

Kutsega seotud hematoloogilised patoloogiad

Varju Vaher

01.12.2006



Et jälile saada kutsest tingitud hematoloogilistele probleemidele, selleks...

- On vaja tutvuda asutuse riskianalüüsiga, kemikaalide mõõtmistulemustega töökeskonnas.
- Oluline on ka töökoha külastus, kuna Eestis tehtavad riskianalüüsid on sageli ebapiisavad.
- Võrrelda toksiliste ohuteguritega kukkupuutuvat töölisterühma sümptomite esinemist, vereanalüüside vastuseid teiste töölistega.

Lühenenud erütrotsüütide elueaga seotud tervisehäired

- Methemoglobineemia ja hemolüüs
- Porfüüria

Methemoglobineemia ja hemolüüsi patogenees

- Oksüdantsed kemikaalid tekitavad methemoglobineemiat ja hemolüüsi.
- Methemoglobineemia tekib kui kemikaalid põhjustavad Fe^{2+} hemoglobiini muutumise Fe^{3+} hemoglobiiniks. Hemoglobiin võib sadestuda erütrotsüüdis ja nii tekitada inklusioone ehk Heinzi kehakesi.
- Aniliin muudetakse maksa mikrosoomides fenüülhüdrosüülamiiniks, mis käitub kui katalüsaator hemoglobiini oksüdatsioonil.

- Hemolüüs tekib erütrotsüütide lõhustumisel.
- Raskemetallidest tingitud hemolüüsi põhjuseks arvatakse tsütolüütiliste metallide afiinsus thiool grupiga erütrotsüütide pinnal ja seostumine hemoglobiini tsüsteiini jäägiga.
- Sulfhüdrüülrühmaga seotud metallid põhjustavad erütrotsüüdi membraani läbilaskvust ja vee sissepääsu erütrotsüüti ja seejärel intravaskulaarset hemolüüsi.
- Plii põhjustab püramidaas-5-nukleoididaasi inhibitsiooni.
- Vase puhul arvatakse põhjuseks glükolüüsi inhibeerimist, NADPH oksüdatsiooni ja G6PD inhibeerimist.

Methemoglobineemiat ja oksüdatiivset hemolüüsi põhjustavad kemikaalid 1

Kloraadi soolad	Pestitsiidides, herbitsiidides
Aniliin	Kummitööstuses, värvide koostises, metüleen bisfenüül isotsüanaadi tootmisel
Nitroaniliin	Värvides
Toluidiin	Värvides, orgaanilistes kemikaalides
p-Kloroaniliin	Värvides, medikamentides, pestitsiidides
o-Toluidiin	Laboratoorsetes analüütilistes reagentides, trüpaan sinise tootmisel, kloriin testi kitšides,
Naftaleen	Fumigant riidetööstuses
paradiklorobenzeen	Fumigant riidetööstuses
Nitraadid	Väetistes
Trinitrotolueen	Lõhkeainetes

Methemoglobineemiat ja oksüdatiivset hemolüüsi põhjustavad kemikaalid 2

Raskemetallid	
Arsiin, Arseen	Tekib metallil oleva happe kokkupuutel arseeniga. Kasutatakse kristallide töötlemisel. Esineb tööstustes kus on sulatamist, rafineerimist.
Plii	Bensiin,
Vask	Indias lubivärvides, nahatööstuses, vasktorude keevitus, lõikamine

Sümptomid:

- Sümptomid sõltuvad mürgistuse astmest.
- Küünevallide ja huulte sinakusest kuni tsüanoosini, düspnoe ja koomani.
- Methemoglobiineemia korral veri on visuaalselt tumepruun ega muutu õhuga kokku puutudes punaseks
- Ägeda Arsiini mürgistuse korral iiveldus, oksendamine, kõhu krambid, peavalu, lihasvalu ja düspnoe, urineerimise valulikkus, tumeda värviline uriin. Sümptoomid ilmnevad 2-24 h jooksul peale kokkupuudet. Võib esineda tahhükardia, tahhüpnoe ja hüpotensioon

Labor

- Erineva astmega aneemia,
- Hemolüüs, üldbilirubiini tõus plasmas
- Retikulotsüütide arvu tõus, methemoglobiini olemasolu
- Võib esineda hematokriti langust.
- Äigepreparaat: retikulotsüütide olemasolu ja nende polükromaasia, võib esineda Heinzi kehakesi
- Arsiini puhul hemoglobinuuria, kreatiniini tõus, erütrotsüütide poikilotsütoos, basofiilsete täppide ja polükromaasia olemasolu,
- Kutsehaiguste Keskuse laboris saab määrata ka plii ja vase kontsentratsiooni verest ja uriinist.
- **Biomonitoringuks soovitatakse töökohal määrata retikulotsüütide ja methemoglobiini taset**

Porfüüria

- Porfüüria on grupp haiguseid kus on häiritud heemi biosüntees.
- Heemi sünteesis osalab 8 erinevat ensüümi, mille häired põhjustavad porfüriinide ehk vaheühendite kuhjumist

Toksilised ained mis võivad põhjustada omandatud porfüüriat

Toksilised ained	Kasutusala
Heksaklorobenzeen	Fungitsiidides
2,4-Diklorofenool	Herbitsiidides
2,4,5-Triklorofenool	Herbitsiidides
2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksiin	Herbitsiidide kontaminant
o-Benzüül-p-klorofenool	Puhastus- ja desinfektsioonivahendites
2-Benzüül-p-diklorofenool	Tööstuslikus desinfektsioonivahendites
Vinüülkloriid	Plastmassis
Plii	Värvide koostises
Alumiinium	Fosfori siduja

Sümptomid

- Eelkõige kahjustub nahk ja närvisüsteem
- Atakk algab tavaliselt tugevate valuhoogudega kõhus, millele järgneb oksendamine, kõhukinnisus
- Võib esineda käte-jalgade tundlikkushäireid, tahhükardiat, nõrkust, lihasvalulikkust
- Äge haigushoog võib olla eluohtlik, põhjustades elektrolüütide häireid, hüpotooniat, šokki
- Päikese käes võivad tekkida naha punetus, valu, villide ja turse teket. Paranedes jäävad sageli pigmentlaigud, armid nahale.

Labor

- Aneemia, hemoglobiini kontsentratsiooni langus
- Porfüriinide määramine verest, uriinist, väljaheidetest.

Langenud hapniku tasemega seotud tervisekahjustused

Süsinikmonooksiidi (CO) mürgistus

- CO on värvitu, lõhnatu, mitteärritav gaas mis tekib orgaaniliste ainete mittetäielikul põlemisel.
- Ohustatud on automehhaanikud, tuletõrjujad ja metüleenkloriidiga kokku puutuvad töötajad (in vivo metüleenkloriid konverteeritakse süsinikmonooksiidiks)
- CO seostub hemoglobiiniga ja formeerub karboksühemoglobiin, mis langetab hemoglobiini hapniku saturatsiooni. Hemoglobiinil on afiinsus CO-le 210 korda suurem kui O₂-le.
- CO ka suurendab hemoglobiin-hapniku afiinsust, vähendades nii hapniku jõudmist kudedesse.

Kliiniline leid

- Sümptomid: üldine lihasvalu, peavalu, iiveldus, düspnoe, oksendamine
- Tõsise kokkupuute korral tekib kooma, arütmiaid ja surm.
- Tsüanoosi ei teki, kuna karboksühemoglobiin on kirsipunase värvusega.

Laboratoorne leid:

- Kroonilise ekspositsiooni korral: polütsüteemia
- Ägeda ekspositsiooni korral: hüpoksia nähud.
- Võib määrata karboksühemoglobiini taset arteriaalsest verest.

Töoga seotud aplastiline aneemia ja hematoloogilised vähid.



Aplastiline aneemia

- Peaaegu 50 % aplastilise aneemia juhtudest on Põhja-Ameerikas ja Lääne Euroopas idiopaatilised.
- Sekundaarne aplastiline aneemia on põhjustatud ravimite, kemikaalide, kiirguse, infektsiooni ja immunoloogiliste mehhanismide tõttu, väike osa on ka kaasasündinud.
- Põhjus: hemopoeetilise tüviraku kahjustus, mille tulemusel väheneb erütrotsüütide, leukotsüütide, trombotsüütide hulga langus e. pantsütopeenia
- 5-10 % ellujäänud aplastilise aneemia diagnoosiga patsientidel areneb 2 aasta pärast mitte lümfotsütaarne leukeemia

Toksiinid, mis põhjustavad aplastilist aneemiat

Kemikaal	Kasutusala
Benzeen	Pestitsiidide, kummi, kangaste, sünteesis; liimide lahustes, lakkides, värvides, bensiinis
Trinitrotolueen	Lõhkeainete tööstuses
Heksakloroklükloheksaan (lindande)	Pestitsiidid
Pentaklorofenool	Pestitsiidid
Klorofenotaan (DDT)	Pestitsiidid
Arseen	Klaasi, värvi, emailide, umbrohu mürkide, parkimisainete tööstuses, pestitsiidides
Etüleenglükoolmonometüül või monobutüüleeter	Värvide, lakkide, värvainete, puhastusainete tootmisel

- Kroonilise Benzeeni doosiga üle 100 ppm puhul on isoleeritud tsütopeenias ja aplastilise aneemia tavalised
- Toksilisus sõltub annusest ja ekspositsiooni kestusest
- 40 % toksilistest ainetest põhjustatud aplastilise aneemia patsientidel tervis taastub. Hüpotsellulaarsus taastub pärast mitmeid kuid.
- Samuti võib tekkida äge mitteleukotsütaarne leukeemia ja krooniline müeloidne leukeemia

Sümptomid

- Väsimus,
- Kahvatus,
- Hingeldus,
- Tahhükardia, südame rütmihäired
- Lööbed
- Ninaveritsused, igemete veritsused, verevalumid nahal, limaskestadel

Kliiniline leid

- Võimalik kõikide vererakkude vähenemine
- Harva lümfisõlmede suurenemine
- Põrna suurenemine

Multiipel müeloom

- Krooniline leukeemia, mille puhul luuüdis vahavad muutunud plasmarakud (B rakud)
- Müeloomi rakud toodavad aineid, mis põhjustavad luu hõrenemist koldeliselt – müeloomi kolded.
- Võib põhjustada neerupuudulikkust.

Sümptomid

- Väsimus, kahvatus, üldine nõrkus, aneemia
- Sagedased infektsioonhaigused
- Sageli esineb luuvalu, seljavalu, võivad tekkida iseeneslikud luumurrud
- Neerukahjustused

Labor

- Vereanalüüsis ja uriinianalüüsis müeloomile spetsiifilised valgud
- Võivad esineda vererakkude hulga muutused, settereaktsiooni kiiruse tõus, kaltsiumi hulga tõus veres.

Isoleeritud trombotsütopeenia

Toksiline aine	kasutusala	mehhanism
Tolueen diisotsüanaat	Polümeriseeriva ainenä	immunoloogiline
2,2-diklorovinüüldimetüülfosfa at Dieldriin Püetriin Heksaklorotsükloheksaan Klorofenotaan (DDT)	putukamürkides	Megakarüotsüütide hüpoplaasia
Tärpentiin	Orgaanilistes lahustes	immunoloogiline
Vinüül kloriid	plastmass	Maksa puudulikkus koos suurenenud põrnaga

Hematoloogilisi kasvajaid tekitavad ained

- Radioaktiivne kiirgus
- Benzeen
- Etüleenoksiid

Radioaktiivne kiirgus

- Mitmed uuringud on näidanud, et aastatel 1930-1950 oli kiiritusega kokku puutuvatel meditsiini töötajatel risk haigestuda leukeemiasse 9 korda kõrgem kui teistel meditsiini personalil. Tänapäeval on võimalik tänu monitoorimisele ja spetsiaalsele kaitsele kiirituskahjustus praktiliselt välditav
- Latentsperiood on 8-18 aastat peale esimest kiiritusega kokkupuudet
- Kiirituskahjustus sõltub kiiritustüübist, doosist, ekspositsiooniajast, hapniku sisaldusest kudedes.
- Kokku puutuvad meditsiini töötajad, tuumajaamade töötajad, sekundaarselt ka sõjaväelased, kelle läheduses tehakse tuumakatseid.
- Radiatsiooni sekundaarne kahjustus on suurim kiiresti jagunevates (paljunevates) rakkudes nagu luuüdi tüve rakud, epiteeli rakud ja sugurakke formeerivad rakkudes.
- Radiatsiooni mehhanism: rakulisel tasemel otsesed ja kaudsed kahjustused nukleiinhapetes ja proteiinides. DNA on radiosensitiivse märgistusega, kus isegi väike molekulaarne kahjustus põhjustab sügavat defekti rakus ja organismis. Kui muutus DNA-s, siis haigus võib välja lüüa aastaid hiljem.

Radioaktiivne kiirgus

- Põhjustab nii ägedat kui kroonilist müeloidset leukeemiat, ägedat lümfoidset leukeemiat.
- Kroonilist lümfoidse leukeemia teket ei ole täheldatud

Benseen

- Benzeen on tsükliline süsivesinik, mida saadakse kätte petrooleumi ja kivisõe tõrva destillatsioonil. Seda kasutatakse elavalt kemikaali sünteesis paljudes tööstustes, lõhkeainete valmistamisel ja kosmeetika tootmisel, seepide, parfüümide, ravimite, värvipulbrite tootmisel.
- Äge benseeni mürgistus viib väga tõsisele tsütopeeniale tekkele. Kui ekspositsioon lõpeb, siis sageli esineb spontaanne remissioon.

Benseen

- Põhjustab aplastilist aneemiat, pantsütopeeniat ja hiljem võib tekitada müeloidset leukeemiat.

Kliiniline leid

- Võib esineda lümfisõlmed, maksa, põrna suurenemist
- Vereanalüüsis pantsütopeeniat, oluline on teha mikroskoopiline analüüs.

Kokkuvõte

- Oluline enne tervisekontrolli selgitada välja ohustavad tegurid
- Analüüsid vastavalt toksilistele ainetele, rohkem teha mikroskoopilist analüüsi.
- Eestis puudub korralik toksikoloogia labor!

Kirjandus

- Joseph La Dou “ Current Occupational and Enviromental Medicine” 2004
- Rosenstock et al “Textbook of Clinical Occupational and Enviromental Medicine”

