

# Kvartseksponering øger risikoen for systemisk sklerodermi

Anne Trolborg<sup>1</sup>, Berit Dalsgaard Nielsen<sup>1</sup>, Henrik Albert Kolstad<sup>2</sup>, Anne Braae Olesen<sup>3</sup> & Klaus Henrik Søndergaard<sup>1</sup>

Systemisk sklerodermi (Ssc) er en generaliseret bindevævssygdom, der er kendetegnet ved karforandringer samt fibrose af huden og indre organer såsom mave-tarm-kanal, lunger, hjerte og nyrer. Sygdommen medfører betydelig morbiditet og har den største sygdomsrelaterede mortalitet blandt bindevævssygdomme. I Danmark er prævalensen omkring 220 pr. mio., heraf er 80% kvinder. Hos mænd er sygdommen ofte mere alvorlig med svær diffus hudinvolvement, større risiko for organinvolvement og højere mortalitet [1, 2]. Ætiologien er ukendt, men foruden genetiske faktorer er der tiltagende evidens for, at miljøfaktorer spiller en rolle [3]. Specielt har man i flere epidemiologiske studier fundet en sammenhæng mellem udsættelse for krystallinsk kvartsstøv (silica) og udvikling af Ssc. Vi gennemgår her kortfattet litteraturen på området. Arbejdsskade styrelsen har i en række tilfælde anerkendt sygdommen som en arbejdsbetinget lidelse. Da lidelsen endnu ikke findes på Arbejdsskade styrelsens erhvervs sygdomsfortegnelse, bringer vi sluttelig en vejledning om henvisning af kvartseksponerede patienter med Ssc til arbejdsmedicinsk vurdering med henblik på eventuel indberetning af en arbejdsbetinget lidelse.

## KVARTS

Silicium er et allestedsnærværende mineral, som er hovedkomponenten i bl.a. jord, sand og granit [4]. Silicium er den anden største komponent i jordens overflade og er også en del af luftforureningspartiklerne [3]. Silicium findes som krystallinsk og amorft silica samt i silikoneforbindelser [5]. Krystallinsk silica findes i flere polymorfe former, hvoraf krystallinsk kvartsstøv er det materiale, man primært har beskæftiget sig med i forbindelse med Ssc. Det er den fraktion af krystallinsk kvarts, som når ned i alveolerne og kaldes respirabelt kvartsstøv, dvs. partikler med en aerodynamisk diameter < 5 mikrometer, der har betydning for påvirkning af helbredet [3]. I Danmark er den maksimalt tilladte erhvervsmæssige eksponering for respirabelt kvartsstøv fastsat af Arbejdstilsynet til 0,1 mg/m<sup>3</sup> [6].

Erhvervsmæssig eksponering for respirabelt kvartsstøv forekommer i mange industrier. Det kan dreje sig om brugen af kvarts som redskab ved f.eks.

sandblæsning, eller hvor kvarts nedbrydes eller bearbejdes i stenbrud, ved vejkonstruktion, minedrift, mineraludvinding, skiferarbejde, stenkusning og -pudsning, støberiarbejde, fremstilling af mursten og tagsten, visse processer med ildfast foringsmateriale, byggeri, inklusive arbejde med sten, beton, teglsten og visse isolationsplader, tunnelarbejde, bygningsrenovering, lertøjsindustrien, den keramiske industri samt produktion af slibende rensmidler som skurepulver [5]. I landbruget har man mistanke om, at kornstøv, som indeholder kvarts, udgør en erhvervsmæssig risiko, og særligt støvet fra hvede og ris er vurderet til potentielt at kunne udgøre en risiko [7].

## ERHVERVSEKSPONERING FOR KVARTS OG SYSTEMISK SKLERODERMI

En mulig sammenhæng mellem kvarts og Ssc blev første gang beskrevet i 1914 [8], hvor man havde mistanke om, at det repetitive arbejde med mejsel i stenbrud var sygdomsudløsende. Først i 1957 blev sammenhængen mellem eksponering for kvartsstøv og Ssc beskrevet [9], og kombinationen af silikose og Ssc er i litteraturen ofte benævnt »Erasmus' syndrom« efter forfatteren af artiklen. Senere er det i adskillige studier blevet påvist, at der er en øget forekomst af Ssc hos kvartseksponerede [10-16]. To kvalitativt stærke studier kommer fra Sydafrika. I 1985 undersøgte *Sluis-Cremer et al* [11] sammenhængen mellem kvartseksponering, silikose og Ssc hos guldminearbejdere. Man udførte kvantitative målinger af niveau-

## STATUSARTIKEL

1) Reumatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital  
2) Arbejdsmedicinsk Klinik, Aarhus Universitetshospital  
3) Dermatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital



Hånd med typiske skleroderme forandringer i form af stram og fortykket hud, pigmentforandringer, fingersår samt substansstab af pulpa.



TABEL 1

Vejledning til henvisning af patienter, der har systemisk sklerodermi med mistanke om kvartseksponering.

<i>Hvem skal henvises?</i>
Patienter, der opfylder de diagnostiske kriterier for systemisk sklerodermi, og hvor der samtidig er begrundet mistanke om betydende erhvervseksponering for respirabelt kvartsstøv:
Hvad har patienten primært været beskæftiget med?
Har patienten arbejdet:
Med sandblæsning?
I jern- eller metalstøberier?
Som stenhugger?
I grusgrav?
Med fremstilling/forarbejdning af mursten, tegl, fliser og skifer?
Med vejkonstruktion?
Med nedbrydning af bygninger?
Med fremstilling af glas, keramik eller porcelæn?
Med minedrift?
Har patienten i arbejdet været udsat for støv fra sand, mur eller sten?
Har patienten arbejdet med/bearbejdet sten, grus, klippe (f.eks. granit) eller murværk med mejsel, vinkelsliber, boremaskine eller andet værktøj?
På baggrund af ovenstående spørgsmål og ved begrundet mistanke om kvartseksponering udfærdiges henvisning til arbejdsmedicinsk udredning:
<i>Henvisning</i>
På grund af sygdommens sjældenhed foreslås arbejdsmedicinsk udredning på en arbejdsmedicinsk klinik med erfaring på området.
Henvisningen bør indeholde:
Resume af sygdomshistorie og undersøgelsesprogram
Oplysning om, hvilke organsystemer der er involveret
Oplysning om patientens aktuelle funktionsniveau
Oplysning om tidligere og nuværende erhvervsstatus
Oplysning om baggrund for mistanke om relevant eksponering

erne af respirabelt kvartsstøv under arbejdet i mine og fandt et klart billede af, at patienter med Ssc havde været udsat for den højeste intensitet af kvartstøvparkler. I 1987 fulgte Cowie [12] op med et studie med sorte mandlige sydafrikanske guldminearbejdere med Ssc. Man fandt en signifikant højere årlig incidens af Ssc på 81,8 pr. mio. i den kvartseksponerede mandlige sorte befolkning sammenlignet med 3,4 pr. mio. i baggrundsbefolkningen (sorte mænd i samme alder).

I en metaanalyse af 16 større studier publiceret indtil 2010 fandt man, at silicaeksponerede mænd havde en kombineret estimeret relativ risiko på 3,20 (95% konfidens-interval: 1,89-5,43) for udvikling af Ssc [4]. Steenland & Goldsmith, der i 1995 publicerede et review om sammenhængen mellem silica og autoimmun sygdom (herunder Ssc), konkluderede, at den observerede risiko kunne være underestimeret, da sygdomsoplysningerne var baseret på dødsårsagsregistre (mortalitetsstudier), hvor oplysninger om sklerodermisygdom kunne være overset [17].

I de fleste studier har associationen mellem kvarts og Ssc været stærkest hos mænd. Eksponering for kvarts er hyppigst i mandligt dominerede erhverv, hvorfor sammenhængen hos mænd er bedre belyst end sammenhængen hos kvinder. I et spansk studie [18] med 50 personer, hvoraf 44 var kvinder, på en skurepulverfabrik (skurepulver indeholder 90% kvarts) fandt man en signifikant øget risiko for autoimmun sygdom, herunder Ssc, sammenlignet med hos baggrundsbefolkning. Mora [3] genfandt sammenhængen hos kvinder i Argentina og angav som forklaring, at i nye vækstlande vil flere kvinder have job, der klassisk er »mandejob«, særligt kvinder i middel- og lavindkomstklasser. Kvartseksponeringen for kvinder i disse lande er derfor forventeligt hyppigere end i de lande, hvor de fleste studier om kvarts og Ssc er udført.

### KVARTSSTØV OG AUTOIMMUNITET

Det er velkendt, at eksponering for respirabelt kvartsstøv kan forårsage silikose og øget risiko for lungecancer [19]. Herudover er der fundet en mulig association mellem erhvervseksponering for kvartsstøv og autoimmun sygdom. Associationen til Ssc, småkarsvaskulitis og reumatoid arthritis er bedst dokumenteret, mens associationen til andre autoimmune sygdomme som f.eks. systemisk lupus erythematosus er omdiskuteret. Patofysiologien bag udviklingen af autoimmun sygdom efter eksponering for kvartsstøv er utilstrækkeligt belyst. De inhalerbare kvartspartikler fagocyteres af alveolære makrofager, hvilket medfører celleaktivering og frigivelse af en række fibroblaststimulerende cytokiner og vækstfaktorer [20]. I et in vitro-studie har man påvist, at inkubering af T-celler med kvartsstøv forårsager polyklonal lymfocytaktivering [21]. Kvartstøvparklerne er desuden hos eksponerede påvist i lymfeknuder, milt, lever, nyrer og knoglemarv [22]. Vi har ikke fundet større studier, hvor man har sammenlignet patofysiologien hos patienter med Ssc med hhv. uden kvartseksponering, men i et mindre studie med 12 patienter, der havde Ssc og var udsat for kvartseksponering, fandt man ingen forskel hverken i sygdommens udtryk eller serologi, når man sammenlignede med patienter med Ssc uden kendt eksponering [23].

### KVARTSEKSPONERING BLANDT MANDLIGE PATIENTER MED SYSTEMISK SKLERODERMI PÅ REUMATOLOGISK AFDELING, AARHUS UNIVERSITETSHOSPITAL

Blandt de mandlige patienter, der havde Ssc og var tilknyttet Reumatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, den 31. maj 2011, undersøgte vi, hvor mange der havde været udsat for respirabelt kvartsstøv i deres erhverv. Gruppen blev udvalgt, da den udgjorde et relativt overskueligt antal patienter ud af

de samlede patienter med Ssc på afdelingen, og fordi vi forventede, at der blandt mandlige patienter ville findes en hyppigere signifikant eksponering for kvartsstøv. Signifikant eksponering for respirabelt kvartsstøv forekommer i relativt få erhverv. I en opgørelse af erhvervseksponering for karcinogener blandt erhvervsaktive i EU er kvartsstøveksponering i Danmark estimeret til ca. 2,1% (1990-1993) [24]. Vi fandt, at seks ud af 23 (26%) mandlige patienter med Ssc havde været signifikant eksponeret for kvartsstøv i deres erhverv, hvilket til trods for den relativt lille gruppe, synes at være et betydeligt antal.

Erhvervene omfattede brolægning, sandblæsning med kvartssand, gulvlægning og arbejde på et teglværk. Alle seks blev anmeldt med erhvervssygdom til Arbejdsskadestyrelsen. For de anmeldte var der tale om arbejde i et støvbelastet miljø, hvor en betydelig fraktion af støvet bestod af respirabelt kvartsstøv, hvor arbejdet helt eller delvist blev udført uden åndedrætsværn, og hvor eksponeringen var af års varighed. Arbejdsskadestyrelsens erhvervssygdomsudvalg har p.t. færdigbehandlet to tredjedele af disse indberetninger og har fundet det overvejende sandsynligt, at udsættelse for kvartsstøv er årsag til patienternes Ssc og har tilkendt dem arbejdsskadeerstatning. De resterende patienter afventer afgørelse.

### HENVISNING TIL ARBEJDSMEDICINSK KLINIK

Arbejdsskadestyrelsen har som nævnt anerkendt Ssc som en arbejdsbetinget lidelse hos flere kvartseksponerede patienter med Ssc, men lidelsen findes endnu ikke i Arbejdsskadestyrelsens erhvervssygdomsfortegnelse.

Med baggrund i den efterhånden omfattende dokumentation for en sammenhæng mellem ekspone-

ring for kvartsstøv og Ssc samt vore fund med udtalt øget eksponeringshyppighed for kvartsstøv blandt mandlige patienter med Ssc (26%) synes det at være velindiceret at tilbyde henvisning til arbejdsmedicinsk vurdering af patienter med diagnosen Ssc, hvor der er mistanke om betydende eksponering for respirabelt kvartsstøv.

Vores forslag til eksponeringsscreening og evt. viderehenvisning kan foregå som vist i **Tabel 1**. Vejledningen er også at finde på Aarhus Universitetshospitals e-dok: <http://e-dok.rm.dk/>

**KORRESPONDANCE:** Anne Trolborg, Reumatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: [atrolborg@hotmail.com](mailto:atrolborg@hotmail.com)

**ANTAGET:** 29. juni 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 27. august 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M et al. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2011;70:104-9.
2. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:165-70.
3. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009;36:2383-96.
4. McCormick ZD, Khuder SS, Aryal BK et al. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:763-9.
5. Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ Health Perspect* 1999;107(suppl 5):793-802.
6. <http://arbejdstilsynet.dk/da/regler/at-vejledninger-mv/stoffer-og-materialer/at-vejledninger-om-stoffer-og-materialer/co-generelt-og-diverse/pdf-c01-graensevaerdi-for-stoffer-og-mat.aspx> (19. okt 2011).
7. Tervaert JVC, Stegeman CA, Kallenberg CGM. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Op Rheumatol* 1998;10:12-7.
8. Bramwell B. Diffuse scleroderma: its frequency, its occurrence in stone masons, its treatment by fibrinolysin injections, elevation of temperature due to fibrinolysin. *Edin Med J* 1914;12:387-401.
9. Erasmus LD. Scleroderma in gold-miners on the Witwatersrand with particular references to pulmonary manifestations. *S Afr J of Lab Clin Med* 1957;3:209-81.
10. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA et al. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med* 1967;66:323-34.
11. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E et al. Silica, silicosis and progressive systemic sclerosis. *Br J Ind Med* 1985;42:838-43.
12. Cowie RL. Silica-dust-exposed mine workers with scleroderma (systemic sclerosis). *Chest* 1987;92:260-2.
13. Bovenzi M, Barbone F, Betta A et al. Scleroderma and occupational exposure. *Scan J Work Environ Health* 1995;21:289-92.
14. Steenland K, Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and non-asbestiform minerals: an update with 14 more years of follow-up. *Am J Ind Med* 1995;27:217-29.
15. Walsh SJ. Effects of non-mining occupational silica exposure on proportional mortality from silicosis and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1999;26:2179-85.
16. Hausteiner UF, Anderegg U. Silica induced scleroderma – clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 1998;25:1917-26.
17. Steenland K, Goldsmith DF. Silica exposure and autoimmune disease. *Am J Ind Med* 1995;28:603-8.
18. Sanchez-Roman J, Wichmann J, Salaberri J et al. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993;52:534-8.
19. American Thoracic Society. Adverse effects of crystalline silica exposure. American Thoracic Society Committee of the Scientific Assembly on Environmental and Occupational Health. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:761-8.
20. Koeger AC, Lang T, Alcaix D et al. Silica associated connective tissue disease. *Medicine* 1995;74:221-37.
21. Ueki A, Yamaguchi M, Ueki H et al. Polyclonal human T-cell activation by silicate in vitro. *Immunology* 1994;82:332-5.
22. Slavin RE, Swedo JL, Brandes D et al. Extrapulmonary silicosis: a clinical, morphologic, and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1985;16:393-412.
23. Hausteiner UF, Ziegler V, Hermann K et al. Silica-induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:444-9.
24. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000;57:10-8.



### FAKTABOKS

Der er 1.400 patienter med systemisk sklerodermi (Ssc) i Danmark, heraf er 80% kvinder.

Ætiologien er ukendt, men foruden genetiske faktorer er der tiltagende evidens for, at miljøekspositioner spiller en rolle. Særligt er sammenhængen mellem kvarts og Ssc blevet belyst og fundet signifikant.

I Danmark er der ikke foretaget større systematiske undersøgelser af patienter med Ssc i forhold til erhvervseksponering.

På Reumatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, er det fundet, at 26% af de mandlige patienter med Ssc havde signifikant erhvervseksponering for kvarts, hvorimod erhvervseksponeringen i baggrundsbefolkningen er estimeret til 2,1%.

Relevant erhvervsanamnese hos patienter, der er diagnosticeret med Ssc, anbefales, og viderehenvisning til en arbejdsmedicinsk klinik med erfaring på området bør foretages ved mistanke om betydende erhvervseksponering for kvarts.