

# بررسی علایم بالینی بیماران مبتلا به اسکلرودرمی نوع محدود و منتشر پوستی در سه سال اولیه شروع بیماری و مقایسه آن با شش سال پس از شروع اسکلرودرمی

دکتر سیدرضا نجفی زاده، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات روماتولوژی

دکتر فرهاد غریب دوست، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علی خلوت، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Evaluation of Clinical Symptoms of Patients with Scleroderma According to the Onset Time

### ABSTRACT

Systemic sclerosis is a generalized disorder of connective tissue, in which the pattern of disease extent, progression and outcome is heterogenous. To determine clinical features, disease extent and progression, we studied our patients in two phases of disease; early (the first 3 years) and late phases (after 6 years of disease). 19 patients had diffuse cutaneous and 34 patients had limited cutaneous scleroderma. In patients with diffuse cutaneous scleroderma, disease progression has occurred mostly in the early phase of disease, but in patients with limited cutaneous scleroderma, disease progression was slow and insidious, so disease progression has occurred mostly in the late phase of the disease, thus raynaud's phenomenon, telangiectasia, hyperpigmentation and esophagitis were observed more in the late phase of the disease (statistically significant). In comparison of two groups, early and extensive organ involvement was observed in patients with diffuse cutaneous scleroderma.

**Key Words:** Systemic sclerosis; Diffuse cutaneous scleroderma; Limited cutaneous scleroderma

## چکیده

محدود پوستی، اختلاف آماری معنی دار در بروز فنومن ریئود، تلانژکتازی، هیپرپیگمانتاسیون پوستی و ازوفازیت در دوره نهایی نسبت به دوره اولیه بیماری مشاهده گردید، که با طبیعت و سرشت بیماری تطبیق دارد. در مقایسه علایم بالینی بیماران با درگیری محدود و منتشر، درگیری سریعتر و وسیعتر پوست و ارگانهای احشایی در فرم منتشر نسبت به فرم محدود مشاهده گردید.

### مقدمه

اسکلروز سیستمیک یک بیماری مزمن بافت همبند بوده که مشخصه آن التهاب، فیبروز و تغییرات دژنراتیو در جدار عروق، پوست، سینوویوم، عضلات اسکلتی و ارگانهای احشایی مثل

اسکلروز سیستمیک یک بیماری مزمن بافت همبند بوده که شروع، سیر و پیشرفت بیماری و وسعت و شدت درگیری ارگانها در آن از یک بیمار تا بیمار دیگر تفاوت دارد (۱). جهت تعیین فراوانی علایم بالینی بیماران مبتلا به اسکلرودرمی و نحوه سیر و پیشرفت بیماری، ما علایم بالینی بیماران را در دو دوره اولیه (سه سال اول بیماری) و نهایی (پس از شش سال از شروع بیماری) مورد بررسی قرار دادیم.

نوزده نفر مبتلا به فرم منتشر بیماری و ۳۴ بیمار فرم محدود آن از نظر پوستی را دارا بودند. در بیماران با درگیری منتشر پوستی، گرفتاری ارگانها در طول دوره اول بیماری بیشترین پیشرفت را داشته، به طوری که اختلاف آماری معنی دار بین فراوانی علایم بالینی در دوره اولیه و نهایی مشاهده نگردید. در بیماران با درگیری

شروع بیماری مراجعه منظم به درمانگاه نداشته‌اند از مطالعه خارج شدند.

۵۳ بیمار با شرایط فوق وارد مطالعه شدند. ۱۹ بیمار مبتلا به فرم منتشر پوستی بیماری بودند که از این میان ۴ نفر مرد و ۱۵ نفر زن بودند. متوسط طول دوره بیماری در این گروه بیماران در هنگام مطالعه ۱۰/۵ سال بود. ۳۴ بیمار نیز مبتلا به فرم محدود بیماری بودند، که از این میان ۴ بیمار مرد و ۳۰ بیمار زن بودند، متوسط طول دوره بیماری در این گروه هنگام مطالعه ۸/۸ سال بوده است. چک لیست‌هایی مشتمل بر ۶۵ عنوان و متغیر کلینیکی تهیه و علائم سه سال اول از روی پرونده‌ها استخراج گردید. علائم دوره نهایی بیماران در طی سه سال آخر مراجعه بیماران به درمانگاه مورد بررسی قرار گرفت.

اطلاعات بسوسله نرم‌افزار Epi Info و با آزمون آماری Mc-Nemar برای مقایسه فراوانی علائم بالینی دوره اولیه و نهایی در هر گروه از بیماران و آزمون  $\chi^2$  برای مقایسه فراوانی علائم بالینی بین گروه‌های بیماران با درگیری محدود و منتشر پوستی در دوره‌های اولیه و نهایی و با در نظر گرفتن سطح معنی داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

## یافته‌ها

در جدول ۱ فراوانی علائم مختلف بالینی در بیماران، بر حسب نوع و مرحله، آمده است. همانطور که مشاهده می‌شود، اختلاف آماری معنی‌دار بین فراوانی علائم بالینی بیماران فرم منتشر پوستی در دو دوره بیماری وجود ندارد و تقریباً حداکثر درگیری ارگانها در طی دوره اولیه بیماری حادث شده است. لازم به توضیح است که معیار تعیین ازوفازیت در بیماران علامت‌دار استفاده از آندوسکوپی بوده است و به علائم بالینی به تنهایی اکتفا نشده است. همچنین همانطور که می‌دانید سرفه خشک می‌تواند علامتی ناشی از Reflux مری باشد، به همین دلیل سرفه خشک در بیمارانی علامت بالینی درگیری ریوی فرض شده است که همراه آن تنگی نفس کوششی نیز وجود داشته است و سرفه خشک به تنهایی علامت بالینی درگیری ریوی قرار نگرفته است.

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، در مبتلایان به فرم محدود اختلاف آماری معنی‌دار در فراوانی بروز تلائزکتازی، فتومن ریوند، هیپرپیگمانتاسیون و ازوفازیت در دوره نهایی نسبت به دوره اولیه یافت نشد.

دستگاه گوارش، ریه، قلب و کلیه‌ها می‌باشد (۲). علیرغم شناخت بعضی تظاهرات بیماری، تا قرن نوزدهم طبیعت سیستمیک بیماری شناخته نشده بود به طوری که Wolter در سال ۱۸۹۲ اعلام نمود که به نظر نمی‌رسد که اسکلرودرما به طور مستقیم بتواند تهدیدکننده زندگی باشد (۳). پس از آن در قرن بیستم بود که با شناخت بیشتر از بیماری، گرفتاری ارگانهای مختلف در این بیماری شناخته شد و نام جدید Progressive systemic sclerosis بر آن نهاده شد (۳). برای بررسی سیر و پیشرفت علائم بیماری از نظر زمانی، بیماری را در دو دوره اولیه (سه سال اول) و نهایی (پس از شش سال) مورد بررسی قرار می‌دهند.

در فرم منتشر پوستی در دوره اولیه، بیماری سریعاً گسترش پیدا کرده و باعث درگیری وسیع ارگانهای احشایی خواهد شد و پس از سه سال از شروع بیماری، تقریباً درگیری جدید حادث نشده و عوارض بیماری در حال پیشرفت خواهد بود (۱۰،۹،۸،۷،۶،۵،۴،۳،۲،۱).

در حالیکه در بیماران با درگیری محدود پوستی پیشرفت بیماری بسیار آهسته بوده به طوری که ایجاد علائم جدید در طی سالهای اول بیماری بارز نخواهد بود. سفتی پوست اغلب محدود به انتهای اندامها و صورت باقی مانده و درگیری‌های احشایی نیز دیر هنگام عارض خواهند شد (۱۳،۱۲،۱۱،۱۰،۹،۸،۷،۶،۵،۴،۳،۲،۱).

ما از سیر و پیشرفت بیماری و میزان درگیری ارگانها در دو دوره ذکر شده در بیماران خود اطلاع جامعی در دست نداشتیم، بنابراین بر آن شدیم تا با انجام این مطالعه فراوانی علائم بالینی و سیر بیماری را در بیماران خود تعیین نماییم.

## روش و مواد

بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک، که به درمانگاه کلاژنوز بیمارستان شریعتی مراجعه نموده بودند، بررسی شدند. تشخیص این بیماران (انواع محدود و منتشر پوستی) بر اساس معیارهای American College of Rheumatology منتشر شده در سال ۱۹۸۰ گذاشته شده و این افراد حداقل در طی شش سال اول بیماری مراجعه منظم به درمانگاه کلاژنوز داشتند. بیماران مبتلا به اسکلرودرمی از انواع Localized، بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک که همراه با سایر بیماریهای کلاژن واسکولار بوده‌اند و بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک که در طی شش سال اول

جدول ۱- فراوانی علائم بالینی ۱۹ بیمار مبتلا به اسکلروز سیستمیک نوع منتشر پوستی در دوره اولیه (کمتر از سه سال) و دوره نهایی بیماری (بعد از ۶ سال)

علامت بالینی	نوع محدود (نفر ۳۴)		نوع منتشر (نفر ۱۹)		مقایسه اولیه و نهایی محدود و منتشر	مقایسه اولیه و نهایی محدود منتشر
	دوره اولیه (درصد)	دوره نهایی (درصد)	دوره اولیه (درصد)	دوره نهایی (درصد)		
	تعداد	تعداد	تعداد	تعداد		
Anorexia	۱(۲/۹)	۲(۵/۸)	۲(۱۰/۵)	۳(۱۵/۷)	NS	NS
Weight loss	۳(۸/۸)	۵(۱۴/۷)	۳(۱۵/۷)	۴(۲۱)	NS	NS
Arthralgia	۱۵(۴۴/۱)	۱۶(۴۷)	۹(۴۷/۳)	۷(۳۶/۸)	NS	NS
Upper limb sclerosis	۳۱(۹۱/۱)	۳۴(۱۰۰)	۱۹(۱۰۰)	۱۹(۱۰۰)	NS	NS
Lower limb sclerosis	۱۲(۳۵/۲)	۱۵(۴۴/۱)	۱۷(۸۹/۴)	۱۸(۹۴/۷)	S	S
Face sclerosis	۳۳(۹۷)	۳۳(۹۷)	۱۹(۱۰۰)	۱۹(۱۰۰)	NS	NS
Trunk sclerosis	N/A	N/A	۱۴(۷۳/۶)	۱۸(۹۴/۷)	NS	NS
Telangiectasia	۹(۲۶/۴)	۲۳(۶۷/۶)	۸(۴۲/۱)	۱۱(۵۷/۸)	NS	S
Joint contracture	۹(۲۶/۴)	۱۳(۳۸/۲)	۲(۱۰/۵)	۵(۲۶/۳)	NS	NS
Raynaud phenom	۲۳(۶۷/۶)	۳۲(۹۴/۱)	۱۴(۷۳/۶)	۱۷(۸۹/۴)	NS	S
Hyperpigmentation	۱۱(۳۲/۳)	۱۷(۵۰)	۹(۴۷/۳)	۱۲(۶۳/۱)	NS	S
Dysphagia	۱۶(۴۷)	۱۶(۴۷)	۱۲(۶۳/۱)	۱۵(۷۸/۹)	S	NS
Esophagitis	۳(۸/۸)	۱۰(۲۹/۴)	۰	۲(۱۰/۵)	NS	S
Impaired peristaltism	۱۶(۴۷)	۱۷(۵۰)	۸(۴۲/۱)	۱۰(۵۲/۶)	NS	NS
Dry cough	۲(۵/۸)	۳(۸/۸)	۲(۱۰/۵)	۴(۲۱)	NS	NS
Exertional dyspnea	۷(۲۰/۵)	۱۰(۲۹/۴)	۶(۳۱/۵)	۹(۴۷/۳)	NS	NS
Calcinosis	۴(۱۱/۶)	۹(۲۶/۴)	۰	۲(۱۰/۵)	NS	NS
Pitting ulcer	۲۱(۶۱/۷)	۲۴(۷۰/۵)	۱۳(۶۸/۴)	۱۵(۷۸/۹)	NS	NS
Gangrene	۰	۱(۲/۹)	۱(۵/۲)	۳(۱۵/۷)	NS	NS

\* درصدها در هر قسمت نشان دهنده کسر واجدین آن علامت نسبت به کل بیماران نوع محدود یا منتشر می باشند. + اختلاف آماری با استفاده از آزمون Mc Nemar و سطح معنی داری ۰/۰۵ بررسی شد. NS: از لحاظ آماری معنی دار نیست، S: از لحاظ آماری معنی دار است، N/A: کاربرد ندارد

در بیماران با درگیری منتشر پوستی، معیار ما برای تعیین گرفتاری پوست، تنها سفتی پوست یک اندام بوده است و شدت سفتی پوست در پیگیری های بعد در این مطالعه لحاظ نشده است. بنابراین اگرچه ممکن است در طی چند سال، وسعت سفتی پوست در یک اندام تغییر نکرده باشد ولی می تواند شدت سفتی آن کم و یا زیاد شده باشد، بنابراین چون score سفتی پوست در بیماران ما تعیین نشده است در مورد سیر درگیری پوست، دقیقاً نمی توان اظهار نظر نمود. اما علیرغم این نکته با مشاهده مجموعه یافته ها چنین می توان نتیجه گرفت که احتمالاً بیماران ما با درگیری منتشر پوستی، در دوره اولیه بیماری، حداکثر درگیری و گرفتاریهای احشایی و پوستی را پیدا نموده بعد از آن علیرغم آنکه بیماری به سیر خود ادامه خواهد داد ولی پیشرفت علائم بالینی به آهستگی صورت

از نظر مقایسه علائم بالینی بیماران مبتلا به اسکلرودرمی نوع محدود و منتشر در طول سه سال اول بیماری، مشاهده می شود که تنها سفتی پوست پاها در دوره اولیه بیماری با اختلاف آماری معنی دار در بیماران با درگیری منتشر پوستی بیشتر مشاهده شده است. همچنین مقایسه علائم بالینی بیماران مبتلا به اسکلرودرمی نوع محدود و منتشر در طول دوره نهایی بیماری صورت گرفت و ملاحظه گردید که در دوره نهایی اختلاف آماری قابل قبول بین فراوانی سفتی پوست پاها و دیسفاژی در بیماران با درگیری منتشر نسبت به بیماران با درگیری محدود وجود دارد.

## بحث

خواهد گرفت.

در مطالعه Medsger و همکاران، سفتی پوست در طول سه سال اول بیماری به حداکثر خود رسیده در دوره نهایی از شدت سفتی پوست کاسته شده است، به طوری که Score سفتی پوست در دوره اولیه بیماری ۴۰ و در دوره نهایی ۲۸ بوده است (۱).

در مورد دستگاه گوارش عمده گرفتاری مری در طول دوره اول بیماری ایجاد شده است و پس از آن عوارض این گرفتاری بصورت بروز ازوفژایت خود را نشان خواهد داد. در مورد گرفتاری ریوی نیز اختلاف آماری معنی دار بین دو دوره وجود نداشته، اگرچه تنگی نفس کوششی احتمالاً به خاطر درگیری های بینابینی ریه و سیر پیشرفت بیماری در حال افزایش بوده است.

در بیماران با درگیری محدود پوستی، اختلاف آماری معنی دار در میزان فراوانی فنومن ریستود، تلائنوکتازی، ازوفژایت و هیپرپیگمانتاسیون در دوره نهایی نسبت به دوره اولیه مشاهده شده است، که با طبیعت و سیر بیماری تطبیق دارد. مقایسه فراوانی کلسینوز زیرجلدی نیز در دوره نهایی نسبت به دوره اولیه بسیار نزدیک به معنی دار بودن از نظر آماری خواهد بود.

در این بیماران سفتی پوست صورت و دستها، در دوره اولیه بیماری به حداکثر خود رسیده در حالیکه سفتی پوست پاها به همستگی رو به پیشرفت بوده است و نشان می دهد که جز سفتی پوست دستها و صورت، که در دوره اول بیماری بارز خواهد گردید، با گذشت زمان افزایش فراوانی تلائنوکتازی های تورمانند و کلسینوز ایجاد شده و از درگیری های احشایی نیز درگیری مری بارز خواهد گردید. مقایسه بیماران دو گروه نیز نشان دهنده درگیری های احشایی و پوستی وسیع تر و سریع تر در بیماران ما با درگیری منتشر پوستی بوده است.

در دانشگاه Pittsburg نیز مطالعه ای با همین طرح بر روی بیماران مبتلا به اسکروز درمی صورت گرفته است، اما لازم به ذکر است که

آن دانشگاه دوره زمانی اولیه و نهایی برای بیماران با درگیری محدود پوستی را پنج سال و ده سال اول بیماری فرض کرده است. ما نتایج خود را با نتایج بدست آمده در آن دانشگاه مورد مقایسه قرار دادیم (جدول ۲):

همانطور که مشاهده می شود در هر دو دوره و در تمامی بیماران ما، زخم های نوک انگشتان بیش از بیماران دانشگاه Pittsburg مشاهده شده است که ممکن است این فراوانی بیشتر بدلیل عدم رعایت دستورات بهداشتی مثل پوشیدن دستکش و گرم نگه داشتن بدن در فصول سرد سال و عدم استفاده از یخ و سناکلانیدین ها بصورت سبکیک (در هنگام انجام مطالعه) در بیماران ما باشد.

همچنین کلسینوز زیرجلدی در بیماران دانشگاه Pittsburg به طور کلی بیش از بیماران ما مشاهده شده است، این افزایش فراوانی نیز احتمالاً بدین دلیل می باشد که برخورد ما با بیماران برای یافتن کلسینوز زیرجلدی بصورت شکایتی بوده است، بنابراین اگر بیمار شکایتی در ارتباط با وجود کلسینوز نداشته است، اقدامی جز گرفتن رادیوگرافی دستها و معاینه فیزیکی برای یافتن کلسینوز صورت نگرفته است، در حالیکه در دانشگاه Pittsburg به صورت سرپال هر شش ماه رادیوگرافی هایی از نقاط مختلف بدن انجام شده است.

در بیماران با درگیری محدود پوستی مشاهده می شود که فنومن ریستود و تلائنوکتازی در بیماران دانشگاه Pittsburg در دوره اولیه بیماری بیشتر از بیماران ما بوده است که این فراوانی بیشتر می تواند بدان دلیل باشد که آنها دوره اولیه بیماری را پنج سال و ما سه سال فرض نموده ایم. چنانچه با گذشت زمان اختلاف آماری در بروز فنومن ریستود بین بیماران در دوره نهایی از میان رفته و آمار بروز تلائنوکتازی در دوره نهایی (بعد از شش سال) در بیماران ما، با دوره اولیه بیماران دانشگاه Pittsburg که در طول پنج سال پس از شروع بیماری بوده است، تقریباً یکسان شده است.

جدول ۲. مقایسه فراوانی علامه بالینی بیماران مورد مطالعه ما با بیماران دانشگاه پیترزبورگ بر حسب نوع و مرحله اسکروز سیستمیک

علامت بالینی	اسکروز سیستمیک نوع منتشر		اسکروز سیستمیک نوع محدود	
	مرحله اولیه	مرحله نهایی	مرحله اولیه	مرحله نهایی
درده مفاصل	۴۷/۳	۳۶/۸	۴۴/۱	۴۰
پدیده ریپنو	۷۳/۶	۸۹/۴	۶۷/۶	۹۸
زخم انگشتان	۶۸/۴	۷۸/۹	۶۱/۷	۴۳
کلسینوز	۰	۱۰/۵	۱۱/۶	۵۹
تلائنوکتازی	۴۲/۱	۵۷/۸	۲۶/۴	۹۳

از گذشت چند سال از بیماری علاوه بر سفتی پوست دستها و صورت، تانژکتازی و فنومن رینود، کلسینوز زیرجلدی و درگیری مری بارز خواهد گردید.

از نتایج بدست آمده چنین استنباط می شود که در بیماران ما با درگیری منتشر پوستی، حداکثر پیشرفت بیماری در طی سالیان اول بیماری ایجاد شده و پس از آن پیشرفت علایم بالینی نسبت به دوره اولیه کندتر خواهد شد، در حالیکه در بیماران ما با درگیری محدود پوستی گرفتاری ارگانهای احتشایی به آهستگی صورت گرفته و پس

## منابع

- 1- Thomas A, Medsger JR, Virginia DS. Classification and prognosis: Clements PJ, Furst DE. Systemic sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 51-63.
- 2- Thomas A, Medsger Jr. Systemic sclerosis, clinical aspects. In: Koopman WJ. Arthritis & allied conditions. Baltimore : Williams & Wilkins, 1997: 1433-64.
- 3- Barnet AJ. History of scleroderma. In: Clement PJ, Furst DE. Systemic sclerosis. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 3-21.
- 4- Seibold JR. Clinical features of systemic sclerosis. In: Klippel JH, Dieppe PA. Practical Rheumatology. London: Mosby, 1995: 329-41.
- 5- Seibold JR. Scleroderma. In: Kelly WN et al. Textbook of Rheumatology, Philadelphia: WB Saunders. 1997: 1133-59.
- 6- Medsger TA Jr. Progressive systemic sclerosis: skeletal muscle involvement. Clin Rheum Dis 1979; 5: 103-13.
- 7- Hamel-Roy J, Devroede G, Ashamp, et al. Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma. Gastroenterology 1985; 88: 1-7.
- 8- Green Wald GI, Tashkin DP, Gong H, et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Am J Med 1987; 83: 83-92.
- 9- Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The Cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. Am J med 1976; 61:361-6.
- 10- Lapenas D, Rodnan GP, Cavallo T. Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis. Am J Pathol, 1987; 91: 243-58.
- 11- Leroy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma: classification, subsets, and pathogenesis. J Rheumatol 1980; 152: 202-5.
- 12- Sheiner NM, Small P. Isolated Raynaud's phenomenon: a benign disorder. Ann Allergy 1987; 58: 114-17.
- 13- Yosem SA. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST Syndrome. Hum Pathol. 1990; 21: 467-74.