

TUBERKULINSKA BOLEST KAO PROFESIONALNA AFEKCIJA

M. RADONIĆ

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta, Zagreb

(Primljeno 22. IV 1965)

Opisana je epidemija generalizirane febrilne reakcije na inhalaciju raspršenih čestica pri produkciji PPD tuberkulina kod veterinarskog osoblja. U jednom mahu oboljelo je akutno 9 osoba, a ukupno 15, od kojih neke više puta. Bolest je izbila nakon 3-6 sati (kod većine oboljelih) latencije poslije ekspozicije od 0,5 minuta do 3 sata. S obzirom na kratko vrijeme latencije, pretpostavljamo da se radilo o »ranom«, »humoralnom« tipu alergičnog reagiranja na tuberkulin.

Pojavu da se febrilna reakcija javila kod jedne osobe s negativnim Mantoux-testom, a kod jedne Mantoux-pozitivne nije se javila unatoč višekratnoj ekspoziciji inhalacije, pokušali smo protumačiti disocijacijom »humoralne« i »celularne« alergične reakcije.

Dijagnoza je laka, ali se takve pojave moraju poznavati, da bi se mogle ispravno interpretirati.

Važna je prevencija, koja se može uspješno provoditi jednostavnim sredstvima, a ozbiljnost pojedinih oboljenja pokazuje potrebu efikasne terapije.

U jednoj veterinarskoj ustanovi u Zagrebu oboljelo je 8. veljače 1957. godine odjednom 9 osoba sa slikom akutne febrilne bolesti. U ustanovi su razmišljali što bi tome mogao biti uzrok, pa su uočili da je svih 9 osoba sudjelovalo direktno ili indirektno pri puštanju u pogon i radu nove ultracentrifuge, u kojoj se tog dana centrifugirao materijal kultura bacila tuberkuloze u postupku depuracije, kako je to potrebno za proizvodnju Protein Purified Derivative (PPD) tuberkulina. Stručnjaci veterinari, koji su upravljali proizvodnjom, povezali su pojavu bolesti s ekspozicijom tuberkulinskom aerosolu. Sjetivši se, naime, da su neki od njih već doživjeli slične febrilne epizode i da su o takvim pojavama čuli u nekim ustanovama u inozemstvu, zaključili su da se najvjerojatnije radi o alergičnoj reakciji na inhalaciju tuberkulinskog aerosola.

Kad su stupili u vezu s nama, mi smo obišli sve oboljele, pregledali ih, anketirali i pratili za vrijeme bolesti i rekonvalescencije.

Svi oboljeli su bili namještenici veterinarske ustanove: veterinari, medicinski tehničari zaposleni u laboratoriju, pomoćno osoblje, zavodski bibliotekar, te električar koji je montirao centrifugu.

Anketiranjem oboljelih doznali smo da su se na jednom drugom radilištu, pri istovetnom procesu purifikacije tuberkulina, u posljednje dvije godine javljale analogne pojave febrilnih bolesti kod još 5 osoba, od kojih su neke oboljele više puta. Ukupan broj aficiranih osoba iznosio je 15, a podatke smo mogli dobiti od 14.

REZULTATI ISPITIVANJA

Anamneza. Nova ultracentrifuga uvodila se u pogon i po prvi put su se centrifugirali brzinom od 50.000 okretaja u minuti mrtvi bacili tuberkuloze iz kulture bovinog i humanog tipa. Centrifugiranje se vršilo u laboratorijskoj prostoriji na stolu, bez digestora i bez zaštitnih maski.

Još prije završetka centrifugiranja jedna je osoba (bolesnik br. 4) osjetila znakove bolesti; kod drugog su se namještenika (bolesnik br. 5) pojave bolesti počele javljati tek 27 sati nakon završetka s centrifugom, a kod ostalih oboljelih simptomi su se javljali 2–6 sati nakon ekspozicije. *Vrijeme latencije* je bilo najkraće kod onih bolesnika koji su već i prije obolijevali od analognih febrilnih reakcija. Bolesnik kod kojeg su se prvi simptomi bolesti pojavili prije završetka centrifugiranja bez latencije imao je u anamnezi već 5 sličnih ataka.

Vrijeme ekspozicije iznosilo je pola minute do 3 sata; 6 osoba bilo je eksponirano više od 40 minuta, 6 osoba višekratno po nekoliko minuta (ukupno manje od 12 minuta), a dvije osobe su samo prošle hodnikom i zadržale se u blizini laboratorija u kojem se centrifugirao materijal $1/2$, odnosno 2 minute. Samo jedan od bolesnika koji su bili eksponirani dulje od 40 minuta nije imao tešku kliničku sliku bolesti. *Subjektivne simptome* koji su se javljali kod oboljelih naveli smo prema čestoci na tablici 1.

Kod većine su bolesnika bili izraženi isti simptomi: najprije se javilo zijevanje, zatim glavobolja, te osjećaj bolesti i malaksalosti. Slijedila je jaka zimica, tresavica i porast tjelesne temperature (kod svih bolesnika preko 39°C , a kod nekih i preko 40°C). Ta faza povišene temperature trajala je različito vrijeme – 8 sati do 6 dana. U fazi povišenja temperature dominirali su kod težih bolesnika simptomi poremećenja senzacija, jaki bolovi mišića i zglobova, inapetencija, mučnina, »vrlo neugodan subjektivni osjećaj«, pomanjkanje zraka, suhi, dijelom inspiratorni podražajni kašalj, te neki manje konstantni simptomi, navedeni na tablici.

Temperatura se snižavala litički i paralelno s padom temperature iščezavali su pojedini simptomi. Rekonvalescencija je bila dublja kod bolesnika s težom afekcijom (2 teže oboljela – bolesnik br. 1 i 3. – mogla

su ponovno raditi tek tri, odnosno dvije sedmice nakon prestanka temperature), dok je većina mogla ponovo raditi već 1–3 dana nakon prestanka temperature.

Tablica 1

Simptomi kod ukupno 14 bolesnika, poredani po čestoti

Subjektivni simptomi	Broj bolesnika	Objektivni simptomi	Broj bolesnika
zimica	14	febris preko 39°	14
tresavica	14	suhi kašalj	8
malaksalost	14	znojenje	6
bol mišića	12	poremećenje svijesti	6
glavobolja	11	conjunctivitis	5
inapetencija	11	herpes labialis	5
bol zglobova	10	kongestija pluća rdg	6
nestašica zraka	10	kongestija nosa	4
zijevanje	6	inspiratorni kašalj	4
mučnina	6	edem lica i vjeđa	3
povraćanje	2	bronho-pulmonalna eksudacija	3
proljev	2	sukrvav ispljuvak	1
fotofobija	2	hiperestezija kože	1
besanica	2	stomatitis	1
opstipacija	1	meningizam	1
žed	1		

Objektivni simptomi sabrani su na tablici 1. Bolesnike smo vidjeli prvi put približno 46 sati nakon početka bolesti. Kod bolesnika s visokom temperaturom bila je naglašena jaka prostracija, a kod 6 bolesnika postojalo je poremećenje senzorijske funkcije s laganom dezorijentacijom, nemir i delirijem lakšeg stupnja. Dosta konstantne su bile kataralne pojave nosa i konjunktiva, jako znojenje, labijalni herpes i suhi kašalj koji se javljao kod pokušaja dublje inspiracije. U tri slučaja (bolesnik broj 2, 3 i još jedan koji nije posebno citiran) bili su izraženi edemi vjeđa i lica. Kod 3 bolesnika (bolesnik br. 1, 2, 3.) bili su izraženi simptomi bronhopulmonalne eksudacije. Od tih je jedan (bolesnik br. 3.) imao simptome pneumonije, a druga 2 (bolesnik br. 1, 2.) sliku »vlažnog« bronhitisa s pooštrenim vezikularnim disanjem i malim vlažnim bezvučnim hropcima. Na rendgenskoj slici pluća, koja je snimljena 6 dana nakon početka bolesti, vidi se dobro kod bolesnika br. 3. pneumonija, a kod ostalih znakovi kongestije hilusa i pluća. Jedan bolesnik (br. 3.) imao je znakove iritacije meninga s vrlo jako izraženom glavoboljom i laganom ukočenošću šije te hiperestezijom kože.

Dijagnoza. Smatrali smo da se radi o generaliziranim alergičnim reakcijama nastalim zbog inhalacije fino dispergiranih čestica bacila tuberkuloze, koje su u obliku magle lebdjele u zraku, kamo su dospjele u toku vrlo brze centrifugacije kod nezaštićene centrifuge, kako su i naši kolege veterinari bili pretpostavili.

Primijenili smo simptomatsku *terapiju*, a liječnici koji su bolesnike vidjeli prije nas, davali su im penicilin, streptomycin i aspirin. Čini nam se da je naša terapija imala malo utjecaja na simptome, i da sigurno nismo pridonijeli skraćenju bolesti.

Laboratorijski nalazi. Sedam bolesnika smo pregledali i pratili laboratorijski. U akutnoj febrilnoj fazi našli smo kod svih normalne ili nešto snižene vrijednosti leukocita (4.600 do 7.600 po cmm). Eozinofilnih leukocita je nađeno 0–9%, bazofilnih 0–3%, nesegmentiranih 0–12%, limfocita 19–43%, plazmocita ϕ . Kod jednog bolesnika nađeni su hipersegmentirani granulociti, a kod 3 toksične granulacije u granulocitima. Nismo opazili pad broja limfocita, kako bi se moglo očekivati prema nekim eksperimentalnim podacima (2).

U fazi rekonvalescencije postali su eozinofilni leukociti kod bolesnika s povišenim brojem normalni, a broj nesegmentiranih se smanjio na normalne vrijednosti i morfološke patološke promjene su se izgubile.

Nismo opazili promjena broja eritrocita ni trombocita.

Sedimentacija eritrocita po Westergrenu bila je u febrilnoj fazi pretežno povišena (najviša 56–90). Nakon 20 dana, kod svih su se oboljelih vrijednosti sedimentacije normalizirale. Ni kod jednog bolesnika nisu nađene patološke promjene u mokraći.

PRIKAZ 5 BOLESNIKA

Bolesnik broj 1: Dr. M. Z., m., 48 god., veterinar. Zna da je u djetinjstvu prebolio primarnu tbc infekciju pluća, nije cijepljen BCG vakcinom. Dolazio je često u kontakt sa cjepivom i tuberkuloznim životinjama. God. 1951. imao je alergične simptome na suhe klice brucela. Inače boluje od kroničnog gastritisa, a malariju je prebolio 1923. god.

Sadašnja bolest: 8. II 1957. u 11 sati prije podne zadržavao se oko 45 minuta u prostoriji u kojoj se ultracentrifugirao tuberkulin. Oko 14 sati osjetio je umor; oko 14.45 sati zijevanje. Uskoro je dobio jaku tresavicu (kao kod malarije), porasla mu je temperatura na 40° C. U noći su se javili jaki bolovi u mišićima natkoljenica i mučnina, koja nije nestajala nakon aplikacije Plivistina. Imao je vrlo nemiran i isprekidan san, bio lagano delirantan, a zatim mrzovoljast. Sutradan ujutro osjetio je da otežano diše i počeo je suho kašljati uz vrlo malo crvenkasto tingiranog ispljuvka. Osjećao se veoma slab, dobivao je omaglicu pri pokušaju ustajanja, a temperatura je stalno bila visoka.

U noći od 10. na 11. II 1957. počeo se jako znojiti i na to su se subjektivne smetnje nešto smanjile, a 11. II 1957. ujutro temperatura je bila niža, sutradan subfebrilna i zatim se postepeno izgubila, pa je šestog dana bolesti afebrilan.

Pregledali smo ga 10. II 1957. poslije podne.

Status praesens: Visoko febrilan (39.8° C), svijest lagano zanesena, prostracija izražena, naznačeno bljedilo kože, respiracija 20/min, puls 102/min. RR 115/80 mm Hg. Pluća: obostrano na bazama nešto malih bezvučnih hropaca. Ostali status bez bitnih promjena. 14. II 1957, kad je već mogao ustati, izvršene su laboratorijske pretrage. Afebrilan je, ali slab; zamara se kod svakog napora. Eritrocita 4.430.000, Hb 84%, Ib 0,85, leukocita 6.250, eo 2, ba 1, neseg. 4, seg. 55, ly 33, mono 4%. U pojedinim neutrofilnim leukocitima gruba granula. Trombocita 246.000; SE 52/73, mokraća b. o.

Rdg snimka pluća: jaka hiperemija, odnosno kongestija obaju hilusa i hilobazalnih intersticija bez znakova infiltrativnih promjena. Oveći sklerovapnjeni ožiljci u predjelu donjeg pola desnog hilusa (Dr B. Mark).

25. II 1957. Bolesnik proveo kao rekonvalescent u kućnoj njezi 11 dana. Još uvijek se osjeća nešto slabijim, osobito osjeća umor u nogama. Eritrocita 4,700.000, Hb 88%, Ib 0,93%, leukocita 6.150, eo 4, bazo 3, neseg. 2, seg. 44, ly 40, mono 7%. Nema toksičnih granula. SE 21/30.

Bolesnik se još kojih desetak dana osjećao slabijim; tek 10. III 1957, tj. mjesec dana nakon početka afekcije, počeo je normalno raditi.

Epikriza: Intenzivna reakcija s febrilitetom. 5 dana. Plivistin bez efekta. Duga rekonvalescencija.

Bolesnik broj 2: Dr. Ž. R., m., 49 god., veterinar. U 28. godini života prebolio »Mračlinsku bolest« i nakon godinu dana recidiv. U 40. godini ležao u Zaraznoj bolnici zbog akutne febrilne bolesti, vjerojatno Q-groznice. Prebolio erizipelas suis i vrbanc. Vodi proizvodnju različitih cjepiva. Od 1950. godine radi na proizvodnji tuberkulina. Opaža već nekoliko godina da ima »neku posebnu osjetljivost« prema tuberkulinu, jer je u razdobljima rada na isparavanju kultura bacila tuberkuloze osjećao glavobolju i disanje kroz nos mu je bilo otežano, »kao da je stalno prehladen«. Godine 1954. je testiran kutanim testom po Mantouxu i bio je pozitivan. Nije dobivao visoke temperature kod rada s tuberkulinom do prije dvije godine, kad su počeli proizvoditi PPD tuberkulin uz ultracentrifugaciju. Tada mu se prvi put pojavila bolest poput gripe, s temperaturom do 39° C, koja je trajala dva dana, a nakon toga se slična bolest još četiri puta ponovila s približno istim simptomima i u jednakom intenzitetu.

Sadašnja bolest: 8. II 1957. U prostoriji u kojoj se centrifugirao tuberkulinski materijal boravio je 2 sata, i još za vrijeme rada osjetio je nevoljkost, klonulost, počeo je zijevati i osjetio da se približava febrilna bolest. Prevezao se odmah kući. Čim je stigao, pojavila se zimica i tresavica i povisila se temperatura. Ručak je pojeo, a navečer se javila izrazita inapetencija i mučnina. Temperatura se podigla do 40,5° C i u noći je buncao. Osjećao je jake bolove u mišićima i nešto manje bolove u zglobovima i u cijelom tijelu. Kašljao je intenzivno, suho, osobito kod pokušaja dubljeg inspiriranja. Osjećao je nestašicu zraka, jaku žeđ, jako se znojio. Sutradan mu se pojavio vrlo jaki labijalni herpes.

10. II 1957. Status praesens: Utisak teškog bolesnika s febrilnim sindromom. Izrazita prostracija. Edem lica i donjih vjeđa. Fotofobija jako izražena. Veliki herpes labialis koji se rasprostire u nos i usnu šupljinu. Puls 74/min. RR 145/105 mm Hg. povremeno suho kašlje. Nad plućima nešto pooštreno vezikularno disanje s nešto malih i sitnih bezvučnih hropaca. Ostali status bez patoloških promjena.

Visoka temperatura je trajala približno 24 sata, a onda je litički pala. Nakon 4 dana je ustao i mogao je raditi, ali se osjećao slabim. Liječen je aspirinom.

14. II 1957. osjećao se dobro, došao je pješke na pregled. Afebrilan. Eritrocita 4,800.000, Hb 90%, Ib 0,93, L. 7.250, eo 2, seg. 53, ly 38, mono 6%, plazma 1%. Pojedini hipersegmentirani neutrofili. Trombociti 211.000, SE 33-51. Mokraća: albumen negativan, specifična težina 1022, urobilinogen normalan, sacch. negativan, sediment: b. o. Pluća: fizikalno b. o. Rdg: Umjerena hiperemija hilusnih šara i hilo-bazalnih regija obaju plućnih krila bez rdg znakova infiltrativnih promjena (Dr B. Mark).

25. II 1957. osjeća se dobro. Eritrocita 4,700.000, Hb 91, Ib 0,96, leukocita 4.700, eo 3, seg. 47, neseg. 2, ly 39, mono 8%, bazo 1%. SE 11-26.

20. III 1957. izvršeno je kutano testiranje tuberkulinom: u razrjeđenju 1 : 10.000 negativan (Anamnestički: prije 4 godine bio je pozitivan!).

Epikriza: Česti rinitis i lagani bronhitis više godina pri radu s tuberkulinom. Kod proizvodnje PPD tuberkulina uz ultracentrifugaciju, u 6 navrata jake febrilne generalizirane reakcije. Godinu dana nakon posljednje takve afekcije tuberkulin-negativan.

Bolesnik broj 3: J. G., 47 god., m., električar.

U djetinjstvu je prebolio tifus, a inače je bio uvijek zdrav. 8. II. 1957. stavljao je u pogon ultracentrifugu. Za vrijeme centrifugiranja tuberkulinskog materijala u toku jutra boravio je uz centrifugu tri puta približno po 10 minuta, i opet je navratio u tu prostoriju oko 14 sati kad je već centrifugiranje bilo završeno. Već oko 10 sati, kod prve ekspozicije, osjetio je kao da je »udahnuo nešto teško«.

Oko 15.30 sati osjetio je slabost u rukama i nogama, počeo je cvokotati zubima, a na to se nadovezala jaka tresavica s osjećajem zime. Temperatura se podigla na 40.2° C. Zamaglila mu se svijest i nije bio sasvim priseban. Boljela ga je jako glava. »kao da mu je netko stavio obruč«. Uskoro je otekao u licu i na očnim kapcima. Osjećao je jaku žeđ, a apetit je sasvim izgubio, pa je mogao samo piti čaj. Sutradan i dalje visoka temperatura, osjeća se još lošije: kao da je sav isprebijan, osobito ga bole mišići sa stražnje strane bedra, a osjeća da su mu zglobovi »ukočeni«, ali bez osjećaja boli. Javio se suhi kašalj koji nastaje osobito ako pokuša duboko udahnuti. Ima osjećaj nestašice zraka. Imao je najprije opstipaciju, a zatim proljev. 10. II 1957. uvečer javio se herpes labialis.

Pregledan je poslije podne 10. II 1957. Nađen je visoko febrilan s kongestijom lica i izraženim umjerenim edemom lica i vieda. Svijest zanesena, suho kašlje. Meningizam izražen (zakočena šija, Kernigov znak pozitivan). Puls 60/min. RR 120/85 mm Hg. Respiracija 26/min, ekskurzije pluća. Pluća: na lijevoj bazi perkutorno skraćeni plućni zvuk, donja granica pomična obostrano za tri prsta. Obostrano na bazama dosta malih vlažnih hropaca i mjestimično kreptacija. Srce: b. o. Ostali status: b. o.

Radi se o edemu kože, pretežno lica, znakovima edema mozga i edema, odnosno kongestije pluća.

Liječen je simptomatski antibioticima. 12. II 1957. subfebrilan.

14. II osjeća se znatno bolje, afebrilan je. Međutim, kad pokuša dublje udahnuti počinje kašljati. Nestao je edem lica, nos je začepljen, sluznica ždrijela je crvenija. Na plućima obostrano mali vlažni hropci, a kod dubokog inspirija kašalj. Nema više meningizma. Puls 76/min. RR 140/85 mm Hg. Rdg pluća: na učinjenoj preglednoj snimci pluća ističe se obostrano u bazalnim trećinama plućnih krila dosta opsežno i prema okolini nejasno maglušavo zasjenjenje uz pojačani bazalni rasplet jače zamućenih hilusa vaskularnog tipa. Ostale partije obaju plućnih krila te ošiti i sinusi bez vidljivih patoloških promjena (Dr B. Mark). (Rdg. slika br. 1).

25. II Kontrolna snimka: zasjenjenja nestala; hilusi i dalje krupniji. (Rdg slika br. 2).

Zaključak: bilateralne nježne infiltrativne eksudativne promjene uz hiperemiju. Kod kontrole regresija (dr B. Mark).

Eritrocita 4,640.000, Hb 86%, Ib 0,93. Leukocita 6.450, eo 2, neseg. 5, seg. 66, ly 26, mono 1%. U neutrofilima gruba granula. Trombociti 220.800. SE 56-90, urin: b. o.

25. II osjeća se mnogo bolje, ali još kašlje, bez ispljuvka. Osjeća se umornim i nestabilnim. Temperatura mu se kreće do 36,9° C, a inače zna da mu je maksimalno 36,4° C.

Objektivno nema više patoloških promjena. Eritrocita 4,690.000, Hb 85%, Ib 0,92, L 5.650, neseg. 1, seg. 49, ly 42, mono 8%. SE 17-27.

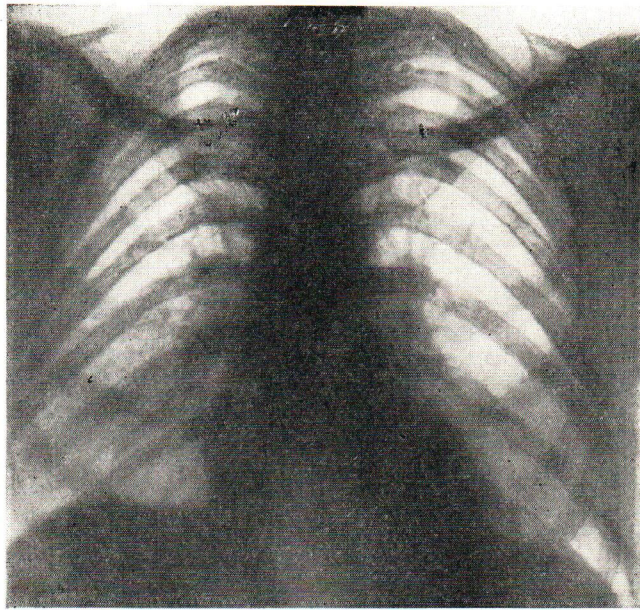
7. III nema subjektivnih tegoba. Objektivno nalaz normalan. L 4.425, SE 11-25, Rdg pluća: b. o.

Već 6 dana normalno radi.

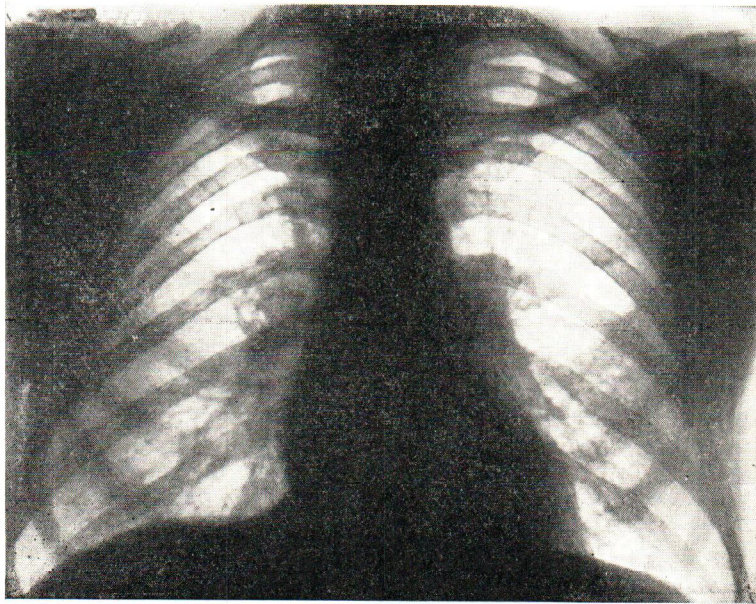
Epikriza: Teška klinička slika s pneumoničnim nalazom i meningizmom. Duga rekonvalescencija.

Bolesnik broj 4: D. K., m., 32 god., medicinski tehničar.

U djetinjstvu je, vjerojatno, prebolio tbc primarnu afekciju, jer su mu kod sistematskog pregleda kazali da ima zakrećene hilusne žlijezde. Uvijek zdrav. Od 1955. godine radi na proizvodnji raznih vakcina, među njima i tuberkulina. Kad je boravio



Sl. 1



Sl. 2

u prostoriji s kulturama, redovno ga je boljela glava. Godine 1955. je prvi put obolio nakon priređivanja tuberkulina, s temperaturom preko 39° C i simptomima kao kod sadašnje bolesti. Takve atake su se ponavljale praktički kod svake nove serije tuberkulina koju su centrifugirali, i ukupno je takvih ataka imao šest, pretežno sa svojim šefom, drom Ž. R. Posljednji put je obolio u siječnju 1957.

Sadašnja bolest: 8. II 1957. boravio je u prostoriji s centrifugom od 11 do 14 sati, i malo nakon svršetka rada počeo je zijevati, a 1 sat nakon toga osjetio je zimu i uskoro vrućinu uz laganu tresavicu. Loše se osjećao. Navečer je temperatura iznosila 39,6° C. Jako je žedao, smetalo ga je svjetlo i buka, izgubio je sasvim apetit. Boljeli su ga jako mišići, osobito bedra, potkoljenice i dišni mišići, a nešto manje bolove osjećao je u zglobovima. Kod pokušaja dubljeg inspirija dobio bi podražajni kašalj. Nos mu je bio začepljen.

Pregledali smo ga 10. II 1957. poslije podne, kad mu je temperatura već pala i osjećao se još samo malo bolesnim. Kod pregleda nađen je slabo prohodan nos, herpes labialis, a ostali nalaz je bio uredan. RR 130/80.

14. II 1957. Eritrocita 4.780.000, Hb 91%, Leukocita 4.650, eo 7, neseg. 1, seg. 57, ly 28, mono 7%. Trombocita 216.200. SE 3-9, mokraća: b. o. Rdg pluća: jača hipermija, odnosno kongestija hiloperihilarnih i hilobazalnih regija obaju plućnih krila (Dr B. Mark).

Epikriza: Srednje jaka generalizirana reakcija kod medicinskog tehničara koji je često imao »tuberkulinske glavobolje« i u šest navrata febrilne atake nakon inhalacije aerosola.

Bolesnik broj 5: Dr P. G., m., 50 godina, bakteriolog.

Majka je umrla od tuberkuloznog spondilitisa. Bolesnik je prebolio upalu porebrice. Godine 1937. prebolio antraks. Već kojih desetak godina ima prostatitis koji mu od vremena do vremena pravi dosta smetnja, koje su se poboljšale od aplikacije streptomocina.

Sadašnja bolest: 8. II 1957. zadržao se oko 5 minuta u prostoriji gdje se centrifugirao tuberkulin. Sutradan poslije podne (nakon 27 sati) osjetio je glavobolju, bolove u mišićima i zglobovima; postalo mu je zima, a ma to je počela tresavica i temperatura se digla do 39° C. Nije mogao ništa jesti i osjećao je mučninu. U noći ga je jako »pekla« prostata i imao je osjećaj nestašice zraka. Visoka temperatura i osjećaj bolesti trajali su približno 24 sata, a ležao je još i 10. II 1957.

Pregledan je 12. II 1957. već afebrilan. Još ponešto slab, kašlje. Pluća: umjereno izraženi emfizem i bronhitični šumovi obostrano. Prostata: desni režanj nešto povećan i nešto osjetljiv. RR 125/80. Eritrocita 4.360.000, Hb 80%, Ib 0.93, L 5.150, eo 4, neseg. 1, seg. 52, ly 34, mono 7%, bazo 2%. Trombocita 197.800. SE 11-27. Mokraća: b. o. Nije uzimao nikakvih lijekova.

25. II 1957. kontrola: znakovi bolesti su nestali, normalno radi. SE 11-26.

Epikriza: Bolesnik kod kojega su se javili febrilni simptomi nakon latencije od 27 sati. Reakcija umjerenog intenziteta. Postoji vjerojatnost da se radi o »kasnom«, »celularnom« tipu reakcije. Pita se da li se radilo o fokalnoj reakciji prostate.

DISKUSIJA

U literaturi ima izvještaja o pojavama kao što su ove koje smo mi opažali. *Rist* (17) opisuje 1952. godine retrospektivno epidemiju koja je zahvatila njega i njegova četiri kolege kad su još bili mladi liječnici 1897. godine (dakle prije 55 godina), a radili su u laboratoriju, dok je jedan od njih gnječio u mužaru bacile tuberkuloze. Njega je na to potaklo izlaganje *Macloufa* (12) koji je 1951. godine na samom sebi opažao simptome opće bolesti nakon ekspozicije tuberkulinskom aerosolu

kojim je vršio BCG vakcinaciju. *Oelhecker* (13) je još 1907. godine opisao analogne pojave kod laboratorijskih radnika koji su trli tuberkulin u mužaru. *Prosperi* (15) javlja 1952. godine o sličnim pojavama kod tri veterinarara, kod kojih su dominirali znakovi edema pluća. *Salvador* i suradnici (18 i 19) opažali su takvu afekciju kod 4 osobe, kod kojih su dominirali abdominalni simptomi. *Mariani* i *Cattaneo* (15) opisuju slučajeve s laganim simptomima i glavoboljama, te fulminantne forme bolesti s vrlo visokom temperaturom i teškom kliničkom slikom. Navode da se glavobolja javljala odmah, a opći simptomi 6–10 sati nakon ekspozicije. Smatraju da se ove pojave moraju uvrstiti u »laboratorijske bolesti«. U Veterinarskom institutu u Tel Avivu (8) kod 4 je osobe zaposlene na prerađivanju kultura bacila tuberkuloze izbijala febrilna bolest sa simptomima analognim kao kod naših bolesnika, ali manjeg intenziteta. Do onečišćenja zraka je došlo vjerojatno isparivanjem kipuće vode, u kojoj su prali ezu kojom su presađivali klice, a prostorija je bila vrlo mala i neventilirana. Slične pojave bile su poznate i u Kopenhagenu (8). *Van Wavern* (24) navodi da su njima pojave poput naše epidemije poznate i javljale su se u Rotterdamu i Weybridgeu.

Torrini i *Greco* (15) su eksperimentirali na 25 dobrovoljaca dajući im da inhaliraju aerosol tuberkulina. Nastale su febrilne reakcije proporcionalne titru intrakutane tuberkulinske osjetljivosti, a kod tuberkulin-negativnih osoba nije došlo do reakcije.

Ima i eksperimentalnih radova na zamorcima (23). Zamorci izloženi inhalaciji aerosola tuberkulina, prethodno senzibilizirani, pokazivali su sliku akutne febrilne bolesti, a histološki je na plućima senzibiliziranih zamoraca nađen difuzni akutni pneumonitis s proširenjem pleuralnih, peribronhalnih i perivaskularnih limfnih žila. Kod nesenzibiliziranih zamoraca ovi se znakovi nisu pojavili.

Usporedimo li sliku epidemije koju smo opisali s podacima iz literature, vidimo da se, u bitnom, klinička slika i tok bolesti podudaraju. Moglo bi se spomenuti da mi nismo vidjeli »abdominalnu formu« (16, 17).

Vrijeme latencije kod naših bolesnika podudara se s vremenom latencije koje navode autori iz Tel Aviva (8), *Rist* (17) i *Salvador* (18, 19), a kraće je od onoga koje navodi *Ingrao* (15).

Neki autori (14, 15) ističu razliku između »tuberkulinske glavobolje« i »febrilnih reakcija«. Mi smo kod naših bolesnika našli obje forme. Glavobolje i rinitisi javljali su se kod rada s kulturama pri boravku u prostoriji s kulturama, a generalizirane febrilne reakcije su prvi put izbile 1955. godine, kad se kod nas počeo producirati purificirani tuberkulin, a to zahtijeva ultracentrifugaciju.

Salvador i suradnici (18, 19) smatraju da se simptomi febrilne bolesti, nastale nakon inhalacije tuberkulinskog aerosola, mogu svesti na lokalne (fokalne) i opće (sistemne) simptome. Ostali autori su složni u shvaćanju da se radi o alergiji na tuberkulin generaliziranog tipa.

Ispočetka smo shvatili ove reakcije naprosto kao alergičnu reakciju na tuberkulin generaliziranog karaktera, pošavši od pretpostavke da su sve aficirane osobe bile tuberkulin-pozitivne. Nismo im stoga učinili Mantoux-reakciju, to više što smo mogli pretpostavljati da bi dodatna tuberkulinizacija eventualno mogla dovesti do ponovnih nepoželjnih pojava. Interesiralo nas je, međutim, zašto četiri osobe, također odrasle, a koje su bile višekratno eksponirane tuberkulinskom aerosolu, nisu dobile pod istim uvjetima nikakve reakcije. Izveli smo kod njih reakcije po Mantouxu u koncentracijama 1 : 100.000 i 1 : 10.000 istim PPD tuberkulinom koji se u tom zavodu proizvodi i dobili smo rezultate koji su navedeni u tablici 2.

Tablica 2

Mantoux-reakcija 1 : 10.000 kod jedne aficirane i četiri neaficirane osobe

	Mantoux 1 : 10.000	Opaska
R. Ž., 49 g., m.	∅	aficiran, prije bio +
Š. I. j. 30 g., ž.	∅	neaficirana
P. B., 34 g., ž.	∅	neaficirana
B. D., 24 g., ž.	∅	neaficirana
M. M., 57 g., ž.	+++	neaficirana

Na tablici se vidi da su tri osobe od četiri imale negativnu Mantoux-reakciju u koncentraciji 1 : 10.000. To bi nam ujedno bio odgovor zašto nisu bile aficirane pri inhalaciji aerosola. Ali, četvrta osoba je dobila vrlo jako pozitivan ishod Mantoux-reakcije već kod koncentracije 1 : 100.000 uz povišenje tjelesne temperature, herpes i loše subjektivno osjećanje (M. M.).

Nije bilo lako protumačiti zašto je ta osoba, unatoč jakoj višekratnoj ekspoziciji, ostala bez reakcije. Stoga smo ispitali 13 mjeseci nakon sadanje febrilne reakcije kutanim testom i jednoga od oboljelih koji je bio šest puta aficiran (bolesnik br. 2, Ž. R.). Kod njega je, začudo, reakcija u razrjeđenju 1 : 10.000 bila negativna.

Mislimo da se objašnjenje fenomenu da je jedna Mantoux-negativna osoba burno reagirala, a Mantoux-pozitivna ostala bez reakcije na inha-

laciju tuberkulinskog aerosola, može tražiti u disocijaciji imuno-alergijskih reakcija kod tih osoba. Postoje, naime, dvije vrste imuno-alergijske reakcije organizma na bacil tuberkuloze: jedno je »rana«, »imedijantna«, »humoralna« reakcija, kod koje se radi o reakciji između antitijela koja cirkuliraju u plazmi i antigena koji dospiju u plazmu.

Druga vrsta je »kasna«, »celularna« alergijska reakcija, a temelji se, prema našem sadašnjem znanju (4, 6), na reakciji antigena s antitijelima u stanici. Nijemci zovu prvi tip »tuberkulinski imunitet«, a ne utvrđuje se tuberkulinskim testom nego BCG-testom koji može biti pozitivan, a da tuberkulinska reakcija bude negativna (6). Drugi tip zovu »tuberkulinska alergija«, a utvrđuje se kutanim testom.

Proteinskim derivatima iz bacila tuberkuloze molekularne težine 10.000 možemo izazvati »imedijantnu« reakciju, a tuberkulinsku »kasnu« reakciju nećemo izazvati, ako ti proteinski derivati nemaju primjesa ugljikovih hidrata i lipoida iz ovojnice bacila (4), jer je za kutanu reakciju potreban proteinski materijal iz tijela bacila i materijal iz ovojnice.

Mi smo kod naših bolesnika opažali prve pojave bolesti jedan do tri sata nakon ekspozicije (kod 12 bolesnika), a imedijatno kod jednoga (bolesnik br. 2) i »zakašnjelo« nakon 27 sati kod jednoga (br. 5). Možemo, stoga, pretpostaviti da su reakcije kod naših bolesnika bile pretežno ranog, »humoralnog« tipa, a bolesnik, kod kojega su se simptomima javili kasno, možda je primjer »kasnog«, »celularnog« tipa reakcije. Pretpostavljamo da se kod naša dva bolesnika, koji su imali neočekivan ishod Mantoux-reakcije, radilo o disocijaciji reaktivnosti organizma za »ranu« odnosno »kasnu« reakciju. Neaficirana namještenica (M. M.) koja je imala jako pozitivnu kutanu tuberkulinsku reakciju vjerojatno je imala dovoljno celularnih antitijela koja su potrebna da izazovu kasnu reakciju, a titar antitijela u cirkulaciji, koja bi imedijatno reagirala s proteinom, nije joj bio dovoljan. S druge strane, veterinar (Ž. R.) koji je na inhalaciju reagirao više puta, a ovog puta upravo imedijatno, ima vjerojatno vrlo visoki titar cirkulirajućih antitijela za »ranu« reakciju, dok se, možda, čestim ekspozicijama desenzibilizirao (3) za mogućnost celularnog reagiranja u ovom razrjeđenju. Bolesnik je, naime, 1954. godine bio testiran kutanim testom i bio je pozitivan.

Možemo predbježno smatrati da, ostale 3 neaficirane osobe, kod kojih je Mantoux-test bio negativan, nemaju u dovoljnom titru antitijela za ranu, a ni za kasnu reakciju.

Naša opažanja nisu sasvim u skladu s navodima drugih autora. Tako *Van Waveren* (24) kaže da tuberkulin-negativne osobe ne podliježu reakciji generaliziranog tipa poput naših bolesnika. Mi smo, međutim, vidjeli da je jedna tuberkulin-negativna osoba imala febrilnu reakciju, a isto iskustvo imali su i u Tel Avivu (8), gdje je jedna tuberkulin-negativna osoba reagirala.

Terapija, profilaksa

U našim slučajevima, a i u izvještajima drugih autora koji su obradili epidemije poput ove koju smo opisali, radilo se dijelom o bolesnicima s teškom kliničkom slikom, za koju bi se moglo reći da predstavlja ne samo tešku bolest, nego može i ugroziti život bolesnika. I pokusi na zamorcima (22, 23) koji su nakon jače ekspozicije uginuli, pokazuju da takva stanja, bez sumnje, iziskuju terapiju.

Kod jednog našeg bolesnika primijenjena je terapija antihistaminicima (broj 1) bez efekta. Kod drugih smo se bolesnika ograničili na simptomatsku terapiju (antipiretika, analgetika, sedativa). Nismo primijenili kortizon, jer nismo imali s njim nikakva iskustva. Bilo nam je poznato iz literature da kortizon može smanjiti intenzitet Mantoux-reakcije (7, 9, 11, 20, 22), ali i da može negativnu tuberkulinsku reakciju učiniti pozitivnom (16, 20, 21). Kasnije smo u članku *Salvadora* i suradnika (18, 19) vidjeli da su oni kod tri bolesnika imali dramatski povoljan efekt na parenteralnu aplikaciju 50 mg kortizona. Čini se, prema tome, da je kortizon sredstvo izbora za terapiju ovakvih stanja.

Ključ problema nije, dakako, u terapiji nego u profilaksi, koja se uspješno provodi upotrebom vojničkih maski s filtrom koji ne propušta sitne kapljice (maglu) tuberkulina. To omogućava dovoljnu zaštitu (24). Preporučuje se, osim toga, da se centrifugacija tuberkulinskog materijala vrši u dobro ograđenom prostoru (digestoru) s dobrim ekshaustorom, kako bi se spriječilo da se tuberkulinska magla rasprostire izvan prostorije u kojoj se radi i tako eventualno ugrozi osobe koje nisu u direktnom kontaktu s materijalom i zbog toga ne nose maske. Potrebno je da se stručnjaci koji rade na proizvodnji tuberkulina upoznaju s ovim principima profilakse i poznaju znakove »tuberkulinske bolesti«, kako bi te relativno nekarakteristične znakove bolesti mogli ispravno interpretirati.

ZAHVALE

Naročito se zahvaljujemo kolegama veterinarima koji su s nama surađivali u cjelini i u detaljima, a naročito druželjku Romiću, koji je žrtvovao mnogo svog vremena pomažući nam u ovom radu.

Literatura

1. Berger, K.: Wien. med. Wschr., (1951) 985.
2. Brandt, N. G., Birkeland, J. M.: Am. J. Med., 12 (1951) 609.
3. Brownlee, G., Madigan, D. G.: Ciba Foundation Symposium, str. 211, 1955.
4. Favour, C. B.: Int. Arch. Allergy, 10 (1957) 193.
5. Gough, C.: Biochem. J., 27 (1933) 1049.
6. Haase, K. F.: Erg. Inn. Med. u. Kinderheilk., 8 (1957) 367.
7. Houghton, L. F.: Lancet, 1 (1954) 595.
8. Komarov, A.: Osobno saopćenje.
9. Leahy, R. H., Morgan, H. R.: Am. J. Med., 14 (514) 1953.
10. Leschke, F.: Med. Klin., 7 (1911) 460.
11. Long, D. A., Spensley, P. C.: Lancet, 1 (1954) 645.

12. *Macloug, A. C., Fichez*: Presse Med., 60 (1952) 1522.
13. *Oehlecker, F.*: cit. 1.
14. *Paterson, A. B.*: Osobno saopćenje.
15. *Prosperi, G.*: Rass. Med. Indust., 21 (1952) 259.
16. *Pyke, D. A., Scadding, J. G.*: Brit. Med. J., 2 (1952) 1126.
17. *Rist, F.*: Rev. Med. Suisse Rom., 72 (1952) 341.
18. *Salvador, R., Bollinelli, R., Butel, A.*: J. Med. Bordeaux, br. 8, 1956.
19. *Salvador, R., Bollinelli, R., Butel, A.*: Arch. mal. prof., 18 (1957) 351.
20. *Schick, B., Dolgin, J.*: Pediatrics, 31 (1963) 856.
21. *Truelove, L. H.*: Brit. Med. J., (1957) 1135.
22. *Vollmer, H.*: J. Pediat., 39 (1951) 22.
23. *Vorwald, A. J., Urban, F. C.*: The Reaction of Tuberculin-Hypersensitive Guinea Pigs and of Normal Guinea Pigs to Inhaled Tuberculin Aerosol, Završni izvještaj 12-31-53 U. S. Army Chemical Corps.
24. *Van Waveren, G. M.*: Osobno saopćenje.

Summary

TUBERCULIN ILLNESS AS AN OCCUPATIONAL AFFECTION

An epidemic outbreak of systemic »influenza-like« disease following the inhalation of tuberculin aerosol in 14 persons engaged in the production of PPD tuberculin is described. The manifestations of febrile illness became apparent within 3-6 hours after exposure. Exposure varied from 0,5 minutes to 3 hours. Disease lasted from 8 hours to 6 days, three patients showing a serious clinical picture. The convalescence period lasted 1 to 14 days. The symptoms and signs observed are dealt with and 5 cases of the disease are described in detail. The disease is interpreted as a systemic allergic reaction due to occupational inhalation of tuberculin aerosol. Comparison has been made with the data from literature.

The manifestations of »tuberculin illness« in one person with the negative Mantoux test were observed. Absence of systemic reaction in one exposed person who showed a strongly positive Mantoux test was marked. Attempt has been made to explain these phenomena.

*Internal Clinic, Medical Faculty,
Zagreb University, Zagreb*

*Received for publication
April 22, 1965.*