

AFECTIUNI PLEURO-PULMONARE CAUZATE DE AZBEST

1. INTRODUCERE. BREVIAR ISTORIC

Încă de la începutul secolului trecut, relația dintre expunerea la azbest și unele afecțiuni pleuro-pulmonare s-a cristalizat, pentru unele dintre acestea ca o certitudine, iar pentru altele a rămas doar o supoziție neconfirmată în timp.

Din prima categorie, cea a bolilor cert legate de expunerea la azbest fac parte:

- ◆ Azbestoza, o fibroză pulmonară interstițială (alveolită fibrozantă azbestozică).
- ◆ Pleurezia azbestozică, o inflamație exudativă, pasageră a pleurei.
- ◆ Placardele pleurale, leziuni hialine avasculare și acelulare, de obicei localizate la nivelul pleurei parietale.
- ◆ Pahipleurita, o aglomerare de plăci hialine, formate din fibre colagene, localizată la nivelul pleurelor viscerale sau parietale, ocazional și la nivelul pleurei interlobare și mai rar interesând spațiile interlobulare ale parenchimului pulmonar.
- ◆ Mezoteliomul pleural, o tumoră malignă primitivă a pleurei, cu caracter rapid invaziv și cu evoluție de obicei fatală în 12-24 luni.
- ◆ Carcinomul bronșic, tumoră bronhopulmonară malignă, greu de diferențiat de un cancer pulmonar consecutiv obiceiului de a fuma sau expunerii la alți carcinogeni pulmonari. Majoritatea cancerelor secundare expunerii la azbest sunt cancere bronhogenice, cu punct de plecare în epiteliul bronșilor mari și foarte puține sunt cancere localizate pe leziuni cicatriciale fibroase.
- ◆ Nodulii benigni din pararenchimul pulmonar – foarte rar întâlniți în plămâni muncitorilor expuși la azbest. Ei pot fi noduli limfatici benigni, cicatrici de fibroză localizată nespecifică sau procese

atelectatice rotunde.

Azbestul este cunoscut din antichitate, fiind folosit ca abajur pentru lămpile din temple. Termenul de „amiant”, utilizat preferențial în literatura franceză se referă în mod particular la azbestul alb sau crizotil. Sunt dovezi arheologice care atestă că încă din 2500 Î.H. se folosea azbestul în olărit, iar în Egiptul antic, azbestul se utiliza pentru obținerea giulgiului în care erau incinerați morții.

Utilizarea azbestului a cunoscut o intensificare la sfârșitul sec. XIX și începutul sec. XX, producția mondială de azbest ajungând în perioada interbelică la cifre impresionante, datorită a peste 3000 de utilizări industriale ale acestuia. În prezent, pe plan mondial, supremația în exploatarea azbestului o deține Canada, urmată de Africa de Sud, Rusia, Statele Unite și Finlanda.

La începutul sec. XX, după aproximativ 20 de ani de utilizare a azbestului apar primele semnalări în literatura medicală ale unor condiții patologice legate de munca în mediul cu azbest: Auribault în Franța descrie 50 de cazuri de fibroză pulmonară difuză într-o țesătorie de azbest din Normandia; în Anglia, Murray descrie primul caz de azbestoză la un muncitor tânăr, de 30 de ani expus la fibre de azbest, singurul supraviețuitor dintr-un atelier, în care lucrau 10 muncitori, toți decedați înainte de vârsta de 30 de ani. Treptat se conturează ideea nocivității evidente a azbestului, atât pentru pleură, cât și pentru plămân și bronhii.

Consecințele utilizării azbestului devin o problemă de sănătate și igienă publică începând cu anii 50, observațiile clinice sunt tot mai sigure, iar experimentele pe animale confirmă potențialul fibrozant și cancerigen al tuturor tipurilor de azbest.(1)

2.EXPUNEREA OCUPAȚIONALĂ LA AZBEST

Elemente de mineralogie mineralogie

Caracteristic azbestului este forma fibroasă, având raportul lungime/diametru(diametrul aerodinamic) mai mare de 3/1, iar flexibilitatea sa se aseamănă cu aceea a fibrelor organice. Fibrele de azbest sunt alcătuite din unități elementare – fibrile cu diametru foarte mic care, fie sunt asociate longitudinal și formează fascicule mai mult sau mai puțin dissociabile, fie sunt aglomerate în mod dezordonat.

Dintre variantele de azbest cunoscute (aproape 30), doar 6 au utilizări industriale: crizotilul, amozitul, crocidolitul, antofilitul, tremolitul și actinolitul. Ultimele două prezintă o importanță comercială mai mică. Toate varietățile de azbest sunt silicați hidratați de Mg, Fe, Ca, Na în diferite combinații. (tab. I)

Tabelul I. Variante de azbest cu utilizare industrială

Variante de azbest	Formula chimică
Crizotilul (azbestul alb)	$Mg_3(Si_2O_5)(OH)_4$
Crocidolitul (azbestul albastru)	$Na_2Fe_5(Si_8O_{22})(OH)_2$
Amozitul	$(FeMg)_7(Si_8O_{22})(OH)_2$
Antofilitul	$(MgFe)_7(Si_8O_{22})(OH)_2$
Tremolitul	$Ca_2Mg_5(Si_8O_{22})(OH)_2$
Actinolitul	$Ca_2(MgFe)_5(Si_8O_{22})(OH)_2$

Crizotilul face parte din grupa serpentinei, iar celelalte 5 variante de azbest sunt incluse în grupa amfibolilor. Fiecare tip de fibră are o toxicitate relativ particulară. Chiar dacă în mod general se poate spune că patologia legată de diferitele variante de azbest se aseamănă, în fond, există diferențe de nuanțe și grad după natura fibrei care a generat-o.

Fibrele de crizotil sunt în general lungi, elastice, flexibile și rezistente la tracțiune. Utilizarea industrială a crizotilului este motivată și de remarcabila sa rezistență chimică la acizi și baze, la temperaturi de peste 100°C, precum și de posibilitatea de a fi folosit pentru confecționarea de materiale textile.

Grupa *amfibolilor* cuprinde minerale cu structură fizică apropiată, dar diferite prin compoziția lor chimică. Fibrele sunt casante, manipularea lor generând un grad de prăfuire mai mare decât în cazul crizotilului. Rezistența amfibolilor la căldură și

la acțiunea acizilor este superioară crizotilului. Indiferent de clasa căreia îi aparțin, fibrele de azbest sunt apreciate pentru proprietățile lor mecanice, stabilitatea chimică și caracterul ignifug, proprietăți care deschid un evantai larg de utilizări.

Operațiuni și profesii cu risc

Operațiunile de exploatare, prelucrare și utilizare a azbestului presupun numeroase circumstanțe de expunere profesională la risc, numărând peste 3000 de ocupații implicate. Iată doar, cu caracter exemplificativ câteva dintre operațiunile și locurile de muncă cu expunere profesională la azbest:

- a. Extracția, zdrobirea, măcinarea și cernerea minereului, precum și operațiile de înșăcuire și transport.
- b. Fabricarea azbocimentului (fibrocimentului), cu precădere din fibrele de lungime intermediară. Peste 70% din azbestul exploatat se utilizează la obținerea azbocimentului necesar obținerii de plăci ondulate și jgheaburi pentru acoperișuri.
- c. Confecționarea discurilor de fricțiune (ferodouri pentru frâne, discuri de ambreiaje, etc.) utilizând același tip de fibre cu lungime intermediară.
- d. În construcțiile navale se utilizează cantități importante de azbest pentru izolare termică și fonică a calei vapoarelor. Accesul prin straturile izolante asupra unor repere, precum și operațiile de “dezmembrare”, practicate pentru recuperarea materialului izolant (azbest) sunt condiții de expunere importantă la risc, mai ales dacă aceste operații se fac în spații prost ventilate.
- e. În construcții, unde azbestul se utilizează ca material izolant fonic, sub forma plăcilor de vinilazbest. Operațiile de demolare a unor pereți izolați presupun antrenarea unor pulberi mixte în care azbestul poate deține o proporție importantă.
- f. Industria ceramicii (obiecte sanitare, plăci) presupune utilizarea unor cantități variabile de azbest. Acest mineral este prezent adesea și în compoziția unor filtre utilizate în industria alimentară (filtre utilizate la prelucrarea alcoolului, obținerea uleiurilor, etc)

- g. Prepararea unor asfalturi speciale pentru drumuri și izolarea termică a construcțiilor, utilizând fibre scurte și reziduurile din exploatarea de minereu, în amestec cu alte neomateriale, fibroase, amorfe sau criptocristaline (fibre de sticlă, pământ de diatomee, ciment, ipsos, etc.).
- h. Obținerea unor țesături rezistente la temperaturi ridicate, la coroziune acidă sau bazică, pornind de la fibrele lungi de crizotil, cu scopul confecționării de frânghii, benzi rulante și costume de protecție (pompieri, chimiști, etc) este o conjunctură importantă de expunere. Etapele premergătoare obținerii acestor țesături speciale respectiv cardarea (dărăcirea), toarcerea și țesutul fibrelor, precum și operațiile de întreținere și intervenție la aceste mașini, presupun riscuri mari de îmbolnăvire datorită concentrațiilor mari de praf. Riscul derivat din purtarea îmbrăcăminte de azbest este însă minor atâta timp cât se exclude prin avertizare (interzicere), piererea hainelor.
- i. Alte situații care comportă riscul expunerii la azbest: sudura cu electrozi de azbest, manipularea talcului (mineral care conține azbest) sau expunerea paraprofesională în condițiile contaminării cu praf de azbest adus la domiciliu pe îmbrăcăminte sau odată cu hainele de protecție.

Azbestul a fost supranumit și “mineralul magic” datorită proprietăților fizico-chimice ale fibrelor sale, proprietăți ce îl făceau să aibă numeroase utilizări industriale. Această diversitate de utilizări industriale a generat o multitudine de expuneri a unor grupe profesionale și chiar nonprofesionale.

În anamneza profesională a unui muncitor expus la azbest se solicită date despre vechimea expunerii, tipul de fibre la care muncitorul a fost expus, precum și date despre nivelul de poluare la locul respectiv de muncă.

Din ce în ce mai utilizată este cercetarea tipului de fibre prin studierea la microscopul optic sau electronic a unor produse biologice, precum sputa, lichidul din lavajul bronho-alveolar sau chiar a unor fragmente de parenchim pulmonar aparținând persoanei expuse.

Posibilități de identificare și caracterizare a fibrelor de azbest

Disponem în prezent de tehnici performante pentru analiza tipurilor de azbest în diferite eșantioane: aer, apă, băuturi, produse biologice, diverse materiale. Metodele cuprind în general o fază de separare prin filtrare urmată de un studiu de microscopie optică sau electronică.

Pentru microscopia electronică se utilizează un microscop electronic de transmisie, echipat cu un sistem de microanaliză chimică prin spectrometrie dispersivă în raze X, care permite identificarea particulelor fine, precum fibrele de crizotil ($0,03 \mu\text{m}$)(2).

Microscopia optică în contrast de fază sau în lumină polarizată sunt posibil de utilizat, prima, în principal pentru analiza eșantioanelor de aer de la locul de muncă, recoltate cu un dispozitiv mobil purtat de muncitor. Dispozitivul are o membrană filtrantă legată de o pompă aspiratoare. Recoltarea probei se face pe o durată de 8 ore. Concentrația este exprimată în număr de fibre/cm³ de aer prelevat. Dacă în anul 1970 numărul de fibre/cm³ admis în legislația franceză era 100, în prezent concentrația medie pe timp de 8 ore nu trebuie să depășească 2 fibre/cm³ de aer.

Pentru produsele biologice se combină modalitățile de examinare optice cu cele electronice. Microscopia optică permite și descrierea corpusculilor azbestozici în spută, lichid de lavaj bronho-alveolar sau în parenchimul pulmonar.

Relația doză-răspuns

Studiile epidemiologice efectuate de Selikoff, McDonald sau Becklake au arătat că există o relație direct proporțională între creșterea expunerii cumulative și a incidenței azbestozei. Afirmatia este valabilă și pentru alte boli cauzate de azbest: cancer pulmonar, mezoteliom, chiar dacă în cazul tumorilor pleurale sunt situații în care expunerea este redusă(6,7,8).

O expunere cumulativă “eficace” este mai ușor realizabilă în condițiile în care fibrele prezintă o încărcătură electrostatică importantă. Această condiție

favorizează retenția și implicit efectele fibrogene sau cancerigene. Fibrele cele mai încărcate electrostatic s-au dovedit a fi și cele mai periculoase.

Perioada de latență este perioada de timp între debutul unui proces patologic și apariția manifestărilor clinice. Această perioadă există în toate afecțiunile date de azbest. Ea variază în funcție de intensitatea expunerii și a susceptibilității individuale.

Riscul de îmbolnăvire prin azbest se exprimă în termenii expunerii cumulative (număr fibre/cm³ x ani), respectiv ca produs al concentrației medii de azbest de la locul de muncă (fibre cu lungime > 5 μm și cu diametru < 3 μm) și numărul anilor de expunere la această concentrație.

Riscul relativ de a face azbestoză pentru muncitorii expuși la fibre de azbest crește direct proporțional cu gradul de poluare a mediului de muncă. Datele din literatura subliniază că riscul de 1% pentru azbestoză clinic manifestă este în relație cu o expunere cumulativă de 10 fibre/m³/an, observație care a contribuit la recomandarea scăderii pragului de siguranță pentru expunerea la fibre de azbest la 1 fibră/m³ de aer.

3. NOȚIUNI DE PATOGENEZĂ

1. Azbestoza

Inhalarea timp îndelungat a fibrelor de azbest conduce la instalarea azbestozei, o pneumoconioză colagenă, severă, caracterizată prin fibroză interstițială difuză și progresivă, anodulară, cu debut după 10-20 de ani de la începutul expunerii. Morfogeneza fibrozei la azbest presupune inhalarea cu precădere a fibrelor cu lungime mai mare de 3 μm și un diametru mai mic de 0,5 μm. În forma nefibroasă azbestul pare a fi slab fibrogen (3), dar există și opinii contradictorii.

Leziunile consecutive inhalării pulberilor de azbest survin foarte rapid la nivelul bifurcării bronșioloanelor terminale în conducte alveolare (la aproximativ 1 oră

în experimentul pe șoarece făcut de Brody și colab.)(4). Primul răspuns celular îl reprezintă captarea fibrelor de către celulele epiteliale de tip I, fenomen care debutează în prima oră de expunere și durează atâta timp cât fibrele sunt prezente în spațiile alveolare. Fibrele de azbest penetrează membrana alveolară spre interstițiul pulmonar.

În 48 de ore de la începutul expunerii, la nivelul ductelor alveolare se acumulează macrofage alveolare care se activează în prezența fibrelor de azbest, fenomen urmat de o creștere semnificativă a fibroblaștilor.

Continuarea expunerii la azbest se traduce în timp printr-o alveolită fibrozantă peribronșiolară, urmată în timp de fibroză cicatricială difuză. Aceasta reprezintă elementul morfopatologic fundamental în azbestoză.

Proprietățile și particularitățile fibrelor

Experimentele pe culturi celulare (in vitro) au demonstrat clar că toate sortimentele de fibre de azbest sunt în măsură să inducă azbestoză, cancer bronho-pulmonar sau mezoteliom. Pe culturile de celule, fibrele de azbest pot determina leziuni ale membranelor celulare a căror severitate este responsabilă de moartea celulei, aberații cromozomiale, transformări celulare, indicatori de efecte cancerigene.

Mecanismele patogenetice ale toxicității azbestului nu sunt decât parțial cunoscute, însă principalii factori determinanți sunt relativ bine evaluați: cantitatea de fibre retenționate, dimensiunea acestora, elasticitatea, tensiunea lor de suprafață și încărcarea electrostatică.

Experimental s-a dovedit că nocivitatea azbestului este legată în mare parte de forma fibroasă a acestor particule minerale, precum și de diametrul fibrelor. Fibrele cu diametru mai mare de 3 μm nu pătrund în țesutul pulmonar. Cele cu diametru sub 3 μm penetrează celulele epiteliale, sunt transportate în interstițiu și în cavitățile pleurale provocând afecțiunile legate de azbest. Și lungimea fibrelor este importantă. Fibrele cele mai scurte, adică sub 3 μm sunt fagocitate sau translocalizate prin releele limfatice spre pleure, în timp ce fibrele cu lungime

superioară de 5 μm vor fi fagocitate parțial, vor avea un clearance mai lent și o durată de retenție în plămân mai mare implicându-se în cascada de evenimente care duc la apariția bolilor legate de azbest. Adesea este menționat faptul că crocidolitul este mai nociv decât crizotilul, explicația cea mai plauzibilă constând într-o epurare mai lentă a fibrelor de crocidolit.

Compoziția fibrelor care caracterizează varietatea de azbest poate influența nocivitatea lor. Astfel solubilitatea relativă a crizotilului este un element de diminuare a toxicității, în timp ce divizibilitatea (efect de multiplicare) îi crește agresivitatea.

Activitatea de suprafață a unei particule, fie ea rotundă sau fibroasă poate duce la modificarea echilibrelor existente în mediile biologice cu fenomene de adsorbție și apariția de modificări chimice. Adsorbția de carcinogeni pe fibrele de crizotil amplifică efectul cancerigen al fibrei. De asemenea, activitatea catalitică a crizotilului poate elibera radicali liberi a căror nocivitate este bine cunoscută.

Tipuri de răspuns postagresiv

Expunerea plămânului la azbest se poate solda cu unul din următoarele răspunsuri:

- a) o reacție tranzitorie, fără leziune, asociată cu epurarea rapidă a fibrelor inhalate: apare la subiecți expuși ocazional sau cu expunere continuă, dar la doze deosebit de mici și nu se soldează cu apariția pneumoconiozei.
- b) o reacție consecutivă unei retenții reduse: subiectul pare să posede mecanisme de epurare deosebit de eficiente. Reacția parenchimului pulmonar este limitată la locul de depunere a fibrelor, respectiv la nivelul bifurcării bronșioloanelor periferice. Prezența fibrelor atrage macrofagele care fagocitează fibrele și provoacă o reacție inflamatorie, eventual urmată de leziuni cicatriciale, fibrotice, limitate la căile aeriene periferice(vezi bronșiolita obliterantă).
- b) o reacție prin retenție intensă, observată la subiecții foarte susceptibili, care rețin o mare cantitate de fibre în plămâni. Reacția plămânului se traduce

printr-o acumulare masivă de celule inflamatorii, macrofage și neutrofile activate, constituind alveolita fibrozantă azbestozică. Activitatea secretorie a macrofagelor și neutrofilelor este intensificată, în timp ce sistemele de epurare sunt ineficiente (mai ales pentru fibre lungi). Mai intervine multiplicarea fibrelor (dilacerarea fibrelor inițiale în elementele componente), ceea ce crește gradul de retenție în parenchim.

Aceste reacții se regăsesc pe secțiunile microscopice la pacienții diagnosticați cu fibroză pulmonară azbestozică și sunt însoțite de prezența corpurilor azbestozici, în cantități variabile și/sau de fibre de azbest decelabile prin microscopie electronică.

Evidențierea corpurilor azbestozici se poate face din spută, din fluidul de lavaj bronho-alveolar sau pe secțiuni histologice din parenchimul pulmonar. Aceștia sunt constituiți din fibre de azbest pe suprafața cărora s-au depus proteine și mucopolizaharide (acid hialuronic), structuri pe care precipită fierul, evidențiate prin colorația Perl. Ei se formează în macrofagele care au fagocitat fibrele. La microscopul optic apar ca și corpusculi de culoare brun-gălbuie, alungiți, cu extremitățile mai tumefiate (haltere) având o lungime de 5-60 μm și un diametru cuprins între 0,5- 10 μm . Prezența acestora nu semnifică existența azbestozei, fiind doar markeri ai expunerii. Ei au fost descriși cu frecvență destul de mare și la persoane neexpuse ocupațional la azbest, dar care au trăit în mediu ambiental poluat (orașe cu trafic intens, azbestul provenind din discurile de fricțiune). Pe de altă parte, corpusculi asemănători pot apare și în urma inhalării altor agenți poluanți (corpi pseudoazbestozici). Verificarea naturii azbestozice se face însă relativ ușor, prin examinare la microscopul electronic. Semnificația lor crește însă când sunt numeroși, în aceste condiții corelându-se cu manifestările clinice și radiologice din azbestoză. O densitate mare pe secțiunile histologice se corelează cu durata expunerii și cu intensitatea procesului de fibroză.

Macroscopic, plămânul este palid și mai mic, cu o consistență gumoasă. În parenchimul pulmonar se constată zone de fibroză fină sau extinsă în funcție de stadiul bolii, mai accentuată în zonele inferioare. Numai în mod excepțional

leziunile de fibroză interesează zonele superioare ale plămânilor.

Asociat mai pot apare zone cu microchisturi, nodulație silicotică, dacă expunerea presupune și prezența cristalelor de SiO_2 sau zone de emfizem cu mecanism retractil. Ganglionii limfatici hilari, de regulă nu sunt măriți.

Microscopic leziunile debutează la nivelul bronșioloel respiratorii, acolo unde ajung fibrele de azbest, în jurul cărora se acumulează macrofage și se formează o rețea de reticulină, înlocuită apoi de fibroză colagenă. Procesul progresează spre ductele alveolare, pereții capilari și alveolari, fază în care aspectul este de fibroză interstițială difuză - alveolită fibrozantă. În fazele avansate ale bolii, întreaga arhitectură alveolară este înlocuită de o masă colagenă.

Pleurele sunt adesea afectate, mai ales cele de la nivelul bazelor pulmonare, suferind un proces variabil de îngroșare, de la pierderea translucenței, până la o fibroză extinsă. Frecvent, pleura este sediul unor plăci hialine, cu dispoziție bilaterală, de formă neregulată, bine circumscrise, cu suprafață netedă, lucioasă, de culoarea fildeșului, adesea multinodulară. Plăcile pleurale sunt localizate preferențial în zona mijlocie și inferioară a pleurei, postero-lateral, prezintă adesea zone de calcifieri cu extindere variabilă, iar uneori cuprind și pericardul parietal. Prezența plăcilor pleurale hialine nu este în relație cu gravitatea azbestozei, dar certifică expunerea la noxă și implicit riscul de cancer bronho-pulmonar sau de mezoteliom pleural sau peritoneal.

Aspectul plămânului diferă macroscopic după severitatea bolii. În faza avansată suprafața pleurală are un aspect nodular, similar cirozei hepatice, iar plămânii sunt mai mici (pierdere de volum) cu țesut cicatricial și formațiuni chistice.

Rolul macrofagului

Ca urmare a inhalării azbestului, macrofagul alveolar invadează rapid locul leziunii (ductele alveolare) și, stimulat de azbest se activează, adică devine în stare să producă o serie de substanțe care în final conduc la fibroza cicatricială. Spre deosebire de azbest, pulberile inerte sunt fagocitate de macrofag. Modelul

experimental foarte utilizat este oaia, al cărui plămân este asemănător cu cel uman atât din punct de vedere anatomic și funcțional, cât și în ce privește răspunsul față de substanțele nocive (5).

După contactul cu azbestul, macrofagul alveolar secretă citokine stimulând proliferarea fibroblaștilor și neosinteza de collagen.

Este cunoscut faptul că macrofagele și fibroblaștii interacționează în plămân.

În experimentele cu expunere unică s-au cercetat fibronectina și procolagenul 3, ca markeri ai fibrogenezei la oaia expusă la azbest (crizotil) și la bile de latex și s-au comparat (respectiv s-au corelat) datele cu cele obținute din lichidul de lavaj bronho-alveolar al muncitorilor expuși la azbest.

Fibronectina este o glicoproteină produsă de macrofag, capabilă să atragă fibroblastul la locul leziunii și să inițieze proliferarea fibroblaștilor. În lichidul de lavaj bronho-alveolar fibronectina a crescut de 2-3 ori față de lotul expus la bile de latex și a rămas la valori ridicate, fără altă expunere la azbest timp de 12 luni, cât a durat studiul. Valoarea *procolagenului 3* a fost de asemenea crescută semnificativ în primele două luni de expunere la azbest.

Examenul histopatologic pulmonar a demonstrat că, pentru expunerea la particulele de latex, inflamația inițială (argumentată de creșteri ale celularității în zilele 29 și 60 după expunere) regresează complet după 12 luni. Pentru animalele expuse la azbest, alveolita azbestozică inițială a evoluat spre o fibroză azbestozică difuză de grad I, ca urmare a prezenței și acțiunii factorilor secretați de macrofagul activat: enzime proteazice, oxidanți, factori chemotactici pentru fibroblaști, factori de creștere a fibroblaștilor etc. Fibroblaștii atrași la nivelul zonei de impact cu fibre de azbest vor produce un exces de collagen cu fibroză interstițială difuză.

Macrofagele alveolare provenind de la pacienții cu azbestoză eliberează cantități excesive de factori de creștere ca PDGF (platelet derived growth factor) și IGF-1 (insulin like growth factor), citokine capabile de inducerea unor modificări funcționale și de stimulare a celulelor din focarul inflamator, în mod esențial a fibroblaștilor. Fibroblaștii atrași de PDGF, IGF-1 și fibronectină, care interacționează sinergic vor prolifera și vor deveni foarte activi în procesul de

sinteză a colagenului și de formare a țesutului cicatricial realizându-se o alterare ireversibilă a structurii și funcției pulmonare

Leziunile inițiale (ca urmare a prezenței fibrelor de azbest în interstițiu și a secreției și eliberării factorilor macrofagici) sunt agravate de eliberarea de radicali liberi ai oxigenului, cu efect citotoxic direct cât și prin peroxidarea lipidelor de membrană, ceea ce contribuie la menținerea procesului inflamator cronic. O sursă adițională de substanțe destructive o reprezintă activarea plasminogenului, care este convertit în plasmină – o protează capabilă să degradeze glicoproteinele matriței interstițiale, agravând astfel leziunile pulmonare.

Deși toate fibrele de azbest sunt toxice, cele cu lungime mai mare decât diametrul macrofagului sunt cele mai periculoase, ele neputând fi fagocitate complet. Fibrele de crizotil au tendința de a se diviza longitudinal, ceea ce multiplică efectul toxic și contribuie la cronicizarea bolii și evoluția procesului patologic și după întreruperea expunerii. Este posibil ca fibra de azbest din țesutul pulmonar să fie acoperită de proteine de suprafață, astfel formându-se corpusculi azbestozici, eventualitate care îi reduce nocivitatea, dar aproximativ 85% din fibrele pătrunse în plămân rămân neacoperite. Sintetic, expunerea continuă la azbest, durabilitatea (persistența) și mobilitatea fibrelor lungi și/sau diviziunea longitudinală a acestora constituie mecanismele principale ale progresiei procesului patologic de la o leziune localizată la o fibroză pulmonară difuză prin eliberarea continuă de substanțe ce inițiază și întrețin o alveolită fibrozantă cu distrucție celulară.

În accepțiunea actuală un rol important în geneza efectelor toxice ale azbestului revine speciilor reactive ale oxigenului (radicalul hidroxil, anionul superoxid și apa oxigenată) și ale azotului (oxidul nitric și peroxinitritul). Ca răspuns la stresul oxidativ inițiat și întreținut de aceste specii reactive apar nivele crescute ale enzimelor antioxidante (catalaza, superoxidismutaza) precum și sinteza în exces a unor antioxidanți neenzimatici cum ar fi ceruloplasmina, ceea ce sugerează prezența unor mecanisme adaptative.

În concluzie: leziunile inițiale în azbestoză sunt lezarea epitelului pereților

alveolari, fagocitarea interstițială incompletă a fibrelor de către macrofage și eliberarea de factori secretați de către macrofag: fibronectina, PDGF și IGF-1, agenți proinflamatori și citotoxici precum radicalii liberi ai oxigenului și activatori ai plasminogenului. Aceste substanțe împreună determină creșterea fibroblaștilor la locul leziunii, proliferarea lor numerică, depunerea de colagen cu modificarea matriței interstițiale și alterarea arhitecturii epitelului alveolar și, implicit, alterarea structurală și funcțională a plămânului.

Susceptibilitatea individuală

Este cunoscut că, în cazul unei expuneri unice la o substanță nocivă, atunci când se depășesc limitele de siguranță pentru sănătate, boala se va dezvolta la toți indivizii expuși. Același lucru se produce și în domeniul experimental, fie că este vorba despre șoarece, oaie sau alt animal.

În mediul industrial, nici chiar în perioada de început a utilizării azbestului nu s-au întâlnit situații de “expunere experimentală”. Printre muncitorii expuși la risc se identifică o fracțiune de subiecți care fac azbestoză, chiar dacă aceștia au avut o expunere la aceleași nivele de pulberi de azbest ca și colegii lor care nu au făcut boala. Acest fenomen este atribuit susceptibilității individuale.

Recent acest factor a fost studiat în plan imunologic, al structurii pulmonare și al mecanismului de clearance pulmonar. Studiile de histocompatibilitate imunologică au pus în evidență un marker imunologic al stimulării HLA care ar putea să explice această susceptibilitate individuală.

Diferențele în ceea ce privește capacitatea plămânului de a epura fibrele de azbest prin mecanismele de clearance cunoscute explică, în parte, această susceptibilitate individuală. Experimentele pe oaie au arătat că la expuneri similare la fibre de azbest, animalele care au făcut azbestoză au reținut în plămân o cantitate semnificativ mai mare de fibre de azbest, în special fibre cu o lungime peste 5 μm (5).

2. Pleurezia benignă

Pleurezia benignă este o reacție inflamatorie exudativă nespecifică a pleurei, adesea tranzitorie, dar care poate lăsa sechele de tipul simfizelor costodiafragmatice, fibrotoracelui aderențial sau a pahipleuritei.

Patogeneza pleureziei benigne este în mare parte necunoscută. Se pot face câteva considerații. Epurarea plămânului de fibrele inhalate se face, în parte, prin limfaticele pulmonare spre interstițiu, cavitatea pleurală și ganglionii limfatici. Contactul direct al fibrelor de azbest cu pleurele pare să fie un factor probabil de debut. Cercetări recente au pus în evidență producția de factori chemotactici pentru neutrofile și alte celule inflamatorii.

Puncția pleurală pune în evidență prezența celulelor inflamatorii și a depozitelor de fibrină cu reacția celulelor mezoteliale, dând impresia unei pseudo-organizări.

3. Plăcile pleurale

Patogeneza plăcilor pleurale a fost rezumată de Hillerdal care a luat în considerație două posibilități(9): fie un efect direct al fibrelor care ating pleura fie un efect la distanță, care nu presupune prezența fibrelor în pleură. A doua ipoteză este, în parte susținută de observațiile asocierii tabagismului cu placa pleurală. Prima teorie este mai credibilă. Ea recunoaște placa pleurală ca o reacție locală la fibrele care ating cavitatea pleurală. Rey a demonstrat că fibrele găsite în lichidul pleural sunt subțiri și scurte, iar calea de transport cea mai probabilă este cea limfatică(10).

Fibrele fine pătrunse în țesutul pulmonar determină, în contact cu pleurele iritare fizică, cu o reacție inflamatorie și hemoragică, care se organizează formând placa pleurală.

Plăcile pleurale sunt leziuni de fibroză hialină fără conținut de fibre de azbest, localizate în principal la nivelul pleurei parietale, putând fi depistate mai rar și la pleura pericardică, mediastinală sau viscerală. La nivelul lor pot apare calcificări pleurale de natură distrofică.

Examenul microscopic pune în evidență prezența lamelor de colagen

acelular cu suprafața acoperită de o fină pătură de celule mezoteliale.

4.Pahipleurita

În timp ce plăcile pleurale circumscrise sunt manifestări ale pleurei parietale, fibroza pleurală difuză sau pahipleurita este în general o boală a pleurei viscerale.

Pahipleurita este îngroșarea fibroasă a pleurei, cu un minim de reacție celulară inflamatorie care, ocazional, poate conține corpi feruginoși.

Diferența față de plăcile pleurale este greu de făcut iar mecanismul fundamental al iritației cronice este similar. În cazul pahipleuritei, efectul poate fi rezultatul fibrelor depuse în zonele intrapulmonare subpleurale, de unde atingerea selectivă a pleurelor viscerale față de frecvența mare a fibrozelor azbestozice intraparenchimotoase.

Pahipleuritele pot fi rezultatul următoarelor trei mecanisme posibile: a) confluența plăcilor pleurale (în 20% din cazuri); b) extinderea fibrozei pulmonare subpleurale la pleura viscerală (30%) și c) ca sechele ale unei pleurezii exudative.

Ultima posibilitate este cea mai frecventă și determină o rigiditate pulmonară cu limitarea expansiunii plămânului, chiar în absența fibrozei pulmonare de tip azbestozic.

4. ASPECTE CLINICE

1.Azbestoza

Debutul azbestozei este insidios, în general după zeci de ani de expunere, cu simptome nespecifice ca dispnee de efort, cu un caracter progresiv, ajungând în fazele tardive la dispnee permanentă, cu ortopnee. Rigiditatea pulmonară, care se instalează în timp face dificilă inspirația profundă, precum și căscatul. Tusea este prezentă frecvent, fie seacă, iritativă, fie cu expectorație mucoasă sau mucopurulentă. Examenul microscopic al sputei pune în evidență prezența fibrelor de azbest sau a corpusculilor azbestozici. Caracterul hemoptoic al sputei atrage atenția asupra posibilei asocieri a azbestozei cu cancerul bronho-pulmonar. Unii

bolnavi acuză dureri toracice cu caracter nevralgic sau de presiune, a căror persistență și intensitate ne obligă să ne gândim la complicarea azbestozei cu mezoteliomul pleural. Mai pot fi prezente fenomene de ordin general ca anxietate, fatigabilitate sau slăbire din greutate, care deasemenea pun problema asocierii carcinomului bronșic sau a mezoteliomului.

Examenul obiectiv nu decelează modificări importante în stadiile timpurii de boală, în timp ce, în cazul formelelor avansate se remarcă prezența cianozei, a hipocratismului digital și a verucilor azbestozice. Acestea din urmă sunt formațiuni hipercheratozice situate pe fața palmară și dorsală a mâinilor, ca o reacție la prezența fibrelor de azbest și care regresează odată cu încetarea expunerii.

Examenul aparatului respirator pune în evidență mișcări respiratorii de amplitudine redusă, prezența ralurilor crepitante, postero-bazal, mai ales în dreapta, ca semn al alveolitei azbestozice, raluri bronșice în contextul asocierii bronșitei, precum și frecătură pleurală, a cărei localizare nu este obligatoriu legată de prezența plăcilor pleurale.

Rezultatele examinărilor de laborator sunt inconstante și nespecifice. Se constată adesea, creșteri moderate ale VSH-ului, prezența factorului reumatoid sau a anticorpilor antinucleari, dar cea mai caracteristică este prezența corpusculilor azbestozici în spută, dovadă incontestabilă a expunerii la azbest.

Explorarea funcțională ventilatorie arată prezența tulburărilor de difuziune încă din fazele incipiente ale bolii, prezența sindromului restrictiv, cu scăderea CV și a CPT dar fără o alterare precoce a parametrilor obstrucției. Scăderea VEMS, respectiv a parametrilor distali ($MEF_{25-50-75}$), este un element care se asociază bronșitei cronice, afecțiune ce complică azbestoza sau poate fi observată în fibrozele avansate cu compresioni, distorsionări sau angulații ale căilor aerifere.

Componenta restrictivă progresează odată cu evoluția fibrozantă a bolii, dar obstrucția distală nu progresează în același ritm, datorită rigidității parenchimului care favorizează o mai bună conductanță în căile respiratorii periferice.

Lichidul de lavaj bronhoalveolar se modifică înainte ca boala să fie recunoscută clinico-radiologic. Aceste modificări constau într-o alveolită

macrofagică și neutrofilică cu caracter fibrozant.

Ameliorarea condițiilor de muncă, recunoașterea bolii din faze incipiente și întreruperea expunerii au făcut ca numai 20% din cazuri să progreseze în anii următori întreruperii expunerii la risc.

2. Pleurezia benignă

După Epler pleurezia benignă este anomalia cea mai frecventă la muncitorii expuși la azbest în primii 20 de ani de expunere(11). Clinic se manifestă cu sindrom pleural, cu matitate la percuție și frecătură pleurală la auscultație. Majoritatea sunt asimptomatice fiind detectate la un examen radiografic periodic. Unii pacienți acuză dureri toracice și dispnee. Evaluarea diagnostică se bazează pe 4 criterii: a) expunere la azbest; b) confirmare radiografică sau prin puncție pleurală; c) absența altor boli ale pleurei; d) absența tumorii în următorii 3 ani. Puncția pleurală relevă prezența unei cantități moderate de lichid (aprox. 500 ml) cu caracter exudativ sau hemoragic. Atunci când pleureziile sunt recidivante semnificația anticipării unui mezoteliom trebuie luată în discuție în mod serios. Examenul funcțional ventilator pune în evidență o disfuncție ventilatorie restrictivă, a cărei gravitate este în relație cu cantitatea de lichid acumulată. Revărsatul pleural poate fi tranzitor sau recurent, silențios sau simptomatic, uni- sau bilateral.

Evoluția este favorabilă cu rezorbție, adesea completă a revărsatului pleural. Pot rămâne și sechele de tipul plăcilor pleurale sau pahipleuritei.

3. Plăcile pleurale

Plăcile pleurale sunt aglomerări de țesut collagen de grosimi variabile, netede sau cu nodozități, contur neregulat, uneori calcificate, localizate mai frecvent la nivelul pleurelor parietale și a diafragmului.

Examinarea radiografică a toracelui le evidențiază relativ frecvent, ele reprezentând o mărturie a expunerii anterioare la azbest. Uneori perioada de latență între expunere și detectarea leziunilor poate ajunge la 20 de ani, plăcile

pleurale fiind în acest timp asimptomatice subiectiv și obiectiv, fără să interfereze cu funcția ventilatorie. Odată constituite, dar mai ales când sunt și extinse, ele pot determina tulburări ventilatorii și dispnee în absența unei fibroze interstițiale. Au un caracter puțin evolutiv și sunt adesea observate în absența azbestozei. Relația lor cu mezoteliomul este incertă, dar posibilă.

4. Pahipleuritele

Pahipleuritele sunt îngroșări fibroase difuze ale pleurelor viscerale. Nu sunt specifice expunerii la azbest, ele apărând și în cadrul unor boli infecțioase specifice sau nespecifice, în cadrul unor traumatisme, hemoragii sau reacții adverse la unele medicamente.

Apar adesea în urma unor revărsate pleurale și se manifestă clinic prin dispnee și tuse severă. Pahipleurita difuză poate fi uni- sau bilaterală, cu sau fără sindrom restrictiv la explorarea funcțională ventilatorie și foarte rar însoțită de insuficiență respiratorie. Ea se asociază cu fibroza interstițială azbestozică, cu interesarea pleurelor interlobare și a spațiilor interlobulare, uneori apărând ca o masă fibroasă pseudotumorală ce torsionează și compresează parenchimul pulmonar, ceea ce impune diagnosticul diferențial cu tumorile pulmonare.

5. ASPECTE RADIOLOGICE

1. Azbestoza

Pe radiografia simplă a toracelui, azbestoza se manifestă la începutul bolii printr-o accentuare a tramei bronhovasculare, urmată în timp de apariția unor opacități reticulonodulare de dimensiuni diferite (de tip s,t,u) dispuse la bazele plămânilor, în treimea inferioară, uneori asociate cu opacități rotunde de tip p.

. Aspectul radiografic nu are claritatea imaginii silicotice și poate duce la confuzii diagnostice cu afecțiunile cardiace care evoluează cu stază pulmonară. Evoluția în timp duce la aspectul caracteristic de fagure de miere, cu distorsiuni

severe ale structurilor pulmonare, mai evident în zonele bazale, asociat cu obliterarea unghiului costo-frenic și îngroșarea pleurală. Pe măsură ce fibroza azbestozică evoluează, conturul cordului devine slab definit, datorită suprapunerii de țesuturi cu radiodensitate diferită. În formele avansate, leziunile de fibroză se extind spre vîrfurile plămânilor, cuprinzând întreaga suprafață a parenchimului pulmonar. Aceste imagini infiltrative nu sunt specifice azbestozei, ele putând fi întâlnite în numeroase alte pneumopatii interstițiale.

Opacitățile mici nodulare, liniile septale, opacități liniare mari, aspectul de "sticlă pisată" și reticulația în "fagure de miere" sunt aspectele radiografice caracteristice ale azbestozei, localizate în cele două treimi inferioare ale câmpurilor pulmonare, însă nu foarte frecvent depistate la examinarea radiografică standard (vezi Clasificarea radiologică a pneumoconiozelor, ILO, 2000).

Frecvent apar simfize pleurale, iar conturul cardiac este prost delimitat, flu, realizând aspectul clasic de "cord păros". Frecvența anomaliilor radiografice crește concomitent cu valoarea expunerii cumulative. Într-un studiu realizat de Selikoff asupra unui lot de 1100 subiecți expuși la azbest s-a constatat că anomaliile radiologice erau prezente la numai 10% dintre cei expuși mai puțin de 10 ani, însă ele apar la 95% din muncitorii cu o vechime în azbest în jur de 40 de ani(6).

Tomodensitometria evidențiază o creștere a densității pulmonare la subiecții expuși la azbest înainte de apariția modificărilor patologice pe radiografia clasică, moment în care tulburările funcționale pot fi deja prezente.

În general pentru diagnosticul radiologic se utilizează radiografia simplă – antero-posterioară și laterală (în special pentru anomaliile pleurale), tomodensitometria axială convențională și mai recent tomodensitometria axială de rezoluție înaltă.

Tomodensitometria axială este utilă în mod special pentru decelarea plăcilor pleurale, precum și în cazul suspiciunii prezenței unor noduli azbestozici pe radiografia pulmonară standard.

La subiecții cu cancer bronho-pulmonar sau cu mezoteliom pleural,

examinarea CT permite o mai precisă evaluare a extinderii tumorii. CT de rezoluție înaltă permite detectarea anomaliilor pulmonare interstițiale discrete, precum și a emfizemului asociat azbestozei de debut.

Cu toate progresele făcute în domeniul diagnosticului radiografic, nici radiografia pulmonară standard, nici CT sau CT de înaltă rezoluție nu evidențiază modificări parenchimotoase pulmonare apărute imediat după pătrunderea fibrelor de azbest. Dacă modificările histologice consecutiv expunerii la azbest sunt decelabile după câteva zile, în ceea ce privește modificările radiologice, chiar beneficiind de tehnică de vârf, ele nu pot fi sesizate decât după aproximativ 10 ani.

2. Pleurezia benignă

Revărsatele pleurale sunt adesea manifestări de însoțire ale unei neoplazii pulmonare sau pleurale. Toți subiecții cu expunere la azbest de cel puțin 10 ani și care prezintă o pleurezie trebuiesc considerați ca neoplazici până la proba contrarie. Revărsatele pleurale pot fi benigne și se descriu radiologic prin închideri ale unghiurilor costofrenice. Lichidul, de obicei în cantitate mică se mobilizează în decubit lateral. Față de radiografia pulmonară standard, CT permite diagnosticarea unui eventual mezoteliom subjacent pleureziei.

3. Plăcile pleurale

Plăcile pleurale sunt îngroșări neregulate ale pleurei parietale și mai rar ale celei viscerale, mai ales la nivelul scizurii interlobare.

Modificările pleurale în azbestoză pot avea două aspecte distincte: îngroșarea pleurală sau fibroza pleurală, care însoțește leziunile parenchimotoase, este difuză și debutează frecvent în unghiul costo-frenic și placa pleurală hialină, care este o îngroșare pleurală localizată, extinsă pe cel mult 4 spații intercostale, fără a implica unghiul costo-frenic. Ea devine vizibilă radiologic în momentul în care îngroșarea țesutului fibros sau cantitatea de calciu depusă îi conferă un grad de radioopacitate (vezi Clasificarea radiologică a pneumoconiozelor, ILO, 2000). În

general, este subestimată, motiv pentru care se recomandă examinarea în incidențe oblice. Văzută din față, placa hialină este în general neregulată, de culoare albă-gri și se aseamănă cu o hartă geografică, datorită calcifierilor dispuse sub forma de pete, ceea ce îi conferă o radiodensitate inomogenă.

Plăcile sunt benzi de colagen avascular, iar 35% au și calcificări distrofice, prezente mai ales la nivelul pleurei parietale, diafragmului și în porțiunea postero-laterală a peretelui toracic, bilateral. Ele sunt de obicei bilaterale și ocupă preferențial versantul posterior al cupolei diafragmatice. CT detectează prezența precoce a plăcilor pleurale, când acestea au o discretă structură liniară și permite aprecierea parenchimului subjacet.

Plăcile pleurale sunt manifestarea radiografică cea mai frecventă în expunerea la azbest, după cum azbestoza se asociază frecvent cu prezența plăcilor pleurale. De aceea plăcile pleurale sunt considerate ca un indicator al expunerii la azbest.

Dintre variantele de azbest, amfibolii dau mai specific acest fel de leziune. În Finlanda s-a observat o incidență crescută a plăcilor pleurale la populația din proximitatea unor mine de antofilit(12), iar în Bulgaria ele s-au înregistrat la numeroși agricultori care cultivau și întrețineau culturi pe soluri bogate în acest sortiment de azbest(13).

Timpul de latență este de aproximativ 30 de ani cu limite între 3 și 57 de ani, fiind necesari, aproximativ 15-20 de ani de la începutul expunerii până la detectarea radiologică a acestora.

4.Pahipleurita

Pe radiografia standard, pahipleurita se manifestă sub forma unei opacifieri pleurale continue, de aspect neted, ce acoperă 25% din suprafața plămânului, de obicei cu închiderea unghiului costo-diafragmatic.

Pe CT axială apar zone de îngroșare pleurală cu o lățime de peste 5 cm, o înălțime de peste 8 cm și o grosime de peste 3 mm.

Pahipleurita atinge în principal pleura viscerală posterioară și postero-

internă, bazală. Datorită acestei localizări preferențiale, imaginea radiografică este mai puțin sugestivă decât CT. Se poate asocia cu o zonă adiacentă de atelectazie rotundă care poate fi confundată cu un cancer pulmonar.

Sistemul internațional de clasificare a opacităților pneumoconiotice a ILO face referire specială la anomaliile pleurale. Pentru detalii vezi Clasificarea radiologică a pneumoconiozelor, ILO, 2000. (14).

6. DEPISTAREA PRECOCE A BOLILOR CAUZATE DE AZBEST

1. Azbestoza

Dintre modalitățile paraclinice de investigații, examinarea radiologică standard reprezintă criteriul diagnostic de bază, deși 10% din subiecții simptomatici cu pneumopatie interstițială pot să nu aibă nici o modificare radiologică. Tomografia computerizată este deosebit de utilă în diagnosticul plăcilor pleurale, fără să aducă însă un plus de diagnostic radiologic față de RPS, decât în 10-20% din cazuri (în care CT evidențiază modificări nedecelabile prin radiografia toracică standard).

Scintigrafia pulmonară cu galium⁶⁷ se utilizează de 20 de ani pentru diagnosticul radiologic al tumorilor și al infecțiilor oculte, ambele situații însoțindu-se de infiltrat cronic. Galium⁶⁷ se acumulează în mod selectiv în focarul inflamator, datorită încorporării sale în macrofagul activat. Scintigrafia permite detectarea unui indice de activitate inflamatorie care coincide cu modificările histopatologice. Pentru detectarea precoce a azbestozei, scintigrafia cu galium⁶⁷ nu este o metodă diagnostică de rutină.

Analiza fluidului de lavaj bronșiolo-alveolar evidențiază o alveolită limfocitară cu creșterea raportului OK T4/OK T8, asociată cu o reacție neutrofilică și moderat eozinofilică. Prezența neutrofilelor sugerează substratul reacției de fibroză mediată de citokine profibrogene, în timp ce reacția limfocitară cu perturbarea raportului amintit evocă, în plus, regia imunologică. La nivel limfocitar s-a evidențiat o creștere a activității arilhidrocarbonhidroxilazei(15).

Examenul microscopic și în mod deosebit microscopia electronică evidențiază fibrilele de azbest existente în fluid, iar examenul bacteriologic oferă șansa diagnosticului diferențial cu tuberculoza.

Subiecții afectați de azbestoză prezintă într-o proporție de 25% anticorpi antinucleari, un sindrom de iritație imunologică policlonală (cresc IgA, IgG și IgM), precum și o excreție urinară de nucleotide denaturate (produși de degradare ai ARN de transfer). Eliminarea spontană a acestor nucleotide este detectabilă chiar în stadiile incipiente ale azbestozei.

Prin măsurători de câmp magnetic se poate detecta prezența unor depozite feromagnetice în plămâni.

În condiții obișnuite, probele funcționale ventilatorii evidențiază în azbestoză un sindrom ventilator restrictiv, pe care pacientul îl compensează prin hiperventilație (atât de repaus, cât mai ales de efort), la care se asociază tulburări de difuziune, tulburări ale mecanicii ventilației (reducerea complianței), scăderea SaO₂ și hipocapnie. Tulburarea gazometrică din urmă este consecința hiperventilației. Explorarea difuziunii (DL_{CO}) și determinarea capacității vitale sunt eficiente pentru depistarea precoce a azbestozei și aprecierea gravității sale. În mod obișnuit se asociază și un sindrom obstructiv situat distal, la nivelul căilor aerifere mici. Când fibroza azbestozică este severă, datorită tracțiunilor în diverse planuri asupra sistemului bronșic, geometria acestuia este tulburată, realizându-se un sindrom obstructiv difuz, uneori sever.

2. *Pleurezia benignă* este cel mai adesea asimptomatică dar diagnosticul precoce este important prin faptul că permite evitarea riscului sechelelor acestora, respectiv a aderențelor.

3. *Plăcile pleurale* constituie, prin prezența, lor o mărturie a expunerii la azbest, iar recunoașterea lor precoce permite luarea unor măsuri care să prevină efectele expunerii în timp ale acestuia.

4. În ce privește ***pahipleuritele***, recunoașterea precoce nu are importanță decât pentru a măsura interferența cu funcția ventilatorie. Ele trebuie diferențiate de invazia lipidică a pleurelor la obezi (prin CT).

7. CRITERII DE DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

1. Azeostoza are ca și elemente de diagnostic pozitiv trepidul clasic al etapelor de diagnostic pentru orice boală profesională, respectiv: anamneza profesională, examenul clinic și investigațiile paraclinice cunoscute (radiografia pulmonară standard, explorările funcționale ventilatorii ± examenul anatomo-patologic).

Criteriile majore de diagnostic pozitiv sunt: a) expunere profesională; b) radiografia toracică standard; c) histopatologie pulmonară de grad mai mare de 1 (fibroză interstițială + corpi azbestozici).

Pentru diagnosticul pozitiv de azeostoza se consideră necesară prezența a două criterii majore (1 și 2 sau 1 și 3).

Criteriile minore sunt: a) dispnee progresivă de efort; b) raluri crepitante la bazele pulmonare cu caracter persistent (luni); c) sindrom restrictiv la explorarea funcțională a ventilației; d) hipocratism digital.

Prezența criteriilor minore în absența celor majore implică aprofundarea investigațiilor în vederea stabilirii diagnosticului.

Diagnosticul diferențial se face cu alte pneumoconioze, cu fibroze interstițiale difuze idiopatice sau cu manifestări similare pleuropulmonare din boli de colagen ca: sclerodermia, lupusul eritematos sistemic, plămânul reumatoid etc.

2. Pleurezia benignă – comportă un diagnostic radiologic în timp ce etiologia se stabilește prin excludere. Revărsatele pleurale cauzate de azbest se vor diferenția de pleureziile specifice, neoplazice, reumatoide, limfocitare benigne și mai ales de mezoteliomul pleural.

3. Plăcile pleurale – sunt diagnosticabile prin examen radiologic standard și complementar prin CT axială. Prezența plăcilor pleurale impune diagnostic diferențial cu îngroșările reziduale după pneumotoracele spontan sau traumatic sau după pleureziile bacilare, leziunile fiind de obicei unilaterale, spre deosebire de

azbestoză unde leziunile sunt simetrice, bilaterale.

4. Pahipleurita –cauzată de azbest necesită o anamneza profesională competentă și excluderea altor cauze. Se recunoaște ca boală profesională indemnizabilă atunci când funcția ventilatorie este alterată.

8. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

1. Azbestoza

Evoluția este foarte variabilă, în general lent progresivă, chiar și după încetarea expunerii, ca și în celelalte pneumoconioze colagene. Primele cazuri descrise de Murray au decedat în câțiva ani. Procentul cazurilor evolutive diferă după diferiți autori de la 20% din cazuri care progresează în primii 10 ani, până la valori ridicate ale progresiei, la minierii din minele de crizotil din Corsica. Factorii de agravare ai evoluției sunt tabagismul și expunerea îndelungată sau intensă. Prezența unor alterări imunologice (evidențiate prin pozitivitatea factorului reumatoid sau a anticorpilor antinucleari) pare să constituie o condiție agravantă de evoluție a bolii.

Rata de evoluție a leziunilor depinde în mare parte de factorul individual de susceptibilitate, mortalitatea fiind însă determinată de gravitatea tulburărilor funcționale ventilatorii, de precocitatea instalării insuficienței respiratorii și a cordului pulmonar cronic.

Principala complicație a azbestozei cu o importantă amprentă în evoluția bolii este cancerul bronho-pulmonar, dar este posibilă prezența tumorilor maligne și cu alte localizări decât cea pulmonară, respectiv cancer laringian, gastric sau de colon.

2. Pleurezia benignă – evoluează spre regresie completă și rapidă sau spre cicatrizare cu fibroză și obliterarea sinusului costodiafragmatic și mai rar printr-o pahipleurită difuză cu sau fără alterare funcțională (chiar insuficiență respiratorie cronică).

Leziunea sechelară obișnuită este îngroșarea pleurală fibroasă fără atingere

funcțională permanentă. Această condiție nu necesită schimbarea locului de muncă.

3. Pahipleurita – este probabil cea mai evolutivă dintre atingerile pleurale benigne ale azbestului. Poate să se însoțească de sindrom restrictiv și rareori de insuficiență respiratorie. În aceste situații se indemnizează.

9. TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Medicul de medicina muncii intervine întâi prin retragerea temporară a muncitorului cu simptome clinice de la locul său de muncă, îndrumarea lui spre un centru de diagnostic și, dacă este cazul prin semnalizarea suspiciunii de boală profesională.

Nu există un tratament specific, eficient în bolile cauzate de azbest. Rezultatele obținute prin corticoterapie nu dau satisfacție, iar imunosupresoarele s-au dovedit a fi potențatoare ale procesului de fibroză la animalele de experiență. Posibil ca pe viitor, rezultate mult mai încurajatoare să aducă terapia antifibrozană, care însă în momentul actual se află doar în model experimental.

Protecția muncitorilor expuși la azbest se conduce după legi particulare fiecărei țări. În principal, în privința nivelelor de expunere, a examenului medical periodic și a monitorizării stării de sănătate a muncitorilor, fiecare țară are criterii proprii.

Profilaxia tehnică urmează de metodele clasice: izolarea proceselor tehnologice, etanșizarea sursei generatoare de fibre de azbest, ventilația la locul de formare a acestora precum și ventilația generală, ambalarea automată a produselor folosind utilaje speciale, curățirea locurilor de muncă prin aspirare. Protecția tehnică va avea în vedere nu numai muncitorii care lucrează cu azbest, ci și pe cei de la locurile de muncă învecinate. Costumele de protecție nu se vor duce la domiciliu, iar curățirea lor nu se va face prin periere. Transportul azbestului se va face numai în saci speciali, sigilați. Același regim îl au și deșeurile de azbest colectate.

Conform opiniei Societății Britanice de Igienă Ocupațională, riscul de

azbestoză nu va fi niciodată complet eliminat. Valoarea limită admisă de legislația din România pentru amestecuri de fibre de azbest, inclusiv cel care conține crizotil, este stabilită la $0,1 \text{ fibre/cm}^3$ – fracțiune respirabilă pentru 8 ore de lucru(16).

Profilaxia medicală constă în examenul medical la angajare și examinările periodice:

a) *examenul medical la angajare* trebuie să vizeze anamneza detaliată a antecedentelor heredocolaterale și personale, istoricul profesional, obiceiul de a fuma, simptomatologia actuală cu atenție la simptomatologia respiratorie. Se va face un examen obiectiv complet urmat de radiografia pulmonară standard și probele funcționale ventilatorii. Reprezintă contraindicații de angajare în mediu cu praf de azbest următoarele afecțiuni: tuberculoza pulmonară activă sau sechelară, cu excepția complexului primar calcificat, afecțiunile bronho-obstructive (bronșită cronică, astm bronșic) și bolile care împiedică respirația nazală.

b) *examenul medical periodic* presupune efectuarea unui examen clinic general, anual, radiografia pulmonară standard la 5 ani de la angajare și apoi din 3 în 3 ani, probele funcționale ventilatorii, anual, iar examenul citologic al sputei după 10 ani de la angajare, și apoi din doi în doi ani. Se recomandă ca persoanele expuse la azbest să rămână în observația serviciului medical cu profil de medicina muncii pe tot cursul vieții și după pensionare.

MEZOTELIOMUL PLEURAL ȘI PERITONEAL

Mezoteliomul este o tumoră malignă, primitivă a pleurei sau a peritoneului, care apare cu o frecvență crescută la muncitorii expuși la azbest dar și la populația neindustrială care locuiește în proximitatea unor obiective care prelucrează sau utilizează azbest (mai ales de crocidolit, care în plus are și proprietatea de a adsorbi hidrocarburi aromate policiclice). Asocierea între expunerea la azbest și mezoteliom a fost făcută pentru prima dată de Wagner în 1960, în urma unor observații asupra minerilor din exploatarea de azbest din Africa de sud. Mezoteliomul "spontan", care

nu implică expunere la azbest este o condiție patologică foarte rară, evaluată în studii franceze la 1:1 milion

Tumora afectează ambele sexe, localizarea pleurală fiind mai frecventă decât cea peritoneală. Un anume rol în geneza tumorii îl are lungimea fibrelor, cele scurte având o penetrabilitate mai mare spre periferia plămânului.

Macroscopic, tumora este de culoare alb sidemie sau galben cenușie, afectează ambele pleure, iar în evoluție invadează plămânul. Conținutul bogat în acid hialuronic îi dă pe secțiune un aspect gelatinos, asociat cu zone cu material hemoragic sau fibrinos. Localizarea peritoneală se însoțește de ascită. Tumora metastazează în ganglionii hilari și abdominali, precum și în plămânul contralateral, în tiroidă și în oase (mai ales în coaste).

Tipurile histologice sunt: tubulopapilar, sarcomatos, epitelial, nediferențiat sau mixt. Examenul microscopic poate pune în evidență prezența corpusculilor azbestozici sau a fibrelor de azbest în plămân.

Tablou clinic

Debutul este insidios, cu simptome respiratorii, dintre care caracteristică este durerea, cu caracter de apăsare, localizată în hemitoracele respectiv, asociată cu dispnee progresivă de efort și, inconstant, cu tuse seacă. Debutul poate fi și brutal, cu sindrom pleural, în formele cu exudație masivă în cavitatea pleurală. În mezoteliomul peritoneal, simptomatologia este digestivă, cu sindrom dispeptic nesistematizat, tulburări de tranzit intestinal, alterarea stării generale, iar în fazele avansate, tabloul clinic este centrat pe durere și fenomene de subocluzie intestinală.

La examenul obiectiv, la nivelul plămânului afectat se constată că toracele este rigid, aproape imobil, cu zonă de matitate și cu murmur vezicular abolit. În forma peritoneală a mezoteliomului, examenul obiectiv evidențiază abdomenul meteoristic, dureros, cu ascită, palparea relevând o masă tumorală fermă, cu formă neregulată, de mărimi diferite. Prezența acestor elemente clinice, la un bolnav cu azbestoză pulmonară sau cu expunere profesională la azbest sugerează, cu mare

probabilitate diagnosticul de mezoteliom pleural sau peritoneal.

Examenul radiologic pulmonar pune în evidență prezența unei opacități de formă neregulată, la nivelul peretelui toracic, invazivă în parenchimul pulmonar. Prezența colecției pleurale face dificilă depistarea tumorii, aceasta devenind vizibilă după puncția evacuatorie. În stadiile avansate, pe radiografia pulmonară se evidențiază eroziuni costale în vecinătatea tumorii. La puncția pleurală se extrage un lichid clar, de culoare galbenă, steril, de consistență gelatinoasă, iar alteori hemoragic, bogat în acid hialuronic.

Diagnosticul diferențial al mezoteliomului se face cu alte tumori benigne (lipoame, angioame, fibroame, chisturi) sau maligne (sarcoame) sau cu metastaze pornite din sân, colon, plămân, uter etc. Prognosticul bolii este rezervat, durata supraviețuirii după stabilirea diagnosticului fiind de numai câțiva ani. Decesul survine prin insuficiență respiratorie sau bronhopneumonie, iar la forma peritoneală exitul este grăbit de dezechilibrele hidroelectrolitice, sindromul de malabsorbție, precum și de fenomenele ocluzive intestinale. Tratamentul este paliativ, de liniștire a durerii și de ameliorare a respirației prin puncție evacuatorie a lichidului pleural, mezoteliomul fiind în general refractar la terapia citostatică și la procedurile de radioterapie.

BIBLIOGRAFIE

- 1.BEGIN R., MASSE S., GROLEAU S., SEBASTIEN P. - Editions Techniques – Encycl. Med. Chir.(Paris-France), Pneumologie, 6-039-U-10, 1993, 1-22.
- 2.PAIRON J.CL., MARTINON L., BROCHARD P. - Analyse minéralogique et exploration des pathologies asbestosiques, Rev. Mal. Respir., 1999, 16, 2S9-2S17.
- 3.VIGLIANI E.C., MILAN M.D. - Practice of occupational medicine in the Clinica de Lavoro „Luigi Devotto”, Arch. Envir. Hlth., 1968,17,135.
4. BRODY A.R., HILL L.H, ADKIND B., O'CONNOR RW. – Chrysotile asbestos inhalation in rats: deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and

pulmonary macrophages. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981;123;670-679.

5. BEGIN R., ROLA-PLESZCZYNSKI M., MASSE S. et al. – Asbestos-induced lung injury in the sheep model: the initial alveolitis, *Environ. Res.* 1983; 30;195-210.

6. SELIKOFF I.J., HAMMOND E.C., – Health hazards of asbestos exposure, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1979;330;1-814.

7. McDONALD J.C., LIDDELL F.D., GIBBS G.W., EYSEN G.E., McDONALD A.D., - Dust exposure and mortality in chrysotile mining 1910-75, *Br. J. Ind. Med.* 1980; 37; 11-24.

8. BECKLAKE M.R., TOYOTA B., STEWART M., HANSON R., HANLEY J. – Lung structure as a risk factor in adverse pulmonary responses to asbestos exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983 ;128 ;385-388.

9. HILLERDAL G. - Pleural plaques and risk for cancer in the country of Uppsala. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980,61(suppl.107);111-117.

10. REY F. - La migration pleurale des fibres d'amiante. A propos d'une étude expérimentale chez le rat. Mémoire du diplôme d'études et de recherche en biologie humaine sous la direction de Boutin C. Faculté de médecine de Marseille. 1990.

11. EPLER G.R., McLOUD T.C., GAENSLER E.A., - Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982, 247,617-622.

12. KIVILUOTO R.- Pleural plaques and asbestos: further observations on endemic and other nonoccupational asbestosis, *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 1965, 132(1), 235-239.

13. BURILKOV T., MICHAILOVA L.- Sepiolite content of the soil in regions with endemic pleural calcifications, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 1972, 29(2), 95-101.

14. ILO - Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. Ed. ILO (Geneva), 1983.

15. LAUWERYS R. - Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, Ed. Masson, 1992, 461-467.

16. NGPM 2002 - Norme Generale de Protecția Muncii, București 2002, anexa 1.