



Marta Bromirska¹, Żaneta Smoleńska², Zbigniew Zdrojewski²

¹Students Rheumatology Research Circle at the Department of Internal Medicine, Connective Tissue Diseases & Geriatrics, Medical University of Gdańsk

²Department of Internal Medicine, Connective Tissue Diseases & Geriatrics, Medical University of Gdańsk

Aetiology of systemic sclerosis and risk factors for its development — literature research

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is rare, autoimmune disease characterized by skin fibrosis and internal organ involvement. Etiology of the disease is unknown, probably driven by genetic and environmental factors. SSc is more often observed

in women, people exposed to toxins (silica, organic solvents, pesticides and drugs). In some geographical areas prevalence of scleroderma is higher. This publication shows etiology and possible risk factors.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 1: 52–56

Key words: systemic sclerosis; etiology; risk factors

INTRODUCTION

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune disease of the connective tissue. It is characterised by injuries to small arteries, activation of the immune system with the presence of disease-specific autoantibodies, progressing fibrosis of the skin and various visceral organs, and a reduced degradation of the extracellular matrix [1].

Two main types of systemic sclerosis are classified — the limited form (lSSc) and the diffuse form (dSSc), the overlap syndrome, and a rare type that does not affect the skin (sine sclerosis — ssSSc). The limited form is characterised by a hardening of the skin distally from the elbows and knees, Raynaud syndrome preceding the disease by 10–15 years, telangiectasias commonly seen on the face, subcutaneous calcification, and, at a later stage, by the involvement of the oesophagus, other parts of the digestive system and the lungs. The diffuse form is rarer. It is characterised by a hardening of the skin all over the body, and visceral involvement is faster and more severe [2].

Presence of specific anti-nuclear antibodies (ANA) is found in the course of the disease. The three most significant anti-nuclear antibodies are included in the diagnostic criteria for early scleroderma suggested by EULAR in 2013. They include anti-topoisomerase I (anti-Scl-70), anti-RNA polymerase III (anti-RNAP III) — typical for the diffused form, and anti-centromere antibodies (ACAs) — typical for the limited form [3, 4].

The prevalence of systemic sclerosis in Europe is between 88–158 cases per 1 million inhabitants [5]. In Poland, the annual incidence, which was determined by first-time hospitalisations, is estimated to be 1.9 per 100,000 individuals [6]. The disease aetiology is unknown. Both genetic and environmental factors are considered [7].

Systemic sclerosis affects all races, but it is twice as high among African Americans and Latinos than among Caucasians. African Americans are more susceptible to the diffuse form and it develops earlier among them than among Caucasians [8]. Genetic studies revealed that the incidence of systemic sclerosis

Correspondence address:

Marta Bromirska
Students Rheumatology
Research Circle
at the Department
of Internal Medicine,
Connective Tissue
Diseases & Geriatrics,
Medical University of Gdańsk
e-mail: ma.bromirska@gmail.com

is between 1.5–1.7% among families with the history of this disease as opposed to the incidence of 0.026% among the general population [9]. However, the studies that aimed to compare monozygotic and dizygotic twins revealed that the incidence of systemic sclerosis is similar and small, amounting to 4.7%. This may suggest a higher involvement of environmental factors compared to genetic ones [10].

There are increasingly more data on the significance of epigenetics in terms of the aetiology of systemic sclerosis. This study concerns the mechanisms regulating genetic information expression, while the main mechanism involves methylation of parts of DNA strands of a genome, impact of mRNA, and histone modification. Epigenetic changes affect cellular structures of specifically fibroblasts, endothelial cells of small blood vessels, and of T and B cells, which play a crucial role in the pathogenesis of the disease. These changes also involve the pathways of transforming growth factor beta (TGF- β), which stimulates fibroblasts to synthesise collagen, the pathways of platelet-derived growth factor (PDGF) responsible for the stimulation of growth of and proliferation of vascular smooth muscle cells and fibroblasts, and the Wnt/ β -catenin pathway that directly regulates genes responsible for fibrosis [10, 11].

Factors triggering epigenetic modifications are sought among patients with rheumatic diseases, including systemic sclerosis. The effect of both individual factors (i.e. sex, age, hormones, hypoxia and oxidation) and environmental factors (i.e. diet, medicines taken, exposure to silica, hydrocarbons, solvents) are observed [12, 13].

The presence of anti-Scl-70 antibodies was identified among the majority of patients with scleroderma and occupational exposures in their medical history [14, 15]. Studies revealed that men are more susceptible to the induction of scleroderma after being exposed to environmental factors [17]. A higher incidence of the disease in several geographical locations was also demonstrated [5, 17].

SEX

Women are between 3- and 8-time more susceptible to the development of the disease than men [5]. Hormonal factors may underlie this state of affairs.

The study by Aida-Yasuoka et al. shows increased fibronectin expression in fibroblasts

due to 17 β -oestradiol, which caused skin fibrosis *ex vivo*. What is more, circulating levels of 17 β -oestradiol and estrone were significantly increased in female patients with diffuse SSc [19]. On the other hand, studies concerning the induction of scleroderma through pregnancy are contradictory. Having analysed the population of Sweden, Lambe et al. demonstrated a higher risk for developing scleroderma among nullipara (OR = 1.37, 95% CI: 1.22, 1.55), and the risk decreased with increasing number of births. The researchers' possible explanation for such results was an omission of the diagnosis of scleroderma (which, in its subclinical form, could have caused infertility) or the presence of possible common causes of infertility and scleroderma [20].

The results of the study by Cocrill et al., which involved a comparison of women suffering from systemic sclerosis to their siblings, were different. They noticed an increased risk for disease development along with an increase in the number of births, which is associated with the phenomenon of microchimerism. During pregnancy, fetomaternal microchimerism is developed whereby a small group of cells from a foetus pass through the placenta and stimulate a genetically different immune system of the mother. In addition, these cells may be transmitted in the next pregnancies, which would explain an increased risk for developing the disease associated with an increase in the order of birth, which was also noticed by the researchers [21].

Due to the fact that other studies demonstrated an increased number of microchimeric cells not only in the tissues involved in the scleroderma process, but also in the tissues of healthy people and of people with other diseases than autoimmune ones, the issue of microchimerism in the pathogenesis of scleroderma requires further clarification [22].

OCCUPATIONAL EXPOSURE

SILICON COMPOUNDS

Among numerous factors that may affect the development of SSc, a significant number of toxic factors are considered. The occupational exposure that has been studied and investigated to the greatest extent is exposure to silica, which was described for the first time among stonemasons and gold miners. In 1957, L.D. Erasmus published a paper concerning South African miners with scleroderma symptoms. Since then, this phenomenon has been

referred to as Erasmus syndrome [23]. The mechanism of Erasmus syndrome is not completely understood, but the effect of the phagocytosis of silicon crystals through alveolar macrophages may be observed, which, as a result of an increased production of cytokines and a stimulation of endothelial cells, leads to the manifestation of disease symptoms.

The patients, among whom an involvement of silica as a possible etiological basis for the development of SSc may be observed, have a higher number of anti-topoisomerase I antibodies compared to the idiopathic form of the disease; on the other hand, such patients rarely have a high number of anti-nuclear antibodies (ANA > 1:1280) [13].

Employees of plants where cutting, grinding, or polishing is performed are exposed to silica dust (jeweller's shops, ceramics factories, beauty treatment parlours, automotive plants, as well as builders, shipbuilders, and dentists) [24].

However, the involvement of another silicon compound — silicone — in the development of systemic sclerosis is arguable. According to the meta-analysis by Rubio-Rives et al., the risk for inducing systemic sclerosis among women who had silicone breast implants placed is small but it cannot be excluded (RR for cohort studies = 2.13 95%, CI 0.86–5.27; OR for case-control studies = 1.68 95% CI 1.65–1.71); however, other researchers did not achieve statistically significant results and demonstrated that the risk for scleroderma development has recently been reduced as a result of changes to the techniques and materials used to perform surgical procedures [24, 25]. Still, this does not exclude the occurrence of ASIA syndrome in this group of female patients.

HEAVY METALS

Occupational exposure data are also considered in terms of exposure to heavy metals. Having studied hair samples of 100 patients with diagnosed systemic sclerosis, Marie et al. demonstrated statistically significantly increased average levels of the following metals: antimony, cadmium, lead, mercury, molybdenum, palladium, and zinc compared to the control group. What is more, the researchers also noticed gender differences. Women had statistically significantly higher average levels of antimony, mercury, palladium, and zinc, whereas men had statistically significantly higher average levels of antimony and platinum [27].

ORGANIC SOLVENTS

This group of factors includes substances such as: toluene, benzene, xylene, trichloroethylene, tetrachloroethylene, vinyl chloride, to which employees of the oil, vulcanisation, and dry cleaning industry are exposed [28]. The first reports on the effect of vinyl chloride come from the 1960s. They describe cases of people working on vinyl chloride polymerisation and who demonstrated symptoms of finger paraesthesia and numbness, a feeling of cold, Raynaud syndrome, hardening of the hands and forearms as well as injury to the respiratory system. Intensification of symptoms corresponded to the increase in toxic substance exposure [29].

PESTICIDES, WELDING FUMES, AND HAIR DYES

The correlation between the above-mentioned factors with the development of systemic sclerosis is still unclear. There are only a few studies tackling these factors. Meta-analyses carried out in terms of pesticides and welding fumes seem to exclude their involvement in the development of scleroderma; on the other hand, such involvement of hair dyes is still unknown due to insufficient data [25].

MEDICINES

The papers indicate the involvement of bleomycin — a cytotoxic antibiotic administered during chemotherapy regimens — among the medicines that may induce systemic sclerosis or scleroderma-like syndrome. A common side effect of bleomycin is pulmonary fibrosis. Skin fibrosis may also occur in a similar mechanism, especially near the place where the medicine is administered [14]. The induction of the disease is also affected by taxanes — cytotoxic alkaloid chemotherapeutic agents — paclitaxel and docetaxel, appetite suppressants, cocaine (due to its vasoconstrictor effect), or 5-Hydroxytryptophan (a serotonin precursor and a dietary supplement used as an antidepressant or to lose body fat) [29, 30]. Anecdotal reports also include the involvement of other medicines. They primarily constitute a description of cases with symptoms corresponding to systemic sclerosis, but without autoimmune signs; therefore, they refer to scleroderma-like syndromes [25].

PLACE OF RESIDENCE

At different latitudes, there are areas with a higher SSc incidence without direct risk factors such as the effect of environmental

contamination or exposure to toxic substances in workplaces.

This type of area is southern and western London near Heathrow and Gatwick airports, where a higher incidence of scleroderma than expected for this population in the rest of Great Britain was found. However, the difference is not as high as to be considered epidemiological risk. The authors note that there is no biological hypothesis about the impact of the aviation industry on the incidence of systemic sclerosis, in particular due to the fact that the affected people were not airport employees. There is a lack of references to this topic in the available literature; this area requires further research [32].

Similar analyses were also performed in south-western Ontario (Canada), southern Australia, northern Italy, and in many more regions [17, 33, 34]. Each of such analyses demonstrated an increased incidence of SSc compared to other regions in a given country. This phenomenon still remains unclear; in addition, the authors indicate difficulties in terms of the methodology of studies and possible discrepancies as a result of the change in the disease diagnostic criteria.

In Poland, there are differences in the incidence of scleroderma depending on the voivodship as well. On the basis of the analysis of first-time hospitalisations with SSc diagnosis, Kanecki et al. determined the incidence of the disease in Poland. Podlaskie, Lubelskie, and Świętokrzyskie Voivodships have the highest annual incidence, whereas in Pomorskie Voivodship it is lower than the national average and amounts to 1.3 cases per 100,000 individuals. The researchers note that the voivodships located in eastern and south-eastern Poland are primarily agricultural lands, while the pre-

sence of a higher incidence of SSc in these voivodships, compared to industrialised areas, may be in direct contradiction to the current medical knowledge regarding risk factors. The authors consider an involvement of an infectious, allergic, genetic, or environmental factor of unknown origin that affects the higher incidence of the disease in eastern Poland. It is possible that systemic sclerosis may especially be diagnosed in the outpatient setting in the remaining voivodships, which, given the methodology employed, would artificially understate the number of diagnosed SSc cases in more industrialised areas. The paper is limited by the analysis of data from hospitalisations only: without considering diagnoses given in clinics [6].

SUMMARY

Chemical factors involved in the induction of systemic sclerosis seem to be present not only in numerous trades and professions, but also in the surrounding environment. The basis for discovering such factors makes it possible to take a more effective epidemiological medical history of the patient by both rheumatologists and other medical specialists. The knowledge of these factors will contribute to exercise vigilance when giving a diagnosis if the patient has symptoms similar to scleroderma and is exposed to occupational/environmental factors. Personal protective equipment has to be introduced and applied in terms of high-risk jobs, especially when exposed to silica dust at work. If a patient suffers from scleroderma and is exposed to the substances described in this paper at work, we may turn the attention of the patient to protective equipment and, if possible, recommend changing his/her job.

References

1. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol.* 2005; 26(11): 587–595, doi: [10.1016/j.it.2005.09.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2005.09.004), indexed in Pubmed: [16168711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16168711/).
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15(2): 202–205, indexed in Pubmed: [3361530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361530/).
3. Reimer G, Steen VD, Penning CA, et al. Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1988; 31(4): 525–532, indexed in Pubmed: [2451921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2451921/).
4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(11): 1747–1755, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204424](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424), indexed in Pubmed: [24092682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092682/).
5. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37(4): 223–235, doi: [10.1016/j.semarthrit.2007.05.003](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.05.003), indexed in Pubmed: [17692364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17692364/).
6. Kanecki K, Goryński P, Tarka P, et al. Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland - differences between rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med.* 2017; 24(2): 240–244, doi: [10.5604/12321966.1233570](https://doi.org/10.5604/12321966.1233570), indexed in Pubmed: [28664701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664701/).
7. Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Annals of the*

- Rheumatic Diseases. 1991; 50(Supplement 4): 846–853, doi: [10.1136/ard.50.suppl_4.846](https://doi.org/10.1136/ard.50.suppl_4.846).
8. Nashid M, Khanna PP, Furst DE, et al. investigators of the D-penicillamine, human recombinant relaxin and oral bovine type I collagen clinical trials. Gender and ethnicity differences in patients with diffuse systemic sclerosis--analysis from three large randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(2): 335–342, doi: [10.1093/rheumatology/keq294](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq294), indexed in Pubmed: [20889574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20889574/).
 9. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(6): 1359–1362, doi: [10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S), indexed in Pubmed: [11407695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11407695/).
 10. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(7): 1956–1963, doi: [10.1002/art.11173](https://doi.org/10.1002/art.11173), indexed in Pubmed: [12847690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12847690/).
 11. Altork N, Kahaleh B. Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015; 37(5): 453–462.
 12. Wei J, Melichian D, Komura K, et al. Canonical Wnt signaling induces skin fibrosis and subcutaneous lipatrophy: a novel mouse model for scleroderma? *Arthritis Rheum*. 2011; 63(6): 1707–1717, doi: [10.1002/art.30312](https://doi.org/10.1002/art.30312), indexed in Pubmed: [21370225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21370225/).
 13. Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2016; 7: 97, doi: [10.3389/fimmu.2016.00097](https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00097), indexed in Pubmed: [27014276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27014276/).
 14. Yamamoto T. The bleomycin-induced scleroderma model: what have we learned for scleroderma pathogenesis? *Arch Dermatol Res*. 2006; 297(8): 333–344, doi: [10.1007/s00403-005-0635-z](https://doi.org/10.1007/s00403-005-0635-z), indexed in Pubmed: [16402183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402183/).
 15. Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM, et al. Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis Rheum*. 1998; 41(6): 1111–1118, doi: [10.1002/1529-0131\(199806\)41:6<1111::AID-ART19>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199806)41:6<1111::AID-ART19>3.0.CO;2-J), indexed in Pubmed: [9627022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9627022/).
 16. Magnant J, de Monte M, Guilmot JL, et al. Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2005; 32(9): 1713–1718, indexed in Pubmed: [16142866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16142866/).
 17. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol*. 2007; 34(1): 97–103, indexed in Pubmed: [17117485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17117485/).
 18. Thompson AE, Pope JE. Increased prevalence of scleroderma in southwestern Ontario: a cluster analysis. *J Rheumatol*. 2002; 29(9): 1867–1873, indexed in Pubmed: [12233880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12233880/).
 19. Aida-Yasuoka K, Peoples C, Yasuoka H, et al. Estradiol promotes the development of a fibrotic phenotype and is increased in the serum of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(1): R10, doi: [10.1186/ar4140](https://doi.org/10.1186/ar4140), indexed in Pubmed: [23305385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305385/).
 20. Lambe M, Björnådal L, Neregård P, et al. Childbearing and the risk of scleroderma: a population-based study in Sweden. *Am J Epidemiol*. 2004; 159(2): 162–166, indexed in Pubmed: [14718218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14718218/).
 21. Cockrill T, del Junco DJ, Arnett FC, et al. Separate influences of birth order and gravidity/parity on the development of systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(3): 418–424, doi: [10.1002/acr.20096](https://doi.org/10.1002/acr.20096), indexed in Pubmed: [20391489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20391489/).
 22. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17(1): 86–90.
 23. ERASMUS LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med*. 1957; 3(3): 209–231, indexed in Pubmed: [13495613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13495613/).
 24. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015; 37(5): 463–473, doi: [10.1007/s00281-015-0507-3](https://doi.org/10.1007/s00281-015-0507-3), indexed in Pubmed: [26141606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26141606/).
 25. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017; 36(3): 569–582, doi: [10.1007/s10067-016-3533-1](https://doi.org/10.1007/s10067-016-3533-1), indexed in Pubmed: [28091808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28091808/).
 26. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med*. 2000; 342(11): 781–790, doi: [10.1056/NEJM200003163421105](https://doi.org/10.1056/NEJM200003163421105), indexed in Pubmed: [10717013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10717013/).
 27. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, et al. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: A case control study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(3): 223–230, doi: [10.1016/j.autrev.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.004), indexed in Pubmed: [28137480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137480/).
 28. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol*. 2009; 36(11): 2383–2396, doi: [10.3899/jrheum.090207](https://doi.org/10.3899/jrheum.090207), indexed in Pubmed: [19797508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797508/).
 29. Wilson R. Occupational Acroosteolysis. *JAMA*. 1967; 201(8): 577–581, doi: [10.1001/jama.1967.03130080019005](https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130080019005).
 30. Läubli S, Trüeb RM, Fehr M, et al. Scleroderma-like drug reaction to paclitaxel (Taxol). *Br J Dermatol*. 2002; 147(3): 619–621, indexed in Pubmed: [12207621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12207621/).
 31. Aeschlimann A, de Truchis P, Kahn MF. Scleroderma after therapy with appetite suppressants. Report on four cases. *Scand J Rheumatol*. 1990; 19(1): 87–90, indexed in Pubmed: [2309108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2309108/).
 32. Silman AJ, Howard Y, Hickin AJ, et al. Geographical clustering of scleroderma in south and west London. *Br J Rheumatol*. 1990; 29(2): 93–96, indexed in Pubmed: [2322780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2322780/).
 33. Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P, et al. Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Intern Med J*. 2001; 31(4): 220–229, indexed in Pubmed: [11456035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11456035/).
 34. Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(2 Suppl 65): S10–S14, indexed in Pubmed: [21586212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586212/).

Marta Bromirska¹, Żaneta Smoleńska², Zbigniew Zdrojewski²¹Studenckie Koło Naukowe Reumatologii przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Etiologia i czynniki ryzyka rozwoju twardziny układowej — przegląd literatury

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Marty Bromirskiej i wsp. Aetiology of systemic sclerosis and risk factors for its development — literature research. Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 1: 52–56.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronach 55–56.

STRESZCZENIE

Twardzina układowa (SSc) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się włóknieniem skóry oraz różnych narządów wewnętrznych. Wśród czynników etiologicznych dopatruje się zależności genetycznych oraz środowiskowych. Choroba częściej występuje u płci żeńskiej, osób ekspozowanych

na substancje toksyczne (związki krzemu, rozpuszczalniki organiczne, pestycydy, leki), a także w niektórych regionach geograficznych. W pracy przybliżono możliwe zależności etiologiczne oraz czynniki ryzyka zachorowania na twardzinę układową.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 1: 57–60

Słowa kluczowe: twardzina układowa; etiologia; czynniki ryzyka

WSTĘP

Twardzina układowa (SSc, *systemic sclerosis*) jest rzadko występującą autoimmunologiczną układową chorobą tkanki łącznej. Charakteryzuje się uszkodzeniem małych naczyń, aktywacją układu immunologicznego z manifestacją specyficznych dla choroby autoprzeciwciał, postępującym włóknieniem skóry i różnych narządów wewnętrznych oraz zmniejszoną degradacją macierzy pozakomórkowej [1].

Klasyfikowane są dwa główne typy twardziny układowej — postać ograniczona (*limited* — lSSc) i uogólniona (*diffuse* — dSSc), zespoły nakładania (*overlap*) oraz rzadka postać bez zmian skórnych (*sine scleroderma* — ssSSc). Postać ograniczona charakteryzuje się stwardnieniem skóry dystalnie od łokci i kolan, występowaniem objawu Raynauda wyprzedzającego chorobę na 10–15 lat, teleangiektazjami widocznymi zwłaszcza na twarzy, zwapnieniami podskórnymi, a także, w późniejszym okresie, zajęciem przełyku, innych

części układu pokarmowego oraz płuc. Postać uogólniona jest rzadsza, stwardnienie skóry występuje na całym ciele, a zajęcie narządów jest szybsze i cięższe [2].

W przebiegu choroby stwierdza się pojawienie specyficznych przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*). Trzy najważniejsze zostały uwzględnione w najnowszych kryteriach klasyfikacyjnych wczesnej twardziny zaproponowanych przez *European League Against Rheumatism* (EULAR) w 2013 roku. Są to przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (anty-topo I, anty-Scl-70), przeciwko polimerazie RNA III (anty-RNAPIII), typowych dla postaci uogólnionej i antycentromerowych (ACA, *anti-centromere antibodies*), typowych dla postaci ograniczonej [3, 4].

Częstość występowania twardziny układowej w Europie wynosi 88–158 przypadków na milion mieszkańców [5]. W Polsce zapadalność, określoną poprzez pierwszorazowe hospitalizacje, szacuje się na 1,9/100 tys./rok [6]. Etiologia choroby nie jest znana, bierze się

Adres do korespondencji:

Marta Bromirska
Studenckie Koło Naukowe Reumatologii
przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych,
Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
e-mail: ma.bromirska@gmail.com

pod uwagę wpływ zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych [7].

Twardzina układowa dotyczy wszystkich ras, ale 2-krotnie częściej zapadają na nią Afroamerykanie i Latynosi niż rasa Kaukaska. U Afroamerykanów przybiera znacznie cięższą postać, ma swój początek wcześniej niż u rasy Kaukaskiej [8]. Badania genetyczne pokazują, że częstość występowania twardziny układowej wynosi 1,5–1,7% w rodzinach z historią tej choroby, w przeciwieństwie do 0,026% częstości występowania w populacji ogólnej [9]. Jednakże przeprowadzone badania porównujące bliźnięta jedno- i dwujajowe stwierdzają podobną częstość występowania u obu grup, która jest dość niska i wynosi 4,7%. Sugeruje to większy udział czynników środowiskowych niż genetycznych [10].

Pojawia się coraz więcej danych o znaczeniu epigenetyki w kontekście etiologii twardziny układowej. Dziedzina ta zajmuje się mechanizmami regulującymi odczyt informacji genetycznej, a zasadniczy mechanizm polega na metylacji fragmentów nici DNA genomu, wpływie mRNA oraz modyfikacji histonów. Zmiany epigenetyczne dotyczą struktur komórkowych głównie fibroblastów, komórek śródbłonna drobnych naczyń krwionośnych, limfocytów T i B, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie choroby. Obejmują również zmiany na poziomie szlaków transformującego czynnika wzrostu beta ($TGF-\beta$, *transforming growth factor beta*), pobudzającego fibroblasty do syntezy kolagenu, płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) odpowiedzialnego za stymulację wzrostu i namnażanie komórek mięśni gładkich i fibroblastów oraz szlaku sygnałowego Wnt/ β -kateniny, który bezpośrednio reguluje niektóre geny odpowiedzialne za włóknienie [10, 11].

Poszukiwane są czynniki wyzwalające modyfikacje epigenetyczne wśród pacjentów z chorobami reumatycznymi, w tym w twardzinie układowej. Obserwuje się wpływ zarówno czynników osobniczych (tj. płci, wieku, hormonów, hipoksji i oksydacji), jak i czynników środowiskowych (tj. diety, przyjmowanych leków, ekspozycji na krzemionkę, węglowodory, rozpuszczalniki) [12, 13].

U większości pacjentów z twardziną i z narażeniem zawodowym w wywiadzie, stwierdzano obecność przeciwciał Scl-70 [14, 15]. Jak wynika z badań, mężczyźni są bardziej podatni na wyindukowanie twardziny po kontakcie z czynnikami środowiskowymi [17]. Wykazano również zwiększoną częstość występowania choroby w niektórych lokalizacjach geograficznych [5,17].

PLEĆ

Kobiety są 3–8-krotnie bardziej podatne na zachorowanie niż mężczyźni [5]. Przyczyny tej doszukuje się w czynnikach hormonalnych.

Badania Aida-Yasuoka i wsp. donoszą o zwiększeniu przez 17β -estradiol ekspresji fibronektyny w fibroblastach, co *ex vivo* prowadziło do włóknienia skóry. Zauważono również podwyższone stężenie krążącego 17β -estradiolu i estronu u pacjentek z postacią uogólnioną choroby [19]. Sprzeczne są natomiast badania dotyczące indukcji twardziny poprzez ciążę. Lambe i wsp., analizując populację szwedzką, wykazali zwiększone ryzyko zachorowania na twardzinę u nieródek (OR = 1,37, 95% CI: 1,22, 1,55), które spadało wraz ze wzrostem liczby porodów. Jako możliwe wytłumaczenie tej obserwacji badacze podają wcześniejsze przeoczenie diagnozy twardziny (która w swojej subklinicznej postaci mogła doprowadzić do bezpłodności) lub istnienia potencjalnych wspólnych przyczyn dla rozwoju twardziny oraz niepłodności [20].

Przeciwnie wyniki uzyskali Cocrill i wsp. w badaniu porównującym kobiety chore na twardzinę układową oraz ich rodzeństwo. Zauważyli oni wzrost ryzyka choroby wraz ze wzrostem liczby porodów, co tłumaczy istnieniem zjawiska mikrochimeryzmu. W trakcie ciąży dochodzi do powstania tak zwanego mikrochimeryzmu maczyno-łożyskowego, czyli przenikania przez łożysko małej populacji komórek płodu, które następnie stymulują układ immunologiczny w odmiennie genetycznym organizmie matki. Dodatkowo, komórki te mogą być przekazywane w następnym ciążyach, co wyjaśniałoby, zauważony również przez tych badaczy, wzrost ryzyka choroby związany ze wzrostem kolejności urodzenia się [21].

Ze względu na fakt, że inne badania wykazały zwiększoną liczbę komórek mikrochimerycznych nie tylko w tkankach objętych procesem twardzinowym, ale także w tkankach osób zdrowych i chorych z chorobami innymi niż autoimmunologiczne, zagadnienie mikrochimeryzmu w patogenezie twardziny wymaga wyjaśnienia [22].

NARAŻENIE ZAWODOWE

ZWIĄZKU KRZEMU

Wśród licznych czynników mogących brać udział w rozwoju SSc, bierze się pod uwagę liczne czynniki toksyczne. Najlepiej poznanym i zbadanym narażeniem zawodowym jest kwe-

stia ekspozycji na krzemionkę, pierwszy raz opisana wśród kamieniarzy i górników wydobywających złoto. Erasmus w 1957 roku opublikował pracę dotyczącą górników z Afryki Południowej z objawami twardziny. Od tej pory zjawisko to nosi nazwę zespołu Erasmusa [23]. Mechanizm tego zjawiska nie jest całkowicie poznany, ale dostrzega się związek fagocytozy kryształów krzemu przez makrofagi pęcherzyków płucnych, co w efekcie wzmoczonej produkcji cytokin i pobudzenia komórek endotelialnych, prowadzi do ujawnienia się objawów choroby.

Pacjenci, wśród których dopatruje się udziału krzemionki jako możliwego podłoża etiologicznego twardziny, częściej wykazują obecność przeciwciał przeciwko topoizomerazie I, w porównaniu z idiopatyczną postacią choroby, natomiast rzadziej zauważa się u nich wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA > 1:1280) [13].

Na pyły krzemionki narażeni są pracownicy zakładów, gdzie wykonuje się cięcie, szlifowanie czy polerowanie (jubilerskich, ceramicznych, kosmetycznych, samochodowych, a także budowlanych, stoczniovcy, dentyści) [24].

Dyskusyjny natomiast jest udział innego związku krzemu — silikonu w powstawaniu twardziny układowej. Jak wynika z metaanalizy Rubio-Rives i wsp. wśród kobiet poddanych wszczepieniu silikonowych implantów piersi, ryzyko indukcji twardziny jest niewielkie, ale nie można go wykluczyć (RR dla badań kohortowych = 2,13, 95% CI 0,86–5,27; OR dla badań kliniczno- kontrolnych = 1,68, 95% CI 1,65–1,71), jednakże inni badacze nie wykazali istotności statystycznej, a jednocześnie zauważyli oni, że w związku ze zmianą technik i materiałów używanych podczas operacji, ryzyko rozwoju twardziny w ostatnim czasie zmalało [24, 25]. Co nie wyklucza występowania zespołu ASIA w tej grupie pacjentek.

METALE CIĘŻKIE

Dane dotyczące narażenia zawodowego rozważa się również w kontekście ekspozycji na metale ciężkie. Marie i wsp., badając próbki włosów 100 pacjentów z rozpoznąną twardziną układową, zauważyli statystycznie istotnie zwiększone średnie stężenia następujących metali: antymonu, kadmu, ołowiu, rtęci, molibdenu, palladu i cynku, w porównaniu z grupą kontrolną. Co więcej, badacze obserwowali również różnice pomiędzy płcią. Kobiety miały statystycznie wyższe średnie stężenia antymonu, kadmu, rtęci, palladu i cynku, a mężczyźni antymonu i platyny [27].

ROZPUSZCZALNIKI ORGANICZNE

Do tej grupy czynników zaliczamy takie substancje, jak: toluen, benzen, ksylen, trichloroetylen, tetrachloroetylen, chlorek winylu, na które narażeni są pracownicy przemysłu naftowego, wulkanizacji i pralni chemicznych [28]. Pierwsze doniesienia o wpływie chlorku winylu pochodzą z lat 60. XX wieku i opisują przypadki osób pracujących przy polimeryzacji chlorku winylu z objawami parestezji i drętwienia palców, uczucia zimna, zespołu Raynauda, twardnienia skóry rąk i przedramion, a także uszkodzeniem układu oddechowego. Nasilenie objawów odpowiadało natężeniu ekspozycji na substancję toksyczną [29].

PESTYCYDY, OPARY SPAWALNICZE I FARBY DO WŁOSÓW

Powiązanie wyżej wymienionych czynników z indukcją twardziny układowej pozostaje niejasne. Istnieje zaledwie kilka badań zajmujących się tymi czynnikami. Przeprowadzone metaanalizy, dotyczące pestycydów czy oparów spawalniczych, zdają się wykluczać związek z powstawaniem twardziny, natomiast wpływ barwników do włosów pozostaje nieznany z powodu zbyt małej liczby danych [25].

LEKI

Wśród leków, które mogą wywołać twardzinę układową lub zespół twardzinopodobny, publikacje najczęściej wskazują na udział bleomycyny — antybiotyku cytotoksycznego podawanego w schematach chemioterapii. Powszechnie znanym działaniem niepożądanym bleomycyny jest włóknienie płuc. W podobnym mechanizmie może dochodzić również do włóknienia skóry, głównie w okolicy miejsca podawania leku [14]. Wpływ na indukcję choroby mają również taksany — cytotoksyczne alkaloidowe chemioterapytyki — paklitaksel i docetaksel, leki hamujące apetyt, kokaina (poprzez swoje działanie wazokonstrykcyjne) czy 5-hydroksytryptofan (prekursor serotoniny, suplement diety stosowany przy obniżeniu nastroju lub celem spalenia tkanki tłuszczowej) [29, 30]. W doniesieniach kazuistycznych podejrzewa się również udział innych leków. W większości są to opisy przypadków o objawach odpowiadających twardzinie układowej bez cech autoimmunizacji, zatem zespołów twardzinopodobnych [25].

MIEJSCE ZAMIESZKANIA

W różnych szerokościach geograficznych zauważa się obszary o zwiększonej zachorowalności na SSc bez uchwytnych bezpośrednich czynników ryzyka jak wpływ skażenia środowiska czy kontakt z substancjami toksycznym w zakładach pracy.

Tego typu obszarem jest południowy i zachodni Londyn w pobliżu lotnisk Heathrow i Gatwick, gdzie odnotowano większą częstość występowania twardziny niż oczekiwana dla tej populacji w pozostałych częściach Wielkiej Brytanii. Nie jest to jednak na tyle duża różnica, by stanowiła zagrożenie epidemiologiczne. Autorzy zauważają, że nie mają biologicznej hipotezy dotyczącej wpływu przemysłu lotniczego na występowanie twardziny układowej, zwłaszcza że osoby chore nie były pracownikami lotnisk. Brak jest również wzmianek na ten temat w dostępnej literaturze, obszar ten potrzebuje większej liczby badań [32].

Podobne analizy przeprowadzono również w południowo-zachodnim Ontario (Kanada), południowej Australii, północnych Włoszech i wielu innych obszarach [17, 33, 34]. W każdym z tych przypadków stwierdzono zwiększoną częstość występowania SSc w porównaniu z innymi obszarami danego kraju. Zjawisko to również pozostaje niewyjaśnione, dodatkowo autorzy zwracają uwagę na trudność w metodologii badań i możliwe rozbieżności z powodu zmiany kryteriów rozpoznawania choroby.

Również w Polsce dostrzega się różnice w częstości zachorowania na twardzinę w zależności od województwa. Kanecki i wsp., na podstawie analizy pierwszorazowych hospitalizacji z rozpoznaniem SSc, określili zapadalność na tę chorobę w Polsce. Najwyższa jest ona w województwie podlaskim, lubelskim i świętokrzyskim, natomiast w województwie pomorskim jest ona niższa niż średnia krajowa

i wynosi 1,3/100 tys./rok. Badacze zauważają, że województwa wschodnie i południowo-wschodnie to w większości obszary rolnicze, a fakt zwiększonej zapadalności na SSc na tych terenach, w porównaniu z obszarami uprzemysłowionymi, może stawać w sprzeczności wobec obecnej wiedzy medycznej dotyczącej czynników ryzyka. Autorzy biorą pod uwagę udział nieznanego czynnika infekcyjnego, alergicznego, genetycznego lub środowiskowego wpływającego na zwiększoną zachorowalność na wschodzie Polski. Niewykluczone, że w pozostałych województwach diagnostyka twardziny układowej może odbywać się głównie ambulatoryjnie, co sztucznie zaniżyłoby, przy wybranej metodologii, liczbę rozpoznawanych przypadków na terenach bardziej uprzemysłowionych. Ograniczeniem pracy jest analiza danych pochodzących jedynie z hospitalizacji bez uwzględnienia rozpoznań stawianych w poradniach [6].

PODSUMOWANIE

Czynniki chemiczne biorące udział w indukcji twardziny układowej zdają się występować nie tylko w wielu zawodach, ale też w otaczającym nas środowisku. Zasadność poznania takich czynników pozwala na zebranie skuteczniejszego wywiadu epidemiologicznego zarówno w pracy reumatologa, jak i lekarzy innych specjalności. Wiedza ta powoduje zwiększenie czujności diagnostycznej w przypadku pacjenta z objawami podobnymi do twardziny, a wykazującym narażenie zawodowe/środowiskowe. Zawody podwyższonego ryzyka wymagają konieczności wprowadzenia i przestrzegania środków ochrony osobistej, zwłaszcza w pracy z pyłem krzemionki. W przypadku pacjenta chorującego na twardzinę i pracującego wśród wymienionych w tej publikacji substancji, należy zwracać uwagę pacjenta na środki ochrony, a jeżeli jest to możliwe, sugerować zmianę miejsca pracy.