljajo tudi izven prsnega koša, tako npr. v jetrih, vranici, kostnem mozgu in bezgavkah trebušne votline. Bolniki z napredovano silikozo so močno nagnjeni k tuberkulozni superinfekciji in razvoju emfizema, razvijejo se tudi kronični bronhitis in druge kronične obstruktivne bolezni pljuč. Lahko pa se pri izpostavljenih osebah pogosteje pojavljajo tudi avtoimune bolezni, kot so revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, sarkoidoza in celo ledvične bolezni, npr. proliferativni glomerulonefritis ter pljučni rak (6, 25, 26).

Makroskopski izgled

Silikotični vozlički so sivkasti in merijo od nekaj mm do 1 cm in se pojavljajo najprej v zgornjih pljučnih lobusih. Z napredovanjem bolezni se vozlički združijo, centralno pa lahko nastane votlina, ki spominja na tuberkulozno kaverno. Plevra je zadebeljena in fibrozirana.

Mikroskopske značilnosti in patofiziologija silikoze

Patohistološke oblike silikoze vključujejo (10, 27):

- enostavno (nodularno) silikozo,
- silikoproteinozo (akutna silikozo),
- akcelerirano (pospešena) silikozo s progresivno fibrozo,
- konglomeratno silikozo z difuzno intersticijsko fibrozo in
- kronično silikozo.

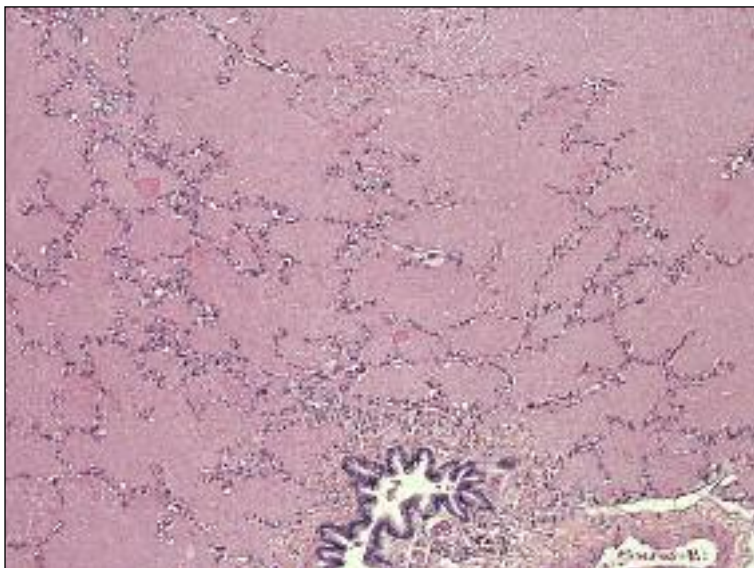
Enostavna silikozo

Pri enostavni silikози se zgodnje silikotične lezije pojavljajo v zgornjih lobusih, sestavljajo jih celularni vozlički, grajeni iz prepletov fibroblastov s številnimi makrofagi s fagocitiranimi prašnimi delci.

Bolj napredovane, pozne oblike silikoze sestavljajo vozlički iz gostega vretenasto prepletenega hilaniziranega kolagena, medtem ko se razrahljani kolagenski snopi pojavljajo v obrobju vozliča. Starejši vozlički so kalcificirani ali osificirani. (10, 28). Vozlički se navadno pojavljajo v pljučnem parenhimu, neredko pa tudi pod plevro. Prašni delci v vozličih so pod polarizirajočim mikroskopom dvolomni, posebna elektronska mikroskopija prikaže koničaste delce, EDXA pa dokončno potrdi elementarno sestavo prašnih delcev.

Silikoproteinoza (akutna silikozo)

Silikoproteinoza nastane pri izpostavljenosti visokim dozam kremenčevih kristalčkov. Pri tej obliki se histološko pojavijo alveolarna proteinoza, kjer se v alveolarnih svetlinah, dukтусih in bronhiolih tvori zrnati lipoproteinski material (slika 2). Lipoprotein je normalna sestavina surfaktanta in torej fiziološko omogoča ohranjanje površinske napetosti alveolov, vendar se v patoloških pogojih prekomerno sprošča iz številnih propadlih pnevmocitov II,



Slika 2. Akutna silikoza (silikoproteinoza) in alveolarna proteinoza. Granularen eozinofilni material povsem izpolnjuje svetline alveolov.

ki jih poškodujejo kremenovi kristali, kjer je shranjen v obliki lamelarnih teles. Alveolarni makrofagi so prezasičeni in močno povečani zaradi številnih fagolizosomov, v katerih je fagocitiran surfaktant, po razpadu makrofagov se material kopiči in zgosti v alveolih, pri čemer nastane alveolarna proteinoza. Pri akutni silikozi ponekod nastaja tudi fibroza in odlaga kolagena, silikotični vozlički pa so redkejši in manjši kot pri drugih oblikah silikoze. Kmalu se pojavijo tudi oslabelost, kašelj, izguba telesne teže in dihalna odpoved (10).

Akcelerirana (pospešena) silikoza

Pospešena silikoza nastane pri izpostavljenosti visokim dozam kremenca. Podobna je akutni obliki z alveolarno proteinozo in kroničnim vnetnim infiltratom, vendar nastanejo pri tej obliki silikoze tudi številni fibrozirani granulomi, sestavljeni iz kolagena in retikulinskih vlaken s številnimi kremenčevimi delci. Alveolarne pregrade so opete s hiperplastičnimi pnevmociti. Tudi pri tej vrsti silikoze pride kmalu do dihalne odpovedi (10).

Konglomeratna silikoza

Konglomeratna silikoza nastane z združevanjem več manjših vozličev, tako nastane čvr-

sta kolagenizirana brazgotina, ki preide v obsežno fibrozo pljučnega parenhima (imenovana progresivna masivna fibroza). Pri tem propade pretežni del pljučnega parenhima, bronhiolov in žilja, sčasoma nastanejo t. i. satasta pljuča (10).

Kronična silikoza

Kronična silikoza nastane pri dolgotrajni izpostavljenosti nizkim dozam kremenca. Sčasoma nastanejo histološko značilni fibrozni vozlički, ki merijo od nekaj mm do več cm, in se pojavljajo predvsem v zgornjih pljučnih lobusih in tik pod plevro. Vozlički so grajeni iz koncentričnih prepletov kolagenih povsesem s centralno hialinozo, žariščno pa nastanejo tudi kalcifikacije in nekroza. V obrobju vozličev so infiltrati makrofagov in limfocitov. S polarizacijskim mikroskopom dokažemo šibko dvolomne delce (10).

Časovni interval od izpostavljenosti silikotičnim delcem do razvoja kliničnih znakov pri posameznih podvrstah silikoze

Akutna silikoza obliki silikoproteinoze nastane pri izpostavljenosti visokim koncentracijam

kremenčevih kristalov, tj. npr. pri rudarjih, delavcih v podzemnih hodnikih oz. delavcih pri izgradnjah podvozov, tunelov (8). Klinična slika se razvije v obdobju nekaj tednov do petih let po izpostavljenosti z znaki težkega dihanja, suhim kašljem, vročino, slabotnostjo in izgubo telesne teže, ki se lahko kmalu zaključi z dihalno odpovedjo (29). Akcelerirana silikoza se pojavi v 5–10 letih po izpostavljenosti in ima podobno klinično sliko kot kronična silikoza. Konglomeratna silikoza nastane več let po izpostavljenosti in se klinično kaže s hipoksijo, dispneo in razvojem pljučnega srca. Kronična silikoza se razvija več kot deset let pri izpostavljenosti nizkim koncentracijam kremenčevega prahu s postopno razvijajočimi se kliničnimi znaki težkega dihanja, utrujenosti in oslabelosti (10).

Terapija

Terapija je pretežno simptomatska s kortikosteroidi, bronhodilatatorji, antibiotiki pri pljučnicah, pomembni so tudi preventivni ukrepi in zgodnja diagnostika sekundarnih tuberkuloznih okužb. Priporočljive so tudi antipnevmokokne vakcinacije za preprečevanje nadaljnjih komplikacij. Vsekakor morajo izpostavljeni prenehati s kajenjem. Pomembna pa je predvsem pravočasna odstranitev bolnikov iz škodljivega okolja.

V diferencialno diagnozo silikoze sodijo sarkoidoza, tuberkulozna ali glivična infekcija, idiopatska pljučna fibroza in karcinom.

PNEVMOKONIOZA PREMOGOVNIŠKIH DELAVCEV

Definicija

Imenujejo jo tudi »bolezen črnih pljuč«. Potek in narava bolezni je odvisna od intenzivnosti in časovnega obdobja izpostavljenosti, individualnih faktorjev in specifičnosti zadolžitve delavca v rudniku.

Fizikalne in kemične značilnosti premoga

Čeprav je premog pretežno ogljik, premogovi prašni delci vsebujejo tudi vodik, kisik, dušik, anorganske minerale (kaolin, pirit, titan, kalcit, žveplo, natrij, magnezij, silicij), kremen ter kovine v sledovih (kadmij, baker, nikelj, žele-

zo, antimon, svinec). Vsebnost ogljika narašča od lignita do bitumna in antracita. Antracitni premog je povezan z najvišjo incidenco pnevmokonioz (10, 30). Antracit vsebuje mnogo več prostih radikalov, kar je najverjetneje vzrok višje citotoksičnosti in patogenosti (31). Vdihani premogovi prašni delci imajo tudi relativno veliko površino, relativno majhno aerodinamičnost ter veliko poroznost. Zato se na površino lahko vežejo tudi organske aromatske snovi, kot so benzen, metilen, fenol, ki dodatno vplivajo na biološko aktivnost.

Klinična slika

Obstajata dve obliki pnevmokonioze: enostavna in polno razvita pnevmokonioza. Klinični znaki so odvisni od izraženosti bolezni.

Enostavna oblika bolezni (enostavna pnevmokonioza) je asimptomatska, pri polno razviti pnevmokoniozi pa se ob progresivni masivni pljučni fibrozi razvije huda dispnea s hudo hipoksemijo in cor pulmonale (32). Progresivna masivna fibroza je sicer generični izraz, ki zajema fibrozirajočo reakcijo v pljučih, in nastane kot komplikacija zaradi kate-rekoli pnevmokonioze.

Makroskopske značilnosti

Zaradi odlage premogovnega prahu se v začetni, enostavni obliki pnevmokonioze postopno stopnjuje tudi obarvanost (pigmentacija) pljuč, in to predvsem v plevri, kasneje pa tudi v preostalem pljučnem parenhimu (33–35). Pigmentacija je, podobno kot druga pljučna antrakoza, na začetku neškodljiva. Sčasoma se oblikujejo tudi čvrstejši vozlički, in to predvsem v zgornjih lobusih. Vozlički po izgledu spominjajo na silikotične noduse, vendar so črnikaste barve.

V napredovani, komplicirani obliki bolezni oz. polno razviti pnevmokoniozi se pojavi-jo zlivajoči predeli iregularne fibroze, ki je navadno obojestranska, in se pojavlja v zgornjih in srednjih predelih pljuč. Lezije pri progresivni fibrozirajoči bolezni lahko dosežejo 2 cm in več, so gumijaste konsistence, sčasoma pa lahko v njih nastanejo manjše kaverne z možno naknadno tuberkulozno okužbo (34).

Mikroskopske značilnosti

Histološko se na začetku, v fazi enostavne pnevmokonioze, pojavi tipična t. i. premogova makula, ki je sestavljena iz pigmentne odlage v intersticiju in v makrofagih, nežnega retikulinskega in kolagenskega mrežja v neposredni bližini respiratornega bronhiola (34). Lezije v začetku merijo do 6 mm v premer. V obrobju makule nastane emfizem, v alveolarnih svetlinah se kopičijo pigmentirani makrofagi, lahko pa se pojavijo tudi feruginozna (železnata) telesa, ki se po črnkastem ogljikovem jedru razlikujejo od podobnih, t. i. azbestnih telesc. Pigmentna odlaga se nadaljuje vzdolž limfnih poti in lobularnih sept celo v plevro. Limfne poti in bezgavke vsebujejo številne pigmentirane makrofage in celo silikotične vozličke, slednji se lahko pojavljajo tudi v pljučnem parenhimu. Nadaljnja izpostavljenost premogovim prašnim delcem pa sproži razvoj vozličastih čvrstih lezij, ki merijo od 7 mm do 2 cm (10). Razvijajo se ob razcepiščih respiratornih bronhiolov, vsebujejo številne pigmentirane makrofage, kolagenska povesna in retikulinska vlakna. Sčasoma se fibrozni vozlički združijo in nastane zadnja, napredovana stopnja pljučne pnevmokonioze.

Predeli masivne fibroze pri napredovani, komplicirani obliki pnevmokonioze se sestojijo iz kolagenskih povesem, pigmentiranih makrofagov ter intenzivne pigmentne odlage v centralnih predelih lezij. Ta faza najverjetneje nastane zaradi hude kumulativne doze izpostavljenosti prašnim delcem, visokim koncentracijam anorganskih mineralov in kremenca, pridruženih infekcij in deloma tudi zaradi imunskega odziva posameznika (10, 36, 37). Posledica napredovane fibroze je tudi žilna obliteracija z ishemijo, razpadom in nastankom votlin, ki se lahko sekundarno okužijo s tuberkulozo ali glivami.

Pregled s polarizacijskim mikroskopom prikaže številne svetle dvolomne partikle, v ozadju katerih je črnkast pigment. To dokazuje mešano naravo premogovega prahu, ki ga sestavljajo amorfní ogljik, soli silicijeve kisline in kremen. Slednji je odgovoren za genezo napredovane masivne fibroze pljučnega parenhima (38).

Caplanov sindrom

Revmatoidna pnevmokonioza (Caplanov sindrom) se razvije pri rudarjih v premogovnih rudnikih, pri katerih dokažemo revmatoidni faktor (revmatoidni artritis) oz. pri posameznikih v sklopu drugih sistemskih bolezni veziva (39). Mikroskopska preiskava prikaže nekrobiotične vozličke, ki so podobni revmatoidnim in merijo od 5–50 mm. Obrobje vozličev je grajeno iz prepletov fibroblastov in kolagenskih povesem z limfociti, plazmatkami in makrofagi. Center lezije sestavljajo eozinofilni, deloma nekrotični material, kolagen in retikulin. (Lezije so bile sicer opisane najprej pri pnevmokoniozi premogovniških delavcev, kasneje pa tudi pri silikozi in azbestozi).

Kancerogeni vpliv premogovniškega prahu

Incidenca pljučnega raka je pri premogovniških delavcih po nekaterih študijah nizka, medtem ko je dokazana zvišana incidenca želodčnega karcinoma (40).

Mehanizem delovanja in toksičnost premogovih prašnih delcev

Premogov prah deluje neposredno na celične membrane in povzroča peroksidacijo membranskih lipidov. Iz poškodovanih celic se sprostijo encimi, ki poškodujejo tudi okolno tkivo. V alveolarnih makrofagih se tvorijo reaktivne kisikove skupine (superoksid, vodikov peroksid, dušikov oksid), ki poškodujejo alveolarne pregrade. Prav tako se iz alveolarnih makrofagov sproščajo vnetni citokini in kemokini, ki privabljajo nevtrofilne granulocite in makrofage iz pljučnih kapilar v alveole. Citokini še dodatno aktivirajo tvorbo kisikovih reaktivnih skupin. V alveolarnih epitelnih celicah in makrofagih nastajajo tudi fibrogeni dejavniki (interlevkin-1, TNF- α , fibronektin, PDGF), ki sprožijo proliferacijo fibroblastov in sintezo kolagena (10, 11).

V diferencialni diagnozi je potrebno razlikovati odlago antrakotičnega pigmenta (npr. v urbanih naseljih in pri kadilcih) od odlage premogovih delcev.

AZBESTOZA

Definicija

Azbestoza je fibroza pljučnega intersticija, nastala zaradi vdihavanja azbestnih vlaken.

Izpostavljenost azbestu

Delovno okolje in delovni procesi povzročajo največji del izpostavljenosti azbestu, čeprav izpostavljenost v naravnem in bivalnem okolju ni zanemarljiva. Najbolj pereča je izpostavljenost pri neposrednem izkopavanju azbesta, nadalje pri proizvodnji azbestnih materialov in izdelkov, kjer je v predelavo vključeno veliko rezkanja, žaganja, lomljenja in brušenja. Azbestna vlakna se uporabljajo v gradbeništvu, na železnicah, pri ladjedelništvu, v kemični industriji, naftnih rafinerijah, proizvodnji stekla in keramike, v tovarnah papirja, v elektrarnah itd. Ker je azbest negorljiv, odporen proti topilom, kislinam in toploti, je odličen izolacijski material in ga zato najdemo v tesnilnih ploščah, motornih tesnilih, filtrih, bitumenskih ploščah, pastah in mazilih, v azbestno-cementnih vodovodnih ceveh, strešnih kritinah itd. Uporaba je neskončna. Uporaba azbesta se v številnih deželah sicer zakonsko prepoveduje ali vsaj omejuje, a to šele od zadnje dekade prejšnjega stoletja naprej, ko je bila zakonsko potrjena izredna škodljivost azbesta. Potrebno je poudariti, da se prvi medicinski zapisi o škodljivosti azbesta (v obliki pljučne fibroze) pojavljajo že približno od leta 1900, njegov kancerogeni vpliv (razvoj pljučnega karcinoma pri izpostavljenih delavcih) so objavili že leta 1935, nadalje leta 1947 in dokončno potrdili leta 1955, povezavo azbesta z razvojem mezotelioma pa leta 1947.

V naravi se pojavlja v površinskih in talnih vodah, v bivalnem okolju pa ima azbest škodljiv vpliv v dotrajanih, poškodovanih azbestnih strešnih kritinah in v azbestno-cementnih vodovodnih ceveh. Poudariti je potrebno, da je v bivalnem okolju škodljiv le poškodovani azbestni material, ker se njegovi razdrobljeni delci razširijo po zraku in v okolje. Tak material naj bi odstranjevali le poklicni odstranjevalci azbesta v primernem oblačilu in s posebno protiazbestno zaščito.

Uporaba azbesta v Sloveniji

V Sloveniji se je največ podjetij, ki je uporabljalo azbestna vlakna, razvilo po 2. svetovni vojni (npr. Donit Tesnit, Donit Laminati, Donit Pletilnica, Termika, Izolirka, Salonit Anhovo in drugi). Postopek verifikacije za priznanje poklicne bolezni je v Sloveniji stekel šele leta 1998. V obdobju med 1998–2002 je bilo potrjenih kar 1.120 bolnikov s poklicno boleznijo zaradi izpostavljenosti azbestu. Azbestoza je bila potrjena pri 329 bolnikih, plake parietalne plevre so potrdili pri 1.077, pljučni rak pri 18 in maligni mezoteliom pri 20 bolnikih (41). Leta 1998 je bila sprejeta uredba, s katero so prepovedali proizvodnjo in promet oz. uporabo azbestnih izdelkov, če vsebujejo omenjeno sestavino v deležu, ki je večja od 0,1 % celokupne mase (42). V Republiki Sloveniji so omejili proizvodnjo azbestnih izdelkov z ustrežno zakonodajo (Ur. list RS št. 56/1996, Ur. list RS št. 20-1385/1996, Ur. list RS št. 75/1997).

Lastnosti azbesta

Azbest je skupno ime za vrsto naravnih mineralnih vlaken, ki so kemično hidratizirani silikati z vsebnostjo magnezija. Kot že omenjeno, imajo azbestna vlakna izjemne fizikalno-kemijske lastnosti, kot so natezna trdnost in obstojnost, odpornost proti toploti, kislinam, bazam, topilom, imajo dobre izolacijske sposobnosti za toploto, zvok in električni tok in so negorljiva (43).

Vrste azbestnih vlaken

Poznani sta dve vrsti azbestnih vlaken, in sicer serpentin in amfibolna vlakna. Serpentin so dolga, zvita in na koncih skodrana vlakna; sem sodi krizotil ali beli azbest, ki predstavlja preko 90 % vsega komercialno uporabljene ga azbesta. Dolžina vlaken je manjša od 5 µm, vzdolžno se zlahka cepijo, posedajo se hitreje kot amfibolna vlakna, ki ostanejo v zraku (41, 43, 44). Serpentin se navadno zaustavi v zgornjih dihalnih poteh in se odstrani s pomočjo mukociliarnega aparata. Če pa prodre globlje v pljuča, se relativno hitro odstrani tudi iz pljučnega tkiva, ker so bolj topni od amfibolnih vlaken (45).

Druga vrsta so amfibolna vlakna, kamor uvrščamo krocidolit ali modri azbest, amozit

ali rjavi azbest, antofilit, aktinolit in tremolit. Ta vlakna so trdna, ravna in lomljiva, na koncih gladka, v človeškem telesu pa ostanejo še več desetletij po vdihavanju (46).

Patofiziologija azbestnih vlaken

Na podlagi raziskav so ugotovili, da krocidolit in amozit povzročita preko 80 % mezoteliomov (45). Najbolj škodljiva so namreč tista vlakna, ki so daljša od 10 µm, po nekaterih ocenah pa vlakna, ki so daljša od 8 µm in premera pod 0,3 µm (na živalskih modelih pod 0,25 µm), po drugih analizah pa vlakna, premera vsaj pod 1 µm (42, 44, 45, 47).

Izčiščenje azbestnih vlaken iz pljuč je mogoče po dveh mehanizmih, in sicer s pomočjo migetalčnega aparata (vse do grla in hipofarinksa, od koder se odstranijo s kašljem ali pa preidejo v prebavni sistem) ali s pomočjo alveolarnih makrofagov in fagocitoze s pomočjo katalitičnih encimov. Oba mehanizma izčiščenja sta pri kadilcih močno upočasnjena.

Azbestna vlakna se v makrofagih obdajo z beljakovinskim plaščem, na katerega je vezano železo, pri čemer nastanejo azbestna telesca. Povprečna dolžina azbestnih telesc je okoli 40 µm. Čeprav je vdihanih azbestnih vlaken izredno veliko (preko milijona in celo več milijonov), je nastalih azbestnih telesc tudi do 1000× manj. Obdana azbestna vlakna so nefibrogena in nekarcinogena, torej inertna. Azbestna telesca nastanejo iz vlaken, ki so dolga vsaj 10 µm, medtem ko je za nastanek azbestnih telesc iz vlaken dolžine 40 µm potrebnih več makrofagov. Po ocenah naj bi imeli bolniki z azbestozo ali celo mezoteliomom preko 200×10^6 azbestnih vlaken/g (suhaga) pljučnega tkiva.

Klinična slika

Na začetku so bolniki asimptomatski. S podaljševanjem izpostavljenosti azbestnim delcem se pojavlja dispnea, hipoksemija, *cor pulmonale*. Testi pljučne funkcije prikažejo hude restriktivne spremembe, zmanjšana je tudi difuzijska kapaciteta. Bolniki z azbestozo, ki so sočasno tudi kadilci, imajo zvišano tveganje za razvoj pljučnega karcinoma (48). Ameriško torakalno združenje (angl. *American Thoracic Society*) je sicer sprejelo kriterije, s katerimi

lahko potrdijo diagnozo azbestoze tudi brez pljučne biopsije, ki temelji na anamnezi o izpostavljenosti in določenih radiografskih ugotovitvah ter treh kliničnih znakih, ki so restriktivna okvara pljučnega parenhima, znižana difuzijska kapaciteta pod spodnjo mejo in tipičen obojestranski avskultatorni izvid v bazalnih delih pljuč.

Epidemiologija

Epidemiološke raziskave kažejo, da je poklicna izpostavljenost azbestu povezana z lokaliziranimi fibroznimi plaki, difuzno fibrozo plevre, plevralnimi izlivy, parenhimsko intersticijsko fibrozo, zvišano incidenco bronhogenih in laringealnih karcinomov ter mezoteliomov (47, 48).

Makroskopske značilnosti

Subplevralni predeli spodnjih pljučnih lobusov so najprej prizadeti, šele z napredovanjem bolezni pa fibroza prizadene tudi zgornje predele pljuč. Fibroza pri azbestozni ima retikularni vzorec, tako da so pljuča makroskopsko ponekod povsem normalna, v drugih predelih pa so močno zabrazgotinjena in skršena, ponekod preoblikovana v t. i. »satasta pljuča«. Pojavijo se tudi spremembe na plevri, najprej v obliki posameznih plakov, ki so lahko kalcificirani in obojestranski, ter plevralni izliv. Plevralni plaki so okroglaste zadebelitve plevre, ki jih po določenem časovnem obdobju najdemo pri 50–69 % delavcev, ki so bili izpostavljeni azbestu (46). Z združevanjem plevralnih plakov sčasoma nastanejo tudi restriktivne in konstrikтивne fiziološke motnje. Kasneje pa se pojavi tudi difuzna fibroza visceralne plevre, in to predvsem v spodnjih lobusih pljuč. Čeprav naj bi plevralne spremembe načeloma napeljevale na azbestno etiologijo pljučne fibroze, pa termina azbestoze ne smemo uporabljati, v kolikor plevralnim spremembam ni pridružena tudi bolezen pljučnega parenhima (49, 50).

Mikroskopske značilnosti

V začetni fazi azbestoze je za patohistološko opredelitev ključna diskretna fibroza v steni respiratornih bronhiolov, kateri so pridružena azbestna telesca. Brazgotinjenje napreduje distalno med alveolarne duktuse in proksimalno

do terminalnih bronhiolov, fibroza sčasoma zajame alveolarna septa, distalno od respiratornih bronhiolov (51). V končni fazi lahko nastanejo t. i. satasta pljuča, ki jih oblikujejo cistična področja, premera 5–10 mm, obdana z zadebeljeno vezivno steno (50). Ciste openja bronhiolarni epitel in so lahko izpolnjene s sluzjo. V alveolarnih prostorih so številni makrofagi, občasno pa se pojavijo tudi večjdrne velikanke. Prisotnost azbestnih feruginoznih telesc je značilen morfološki znak izpostavljenosti azbestu, lahko so vretenasto ali paličasto oblikovana ali v obliki narebrane palice ali ročke z zlatorjavim plaščem in tankim translucentnim jedrom (slika 3). Navadno se nahajajo v peribronhiolarnem intersticiju, v primeru hude, intenzivne izpostavljenosti pa celo v alveolarnih prostorih, v sputumu in mediastinalnih bezgavkah. Azbestna telesa so azbestna vlakna, ki so obdana s proteini, na katere je vezano železo, ki izvira iz feritina ali hemosiderina (50). Zato telesa bolje prikažemo s specialnimi barvanji na železo (po Perlsu) kot tudi z analitično elektronsko mikroskopijo (EDXA), medtem ko polarizacijska mikroskopija za njihovo identifikacijo ni uporabna (52). Najpogostejša manifesta-

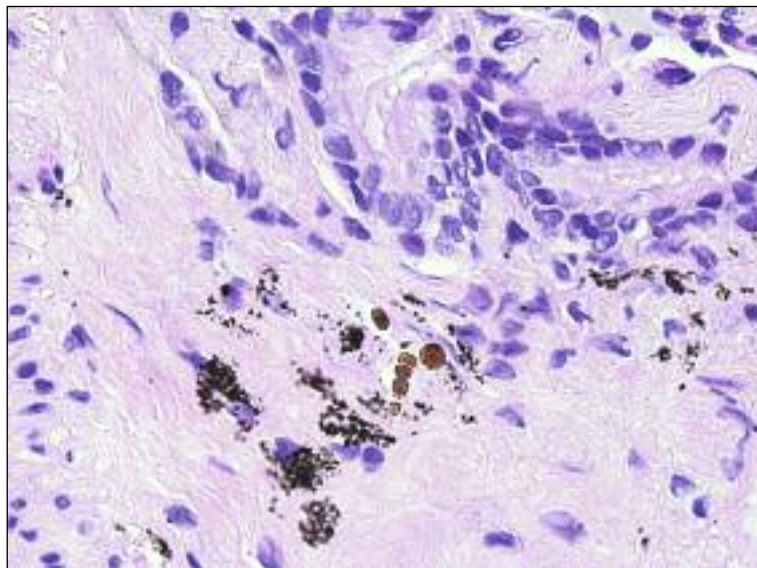
cija azbestne izpostavljenosti so plevralni plaki (glej tudi poglavje o mezoteliomih), ki so sestavljeni iz slojev acelularnega hialiniziranega kolagena z žariščno blago limfocitno infiltracijo. Navadno se pojavljajo v anteriornih in posterobazalnih predelih parietalne plevre in ne vsebujejo azbestnih telesc.

Zadebelitev parietalne plevre v povezavi s pljučno fibrozo je torej najpomembnejši znak, ki omogoča diferenciacijo pljučne fibroze, povzročene z azbestom, od idiopatske pljučne fibroze, posebej še, če je podana tudi anamneza o azbestni izpostavljenosti. Visoko specifična je tudi najdba azbestnih telesc v bronhoalveolarnem izpirku (53).

Vpliv azbesta na razvoj pljučnih malignomov

Pri izpostavljenih je tveganje za razvoj pljučnega karcinoma petkrat večje kot pri neizpostavljenih, izredno pa se tveganje dvigne pri izpostavljenih, ki so sočasno tudi kadilci, in to kar za 40–60-krat. Latentno obdobje za razvoj pljučnega karcinoma je okoli 20 let (54).

Azbest je tudi izredno pomemben dejavnik pri razvoju malignega mezotelioma, pri čemer je latentno obdobje ocenjeno na več



Slika 3. Azbestoza in azbestna telesa. Fibroza v bližini respiratornih bronhiolov z azbestnimi telesci, ki je sestavljena iz translucentnega paličasto oblikovanega tankega vlakna, obdanega s členasto zažetim plaščkom, ki vsebuje beljakovine in železo.

desetletij (vsaj 25–35 let). Po nekaterih ocenah je tveganje za razvoj mezotelioma pri izpostavljenih več stokrat do celo tisočkrat večje kot pri neizpostavljenih osebah, saj se tveganje z leti pri izpostavljenih vse bolj povečuje (46). Zanimivo je, da kajenje neposredno ne povečuje tveganja vznika mezotelioma (55).

Mezoteliom se lahko pojavi kar v 74 % zgolj s plevralnim izlivom, ki se pojavi po desetih letih po azbestni izpostavljenosti, kot prvi znak resne bolezni brez pridruženih drugih kliničnih simptomov (56).

Tudi pojav plevralnih plakov opozarja na možnost razvoja mezotelioma, namreč plevralni plaki in mezoteliom imajo isto etiologijo, vendar različno latentno obdobje. Plaki nastanejo 10–20 let po izpostavljenosti, za razvoj mezotelioma pa je potrebnih 20–40 let. Potrjena je tudi neposredna povezava med intenzivnostjo izpostavitve azbestu s površino prizadete plevre s plaki. Plaki so redko povezani s plevralnim izlivom (46).

V diferencialno diagnozo sodijo običajna intersticijska pljučnica, difuzna pljučna fibroza, peribronhiolarna fibroza pri kadičlih (respiratorni bronhiolitis) (49, 52).

SILIKATOZA (SILIKATNA PNEVMOKONIOZA)

Definicija

Silikatoza je povzročena z inhalacijo silikatov (soli silicijeve kisline), katerim so delavci v rudarstvu, kamnolomih in celo v kmetijstvu. Silikati vključujejo tudi talk ali smukec, kaolinit, bentonit, sljudo, ortoklaz itd (57, 58).

Klinična slika

Bolniki z nekomplikirano silikatno pnevmokoniozo so asimptomatski. Kadar pa pride do razširjene pljučne fibroze, se pojavijo dispnea in restriktivne spremembe pljučne funkcije. V redkih primerih obsežne fibroze pljuč, se razvije hipoksemija in *cor pulmonale*.

Makroskopske značilnosti

V začetni fazi bolezni so pljuča normalna, v napredovani fazi pa čvrsta, sivkasta, fibro-

zirana. Ob predelih fibroze pa nastane tudi centrolobularni emfizem.

Mikroskopske značilnosti

Za silikatozo je značilno neenakomerno nalaaganje kolagena, predvsem peribronhiolarno in perivaskularno s številnimi sivorjavkasto pigmentiranimi makrofagi. Pri bolnikih z visoko izpostavljenostjo silikatom in kremenu nastanejo silikotični vozlički in obsežna fibroza. Občasno so pridružena tudi psevdoozbestna feruginozna telesca (57, 58). S polarizacijskim mikroskopom prikažemo v makrofagih ali fibroznih predelih dvolomne silikatne delce. Z analitično elektronsko mikroskopijo prikažemo zgradbo delcev, ki jih sestavlja pretežno silicij v kombinaciji z drugimi elementi, kot so magnezij, aluminij, kalcij, kalij in železo (59).

V diferencialno diagnozo sodijo silikoza, običajna intersticijska pljučnica in nespecifična intersticijska pljučnica.

TALKOZA

Definicija

Talkoza je vrsta silikatne pnevmokonioze z edinstvenimi morfološki in kliničnimi značilnostmi.

Poklicne in druge vrste izpostavljenosti talku

Talk je vrsta magnezijevega silikata in je sestavljen iz 63,5 % SiO_2 , 31,7 % MgO in 4,8 % H_2O (60). Pojavlja se v rudnikih, uporablja se v številnih industrijah: gumarski, usnjarski, papirni, kovinski, keramični, plastični, tekstilni, barvni industriji, uporablja se tudi pri izdelavi zdravil. Ponavadi ga vključijo z drugimi elementi, kot sta železo, nikelj, v končne proizvode. Lahko se pojavlja tudi skupaj z minerali, kot so kaolin, kremen, azbest.

Pri posameznikih, ki si intravenozno vbrizgavajo stisnjene in raztopljene tablete, pripravljene sicer za oralno uživanje, lahko talk doseže pljuča po intravaskularni poti. Talk se prav tako uporablja terapevtsko pri plevrodezi ali radikalni ekstraplevralni pnevmonektomiji pri pacientih z malignim mezoteliomom (61).

Vrste pnevmokonioz, povzročene s talkom

Ločimo tri vrste pnevmokonioz, povzročenih z vdihavanjem talka (60):

- talkoza,
- talkoazbestoza (talk z azbestnimi vlakni) in
- talkosilikoza (talk z visokimi vsebnostmi kremenčevih mineralov).

Klinična slika

Večinoma gre za asimptomatske paciente. Pri rudarjih in mlinarjih pri katerih je vdihani talk kontaminiran še z drugimi vrstami prašnih delcev, npr. s silikati, z azbestom, se sčasoma razvije kašelj, dispneja in druga simptomatika, podobno kot pri pacientih s silikoza ali azbestozo, zaradi hude pljučne fibroze lahko celo dihalna odpoved (62). Pri intravenoznih uporabnikih zdravil ali drog se razvije pljučna hipertenzija, lahko z obsežno pljučno fibrozo in/ali emfizem s spontanim pnevmotoraksom (63).

Makroskopske značilnosti

Pljuča so lahko pri izpostavljenih povsem normalna, pri intenzivni izpostavljenosti pa čvrsta (64).

Mikroskopske značilnosti

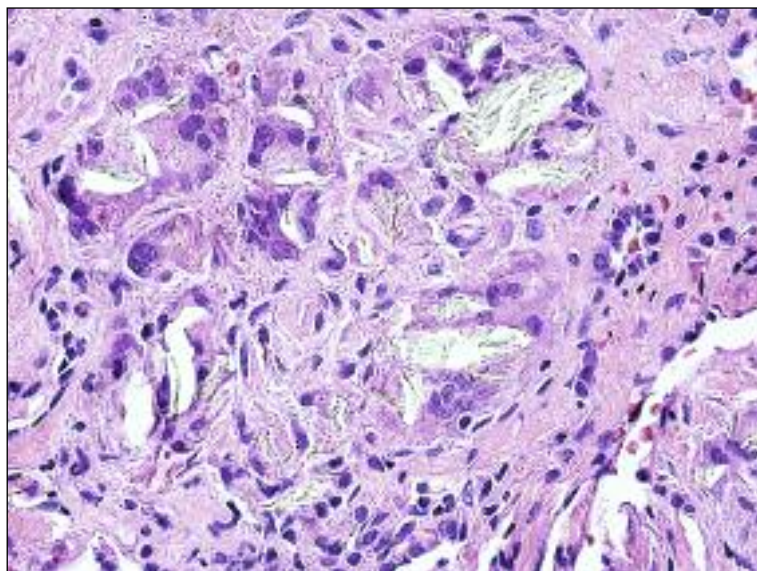
Morfološke spremembe, ki nastanejo v pljučnem parenhimu pri talkozi, so odvisne od časa in intenzitete izpostavljenosti, načina vnosa in sestave prašnih delcev.

Običajna talkoza

Pri običajni talkozi nastane proliferacija fibroblastov, ki se pojavlja predvsem peribronhiolarno in perivazalno s številnimi prašnimi delci, ki so podobni drobnim iglicam, in so modrikasto-sivo obarvani. Odlaganje talka lahko v pljučih sproži tudi intenzivno granulomsko vnetno reakcijo verjetneje posledica odložene hipersenzitivnosti, kar še dodatno stimulira proliferacijo fibroblastov in pljučno fibrozo (slika 4) (61). Pregled pod polarizacijskim mikroskopom prikaže v citoplazmi večjedrnih velikank, v granulomih in predelih intersticijske fibroze pa številne dvolomne iglaste delce (velikosti 2 μm) (61).

Če povzamemo, lahko spremembe v pljučih, povzročene z inhaliranim talkom, kažejo trojno raznovrstnost, in sicer (65):

- neostro zamejene vozličke z makrofagi in proliferiranimi fibroblasti,



Slika 4. Talkoza. Nodularna peribronhiolarna fibroza s številnimi modrikastosivimi igličastimi delci, fragmenti talka, ki jih obdajajo in fagocitirajo večjedrne tujkove velikanke.

- granulome z epitelioidnimi celicami in velikimi tujkovimi tipa in
- difuzno intersticijsko fibrozo s proliferacijo kolagena v alveolarnih pregradah s kopičenjem pigmentiranih makrofagov.

Talkoazbestoza

Prava azbestna telesca se pojavljajo, kadar je talk kontaminiran z azbestom (antofilit ali tremolit) in nastane talkoazbestoza. Prisotna je obsežna fibroza v pljučnem intersticiju in v plehvi s številnimi makrofagi peribronhiolarno in perivaskularno (60).

Silikotalkoza

Pri silikotalkozi nastanejo silikotični vozliči, prisotna je tudi pljučna fibroza ter ostale spremembe pljučnega parenhima kot pri običajni talkozi.

Iatrogeeni vzroki

Pri iatrogei (terapevtski) plevrodezi se talk odlaga v plevralnih makrofagih, ki jih obdaja intenzivna tujkova granulomska reakcija.

Intravenski uživalci drog

Pri intravenoznih uporabnikih drog pa nastanejo granulomi v steni pljučnega žilja in alveolarnih pregradah (pri vdihavanju mamila pa se granulomi pojavljajo v steni bronhiolov). Pojavi se lahko tudi progresivna pljučna fibroza (63).

Diferencialna diagnoza

V diferencialni diagnozi je inhalacijsko talkozo treba ločiti od intravenske talkoze in od sarkoidoze.

OBOLENJA PLJUČNEGA PARENHIMA, POVZOČENA S KOVINAMI

Glej tabelo 2.

SIDEROZA

Definicija

Sideroza je posledica odlaganja in kopičenja eksogenih železovih (Fe) delcev v pljučnem parenhimu.

Poklicna izpostavljenost

Sideroza se navadno pojavlja pri delavcih v železovih rudnikih, pri varilcih, pri katerih se razvije sideroza kot posledica hlapov železovih oksidov, delavcih v livarnah, plavžih oz. topilnicah, ki pa so lahko sočasno izpostavljeni tudi kremenu, tako da nastane mešana pnevmokonioza ali siderosilikoza.

Klinična slika

Železo navadno ne sproži fibroplazije ali pa je le minimalna, zato so bolniki navadno asimptomatski. Opisani so redki primeri bolnikov oz. delavcev, pri katerih se razvijejo tudi restriksijske pljučne bolezni (67, 68).

Pri visoki izpostavljenosti lahko po treh letih radiografsko ugotovimo drobne vozličke, ki so najbolj vidni v srednji tretjini pljuč in perihilarno. Vozlički niso fibrozni, pač pa predstavljajo skupke železnih delcev v makrofagih, ki se kopičijo vzdolž perivaskularnih in peribronhiolarnih limfnih poteh (69). Spremembe so reverzibilne in sčasoma celo izginejo,

Tabela 2. Histopatologija pljučnih obolenj, povzročenih s kovinami (66). * – izvenpljučne manifestacije.

Kovina ali kovinski delci	Histopatološke spremembe v pljučih
železo	peribronhiolarna odlaga prašnih delcev z makrofagi
aluminij	intersticijska fibroza, sarkoidozi podobni granulomi, alveolarna proteinoza
kobalt	intersticijska pljučnica, deskvamativna intersticijska pljučnica, fibroza, granulomi, podobni sarkoidozi
berilij	sarkoidozi podobni granulomi, difuzna intersticijska fibroza, traheitis, bronhitis, akutni pnevmonitis
kadmij	akutni pnevmonitis, intersticijska fibroza, emfizem
baker	granulomi tujkovega tipa, fibroza
živo srebro	traheobronhitis, bronhiolitis, pnevmonitis, pljučni edem, deskvamativna intersticijska pljučnica (*akutna tubulna nekroza, nevrotoksičnost)
nikelj	astma, epitelna displazija, kemični pnevmonitis (*kronični rinitis, perforacija nosnega septuma, sinusitis, anosmija)

če delavca odstranijo iz škodljivega okolja (70). Nekatere raziskave pa vseeno kažejo, da se lahko pri varilcih pojavijo nekateri respiratorni znaki, kot so kronični bronhitis in dispnea (66, 71). Kadar so delavci sočasno izpostavljeni tudi kremenu in/ali azbestnim vlaknom, se razvije podobna klinična slika kot pri silikozi ali azbestozi, ki je posledica počasi napredujoče pljučne fibroze.

Makroskopske značilnosti

Odlaganje železovih delcev obarva pljuča rdečkasto-rjavo sicer pa je struktura pljučnega parenhima ohranjena, razen če niso delavci sočasno izpostavljeni tudi drugim toksičnim delcem, npr. kremenu, zaradi česar nastane silikosideroza z depozicijo kolagena in fibroza pljučnega intersticija (66, 67).

Mikroskopske značilnosti

Za siderozo je značilno perivaskularno in peribronhiolarno odlaganje železovega pigmenta, ki je temnorjave do črne barve z zlatorjavim halojem zaradi železovega oksida (67). Pigment se navadno kopiči v makrofagih in/ali intersticiju, vendar z minimalnim fibroblastnim odzivom. Fibroza nastane le, kadar je železo kontaminirano še s kremenom ali z azbestom. Pri delavcih v topilnicah in livarnah občasno nastanejo feruginozna telesca, ki vsebujejo črnkasto jedro železovega oksida, katero pa ni dvolomno pod polarizacijskim mikroskopom.

V diferencialni diagnozi je potrebno pomisliti na kronično pasivno pljučno kongestijo ali antrakozo.

ALUMINOZA

Uvod

Aluminij (Al) je najobilnejša kovina zemeljske skorje. Aluminijevo rudo (boksit) kopljejo v odprtih rudnikih, kjer prihaja do izpostavljenosti tudi kremenu in aluminijevim silikatom. Rudo izperejo, zmeljejo in raztopijo, tako da nastane ob koncu obdelave Al_2O_3 precipitat, iz katerega z elektrotermičnim postopkom nastane aluminij. Med procesom se sproščajo CO , CO_2 , aluminijev fluorid in aromatski ogljikovodiki.

Definicija

Aluminoza je redka pljučna bolezen, ki nastane zaradi inhalacije aluminijevih prašnih delcev, ki se odlagajo v pljučih in so navadno sestavljeni iz 26–40 % aluminija (ali aluminijevega oksida), 21–31 % kremenca ter ostalih primesi (66).

Poklicna izpostavljenost

Prašnim delcem z visoko vsebnostjo aluminija so izpostavljeni predvsem varilci, brusilci in delavci v talilnicah, kovinarstvu in v proizvodnji pirotehničnih izdelkov (72).

Klinična slika

Simptomi so odvisni od časa in intenzivnosti izpostavljenosti. Pri akutni, intenzivni izpostavljenosti nastane lahko astma, akutni traheobronhitis, pljučni edem, dispneja, pri daljši izpostavljenosti pa se lahko pojavijo znaki restriktivnih motenj zaradi intersticijske pljučne fibroze (66, 72).

Makroskopske značilnosti

Pri krajši izpostavljenosti so pljuča bolnikov skoraj normalna, pri daljši pa so pljuča sivkastočrna in čvrstejša zaradi veziva.

Mikroskopske značilnosti

Reakcija pljučnega tkiva na aluminijeve delce je različna. Pri nekaterih posameznikih ni tkivnega odziva, pri drugih opisujejo različne morfološke spremembe v dihalnih poteh in pljučnem parenhimu, kot so: akutni in kronični bronhitis, pljučnica, pljučni edem, granulomsko pljučno obolenje, podobno sarkoidozi, in različne stopnje intersticijske fibroze, ki se pojavlja pretežno v zgornjih srednjih predelih pljuč. Kopičijo se tudi makrofagi z zrnatimi delci aluminijevega oksida sivkastorjave barve, in to predvsem v perivaskularnih in peribronhiolarnih predelih pljuč (72–74).

Pri aluminozi se lahko razvijejo trije vzorci pljučne fibroze (66, 75, 76):

- retikularna fibroza (podobna običajni intersticijski pljučnici),
- nodularna fibroza (fibrozni vozlički, razsejani v centrolobularnih predelih pljuč) ali

- fibroza v zgornjih pljučnih lobusih, ki je podobna fibrozi prebolele tuberkuloze.

V napredovanih stadijih bolezni nastane celo subpleuralni bulozni emfizem s spontanim pnevmotorakso. Prognoza pljučne fibroze je navadno slaba, saj bolezen napreduje kljub prenehanju izpostavljenosti (77).

Patogeneza

Mehanizem, ki povzroča parenhimsko obolenje pri izpostavljenih, še ni povsem razjasnjen. Najverjetneje ima pri razvoju te bolezni pomen predvsem bolnikov preobčutljivostna reakcija na aluminij. Nekateri dodatki, ki se uporabljajo pri predelavi aluminija, kot je npr. stearinska kislina, so morda tudi eden od dodatnih patogenih dejavnikov, ki sodelujejo pri razvoju pljučne fibroze (77).

Določitev sestave prašnih delcev

Aluminijevi prašni delci niso dovolj pod polarizacijskim mikroskopom, EDXA pa prikaže elektronsko goste sferične delce, sestavljene iz aluminija. Aluminijeva vlakna v dihalnem vejevju lahko dokažemo še štiri leta po izpostavljenosti (77).

Diferencialna diagnoza

Odlago aluminijevih delcev je potrebno razlikovati od kaolinita, tj. oblika aluminijevega silikata, ki povzroča silikatozo, in pigmenta, ki se kopiči pri kadilcih v makrofagih. V primerih, ko nastane granulomska reakcija na aluminij, pa je diferencialno diagnostično potrebno izključiti sarkoidozo (76).

PLJUČNE BOLEZNI, POVZROČENE Z ODLAGO TEŽKIH KOVIN

Uvod

Težke kovine sestojijo iz kobalta in volframovih karbidnih delcev, v manjšem razmerju so lahko dodane tudi druge kovine, npr. titan, molibden, krom.

Uporaba težkih kovin in poklicna izpostavljenost

Volfram (volframov karbid) se uporablja v industriji vojne opreme, lončarstvu, proizvodnji

vrtalnikov, krožnih žag, zlitin. Kobalt se uporablja v različnih spojnicah kot vezni člen in lahko doseže več kot 25 % končne teže proizvoda. Uporablja se v letalski, avtomobilski in električni industriji zaradi odpornosti na oksidacijo in izjemne čvrstosti. Poročajo, da so kobaltu izpostavljeni celo delavci v brusilnicah diamantov. S kobaltom povezane pnevmokonioze zasledimo tudi pri zobotehnikih (78–80).

Klinična slika

Pri delavcih, ki so izpostavljeni težkim kovinam, se lahko razvijejo različna obolenja dihal, ki se klinično na začetku lahko pokažejo z nenadnimi napadi težkega dihanja, kašljem, astmo, znaki hipersenzitivnostnega pnevmonitisa in celo izgubo telesne teže (66, 81, 82). Pri dolgotrajni izpostavljenosti nastane intersticijska pljučnica in fibroza z zmanjšano difuzijsko kapaciteto in hudimi restriktivnimi spremembami, ki jih dokažemo s testi pljučne funkcije (66, 83). Rentgenogram in računalniška tomografija prikažeta močno zadebeljen pljučni intersticij.

Patogeneza

Patogeneza ni povsem razjasnjena. Ker nizek odstotek izpostavljenih razvije najhujšo obliko pljučnih sprememb, gre morda v patogenezi tudi za hipersenzitivnostni odgovor posameznika na nekatere težke kovine, predvsem na kobalt (66, 79, 83).

Omenjena teorija je podprta tudi z izsledki, da pri razvoju pljučne fibroze ni jasne korelacije med časom izpostavljenosti in stadijem oz. intenzivnostjo nastale pljučne fibroze. Pri bolnikih dokažejo tudi obrnjeno razmerje med celicami T pomagalkami in supresorskimi celicami. Najverjetneje pa imajo v patogenezi bolezni vlogo tudi genetski faktorji (npr. glutamat na poziciji 69 v β verigi humanega levkocitnega antigena, HLA-DP) (66, 84). Na razvoj hujših pljučnih obolenj vpliva tudi sinergističen učinek drugih sočasno inhaliranih kovinskih delcev. Dokazano namreč je, da izolirana inhalacija samega kobalta povzroči minimalni vnetni odgovor, medtem ko volframov karbid deluje kot prenašalec elektronov od kobalta do kisika, pri čemer nastanejo reaktivni kisikovi radikali, ki poškodujejo celične membrane (85, 86).

Makroskopske značilnosti

Pljuča so pomanjšana in fibrozirana.

Mikroskopske značilnosti

Alveolarne pregrade so razširjene, fibrozirane, opeta s hiperplastičnimi pnevmociti II. reda. V alveolarnih svetlinah so številne večjedrne velikanke in makrofagi, tako da histološka slika spominja na deskvamativno pljučnico (87). Pri polno razviti bolezni najdemo številne orjaške večjedrne velikanke tudi v bronhoalveolarnem izpirku (BAI), zato so pljučne spremembe, povzročene s težkimi kovinami, sinonim za »gigantocelično intersticijsko pljučnico«. Pojavljajo se lahko tudi granulomske spremembe, podobne sarkoidozi. Zaradi fibroze, ki je lahko poudarjena predvsem peribronhiolarno, nastane obliterantni bronhiolitis. Intersticijska fibroza lahko napreduje do stopnje satastih pljuč, svetline cist, ki pri tem nastanejo, pa so izpolnjene s številnimi makrofagi.

Postopki določanja kovinskih delcev

Pri identifikaciji kovinskih prašnih delcev običajne svetlobnomikroskopske preiskave ali preiskave s polarizacijskim mikroskopom niso uporabne. Sestavo kovinskega drobca lahko razziščemo le z EDXA, ki navadno prikaže elektronsko goste kovinske delce. Občasno pa se pojavijo problemi pri dokazovanju kobaltovih delcev, ker jih lahko pri analitični obdelavi zaradi njihove vodotopnosti, tudi delno odstranimo iz preiskovanega tkiva (88).

Diferencialna diagnoza zajema običajno intersticijsko pljučnico, deskvamativno pljučnico, hipersenzitivnostni pnevmonitis.

BERILIOZA

Definicija

Berilioza je granulomatozno pljučno obolenje, povzročeno z vdihavanjem prašnih delcev, ki vsebujejo berilij (Be).

Lastnosti in uporaba berilija ter poklicna izpostavljenost

Izčiščen elementarni berilij je droben siv prah s kovinskim leskom. Ker lahko berilijev ion sprejme po dva elektrona, se navadno

poveže s kisikom v tetraedrične strukture, prav tako pa lahko berilij tvori kompleksne sestavine z biološkimi makromolekulami, npr. s feritinom (89). Berilij ima nizko gostoto in visoko tališče ter natezno trdnost, zaradi teh lastnosti je njegova uporaba raznovrstna. Uporabljajo ga v letalski industriji, lončarstvu, električnih sestavnih delih, v laserski proizvodnji, pri jedrskih reaktorjih, raketnih motorjih, izdelavi motornih svečk, turbinah, orožju, nekoč se je uporabljal pri izdelavi fluorescentnih žarnic, itd. (90, 91).

Klinična slika

Pri izpostavljenih lahko v akutni fazi nastane akutni pnevmonitis, nazofaringitis in traheobronhitis, kasneje pa se razvije progresivna dispnea s kašljem in vročino, anoreksija, izguba telesne teže. Izvidi pljučne funkcije po določenem latentni dobi kažejo na restriktivno pljučno obolenje z zmanjšano difuzijsko kapaciteto (92, 93). Na rentgenogramu so vidne fibronodularne lezije.

Patogenetski mehanizmi

Bolezen se razvije le pri 2–6 % izpostavljenih osebah, vendar po nekaterih podatkih naj bi bilo v industrijskih predelih obolelih kar 17 % ljudi (94, 95). Glede na precej razširjeno uporabo berilija je odstotek obolelih nizek, kar kaže na to, da na razvoj kroničnega obolenja pri izpostavljenih osebah vpliva specifični patogenetski mehanizem (66). Za razvoj bolezni je pomembnih več dejavnikov, kot npr. trajanje izpostavljenosti, količina vdihanih delcev in tudi vrste in velikosti berilijevih delcev v ozračju. Pri predelavi materialov, ki vsebujejo berilij, se namreč v ozračje sproščajo različno veliki delci; tretjina je večjih od 10 µm, medtem ko so preostali delci precej manjši, številni merijo le 0,6 µm, zato ob vdihu z lahkoto pridejo do alveolov (96).

Najverjetnejši patogenetski mehanizem pri razvoju pljučne bolezni je hipersenzitivnostna reakcija posameznika na berilij (podobno kot pri pljučnih boleznih, povzročenih pri izpostavljenosti na težke kovine in aluminij). V diagnostične namene analizirajo reaktivnost periferne krvi ali limfocitov v bronhoalveolarnem izpirku na berilijeve soli (97).

Izpostavljene osebe lahko glede na patogenetski mehanizem naknadnega možnega razvoja kroničnega obolenja, povezanega z berilijem, razdelimo v tri skupine (66, 98):

- Osebe brez imunskega odgovora na berilij, ki ne razvijejo kliničnih znakov bolezni. V to skupino sodi večina izpostavljenih delavcev.
- Pri 2–20 % izpostavljenih oseb nastane senzibilizacija na berilij, kar lahko dokažemo z merjenjem proliferacije limfocitov, ki so specifični za berilij (angl. *beryllium lymphocyte proliferation test*, BeLPT). Vendar pri teh posameznikih ne zasledijo drugih pridruženih kliničnih znakov, tudi radiološke preiskave in funkcionalni pljučni testi so v mejah normale.
- Iz skupine oseb s potrjeno senzibilizacijo na berilij, se pri 6–8 % bolnikov razvije polno razvita kronična bolezen, povezana z berilijem, pri katerih histološko najdemo granulomsko vnetje ali intenzivno mononuklearnocelično infiltracijo pljučnega parenhima, klinično pa na berilij specifični imunski odgovor v krvi, v pljučih ali koži, ki ga dokažemo tudi s testom BeLPT.

Berilij lahko pri določenih posameznikih deluje po različni mehanizmih (99):

- v obliki kompleksa berilij-hapten,
- preko indukcije TNF in drugih proinflammatoryh molekul (IL-2 in IL-6) in makrofagov,
- z aktivacijo nastanka reaktivnih kisikovih zvrsti,
- dodatno vlogo pri zgodnejšem razvoju in progresu bolezni pa ima tudi specifični genotip za angiotenzinsko konvertazo in HLA-DPβ1 Glu69.

Pri senzibiliziranih osebah berilij deluje kot antigen (hapten), na katerega se odzovejo posebne CD 4 pozitivne T celice, ki so za berilij specifične in vsebujejo na svoji površini receptorje za berilijske antigene. Aktivacija na berilij-specifičnih CD4+ T celic in nadaljnje sproščanje citokinov je odvisno od predstavitve kompleksa Be-antigen receptorjem na T celicah, in to s pomočjo MHC II (angl. *major histocompatibility class II*) na antigen predstavitvenih celicah (89). Z analizami so potrdili nedvomno povezavo med kronično berilije-

vo boleznijo (KBB) in strukturo alelov v MCH II HLA-DP, ki vsebujejo glutaminsko kislino v beta verigi na poziciji 69 (βGlu69) (pri drugih bolnikih pa je Glu v beta verigi HLA DRB1 na poziciji 71), ki zaradi specifične konfiguracije pomembno sodeluje pri predstavitvi antigena (berilija) in močno pospeši razvoj KBB (89, 100). Berilij fagocitirajo antigen predstavitvene celice (APC)-dendritične celice, ki se nahajajo v zgornjem in spodnjem dihalnem vejevju, bronhiolih in alveolih. Berilij v teh celicah razpade, nastanejo antigeni fragmenti, ki se najverjetneje ponovno sprostijo v mikrookolje pljučnega tkiva, to pa zažene ponoven cikel vnetnega dogajanja in dodatnega aktiviranja na kompleks berilij-antigen specifičnih T celic. Pri nadaljnji aktivaciji T celic s pomočjo zvišanega izražanja transkripcijskih faktorjev NF-κB in AP-1 nastanejo številni citokini (IL-2, IL-6, TNF-α, interferon-γ (ifn-γ)), obenem pa lahko aktivirane T celice predstavijo kompleks berilij-antigen drugim T celicam celo brez posredovanja APC. Z analizami so dokazali, da so v alveolih bolnikov s KBB številne na berilij specifične CD4+ T celice. Te celice so prisotne ne le v krvi teh bolnikov, pač pa v visokem odstotku (18 %) tudi v bronhoalveolarnem izpirku (89). Pri bolnikih s KBB se tudi v granulomih kopičijo številne klonalne CD4+ T celice, ki sproščajo zelo velike količine proinflammatoryh citokinov tudi brez APC. Prav tako se berilij pri razpadu celic sprosti iz apoptotičnih teles nazaj v pljučno mikrookolje in dodatno vzpodbuja proliferacijo T celic. Potrjeno namreč je, da lahko delce berilija v pljučnem tkivu dokažemo še desetletja po prekinjenosti izpostavljenosti. Sproščeni berilij makrofagi ponovno fagocitirajo, nato razpadejo zaradi sproščenih kisikovih radikalov, apoptotične makrofage in berilij pa ponovno privzamejo neapoptotični makrofagi in nastane »začarani krog«. Vsi ti mehanizmi omogočajo vzdrževanje neprestanega kroničnega vnetja in nastanek fatalne pljučne fibroze.

Zadnje analize kažejo tudi na to, da berilij aktivira nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti, kar pomeni, da sproži oksidacijsko poškodbo pri KBB. Ker reaktivne kisikove zvrsti aktivirajo kaspaze, omogočijo tudi apoptozo makrofagov. Berilij s tem sočasno vpliva tudi na

zmanjšanje antioksidacijskih rezerv v celicah (zmanjša se raven tiolnih skupin, glutationa, cisteina), kar dodatno pospeši proliferacijo za berilij specifičnih CD4+ T celic.

Pri zgodnejšem razvoju in progresu bolezni ima verjetno vlogo tudi specifični genotip za konvertazo angiotenzina (101).

Makroskopske značilnosti

Pljuča so pri kronični beriliozi pomanjšana in fibrotična, lahko pa se celo preoblikujejo v sastata pljuča, navadno so obojestransko povečane tudi hilusne bezgavke (102).

Mikroskopske značilnosti

Za beriliozo so značilni številni formirani nekazeozni granulomi, ki jih sprožijo imunski procesi prek CD4+ T limfocitov, ki se nahajajo v pljučnem tkivu (slika 5). V granulomih so Schaumannova in asteroidna telesa z večjimi velikankami, podobno kot pri sarkoidozi (103). Granulome najdemo tudi v bezgavkah. V pljučnem intersticiju je poleg granulomskega vnetja prisoten tudi kronični vnetni infiltrat.

Določitev berilija

Berilij lahko dokažemo z EDXA, kemičnimi analizami, spektrometrijo, neuporabna pa je preiskava s polarizacijskim mikroskopom.

Diferencialna diagnoza

V diferencialno diagnozo je potrebno vključiti predvsem sarkoidozo in hipersenzitivnostni pnevmonitis.

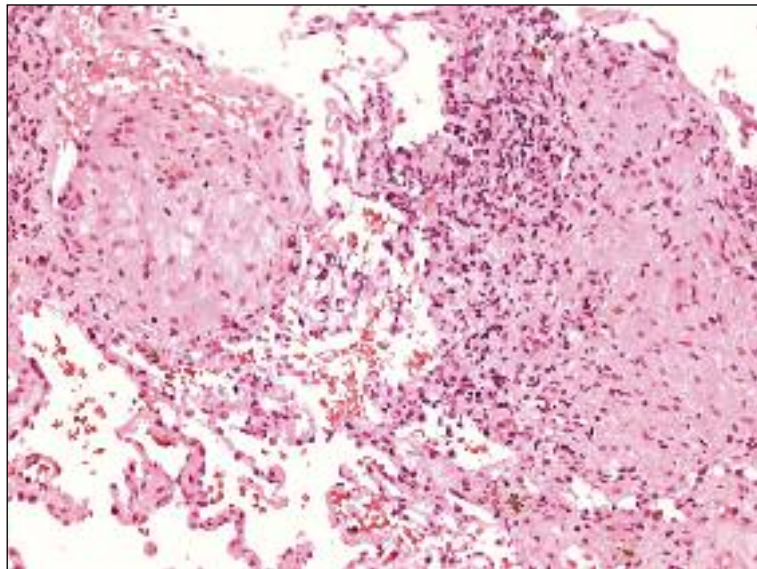
Prognoza

Čeprav je odziv na kortikosteroidno zdravljenje navadno dober, lahko pri nekaterih bolnikih nastane tudi cor pulmonale in dihalna odpoved. Pri bolnikih z beriliozo je višja tudi incidenca pljučnega karcinoma (104, 105).

KADMIJ

Uvod

Kadmij (Cd) je srebrnkasto-bela kovina ali sivkastobel prah in se v okolju pojavlja v obliki osmih stabilnih in v dveh radioaktivnih izotopih. V zemeljski skorji je sicer zelo razširjen, vendar v nizkih koncentracijah (0,1–1 ppm).



Slika 5. Berilioza. Intersticijska iregularna fibroza z mononuklearno celično vnetno infiltracijo in z oblikovanimi nekazeoznimi granulomi, podobnimi sarkoidozi (v granulomih so lahko prisotne tudi večjedrne velikanke in asteroidna telesa).

Navadno je prisoten v cinkovih, lahko pa tudi v bakrovih in svinčevih rudah. Kadmij počasi oksidira v vlažnem zraku, pri segrevanju pa tvori pare kadmijevih oksidov. Komercialno se pojavlja v obliki prahu, folij, plošč, kristalov, uporabljajo pa se predvsem soli kadmijevih kloridov, sulfatov, nitratov in deloma tudi oksidov in sulfidov (66, 106).

Izpostavljenost

Kadmij se sprošča v okolje iz rudnikov, plavžev, cementarn, iz pogonskih goriv (bencin, dizel, premog). Izpostavljenost kadmiju se pojavlja pri delavcih v proizvodnji Ni-Cd baterij, v proizvodnji pigmentov in fotografskih emulzij, pri predelavi kadmijevih zlitin, pri postopkih srebrenja predmetov, izdelovanju kristala, stekla in porcelana, pojavlja se celo v cigaretah (v vsaki cigareti je 2 µg kadmija) in v hrani (66, 106). (Tako je ocenjeno, da povprečni Američan zaužije 30 µg Cd/dan in se od zaužitega Cd le 3–10% absorbira iz gastrointestinalnega trakta, medtem ko se kar 50% inhaliranega Cd absorbira v krvni obtok).

Kadmij je toksičen le za izpostavljene delavce, pri ostali populaciji je njegov škodljiv učinek zanemarljiv.

Klinična slika, histološke značilnosti in patogeneza

Akutna inhalacija visokih vrednosti kadmija sproži nastanek kemičnega pnevmonitisa in pljučnega edema zaradi njegovega neposrednega toksičnega učinka na alveolarni epitel in endotel in lipidne peroksidacije celičnih membran s pomočjo sproščenih kisikovih radikalov (oz. reaktivnih kisikovih zvrsti: hidroksilni radikali, superoksidni anioni, NO, H₂O₂) (107). V 24 urah po izpostavljenosti se razvije huda dispnea, vročina, splošna oslabelost in celo smrt. Pri preživelih pa se navadno razvija emfizem in pljučna fibroza.

Pri kronični izpostavljenosti kadmiju nastanejo emfizem, bronhitis, pljučna fibroza in obstruktivna pljučna bolezen (108). Kadmijs se namreč odlaga in prehaja v bronhialni epitel in epitelne celice tipa I, okvari mukociliarni aparat, fagocitirajo pa ga makrofagi, ki razpadejo in sprostijo vnetne mediatorje in drobce Cd, kar sproži fibroblastno proliferacijo in pljučno fibrozo.

Kadmij okvari tudi druge organe, predvsem ledvice, kar se odraža s proteinurijo in zmanjšano glomerularno filtracijo, vpliva pa tudi na metabolizem kalcija, zato postanejo kosti krhke in lomljive.

Kadmij in kancerogeneza

Toksični učinek je odvisen tudi od kadmijevih spojin z drugimi elementi. Predpostavljajo, da imata kadmijev oksid in klorid višjo toksičnost, in to predvsem na pljuča, kot sulfid. Škodljivi so predvsem delci kadmija, ki merijo manj kot 1 µm. Dokazali so tudi, da ima Cd pri izpostavljenih delavcih kancerogeni učinek in vpliva na zvišano incidenco pljučnega in prostatičnega karcinoma, morda pa tudi na razvoj raka trebušne slinavke. Vzrok izrednega toksičnega in kancerogenega učinka kadmija je verjetno tudi v tem, da ima zelo dolg biološki razpolovni čas in vpliva na zmanjšano izražanje RASSF1A in tumor supresorskih genov (p16), sočasno pa pospeši DNA metiltransferazno aktivnost (106, 109).

BAKER

Glede na razširjeno uporabo bakra (Cu) so respiratorna obolenja relativno redka.

Klinična slika

Inhalacija bakrovih prašnih delcev lahko povzroči ulceracijo in perforacijo nosnega pretina, pri izpostavljenosti bakrovim param pa se pojavi celo slabost, bolečine v mišicah, mrazjenje, vročina, kašelj in oslabelost (110). Pri delavcih, ki uporabljajo bakrov sulfat (veliko so ga uporabljali vinogradniki za zatiranje plesni), lahko sčasoma nastane anoreksija, izguba telesne teže, pri akutni izpostavljenosti oteženo dihanje, vročina, kašelj in hemoptize (111). Pri kronični izpostavljenosti nastane pljučna fibroza in granulomske spremembe in celo pljučni rak (66, 112).

Patogeneza

Patogeneza še ni povsem razjasnjena. Morda je toksičnost bakra povezana s tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti, ki povzročijo peroksidacije lipidov in proteinov. V primerjavi z drugimi kovinami (npr. s kobaltom in berilijem) potekajo bolezni pri izpostavljenih osebah z bakrom precej bolj benigno in so pljučna obolenja redka.

ŽIVO SREBRO

Uporaba živega srebra

Živo srebro (Hg) uporabljajo v električni industriji, v proizvodnji transformatorjev, celičnih baterij, v proizvodnji poliuretana, razstreliva, v metalurgiji, v procesih elektrolize, v farmaciji, v proizvodnji zobnih amalgamov, fungicidov itd. (66).

Oblike živega srebra

Živo srebro obstaja v treh oblikah: v elementarni, anorganski (HgCl_2) in organski (MeHgCl). Elementarno obliko lahko inhaliramo, anorganske oblike se absorbirajo prek gastrointestinalnega trakta, organske oblike živega srebra so lahko v sledovih tudi v prehrabnih izdelkih (66).

Klinična slika in histološke spremembe

Akutna izpostavljenost visokim dozam oz. hlapom živega srebra sproži traheobronhitis, bronhioleitis, in celo pljučni edem s smrtjo. Živo srebro lahko povzroči tudi difuzno alveolarno okvaro (klinično akutni respiratorni distress sindrom, ARDS) in pljučno fibrozo. Pri akutni zastrupitvi z anorgansko obliko živega srebra se v 24 urah razvije nekroza gastrointestinalnega trakta z ledvično odpovedjo (66, 113). Sistemsko pa deluje tudi imunosupresivno in nevrotoksično.

Patogeneza

Toksičnost živega srebra je odvisna od njegove redukcijske sposobnosti in kovalentne vezave na sulfurne skupine v encimih in beljakovinah, pri čemer pride do inaktivacije encimov, kar onemogoči celično obrambo pred oksidacijsko poškodbo (66). Živo srebro se veže tudi na karboksilne, amidne, fosforne in amino skupine na proteinih, pri čemer nastanejo kompleksi proteinov z anorganskim živim srebrom. Prav tako ima živo srebro proapoptotični učinek, spreminja izražanje citokinov in vnetnih mediatorjev, sodeluje pri nastanku reaktivnih kisikovih vrst, v pljučih pa pomembno vpliva na zmanjšanje aktivnosti alveolarnih makrofagov (66, 114, 115).

Poskusi na živalih so pokazali, da je proapoptotični učinek živega srebra povezan z njegovo sposobnostjo izčrpanja rezerv tiolnih skupin, zaradi česar so celice zelo občutljive na kisikove radikale, zato se sproži signalna pot programirane celične smrti. Živo srebro deluje tudi na apoptozo nezrelih astrocitov in cerebelarnih granularnih celic (116).

NIKELJ

Uporaba niklja in poklicna izpostavljenost

Nikelj (Ni) uporabljajo pri proizvodnji nerjavnega jekla v kombinaciji s kromom in železom, v proizvodnji stekla, keramike, baterij (nikel-kadmijeve baterije), v različnih nikljevih zlitinah, v letalski industriji, v proizvodnji magnetov in v varilstvu (66).

Oblike niklja

Nikelj obstaja v netopnih oblikah (Ni_3S_2 , NiO) in v obliki topnih soli (NiCl_2 , $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NiO_2), katerih razpolovni čas je 24 ur. Razpolovni čas nikljevih čvrstih intermediatov je več kot tri leta. Biološki učinki netopnih nikljevih soli so bistveno večji od učinkov amorfnih nikljevih snovi, tako npr. je izredno reaktiven intermediat $\text{Ni}(\text{CO})_4$.

Klinična slika

Inhalirani nikljevi delci se odlagajo v pljučih in v glomerulnih bazalnih membranah. V zgornjih dihalnih poteh se pri izpostavljenih bolnikih lahko razvije hiperplastični rinitis in sinusitis, anozmija, perforacija nosnega pretina in celo karcinom nosnih votlin. V spodnjih dihalnih poteh pa nikelj povzroči displazijo epitela, pogosto tudi nastanek astme in celo pljučnega karcinoma (66, 117).

Pri akutni izpostavljenosti visokim dozam niklja nastane kemični pnevmonitis in pljučni edem, vendar se stanje zelo hitro popravi, če je delavec dovolj hitro odstranjen iz škodljivega okolja (66, 118).

Nikelj sicer bistveno pogosteje povzroča kožno senzibilizacijo, zato je pljučna simptomatika pogosto v ozadju ali celo spregledana, saj se kliniki občasno ne zavedajo škodljivega učinka niklja na pljuča pri senzibiliziranih osebah.

Patogeneza

Nikljeve spojine imajo različne učinke. S poskusi na živalih so ugotovili, da NiO in Ni₃SO₄ zmanjšujejo aktivnost alveolarnih makrofagov, NiCl₂ zvišuje število alveolarnih celic II. reda in sproščanje surfaktanta, medtem ko NiHC zviša sekrecijo TNF- α in IL-6 iz alveolarnih makrofagov (119, 120). Nikelj pomembno pliva na nastanek specifičnih CD4 in CD8 pozitivnih T celic (121). Ugotovili so namreč, da pretežni del na nikelj-specifičnih T celičnih klonov predstavljajo CD4+ T celice, vendar se pri senzibiliziranih osebah izražajo tudi na nikelj-specifične CD8+ T celice. Senzibilizirane osebe imajo dodatno tudi preoblikovane receptorje na T celicah, kar dokazuje, da je občutljivost posameznika na nikelj tudi genetsko določena.

Nikelj (NiCl₂) vpliva tudi na transkripcijo različnih adhezijskih molekul, npr. ICAM-1 (angl. *intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (angl. *vascular cell adhesion molecule-1*), sodeluje pri indukciji jedrnega dejavnika kapa B (angl. *nuclear factor kappa B*, NF- κ B) signalne poti in aktivira sproščanje proinflammatoryh citokinov (npr. IL-6) (66, 122).

Reakcija posameznika na nikelj in tudi na druge kovine ali njegova toleranca pa je v splošnem odvisna od individualnega genotipa in specifičnosti odziva citokinov.

EKSOGENI ORGANSKI PRAŠNI DELCI IN INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI

Na koncu bi na kratko opredelili tudi poklicne pljučne bolezni, povezane z organskimi delci, kamor sodijo snovi, ki vsebujejo ogljik in so del živih organizmov, kot npr. prah žitaric, bombažni prah, delci živalske dlake, spore plesni na bombažu, senu, ječmenu, sladkornem trsu, gobah. Izpostavljenost omejenim organskim prašnim delcem se ne pojavlja le na delovnem mestu, pač pa tudi v domačem okolju in v sklopu rekreativnih aktivnosti in navad posameznika. Bolezni, ki nastanejo v povezavi z organskimi delci, sodijo sicer v skupino bolezni v okviru ekstraspičnega alergičnega alveolitisa (EAA), in ne klasičnih pnevmokonioz, vendar lahko pri zelo redkih posameznikih povzroči tudi inter-

sticijsko pljučno fibrozo. Občutljivost in nagnjenost posameznika, pri katerih pride do fibrozirajočega odgovora pljučnega tkiva na določene organske delce, je kompleksna in patogeneza v večini nerazjasnjena.

Splošni podatki o prevalenci in incidenci pljučne fibroze, povzročene z zunanjimi (organskimi) dejavniki, so nepopolni, saj je možnih povzročiteljev izredno veliko, njihov vpliv na pljučno tkivo pa se lahko tudi prekriva. Razen tega je latentno obdobje od izpostavljenosti do kliničnih znakov dolgo tudi več let ali desetletij, večkrat pa so nedosledni in pomanjkljivi tudi standardizirani diagnostični kriteriji za opredelitev vzročnega dejavnika (123).

Skupina bolezni v okviru EAA je imunsko povročena, kjer gre za limfocitno vnetno infiltracijo perifernih dihalnih poti in intersticija. EAA nastane torej po večkratnem in ponavljanem vdihavanju določenega prašnega delca, ki meri manj kot 3 μ m. Organski prašni delci oz. substance, ki lahko povzročijo EAA, so različni, npr. delci bakterije ali njihovih endotoksinov, spore gliv, sestavine ameb, živalskih proteinov, prašni delci različnih rastlin itd. V tabeli 3 je prikazanih nekaj vzročnih dejavnikov, snovi in izvorov, kjer se lahko predisponirani posamezniki senzibilizirajo in sčasoma razvijejo EAA.

Senzibilizacijo posameznika ponavadi povzročajo le posamezne sestavine celične stene npr. bakterij ali spor oz. le sestavni delci žitne lupine. Pri tem nastanejo različna pljučna obolenja, ki so znana kot pljuča poljedelcev (povzročitelji so termofilne bakterije), bago-soza (povzročitelji so *T. sacchari*), suberoza (povzročitelji so *P. frequentans*), ornitoza (povzročitelji so različni izločki ptic, perje in delci ptičjih zajedalcev) ter bisinoza, ki se lahko razvije pri redkih delavcih na bombažnih poljih in predelavi bombaža. Pri kronični obliki se razvije peribronhiolarna fibroza in drobni granulomi. V etiopatogenezi razvoja akutne in kasneje kronične bisinoze opisujejo bombažni prah, predvsem pa endotoksin v obliki lipopolisaharida, ki je integralni del zunanje membrane različnih Gramnegativnih bakterij (124–126).

Ker se EAA razvije pri manj kot 10 % izpostavljenih oseb, gre morda tudi za genetsko nagnjenost posameznika. Predlagana sta dva patogenetska mehanizma razvoja EAA, in

sicer preko tvorbe imunskih kompleksov in preko T-celičnega imunskega odziva. Slednjemu mehanizmu pripisujejo večji pomen, saj je podkrepjen s sledečimi izsledki: aktivirane CD4+ T-limfocite najdemo tudi v bronhoalveolarnem izpirku in krvi bolnikov, histološko pa so prisotni granulomi. Aktivirane CD4+ celice sproščajo interferon γ , ki sodeluje pri nastanku granulomov, prav tako pa izločajo tudi različne interleukine (IL-12). Pri osebah z EAA se aktivirajo tudi makrofagi, ki izražajo različne vnetne mediatorje in TNF- α , ki so nujni za vzdrževanje vnetnega odgovora in nadaljnje tkivne poškodbe (123).

Histološke spremembe v sklopu EAA so odvisne od časa izpostavljenosti posameznika določenemu organskemu delcu in jih lahko v grobem razdelimo v akutne (intersticijska

skala vnetna infiltracija z migracijo nevtrofilnih granulocitov), subakutne (z mononuklearno celično vnetno infiltracijo, redkimi neoblikovanimi granulomi, občasno bronhiolitis obliterans) in kronične lezije, kjer gre za dobro formirane granulome, mononuklearno celično vnetno infiltracijo, s prevladovanjem limfocitov in plazmatk, zadebelitev ostenja pljučnih arteriol in pri zelo redkih posameznikih tudi razvito difuzno intersticijsko fibrozo. Fibroza je prisotna na začetku predvsem peribronhiolarno, pri čemer nastane bronhiolitis obliterans. Razširjenost fibroze, posledične bronhiektazije in satasta pljuča, je odvisna od dolžine in stopnje kronične faze EAA in nagnjenosti oz. specifičnosti imunskega odgovora posameznika (123, 127–129).

Tabela 3. Nekateri primeri organskih substanc, snovi oz. prašnih delcev, ki povzročajo ekstrinzični alergični alveolitis (glej besedilo) (123–127, 129). EAA – ekstrinzični alergični alveolitis.

Snov, prašni delec kot povzročitelj EAA	Izvor organskih prašnih delcev
Termofilne bakterije	
<i>Mycopolyspora faeni</i>	seno
<i>Thermoactinomyces sacchari</i>	sladkorni trs
<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	različne gobe (kompost gob)
Netermofilne bakterije	
<i>Aspergillus versicolor</i>	živalska stelja
<i>Aspergillus calvatus</i>	staro žito/ječmen
<i>Penicillium casei</i>	sir
<i>Penicillium frequentans</i>	preperela pluta
<i>Penicillium chrysogenum</i>	preperel les
<i>Cephalosporium</i>	komunalne odplake
Amebe (<i>Naegleria gruberi</i> , <i>Acanthamoeba castellanii</i>)	kontaminirane vode
Živalski proteini	
ptiči	ptičji izločki, kri, urin, perje
ribe	ribje meso, luske
sviloprejke	larve sviloprejk
žitni žužki	okužena pšenica/žito
Rastlinstvo	
kava	prah kavnega zrnja
soja	luščine sojinoga zrnja
bombaž*	bombažni prah*
Kemične substance (izocianati, anhidridi, itd)	plastika, barve

LITERATURA

1. Mossman BT, Lippman M, Hesterberg TW, et al. Pulmonary endpoints (Lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J Toxicol Environ Health*. 2011; 14: 76–121.
2. Su WC, Cheng YS. Fiber deposition pattern in two human respiratory tract replicas. *Inhal Toxicol*. 2006; 18: 749–60.
3. Bernstein DM, Rogers R, Smith P. The biopersistence of Brazilian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol*. 2004; 16: 745–61.
4. Honma K, Abraham JL, Chiyotani K, et al. Proposed criteria for mixed-dust pneumoconiosis: definition, descriptions, and guidelines for pathologic diagnosis and clinical correlations. *Hum Pathol*. 2004; 35: 1515–23.
5. Ferrer J, Orriols R, Tura JM, et al. Energy-dispersive X-ray analysis and scanning electron microscopy of pleura. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 888–92.
6. Mason E, Thompson SK. A brief overview of crystalline silica. *J Chem Health & Safety*. 2010; 13 6–9.
7. Agkun M, Araz O, Akkurt, et al. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters *Eur Respir J*. 2008; 32: 62–5.
8. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet* 2012. V tisku 2012.
9. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon*. 2007; 53: 394–416.
10. Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environ Health Perspect*. 2000; 108: 675–84.
11. Castranova V. Particulates and the airways: basic biological mechanisms of pulmonary pathogenicity. *Appl Occup Environ Hyg*. 1998; 13: 613–6.
12. Vallyathan V, Shi X, Dalai NS, et al. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust: potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1998; 138: 1213–9.
13. Mannetje A, Steenland K, Checkoway H, et al. Development of quantitative exposure data for a pooled exposure-response analysis of 10 silica cohorts. *Am J Ind Med*. 2002; 42: 73–86.
14. Zhang M, Zheng YD, Du XY, et al. Silicosis in automobile foundry workers: a 29-year cohort study. *Biomed Environ Sci*. 2010; 23: 121–9.
15. Nagelschmidt G. The relation between lung dust and lung pathology in pneumoconiosis. *Br J Ind Med*. 1960; 17: 247–59.
16. Wiessner JH, Henderson JD Jr, Sohnle PG, et al. The effect of crystal structure on mouse lung inflammation and fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 445–50.
17. Rushton L. Chronic obstructive pulmonary disease and occupational exposure to silica. *Rev Environ Health*. 2007; 22: 255–72.
18. Huaux F. New developments in the understanding of immunology in silicosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007: 168–73.
19. Thakur SA, Hamilton R Jr, Pikkarainen T, et al. Differential binding of inorganic particles to MARCO. *Toxicol Sci*. 2009; 107: 238–46.
20. Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 9035–40.
21. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminium salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*. 2008; 9: 847–56.
22. Bearer CA, Holian A. Antigen-presenting cell population dynamics during murine silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37: 729–38.
23. Liu F, Liu J, Weng D, et al. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells depletion may attenuate the development of silica-induced lung fibrosis in mice. *PLoS One*. 2010; 5: 15404e.
24. Doerner AM, Zuraw BL. TGF-beta1 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells is enhanced by IL-1beta but not abrogated by corticosteroids. *Respir Res*. 2009; 10: 100.
25. Sherson D, Jorgensen F. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis in a sandblaster with silicosis. *Brit J Ind Med*. 1989; 46: 675–6.
26. Arnalich F, Lahoz C, Picazo ML, et al. Polyarteritis nodosa and necrotizing glomerulonephritis associated with long-standing silicosis. *Nephron*. 1989; 51: 544–7.
27. Mossman BT, Churg A. Mechanism in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1666–80.
28. Craighead JE, Kleinerman J, Abraham JL, et al. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. *Arch Pathol Lab Med*. 1988; 112: 673–720.
29. Buechner HA, Ansari A. Acute silico-proteinosis: a new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest*. 1969; 55: 274–8.
30. Bennett JG, Dick JA, Kaplan YS, et al. The relationship between coal rank and the prevalence of pneumoconiosis. *Br J Ind Med*. 1979; 36: 206–10.
31. Dalal NS, Newman J, Pack D, et al. Hydroxyl radical generation by coal mine dust: possible implication to coal workers' pneumoconiosis (CWP). *Free Radic Biol Med*. 1995; 18: 11–20.

32. Vallyathan V, Brower PS, Green FHY, et al. Radiographic and pathologic correlation of coal workers' pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 741–8.
33. Green FHY, Vallyathan V. Coal workers' pneumoconiosis and pneumoconiosis due to other carbonaceous dusts. In: *Pathology of Occupational Lung Disease*. 2nd ed (Churg A, Green FHY eds). Philadelphia Williams and Wilkins 1998. p. 129–208.
34. Kleinerman J, Green FHY, Laqueur W, et al. Pathology standards for coal workers pneumoconiosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1979; 103: 375–432.
35. Green FH, Laqueur WA. Coal workers' pneumoconiosis. *Pathol Ann*. 1980; 15: 333–410.
36. Shennan DH, Washington JS, Thomas DJ, et al. Factors predisposing to the development of PMF in coal miners. *Br J Ind Med*. 1981; 38: 321–6.
37. Douglas AN, Robertson A, Chapman JS, et al. Dust exposure, dust recovered from lung and associated pathology in a group of British coal miners. *Br J Ind Med*. 1986; 43: 795–801.
38. Pratt PC. Role of silica in progressive massive fibrosis in coal workers' pneumoconiosis. *Arch Environ Health*. 1968; 16: 734–7.
39. Benedek TG, Zawadzki ZA, Medsger TA Jr. Serum immunoglobulins, rheumatoid factor and pneumoconiosis in coal miners with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1976; 19: 731–6.
40. Ames RG, Gamble JF. Lung cancer, stomach cancer and smoking status among coal miners. *Scand J Work Environ Health*. 1983; 9: 443–8.
41. Mandelc - Grom M. Poklicne bolezni zaradi izpostavljenosti azbestu v Sloveniji. Ljubljana. Sanitas et Labor. 2001; 1: 26.
42. Vrečko P. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti azbestu pri delu. Sanitas et Labor. Ljubljana. 2001; 1: 73.
43. Fujimara N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6: 140–4.
44. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risk of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000; 44: 565–601.
45. McDonalds JC, Armstrong BG, Edwards CW, et al. Case-referent survey of young adults with mesothelioma. I. Lung Fibre Analyses. *Ann Occup Hyg*. 2001; 45: 513–8.
46. Roberts HC, Patsios DA, Narinder SP, et al. Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 620–8.
47. Rogers AJ, Leigh J, Berry G, et al. Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. *Cancer*. 1991; 67: 1912–20.
48. American Thoracic Society. American Section of the American Lung Association. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134: 363–8.
49. Roggli VL. Asbestos bodies and non-asbestos ferruginous bodies. In: Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC, eds. *Pathology of asbestos-associated disease*. Boston: Little, Brown & Co; 1992. p. 39–75.
50. Craighead JE, Abraham JL, Churg A, et al. The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. *Arch pathol Lab Med*. 1982; 106: 544–96.
51. Kipen HM, Lillis R, Suzuki Y, et al. Pulmonary fibrosis in asbestos insulation workers with lung cancer: a radiological and histopathological evaluation. *Br J Ind Med*. 1987; 44: 96–100.
52. Churg A. Nonneoplastic disease caused by asbestos. In: Churg A, Green FHY, Eds. *Pathology of occupational lung disease*. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998. p. 277–338.
53. Vathesatogkit P, Harkin TJ, Addrizzo-Harris Dj, et al. Clinical correlation of asbestos bodies in BAL fluid. *Chest*. 2004; 126: 966–71.
54. Pira E, Pelucchi C, Piatolatto PG, et al. First and subsequent asbestos exposures in relation to mesothelioma and lung cancer mortality. *Br J Cancer*. 2007; 97: 1300–4.
55. Chen SE, Pace MB. Malignant pleural mesothelioma. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69: 377–85.
56. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet*. 2005; 366: 397–408.
57. Morgan WKC, Donner A, Higgins ITT, et al. The effects of kaolin on the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 813–20.
58. Landas SK, Schwartz DA. Mica-associated pulmonary interstitial fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 718–21.
59. Roub LW, Dekker A, Wagenblast HW, et al. Pulmonary silicosis: A case diagnosed by needle-aspiration biopsy and energy-dispersive X-ray analysis. *Am J Clin Pathol*. 1979; 72: 871–5.
60. Gibbs AE, PooleyFD, Griffiths DM, et al. Talc pneumoconiosis: a pathologic and mineralogic study. *Hum Pathol*. 1992; 23: 1344–54.
61. Kennedy L, Sahn SA. Talc plurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest*. 1994; 106: 1215–22.
62. Vallyathan NV, Craighead JE. Pulmonary pathology in workers exposed to nonasbestiform talc. *Hum Pathol*. 1981; 12: 28–35.

63. Crouch E, Churg A. Progressive massive fibrosis of the lung secondary to intravenous injection of talc: a pathologic and mineralogic analysis. *Am J Clin Pathol.* 1983; 80: 520–6.
64. Vallyathan NV. Talc pneumoconiosis. *Respir Ther.* 1980; 10: 34–9.
65. Bingham E, Cohns B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology*. Volumes 1–9. 5th ed. New York: John Wiley&Sons; 2001. p. 528.
66. Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic Dust Pneumonias: The metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect.* 2000; 108: 685–96.
67. Billings CG, Howard P. Occupational siderosis, and welders' lung: a review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1993; 48: 304–14.
68. Steurich F, Feyerabend R. Sidero-fibrosis of the lungs after decades of arc welding. *Pneumologie.* 1997; 51: 545–9.
69. Guidotti TL, Abraham JL, DeNee PB, et al. Arc welders' pneumoconiosis: application of advanced scanning electron microscopy. *Arch Environ Health.* 1978; 33: 117–24.
70. Sferlazza SJ, Beckett WS. The respiratory health of welders. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 1134–48.
71. Akbar - Khanzadeh F. Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993; 54: 393–7.
72. Jederlinic PJ, Abraham JL, Churg A, et al. Pulmonary aluminium oxide workers: investigation of nine workers, with pathologic examination and microanalysis in three of them. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 1179–84.
73. Gilks B, Churg A. Aluminium-induced pulmonary fibrosis: Do fibers play a role? *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136: 176–9.
74. De Vuyst P, Dumortier P, Schandene L, et al. Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminium dust. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 493–7.
75. Akira M. Uncommon pneumoconioses: CT and pathologic findings. *Radiology.* 1995; 197: 403–9.
76. Sjogren B, Ljunggren KG, Almkvist O, et al. A follow-up study of five cases of aluminosis. *Int Arch Occup Environ Health.* 1996; 68: 161–4.
77. Kraus T, Schaller KH, Angerer J, et al. Aluminosis- Detection of an almost forgotten disease with HRCT. *J Occup Med Toxicol.* 2006; 1: 4.
78. Selden A, Sahle W, Johansson L, et al. Three cases of dental technician's pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure. *Chest.* 1996; 109: 837–42.
79. Sprince NL, Oliver LC, Eisen EA, et al. Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production: a cross-sectional study of current workers. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 1220–6.
80. Nemery B, Nagels J, Verbeke E, et al. Rapidly fatal progression of cobalt lung in a diamond polisher. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 1373–8.
81. Ruttner JR, Spycher MA, Stolkin I. Inorganic particulates in pneumoconiotic lungs of hard metal grinders. *Br J Ind Med.* 1987; 44: 657–60.
82. Posgay M, Nemeth L, Mester A. Radiological aspects of hard metal disease. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1993; 159: 439–43.
83. Coates EO Jr, Watson JH. Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. *Ann Intern Med.* 1971; 75: 709–16.
84. Potolicchio I, Mosconi G, Forni A, et al. Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP beta chain. *Eur J Immunol.* 1997; 27: 2741–3.
85. Lison D, Carbone P, Mollo L, et al. Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chem Res Toxicol.* 1995; 8: 600–6.
86. Lison D, Lauwerys R, Demedts M, et al. Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *Eur Respir J.* 1996; 9: 1024–8.
87. Ohori NP, Sciurba FC, Owens GR, et al. Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis: a clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13: 581–7.
88. Stettler LE, Groth DH, Platek SF. Automated characterization of particles extracted from human lungs: three cases of tungsten carbide exposure. *Scanning Electron Microscopy.* 1983; 1: 439–48.
89. Sawyer RT, Maier LA. Chronic beryllium disease: an updated model interaction between innate and acquired immunity. *Biometals.* 2011; 24: 1–17.
90. Meyer KC. Beryllium and lung disease. *Chest.* 1994; 106: 942–6.
91. Newman LS, Kreiss K, King TE, et al. Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease: re-examination of disease definition and natural history. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 1479–86.
92. Sprince NL, Kanarek DJ, Weber AL, et al. Reversible respiratory disease in beryllium disease. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 117: 1011–7.
93. Maier LA. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging.* 2002; 17: 273–84.
94. Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, et al. Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposure below 2 µg/m³. *Am J Ind Med.* 1996; 30: 16–25.

95. Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, et al. Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 985–91.
96. Mroz M, Martyny J, Hoover M, et al. Exposure-response relationship of beryllium sensitization and disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 12.
97. Newman LS, Kreiss K. Nonoccupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 1212–4.
98. Fontenot AP, Kotzin BL, Comment CL, et al. Expansions of T cell subsets expressing particular T cell receptor variable regions in chronic beryllium disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 18: 581–9.
99. Bost TW, Riches DWH, Schumacher B, et al. Alveolar macrophages from patients with beryllium disease and sarcoidosis express increased levels of mRNA for TNF- α and IL-6 but not IL-1 β . *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994; 10: 506–16.
100. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DP β 1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science.* 1993; 262: 242–4.
101. Maier LA, Barker EA, Raynolds MV, et al. Angiotensin-1 converting enzyme polymorphisms in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1342–50.
102. Stoeckle JD, Hardy HL, Weber AL. Chronic beryllium disease: long-term follow-up of sixty cases and selective review of the literature. *Am J Med.* 1969; 46: 545–61.
103. Freiman DG, Hardy HL. Beryllium disease: the relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from U.S. beryllium case registry. *Hum Pathol.* 1980; 1: 25–44.
104. Andrews JL, Kazemi H, Hardy HL. Patterns of lung dysfunction in chronic beryllium disease. *Am Rev Respir Dis.* 1969; 100: 791–800.
105. Steenland K, Ward E. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 1380–5.
106. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, et al. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health.* 2007; 13: 202–12.
107. Townshend RH. Acute cadmium pneumonitis: a 17-year follow-up. *Br J Ind Med.* 1982; 39: 411–2.
108. Sorahan T, Lister A, Gilthorpe MS, et al. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant disease of the respiratory system 1942–92. *Occup Environ Med.* 1995; 52: 804–12.
109. Arita A, Costa M. Epigenetics in metal carcinogenesis: Nickel, Arsenic, Chromium and Cadmium. *Metallomics.* 2009; 1: 222–8.
110. Armstrong CW, Moore LWJ, Hackler RL, et al. An outbreak of metal fume fever. Diagnostic use of urinary copper and zinc determinations. *J Occup Med.* 1983; 25: 886–8.
111. Pimental JC, Marques F. Vineyard sprayer's lung: a new occupational disease. *Thorax.* 1969; 24: 678–88.
112. Avila R. Epidemiologic aspects of suberosis and vineyard's sprayers lung. *Bronchopneumologie.* 1980; 30: 50–60.
113. Parkinson DK. Mercury. In: Rom WN, ed. *Environmental and occupational medicine.* 2nd ed Boston: Little, Brown & Company; 1992. p. 759–66.
114. Shenker BJ, Guo TL, Shapiro IM. Low-level methyl-mercury exposure causes human T-cells to undergo apoptosis: evidence of mitochondrial dysfunction. *Environ Res.* 1998; 77: 149–59.
115. Christensen MM, Ellermann-Eriksen S, Rungby J, et al. Comparison of the interaction of methylmercury and mercuric chloride with murine macrophages. *Arch Toxicol.* 1993; 67: 205–11.
116. Monnet-Tschudi F. Induction of apoptosis by mercury compounds depends on maturation and is not associated with microglial activation. *J Neurosci Res.* 1998; 53: 361–77.
117. Snow ET, Costa M. Nickel toxicity and carcinogenesis. In: Rom WN, ed. *Environmental and occupational Medicine.* 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998; p. 1057–64.
118. Hovey HS, Habib M, Wells ID. Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J All Clin Immunol.* 1983; 72: 407–12.
119. Haley PJ, Shopp GM, Benson JM, et al. The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse. *Fundam Appl Toxicol.* 1990; 15: 476–87.
120. Arsalane K, Gosset P, Hildebrand HF, et al. Nickel hydroxy carbonate increases tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 secretion by alveolar macrophages. *J Appl Toxicol.* 1994; 14: 375–9.
121. Cavani A, Mei D, Guerra E, et al. Patients with allergic contact dermatitis to nickel and nonallergic individuals display different nickel-specific T cell responses: evidence for the presence of effector CD8⁺ and regulatory CD4⁺ T cells. *J Invest Dermatol.* 1998; 111: 621–8.
122. Goebler M, Meinardus-Hager G, Roth J, et al. Nickel chloride and cobalt chloride, two common contact sensitizers, directly induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) by endothelial cells. *J Invest Dermatol.* 1993; 100: 759–65.
123. Khalil N, Chung A, Muller N, et al. Environmental, inhaled and ingested causes of pulmonary fibrosis. *Toxicol Pathol.* 2007; 35: 86–96.

124. Wang XR, Zhang HX, Sun BX, et al. A 20-year follow-up study on chronic respiratory effects of exposure to cotton dust. *Eur Respir J*. 2005; 26: 881–6.
125. Kobayashi H, Kanoh S, Motoyoshi K, et al. Diffuse lung disease caused by cotton fibre inhalation but distinct from byssinosis. *Thorax*. 2004; 59: 1095–7.
126. Khan AJ, Nanchal R. Cotton dust lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13: 137–41.
127. Churg A, Muller NL, Flint J, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Amer J Surg Pathol*. 2006; 30: 201–8.
128. Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic farmer's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 604–10.
129. Kim JS, Lynch DA. Imaging of nonmalignant occupational lung disease. *J Thorac Imag*. 2002; 17: 238–60.

Prispelo 4. 9. 2012