



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2019 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Рядък случай на рецидивиращ ангиоедем и дебютирала астма с професионална етиология при пациент с тиреотоксикоза

Светлан Дерменджиев<sup>1,2</sup>, Петър Димов<sup>3</sup>, Петя Илкова<sup>2</sup>,  
Велчо Велев<sup>1,2</sup>, Илия Аролски<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup> Отделение по професионални болести с дейност по клинична алергология, УМБАЛ „Свети Георги“, Пловдив

<sup>3</sup> Катедра по патофизиология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

### Резюме

Експозицията на фактори от работната среда може да отключи астма при 5-15% от страдащите от заболяването пациенти. Като се има предвид, че съобщаваната в медицинската литература популационна честота на бронхиалната астма варира в диапазона от 5 до 10%, може да се приеме, че 0,2–0,5% от лицата в трудоспособна възраст стават астматици или заболяването се влошава от свързани с професията им фактори.

Представяме пациент на 40 години с остро възникнал бронхообструктивен синдром и рецидивиращ ангионевротичен оток, развили се на фона на тиреотоксикоза и професионална експозиция от синтетични полимери.

Въздействието на вещества от работната среда би могло да отключи астмата и да причини влошаването на ангиоедема. Описанието на подобни клинични случаи подчертава нарастващото значение на синтетичните полимери и пластмаси като рисков фактор за отключване и влошаване на алергичните заболявания. Комбинацията между алергия и съпътстващо заболяване при един и същ пациент изисква както индивидуален, така и мултидисциплинарен подход.

**Ключови думи:** професионална астма, ангиоедем, тиреотоксикоза, експозиция на синтетични полимери

## Rare case of recurrent angioedema and debuted occupational asthma in a patient with thyrotoxicosis

Svetlan Dermendzhiev<sup>1,2</sup>, Peter Dimov<sup>3</sup>, Petya Ilkova<sup>2</sup>,  
Velcho Velev<sup>1,2</sup>, Ilija Arolski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Division of Occupational Diseases and Toxicology, 2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup> Department of Occupational Diseases and Clinical Allergy Activity, University Hospital “Sv. Georgi”, Plovdiv

<sup>3</sup> Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

### Abstract

Occupational asthma can be suspected as the cause of asthma in 5–15% of asthmatic subjects. Given a mean prevalence of asthma of about 5%, about 0.2–0.5% of young adults become asthmatics or have their asthma exacerbated because of their occupations.

Here we present a clinical case of a 40-year-old man with an acute obstructive syndrome and recurrent angioedema in the background of thyrotoxicosis and prolonged synthetic polymers exposure in his professional environment.

Exposure to substances from professional environment was suspected as a trigger of asthma and angioedema deteriorating. The description of clinical cases like this highlights the growing importance of synthetic polymers and plastics as risk factor for triggering and deteriorating of allergic diseases. The combination between allergy and concomitant illness in the same patient requires both a personalized and a multidisciplinary approach.

**Keywords:** occupational asthma, angioedema, thyrotoxicosis, synthetic polymers exposure

### Кореспонденция:

Доц. г-р Светлан Дерменджиев, гм  
e-mail: svetlan\_d@yahoo.com

### Correspondence:

Assoc. Prof. Svetlan Dermendzhiev, MD, PhD  
e-mail: svetlan\_d@yahoo.com

## Въведение

Професионалната бронхиална астма (ПБА) се характеризира с променлива обструкция на дихателните пътища и бронхиална хиперреактивност, следствие експозиция на фактори от работната среда. Тя съставлява до 15% от всички случаи на астма при възрастни [1]. Като се има предвид, че съобщаваната в медицинската литература популационна честота на бронхиалната астма варира в диапазона от 5 до 10%, 0,2–0,5% от лицата в трудоспособна възраст стават астматици или заболяването се влошава от свързани с професията им фактори [2]. Други проучвания сочат, че делът на професионалната астма възлиза на 10-30% от общата честота на болестта. Актуални епидемиологични данни сочат тенденция към повишаване, както честотата на професионалната астма, така и увеличаване броя на професионалните алергени и сенсibiliзирани фактори от работната среда. Нараства броят и разнообразието на отключващите заболяването фактори от работната среда, както и на професионалните алергени. В наши дни професионалната бронхиална астма заема водещо място, както сред хроничната белодробна патология, така и в общата структурата на алергичните болести с професионална етиология [3-4].

В литературата има данни за повече от 250 агенти, способни да причинят професионална астма [5]. Множество от тях са широко използвани в ежедневието. Изоцианатите са цитирани като една от най-честите причини за професионална астма. Като мономери и преполимери те се използват широко в производството на полиуретанови съединения. Излагането на преполимерна експозиция е изтъкнато от някои автори като фактор, който отключва късни алергични реакции [6-7]. Механизмът, по който изоцианатите проявяват бронхообструктивен ефект, е комплексен: иритативен, чрез функционална блокада на B2 рецепторите, образуване на реактивни N-CO- групи, които се отличават с повишен афинитет към аминокрупите на човешките протеини, следствие на което изоцианат-хаптенът се превръща в пълноценен антиген [3].

Поливинилхлоридът (PVC) е широко използван химичен агент за производство на пластмаси. Представлява полимеризирана форма на винилхлорид, който се използва широко в производството на изделия за бита и промишлеността като синтетична кожа, тапети, подови настилки и много други [8]. Въпреки това професионалната астма, причинена от PVC, е докладвана рядко [9].

ПБА може да се развие по разнообразни патогенетични механизми, като най-често се срещат следните форми: имуноалергична с Ag + At реакция; фармакодинамична (хистаминолиберализация); рефлекторна, с директно раздразване на бронхиалните рецептори; блокада на

B2-адренергичните бронхиални рецептори. Най-често в клиничната практика се срещат смесени форми, при които се наблюдава комбинация от алергични, иритативни и невро-рефлекторни патогенетични механизми [3].

Представеният клиничен случай разглежда ролята на професионалната среда като потенциален тригериращ фактор в развитието на остър бронхообструктивен синдром на фона на рецидивиращ ангиоедем при пациент с тиреотоксикоза. Асоциацията между аутоимунните заболявания на щитовидната жлеза и алергични заболявания като хронична уртикария и ангиоедем е коментирана в множество публикации [10-12]. Базедовата болест е имунна тиреопатия тип 3, при която се наблюдават повишени нива на TSH-рецепторни антитела. Според редица автори, повишените нива на IgE, които са важен биомаркер за атопия, се обсъждат и като фактор, имащ отношение към асоциацията на хипертиреозидизма с алергия и бронхиална астма. Проследяването на ефектите от прилаганите тиреостатици, към които някои причисляват и глюкокортикоидите, не води до съществено изменение в нивата на IgE [13].

## Материал и методи

Източник на информация е официалната документация на пациента, включваща амбулаторно и стационарно извършени диагностични процедури с приложени към медицинското досие документи от клинични и параклинични изследвания. Историята на заболяването включва обща, целенасочена алергологична и професионална анамнеза, фамилен анамнез, анамнез на съпътстващи здравословни проблеми и вредни навици, общ физикален и алергологичен статус, резултати от осъществени параклинични изследвания, тестове и проби, текущи бележки от динамичното клинично наблюдение на пациента за времето на болничния му престой, назначени от лекуващите лекари диагностични и терапевтични процедури и епикриза със заключение и препоръки. Направено е обсъждане на специализиран лекарски колегиум за уточняване на диагнозата, етиологията на установените алергични проблеми и определяне на по-нататъшното поведение, като са анализирани резултатите от извършените клинични и лабораторни изследвания, тестове и проби.

### Представяне на случая

Мъж на 40 години, постъпил по спешност с пристъп от експираторен задух, свиркане, спастична кашлица и стягане в гърдите, който е първи по рода си остър респираторен инцидент.

Пациентът е с 5-годишна анамнеза за тиреотоксикоза с дифузна гуша – Базедова болест с протрахирано протичане. Установени са завишени нива на TSH рецепторни антитела. От няколко месеца са регистрирани епизоди от ангионевротичен оток с продължителност от 8 до 36 часа, отзвучаващи

спонтанно. Честотата на отоците се увеличава през лятото, особено през м. август. Като отключващи епизодите от ангиоедем фактори пациентът приема механични, физикални стимули и експозицията на субстанции от работната среда. Активен пушач. Пуши по 20 цигари дневно. Пациентът е с необременена фамилна анамнеза за имуноалергични болести.

Професионален маршрут: от 5 години работи като монтажник на PVC дограма. В ежедневен професионален контакт със синтетични полимери и пластмаси (поливинилхлорид, изоцианати и др.). Напоследък забелязал, че отоците зачестяват, че „диша по-трудно“ и започва да „свирка“ след началото на работната смяна.

Обективно изследване: В леко увредено общо състояние. Афебрилен. Бяла кожа, бледорозови видими лигавици. Език и говор – без патологични отклонения. ПЛВ на достъпните за палпация места – неувеличени.

Дихателна система: Гръден кош с правилна форма. Симетрични гръдни половици. Хиперсонорен перкуторен тон. Изострено везикуларно дишане с угължен експириум. На аускултация се регистрират сухи свиркащи хрипове, дифузно пръснати в двете белодробни половици. Експекторира с усилие оскъдно количество гъсти белезникави хрочки.

Не се регистрират патологични отклонения в сърдечно-съдовата, хепато-билиарната и пикочоотделителната системи.

#### Осъществени параклинични диагностични процедури

Заключение от спирометрията: смесен тип вентилаторно нарушение ( $FVC = 67\%$  от предвидения;  $FEV1 = 50\%$  от предвидения.  $FEV1 / FVC (\%) = 59$ ).

Осъществените имунологични изследвания на С1 естеразен инхибитор (антигенен и функционален) и нивата на С3 и С4 са в референтните граници, което на практика изключва наследствен ангиоедем. При направените кожно-алергични проби в отсъствие на противоположания за провеждане на тестването, се обективизира сенсibiliзация към гървесни полени. Установени са повишени нива на общите IgE.

Резултатите от осъществените хематологични, биохимични и имунологични изследвания са представени на Таблицы 1 и 2.

#### Приложено лечение, изход от заболяването, препоръки

След приложено лечение със SABA (Salbutamol), системни кортикостероиди (Methylprednisolon) и метилксантини парентерално астматичният пристъп бе овладян и пациентът е изписан в добро общо състояние. Дадени са препоръки към общопрактикуващия лекар за динамичен клиничен и функционален белодробен контрол. Проследяване и лечение на съпътстващите заболявания – от съответните специалисти. Пациентът подлежи на експертна оценка за уточняване професионалната етиология на кожно-лигавичния и бронхообструктивен синдроми. На службата по трудо-

ва медицина към съответното предприятие е препоръчано работникът да бъде адекватно наблюдаван и обследван с оглед подозираната професионална етиология на регистрираните увреждания.

Снимковият материал, обективизиращ епизодите с ангиоедем е предоставен лично от пациента и се публикува с подписано информирано съгласие от негова страна.



Диаграма 1 и 2. Ангионевротичен едем при пациента

#### Обсъждане

Професионалната експозиция на синтетични полимери и пластмаси може да отключи редица заболявания като ангиодистонии, болести на горните и долни дихателни пътища – ринити, ринофарингити, бронхиална астма, хиперсензитивен пневмонит, контактен алергичен дерматит и груги [14]. Проучвания при възрастни в условията на професионален контакт показват асоциация между термично обработвани PVC, астма и респираторни симптоми [15]. При професионалната астма се доказва връзка с фактори на работната среда [16].

Понякога професионалната експозиция може да отключи остър астматичен пристъп при контакт с посочените по-горе нокси, най-често по иритативен механизъм. В груги случаи, особено при вече сенсibiliзирани пациенти, контактът с вредните фактори от работната среда може да влоши респираторните проблеми и да предизвика зачестяване екзацербациите на астмата или бронхита. Идентифицирането на етиологичния фактор се явява ключов момент за правилното диагностициране, лечение и трудово-експертна оценка на заболяването при конкретния пациент [2,17].

Професионалните фактори са свързани с около 1 на 10 случая на астма при възрастни, включително ново заболяване, както и реактивиране на съществуваща астма [4,18]. Експозицията на изоцианати и PVC играе съществена роля

Таблица 1. Хематологични и биохимични изследвания

Хематология	ДКК	Биохимия
RBC – 5.19 T/l	СУЕ – 6 mm/h.	gluc – 5.45 mmol/l
WBC – 6.29 G/l	Lymph. - 27.6%,	AST – 23.2
HGB – 153.0 g/l	Eos. – 2.8%	ALT – 20.0
HCT - 0.449	Mono – 8.0%	Urea – 5.8 mmol/l
MCV – 86.4; MCH – 29.4; MCHC- 341.0 g/l	Baso – 0.7%	Crea – 92.0 mkmol/l
PLT – 299.0 G/l		
СУЕ – 6 mm/h.		

Таблица 2. Имунологични изследвания

Показател	Стойност	Референтни граници
Общи Ig E	808.0 IU/ml	0.0 – 120.00 IU/ml
C1 естеразен инхибитор C1-INH	204 mg/dl	150 -300 mg/dl
C3	116 mg/dl	88-252 mg/dl
C4	28 mg/dl	12-72 mg/dl

в увреждането на дихателната система. Няколко проучвания сочат, че инхалирането на винилхлорид увеличава риска от рак и пулмофиброза [19-20].

На основание данните от общата, целенасочената алергологична и професионална анамнеза, клиничната картина, белогробния статус, резултатите от осъществените параклинични изследвания, тестове, проби, и представената медицинска документация за окончателна се прие диагнозата Бронхиална астма – дебют, със съпътстващи ангиоедем и тиреотоксикоза. В комплекса от фактори отключващи астмата и рецидивите от ангиоедем, се подозира и експозицията на субстанции от работната среда. Професионалната етиология на диагностицираните заболявания подлежи на доуточняване в съответствие с действащата у нас нормативна уредба по администриране на професионалните болести.

### Заклучение

Професионалната експозиция на синтетични полимери и пластмаси е в състояние да отключи или да влоши редица алергични заболявания. В условията на работната среда е

възможна асоциация между различни имуноалергични болести. Ефективна диагностика и трудово-експертна оценка на тези заболявания следва да се извършва в сертифицираните за целта клинични структури по професионални болести и клинична алергология.

С описания от нас клиничен случай се откроява все по-голямото значение на синтетичните полимери и пластмаси като рисков фактор при отключването и влошаването на редица алергични състояния. А съчетанието на имуноалергични болести у едно и също лице, изисква индивидуалното им прецизиране от съответните специалисти

### Библиография:

1. Vandenplas O. Occupational asthma: etiologies and risk factors. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:157–167.
2. Mapp CE. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2001 May;58(5):354-60, 290.
3. Дерменджиев Св. Професионална астма и други алергични болести, 2019; 11-52.
4. Ross DJ, Keynes HL, McDonald JC. SWORD '97: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Lond).* 1998 Nov;48(8):481-5.
5. Chan-Yeung M, Malo J-L. Tables of major inducers of occupational asthma.

- In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI, eds. Asthma in the workplace, part IV. New York: Marcel Dekker, 1999: 683–721.
6. Vandenplas O, Cartier A, Lesage J, Perrault G, Grammer LC, Malo JL. Occupational asthma caused by a prepolymer but not the monomer of toluene diisocyanate (TDI). *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Jun;89(6):1183-8.
  7. Meredith SK, Bugler J, Clark RL. Isocyanate exposure and occupational asthma: a case-referent study. *Occup Environ Med* 2000;57:830–6.
  8. Muñoz X, Cruz MJ, Albanell M, Morell F. Occupational asthma in food packers. *Arch Bronconeumol* 2003;39:324–326.
  9. Song GW, Ban GY, Nam YH, Park HS, Ye YM. Case report of occupational asthma induced by polyvinyl chloride and nickel. *J Korean Med Sci*. 2013 Oct;28(10):1540-2.
  10. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich 10. J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983 Aug;119(8):636-40.
  11. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1989 Jul;84(1):66-71.
  12. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol*. 1997 Mar;36(3):187-90.
  13. Sato A, Takemura Y, Yamada T, Ohtsuka H, Sakai H, Miyahara Y, et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3602-5.
  14. Kostova V, Petkova V. Occupational diseases, second additional and revised edition, Sofia, 2007.
  15. Jaakkola JJ, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2008 Jul;116(7):845-53.
  16. Dimitrov V, Bozhkov B, Petranov E, Boikikeva M. Allergic diseases principles, diagnosis and treatment. Arso, 2000.
  17. Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Eur Respir Monogr* 1999;11:255–285.
  18. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med*. 1999 Dec;107(6):580-7.
  19. Soutar CA, Copland LH, Thornley PE, Hurley JF, Ottery J, Adams WG, Bennett B. Epidemiological study of respiratory disease in workers exposed to polyvinylchloride dust. *Thorax* 1980;35:644–652.
  20. Ng TP, Lee HS, Low YM, Phoon WH, Ng YL. Pulmonary effects of polyvinyl chloride dust exposure on compounding workers. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:53–59.