

PRACE KAZUISTYCZNE

Ryszard Andrzejak¹

Małgorzata Poręba²

Rafał Poręba¹

Bogusław Beck¹

Aleksandra Steinmetz-Beck¹

Kazimierz Kulickowski²

PRZYPADEK PYLICY PŁUC WSPÓŁISTNIEJĄCY Z ZESPOŁEM MIELODYSPLASTYCZNYM U GÓRNIKA NARAŻONEGO NA PYŁ WĘGLOWY

COEXISTENCE OF PNEUMOCONIOSIS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME IN A COAL MINER OCCUPATIONALLY EXPOSED TO COAL DUST

¹ Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego

² Z Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Pylica płuc to najczęstsza choroba zawodowa dotycząca układu oddechowego. Celem pracy było przedstawienie przypadku pylicy płuc współistniejącej z zespołem mielodysplastycznym u byłego górnikar narażonego na pył węglowy. U 56-letniego górnika kopalni węgla kamiennego z piętnastoletnim stażem pracy dołowej i rozpoznaną pylicą płuc stwierdzono pancytopenię, a po przyjęciu do szpitala rozpoznano zespół mielodysplastyczny. Stan chorego, mimo zastosowanego leczenia cytostatycznego, pogarszał się i chory w stosunkowo niedługim czasie od ustalenia rozpoznania zmarł z powodu powikłań trombocytopenii w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego. Omawiany przypadek ma zwrócić uwagę na możliwość wywoływania przez ekspozycję na pył węglowy nie tylko typowej w tym przypadku pylicy płuc, ale i pojawienia się po kilkunastu latach od ustania ekspozycji choroby klonalnej dotyczącej układu krwiotwórczego. Med. Pr., 2005;56(1):35–39

Słowa kluczowe: zespół mielodysplastyczny, pylica płuc, pył węglowy

ABSTRACT

Pneumoconiosis is the most common occupational disease of the respiratory system. The aim of this paper is presentation of case of pneumoconiosis coexisting with myelodysplastic syndrome in a former coal miner occupationally exposed to coal dust. In a mineral coal miner, aged 56 year, with a 15-year duration of work underneath, suffering from pneumoconiosis, pancytopenia was detected. He was admitted to the hospital, where myelodysplastic syndrome was diagnosed. The patient's condition was gradually worsening, even though chemotherapy was applied, he died from thrombocytopenia manifested by bleeding from the digestive tract in a relatively short time since diagnosis. The presented case seems to be interesting not only in view of possible development of pneumoconiosis as a result of occupational exposure to coal dust, typical in this case, but also in view of the occurrence of clonal disease of blood several years after cessation of exposure. Med Pr 2005;56(1):35–39

Key words: myelodysplastic syndrome, pneumoconiosis, coal dust

Adres autorów: ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: sogood@poczta.onet.pl

Nadesłano: 28.12.2004

Zatwierdzono: 24.01.2005

© 2005, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

Pylica płuc jest najczęstszą chorobą zawodową w górnictwie węglowym, a spowodowana jest przewlekłym wdychaniem pyłu węglowego (1). Skutki tej zawodowej ekspozycji obejmują rozwój tkanki łącznej włóknistej w obrębie miąższu płuc (w postaci siatkowo-guzkowatych tworów), co prowadzi do niewydolności oddechowej, rozwoju nadciśnienia płucnego i prawokomorowej

niewydolności krążenia (zespół serca płucnego). Związane są z nią częste stany zapalne oskrzeli, duszność, kaszel z odpluwaniem płwociny oraz rozedma płuc. U górników występuje tak zwana pylica górników kopalni węgla (1).

Problem powiązania ekspozycji zawodowej na pył węglowy i wystąpienia zaburzeń hematopoezy, a zwłaszcza występowania zespołu mielodysplastycz-

nego (MDS, myelodysplastic syndrome) u górników nie był często poruszany w piśmiennictwie.

Zespoły mielodysplastyczne stanowią grupę chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym. Charakteryzują się postępującymi, opornymi na leczenie cytopeniami, nieskuteczną hematopoezą, dysplazją komórek krwi i szpiku oraz skłonnością do transformacji w ostrą białaczkę (2). W przeszłości MDS określano mianem niedokrwistości przedbiałaczkowej, stanu przedbiałaczkowego oraz ostrej tłącej się białaczki. MDS występuje szczególnie w 6 i 7 dekadzie życia. Zapadają na tę chorobę osoby w każdym wieku, lecz największa zachorowalność dotyczy osób starszych (2). Wyróżniamy pierwotne zespoły mielodysplastyczne, których etiologia nie jest znana, oraz wtórne zespoły mielodysplastyczne, które stanowią około 20% przypadków, spowodowane znanymi czynnikami (3). U chorych z wtórnymi postaciami rozpoznanie następuje często w fazie transformacji w ostrą białaczkę. Przebieg choroby jest zazwyczaj agresywny, a odpowiedź na leczenie słabsza w porównaniu z postaciami pierwotnymi (4). Celem pracy jest przedstawienie przypadku górnika ze stwierdzoną pylicą płuc, u którego rozpoznano zespół mielodysplastyczny o agresywnym przebiegu. W pracy pokazano, że wieloletnia ekspozycja na pył węglowy może powodować również zmiany klonalne w zakresie układu krwiotwórczego.

OPIS PRZYPADKU

56-letni górnik kopalni węgla kamiennego z piętnastoletnim stażem pracy dołowej został przyjęty do Kliniki z powodu podejrzenia choroby rozrostowej krwi. Chory był w przeszłości wielokrotnie hospitalizowany w szpitalu rejonowym z powodu zapaleń płuc oraz oskrzeli z rozpoznaniem pylicy płuc drobnoguzkowej 2p (pneumoconiosis pulmonum punctiformis dispersa compensata). W 42 roku życia górnika decyzją Państwowego Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego stwierdzono u niego chorobę zawodową – pylicę płuc drobnoguzkową 2p (pneumoconiosis pulmonum punctiformis dispersa compensata). W wieku 45 lat chory uzyskał rentę. Rok później postawiono dodatkowo rozpoznanie nawracającego obustronnego śródmiąższowego zapalenia płuc (*pneumonia bilateralis interstitialis recidivans*). Chory leczony był często antybiotykami, jak również okresowo sterydami doustnymi. Od 46 roku życia regularnie poddawany był kontroli w poradni chorób płuc.

Przy przyjęciu do kliniki chory zgłaszał bóle kostne, szczególnie w obrębie kręgosłupa piersiowego i stawów barkowych oraz stany podgorączkowe występujące od kilku tygodni, co zmuszało go do stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych. W badaniu fizykalnym stwierdzono bliznę po appendektomii, obrzęki podudzi, stan po przebytych zapaleniu żył głębokich podudzia lewego oraz blizny po przebytych w przeszłości urazie podudzia lewego. W trakcie hospitalizacji wykonano u chorego badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, wlew kontrastowy jelita grubego, rektoskopię, badanie wideostroboskopowe krtani oraz gastroskopię. W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego stwierdzono niszę wrzodową w opuszcze dwunastnicy oraz zarzucanie żółci do żołądka. Stan chorego w skali Karnofskiego oceniono jako średni.

Morfologia krwi wykazała cechy pancytopenii – liczba erytrocytów krwi: 2,90 mln/mm³, stężenie hemoglobiny: 9,8 g/dL, MCV: 97 fL, liczba płytek krwi: 41 tys./mm³, liczba leukocytów: 2,2 tys./mm³. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono 36 segmentów, 62 limfocyty oraz 2 monocyty. W mielogramie wykazano szpik o średniej gęstości, układ czerwonokrwinkowy stanowił 16%, widoczne były cechy dyserytro- oraz dysgranulopoezy z obecnością paramegaloblastów dwujądrowych; układ granulocytarny stanowił 54%, w tym komórki blastyczne 13%, a układ limforetikularny 30%. W badaniu immunofenotypowym szpiku stwierdzono ekspresję markerów CD2, CD4, CD5 oraz CD33. W szpiku obserwowano również 54% sideroblastów z reakcją drobnoziarnistą i obrączkową oraz złogami hemosyderyny poza komórkami. Komórki blastyczne w szpiku odpowiadały morfologicznie mieloblastom o typie M1. W badaniu cytogenetycznym wykazano liczne zmiany (delecje) dotyczące chromosomów: -5, -10, -12 oraz -14. W badaniu trepanobiopcyjnym stwierdzono bogatokomórkowy szpik, w którym dominowały komórki układu czerwonokrwinkowego oraz małe megakariocyty. Na podstawie całości obrazu rozpoznano zespół mielodysplastyczny – anemia oporna na leczenie z nadmiarem blastów (MDS – RAEB, myelodysplastic syndrome – refractory anemia with excess of blasts). Dodatkowo w innych badaniach stwierdzono podwyższone stężenie fibrynogenu: 780 mg%, obniżone stężenia białka całkowitego: 54,0 g/L oraz obecność białka monoklonalnego klasy IgG typu kappa, bez zwiększenia stężenia IgG oraz łańcuchów lekkich kappa ponad normę. Stężenie beta-2-mikroglobuliny było podwyższone i wynosiło

3,13 mg/l (norma 0,70–1,80 mg/l). W rtg klatki piersiowej uwidoczniono drobne zrosty na zarysach kopuł przepony oraz rozedmowe pola płucne. W obu polach płucnych widoczne były zagęszczenia drobnoplamkowe i siateczkowe, odpowiadające zmianom w przebiegu narażenia zawodowego. Stwierdzono także zgrubienia opłucnej obu szczytów oraz obwodowo w polu środkowym po stronie prawej. Zdjęcia kości płaskich i kręgosłupa nie wykazały obecności istotnych patologii.

Zastosowano pierwszy cykl leczenia cytostatycznego (mitoxantron + arabinozyd cytozyny). Po leczeniu obserwowano agranulocytozę, stany gorączkowe do 40 stopni, a w rtg klatki piersiowej pojawiły się nowe zagęszczenia pasmowe w obu polach płucnych, przemawiające za zmianami śródmiąższowymi prawdopodobnie o charakterze zapalnym. W leczeniu stosowano antybiotyki, a następnie z powodu braku poprawy włączono empirycznie leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, amfoterycyna). Po kilkutygodniowym okresie leczenia uzyskano regresję zmian w płucach. W kontrolnym mielogramie stwierdzono 7,5% mieloblastów, co oznaczało nieuzyskanie przez chorego kryteriów remisji choroby (< 5%). Chorego wypisano do domu na krótką przerwę. Przed wyznaczonym terminem kolejnej hospitalizacji w klinice stan chorego pogorszył się. Ze względu na osłabienie oraz kliniczne cechy niedokrwistości chory był hospitalizowany w szpitalu rejonowym, gdzie wymagał przetoczenia masy erytrocytarnej oraz masy płytkowej (stężenie hemoglobiny: 7,4 g/dL, liczba płytek krwi: 6 tys./mm³).

W czasie ponownej hospitalizacji w Klinice stwierdzono w mielogramie 12% komórek blastycznych, podobnie jak przy rozpoznaniu choroby. Ze względu na powikłania oraz długo utrzymującą się fazę agranulocytozy, po pierwszym cyklu chemioterapii zastosowano małe dawki cytostatyków z dobrą tolerancją. Chory został wypisany do domu, a po dwóch tygodniach zgłosił się ponownie do szpitala rejonowego z powodu znacznego i postępującego osłabienia. Stwierdzono objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, liczba płytek krwi wynosiła 6 tys./mm³ oraz stwierdzono znacznie obniżone wartości hemoglobiny. Następnego dnia chory zmarł w wyniku wystąpienia niewydolności oddechowo-krażeniowej. Od momentu postawienia rozpoznania zespołu mielodysplastycznego do zgonu chory przeżył około czterech miesięcy.

OMÓWIENIE

W literaturze jest stosunkowo niewiele doniesień na temat współistnienia pylicy płuc z chorobami hematologicznymi. Ito i wsp. opisali przypadek 72-letniego górnika z 28-letnim stażem pracy, z rozpoznaną w 64 roku życia pylicą płuc oraz z zespołem mielodysplastycznym rozpoznany w 71 roku życia (5). Chory zmarł rok po ustaleniu rozpoznania zespołu mielodysplastycznego z powodu niewydolności oddechowej, która była efektem rzadkiego schorzenia – proteinozy płuc (PAP, pulmonary alveolar proteinosis), która jest jednym z powikłań chorób nowotworowych krwi oraz związanych z immunosupresją (5). W innych badaniach stwierdzano u górników z pylicą płuc obniżoną liczbą limfocytów supresorowych, podwyższony wskaźnik limfocytowy, czyli stosunek liczby limfocytów T pomocniczych (T_H) do liczby limfocytów T supresorowych (T_S) oraz obniżoną liczbę wszystkich limfocytów T z towarzyszącym wzrostem stężenia immunoglobulin IgG i IgA we krwi (6).

Mechanizmy niekorzystnego wpływu pyłu węglowego na komórki krwiotwórcze nie są do końca poznane. Wiadomo, że przewlekła ekspozycja na pył węglowy powoduje aktywację neutrofilów, makrofagów, komórek nabłonka oraz fibroblastów w tkance płucnej. Są to złożone procesy, w których ważną rolę odgrywa wytwarzanie wolnych rodników tlenowych (ROS, reactive oxygen species), produkcja prozapalnych cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α , tumor necrosis factor- α) oraz synteza czynników wzrostu i składników macierzy pozakomórkowej (7). Stwierdzono, że u osób zawodowo narażonych na pył węglowy, zawierający mineralne cząsteczki krzemu, wolne rodniki tlenowe mogą być mediatorami indukującymi zmiany w płucach oraz uszkodzenie limfocytów na poziomie DNA (8).

Obecność licznych zmian stwierdzanych w karyotypie omawianego przez autorów chorego świadczy o zmianach na poziomie genetyczno-molekularnym. Zespół mielodysplastyczny obejmuje grupę chorób – podtypów MDS, w których komórki krwi pochodzą od jednego klonu komórki macierzystej o zaburzonej funkcji. Wynikiem tego jest nieefektywna hematopoeza charakteryzująca się bogatokomórkowym szpikiem z cytopenią we krwi obwodowej. U części chorych obserwuje się ewolucję w kierunku ostrej białaczki. U przedstawionego chorego, pomimo braku spełnienia klasycznych kryteriów ostrej białaczki, przyporządkowano komórki blastyczne do podtypu

AML-M1 i włączono leczenie cytostaticzne podobne jak w ostrej białaczce szpikowej.

Czynniki etiologiczne zespołu mielodysplastycznego są mało znane, z wyjątkiem udowodnionego wpływu benzenu, cytostatyków alkilujących (melfalan, busulfan) oraz promieniowania jonizującego (9–12). Wtórny MDS może powstać po chemioterapii stosowanej wcześniej z powodu innego nowotworu (4,13). Wielu autorów opisuje związek pomiędzy występowaniem MDS a ekspozycją na benzen, pestycydy i promieniowanie jonizujące (14–16). W badaniach Nisse i wsp. wykazali występowanie zależności między ekspozycją na te substancje a zespołem mielodysplastycznym u rolników, pracowników służby zdrowia oraz pracowników przemysłu tekstylnego (9). W innych badaniach obserwowano częstsze występowanie zespołu mielodysplastycznego u górników kopalni węgla (15).

Zmiany jakościowe i ilościowe hematopoezy w zespole mielodysplastycznym dotyczą głównie linii mieloidalnej, czyli granulocytów, monocytów, erytrocytów oraz płytek krwi (2). U części chorych obserwowane są także zaburzenia dotyczące linii limfoidalnej w postaci upośledzonej funkcji immunologicznej. U 1/3 chorych stwierdza się hipergammaglobulinemię, a u 10% wykazać można obecność paraprotein (17), co obserwowano również w przedstawionym przez autorów przypadku (obecność immunoglobuliny monoklonalnej IgG, kappa).

Zmiany cytogenetyczne obecne są u 30–70% chorych z MDS w momencie postawienia diagnozy (18,19). Najczęstsze zmiany to dodatkowy chromosom 8, delecja chromosomu 5 lub 7 (20). Pojawianie się dodatkowych zmian cytogenetycznych jest często związane z transformacją w kierunku ostrej białaczki. Przeżycie u chorych ze zmianami obejmującymi chromosom 5, 7 lub 8 jest dużo gorsze niż u chorych z normalnym kariotypem (20,21). W przypadku opisanego przez nas chorego występowała delecja chromosomu 5.

Według Westa ekspozycja na nieorganiczne pyły i środowiskowe ksenobiotyki jest związana z nieprawidłowościami chromosomu 5 i 7 (21). Zgodnie z doniesieniami jest to wynik uszkodzenia (mutacji) genów supresorowych, takich jak p53, co prowadzi do zaburzenia regulacji hematopoezy (21).

Ocenę udziału szkodliwości środowiskowych w powstawaniu wtórnego zespołu mielodysplastycznego utrudnia często skąpa wiedza o faktycznym narażeniu na dany czynnik, wielkości dawki oraz czasie trwania ekspozycji. Chorzy z zespołem mielodysplastycznym umierają najczęściej z powodu infekcji, a także przy

znacznej małopłytkowości z powodu skazy krwotocznej małopłytkowej, co miało miejsce w opisanym przypadku.

Poruszony przez autorów temat dotyczy wpływu zawodowej ekspozycji na pył węglowy na hematopoezę oraz współistnienia pylicy płuc z zespołem mielodysplazji szpikowej. Jak wspomniano w omówieniu często trudno jest jednoznacznie udowodnić związek czasowy między narażeniem zawodowym oraz wystąpieniem zespołu mielodysplastycznego w związku z pojawianiem się pierwszych objawów choroby po kilkunastu latach. Wciąż jeszcze skąpe są dowody, chociaż niektórzy autorzy wskazują w badaniach epidemiologicznych na występowanie związku przyczynowo-skutkowego narażenia na pył węglowy i wystąpienia zespołu mielodysplastycznego. Opisany przez nas przypadek może przemawiać za możliwością występowania takiego związku.

PIŚMIENNICTWO

1. Marek K.: Choroby zawodowe układu oddechowego. W: Marek K. [red.] Choroby zawodowe. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001
2. Kuliczkowski K.: Zespół mielodysplastyczny – choroba krwiotwórczej komórki macierzystej. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1998;99: 104–109
3. Fenaux P.: Myelodysplastic syndromes. *Hematol. Cell Ther.*, 1996;38:363–380
4. Podolak-Dawidziak M.: Wtórne zespoły mielodysplastyczne. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1998;99:123–128
5. Ito T., Yoshii C., Imanaga T., Hayashi T., Kawanami K., Kido M.: A case of pulmonary alveolar proteinosis complicated with pneumoconiosis and myelodysplastic syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2001;39:710–715
6. Burak W.: Selected parameters of the immune system in coal miners with pneumoconiosis. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1989;82:137–146
7. Schins R.P., Borm P.J.: Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: a review. *Ann. Occup. Hyg.*, 1999;43:7–33
8. Schins R.P., Schilderman P.A., Borm P.J.: Oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes of coal workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1995;67:153–157
9. Nisse C., Haguenoer J.M., Grandbastien B., Preudhomme C., Fontaine B., Brillet J.M. i wsp.: Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br. J. Haematol.*, 2001;112:927–935
10. Yin S.N., Hayes R.B., Linet M.S., Li G.L., Dosemeci M., Travis L.B. i wsp.: A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China – overall results. *Am. J. Ind. Med.*, 1996;29:227–235
11. Rigolin G.M., Cuneo A., Roberti M.G., Bardi A., Bigoni R., Piva N. i wsp.: Exposure to myelotoxic agents and myelodysplasia: case-control study and correlation with clinicobiological findings. *Br. J. Haematol.*, 1998;103:189–197

12. Zhang L., Wang Y., Shang N., Smith M.T.: Benzene metabolites induce the loss and long arm deletion of chromosomes 5 and 7 in human lymphocytes. *Leuk. Res.*, 1998;22:105–113
13. Levine E.G., Bloomfield C.D.: Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Sem. Oncol.*, 1992;19:47–84
14. West R.R., Stafford D.A., Farrow A., Jacobs A.: Occupational and environmental exposures and myelodysplasia – a case-control study. *Leuk. Res.*, 1995;19:127–139
15. Nisse C., Lorthois C., Dorp V., Eloy E., Haguenoer J.M., Fenaux P.: Exposure to occupational and environmental-factors in myelodysplastic syndromes – preliminary results of a case-control study. *Leukemia*, 1995;9:693–699
16. Aul C., Bowen D.T., Yoshida Y.: Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 1998;83:71–86
17. Mufti G.J., Figs A., Hamblin T.J., Oscier D.G., Copplestone J.A.: Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes I. Serum immunoglobulins and antibodies. *Br. J. Haematol.*, 1986;63:143–147
18. Geddes A.D., Bowen D.T., Jacobs A.: Clonal karyotype abnormalities and clinical progress in the myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol.*, 1990;76:194–202
19. Greenberg P., Cox C., Lebeau M.M., Fenaux P., Morel P., Sanz G., i wsp.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997;89:2079–2088
20. White A.D., Hoy T.G., Jacobs A.: Extended cytogenetic follow-up and clinical progress in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk. Lymphoma*, 1994;12:401–412
21. West R.R., Stafford D.A., White A.D., Bowen D.T., Padua R.A.: Cytogenetic abnormalities in the myelodysplastic syndromes and occupational or environmental exposure. *Blood*, 2000;15:2093–2097