

## ارتباط بین سطح اندوتلین - ۱ با علائم و نشانه‌های متفاوت بیماری در افراد مبتلا به اسکرودرمی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۹/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۰/۱۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** اسکرودرمی یک اختلال سیستمیک با علل ناشناخته می‌باشد که با ضخیم شدن پوست و درگیری ارگان‌های داخلی مشخص می‌گردد. اندوتلین - ۱ (ET-1) پلاسمایی در فیبروزی شدن پوست بیماران مبتلا موثر می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط سطح اندوتلین - ۱ با علائم و نشانه‌های متفاوت بیماری در افراد مبتلا به اسکرودرمی انجام شده است. **روش بررسی:** مطالعه حاضر از نوع توصیفی - تحلیلی است که به صورت مقطعی در سال ۸۵-۸۴ بر روی ۹۵ بیمار مبتلا به اسکرودرمی مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان شریعتی تهران انجام شد. پس از تکمیل پرسشنامه، ۵ml نمونه خون از بیماران گرفته و سطح اندوتلین - ۱ پلازما اندازه‌گیری شد. داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. **یافته‌ها:** میانگین سنی افراد مبتلا ۳۸±۱۲/۲۹ سال بود. ۹۶ درصد از افراد مبتلا به اسکرودرمی را زنان تشکیل دادند. از کل افراد مورد بررسی ۵۲ نفر (۵۴/۷٪) درگیری نوع محدود داشته و بقیه (۴۵/۳٪) از نوع منتشر بودند. شایع‌ترین علائم بالینی پدیده رینود (۹۱ درصد) گزارش شد. رابطه بین کوتاه شدن انگشتان ناشی از ایسکمی با میانگین سطح اندوتلین معنی‌دار بود ( $p=0/001$ ). ارتباط وجود زخم نوک انگشتان نیز با میانگین سطح اندوتلین معنی‌دار بود ( $p<0/05$ ). بین سایر علائم بیماری با میانگین سطح اندوتلین رابطه آماری معنی‌داری مشاهده نگردید. **نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع بالای پدیده رینود در بیماران که مشابه مطالعات قبلی می‌باشد، می‌توان از آن به عنوان فاکتوری جهت تشخیص بیماری اسکرودرمی بهره برد. همچنین از آن‌جا که سطح اندوتلین در بیماران افزایش می‌یابد شاید بتوان آن را به عنوان یک فاکتور تشخیصی در نظر گرفت.

**کلمات کلیدی:** اسکرودرمی، اندوتلین، علائم، پدیده رینود.

مهرداد آقایی<sup>۱</sup>، فرهاد غریب دوست<sup>۲</sup>  
حبیب زینی<sup>۳</sup>، معصومه اخلاقی<sup>۴</sup>،  
سیما صدیقی<sup>۱</sup>، عبدالرحمان رستمیان<sup>۲</sup>  
ناصر اقدمی<sup>۴</sup>، مهدیه شجاع<sup>۵\*</sup>

۱- گروه روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی گرگان، گرگان، ایران.

۲- مرکز تحقیقات روماتولوژی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گیلان، ایران.

۴- گروه روماتولوژی، بیمارستان امام خمینی مرکز تحقیقات استنوبورز، پژوهشکده غدد و متابولیسم

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه جلال آل احمد، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات استنوبورز دانشگاه علوم پزشکی تهران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۷۲ email: Mahdieh.shojaa\_mw@yahoo.com

### مقدمه

تظاهرات برجسته اسکرودرمی پدیده رینود است که در بیش از ۹۵ درصد بیماران مشاهده می‌گردد.<sup>۱</sup> بالا بودن شیوع بیماری در بعضی گروه‌های نژادی خاص، نقش عوامل ژنتیکی را مطرح می‌کند از طرف دیگر عوامل محیطی نیز در بروز آن دخیل دانسته شده‌اند.<sup>۲</sup> بروز اسکرودرمی در سال‌های اخیر افزایش یافته است که علت آن می‌تواند پیشرفت در شناسایی موارد خفیف باشد.<sup>۳</sup> بروز این بیماری در آمریکا ۱۳ تا ۱۹ نفر در سال و شیوع آن ۲۴۲ نفر در میلیون گزارش شده است.<sup>۴،۵</sup> سن شروع بیماری متغیر است اما به ندرت در کودکان و مردان کمتر از ۳۵ سال اتفاق می‌افتد.<sup>۱</sup> بیماری به طور غالب در زنان مشاهده می‌گردد. بیشترین سن شروع آن از ۴۵-۵۴ سالگی در زنان سفید پوست و ۴۴-۳۵ سالگی در زنان سیاه پوست

اسکرودرمی (Scleroderma) یک اختلال خود ایمنی با علل ناشناخته می‌باشد که با افزایش فعالیت فیبروبلاست و تولید بیش از اندازه کلاژن و درگیری ارگان‌های احشایی شامل مجرای گوارشی، ریه‌ها، قلب و کلیه‌ها مشخص می‌گردد. این بیماری با التهاب، فیبروز و تغییرات دژنراتیو در جدار عروق، پوست و سینوویوم نیز همراه می‌باشد.<sup>۱،۲</sup> اسکروز سیستمیک زیر مجموعه‌ای از اسکرودرمی است که شامل دو زیر گروه می‌باشد: نوع منتشر که با پیدایش سریع ضخیم شدن پوست در بخش‌های ابتدایی و انتهایی اندام‌ها، صورت و تنه همراه می‌باشد و نوع محدود که ضخیم شدن تنها قسمت انتهایی اندام‌ها و با وسعت کمتر صورت و گردن را درگیر می‌کند.<sup>۳،۴</sup> یکی از

نیز از بیماران گرفته و بلافاصله در لوله‌های محتوی EDTA و Aprotinin ریخته شد و سپس سانتریفیوژ گردید. پلاسمای خون جدا و در لوله‌های پلاستیکی در درجه حرارت  $20^{\circ}\text{C}$  - نگهداری شد. در نهایت سطح اندوتلین-۱ با روش ELISA و با استفاده از کیت‌های EIA (ساخت شرکت ژاپنی IBI) مخصوص اندازه‌گیری شد. کلیه هزینه‌ها از بودجه مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین گردید. پس از جمع‌آوری جواب آزمایش و اطلاعات مربوط به پرسشنامه، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۳ و آزمون‌های آماری توصیفی و تحلیلی نظیر Independent t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov مورد بررسی قرار گرفت و تأیید شد. سطح معنی‌دار برای تمامی آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین سنی افراد مبتلا ۳۸ سال با انحراف معیار ۱۲/۲۹ سال برآورد شد. حداقل سن افراد مورد مطالعه ۱۷ و حداکثر ۷۲ سال بود. ۹۶٪ از افراد مبتلا به اسکلوئودرمی را زنان تشکیل دادند. از کل افراد مورد بررسی ۵۲ نفر (۵۴/۷٪) درگیری نوع محدود داشته و بقیه (۴۵/۳٪) از نوع منتشر بودند. نوع بیماری (محدود یا منتشر) با میانگین سطح اندوتلین-۱ ارتباط آماری معنی‌داری نشان نداد

می‌باشد. اندوتلین‌ها خانواده‌ای از پپتیدها می‌باشند<sup>۱۱</sup> که در بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی افزایش می‌یابد.<sup>۱۳-۱۵</sup> این پپتید از طریق تنظیم فاکتورهای رشد عروقی و تغییر وضعیت عروق، سبب صدمه به عروق می‌گردد و در فیبروزی شدن پوست در بیماران مبتلا نقش دارد.<sup>۱۳-۱۶</sup> با توجه به این که مطالعه‌ای مشابه پژوهش حاضر در ایران یافت نشد برآن شدیم به بررسی ارتباط سطح اندوتلین-۱ با علائم و نشانه‌های متفاوت بیماری در مبتلایان اسکلوئودرمی بپردازیم.

### روش بررسی

مطالعه مقطعی تحلیلی حاضر طی سال ۸۴-۸۵ بر روی تمامی بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان شریعتی تهران که با رضایت شخصی خود وارد مطالعه شده بودند، انجام شد. تشخیص بیماری با استفاده از معیار American College of Rheumatology (ACR) مسجل شد.<sup>۱۷</sup> تمام بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی وارد مطالعه شدند. بیمارانی که در شش ماه گذشته جراحی قلب و عروق، هرگونه دست‌کاری عروقی، عفونت‌های شدید منجر به بستری و یا سندرم همپوشانی داشتند، از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۹۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تکمیل رضایت‌نامه کتبی، پرسشنامه تکمیل شد. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنس، علائم و نشانه‌های بیماری بود. ۵ml خون وریدی

جدول ۱: میانگین سطح ET1 در بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی برحسب علائم بیماری و فراوانی آنها

متغیر	تعداد(درصد)	میانگین سطح اندوتلین (± انحراف معیار)	مقدار T	P*
کوتاهی انگشتان	دارد	۳۵/۳۴±۱۳/۲۷	۳/۲۸	۰/۰۰۱
	ندارد	۱۵/۸۵±۵/۰۶		
زخم نوک انگشتان	دارد	۳۹/۵۲±۱۶/۸۹	۲/۹۴	<۰/۰۵
	ندارد	۱۸/۰۱±۵/۸۳		
تنگی نفس	دارد	۲۱/۵۵±۳۵/۹۹	۰/۱	۰/۹۱
	ندارد	۲۲/۲۲±۲۳/۹۴		
دیسفاژی	دارد	۱۹/۱۳±۲۴/۸۷	۰/۸	۰/۴۲
	ندارد	۹۲/۲۳±۳۰/۳۴		
بحران کلیوی	دارد	۲۵	۰/۱	۰/۹۱
	ندارد	۲۲/۰۵±۲۸/۵۳		
اسهال	دارد	۲۲/۷۳±۲۰/۳۰	۰/۵۲	۰/۹۵
	ندارد	۲۱/۹۷±۲۸/۶۲		
پدیده رینود	دارد	۲۲/۴۴±۲۸/۵۳	۰/۴۷	۰/۶۳
	ندارد	۱۴/۵۴±۲۴/۶۴		

\* سطح معنی‌دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. آزمون آماری Student's t-test

طور معنی داری از افراد مبتلا به فرم محدود بیشتر بود<sup>۲۹</sup> که با یافته مطالعه حاضر مغایرت دارد. متاسفانه در بررسی های انجام شده، مطالعه ای که ارتباط تظاهرات مختلف بیماری را با سطح اندوتلین- ۱ بسنجد یافت نشد اما در برخی پژوهش ها فراوانی تعدادی از تظاهرات گزارش شده است که به آن ها اشاره خواهد شد. یکی از تظاهرات شایع در بیماران مبتلا به اسکرودرمی پدیده رینود می باشد که در اکثر بیماران مبتلا به اسکرودرمی دیده می شود.<sup>۳۰، ۳۱</sup> اما در مطالعه حاضر، اختلاف معنی داری بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به این پدیده از نظر سطح اندوتلین- ۱ وجود نداشت ( $p=0/0637$ ) در حالی که بررسی Zamora<sup>۳۲</sup> نشان داد سطح اندوتلین پلاسما در بیماران مبتلا به پدیده رینود سه برابر بیشتر از افراد سالم می باشد.<sup>۳۲</sup> اندوتلین رشد سلولی را تسریع و در ضخیم شدگی و انقباض دیواره عروق موثر می باشد همچنین در تحریک تکثیر عضلات صاف دیواره عروق ریوی نقش دارد.<sup>۳۳-۳۵</sup> درگیری ریوی در بیماران مبتلا به اسکرودرمی با پیش آگهی بد<sup>۳۴</sup> و مرگ و میر بالا همراه می باشد.<sup>۳۶</sup> در مطالعه حاضر درگیری ریوی، همانند سایر مطالعات از فراوانی بالایی برخوردار نبود.<sup>۳۶، ۳۷</sup> در رابطه با دیسفاژی، باید گفت این اختلال تظاهر نسبتاً شایعی می باشد<sup>۳۷</sup> که در مطالعه حاضر ۳۹ درصد بیماران از آن رنج می بردند. مطالعه ای که در لهستان انجام شد، درگیری معده ای روده ای در بیماران بر اساس تظاهرات بالینی از قبیل دیسفاژی و ریفلاکس معده به مری را مورد بررسی قرار داد نتایج نشان داد ۷۴٪ بیماران از درگیری معده ای روده ای رنج می برند.<sup>۳۸</sup> تخمین زده می شود، ۳۰ تا ۴۰ درصد افراد مبتلا به اسکرودرمی دچار زخم انگشتان دست و پا می شوند<sup>۳۸</sup> که با فراوانی ۱۸ درصدی زخم های گوذه گذار در مطالعه حاضر تفاوت دارد. مطالعه دیگری که در آفریقا انجام شد فراوانی زخم های گوذه گذار را ۴۶٪ عنوان کرد که از میزان بالاتری نسبت به پژوهش حاضر برخوردار می باشد.<sup>۳۷</sup> بحران کلیوی یکی از تظاهرات نادر در بیماران مبتلا به اسکرودرمی می باشد که در مطالعه حاضر ۱/۱٪ را به خود اختصاص داده است. در مطالعه Penn که به مدت ۱۵ سال ۱۱۰ بیمار مبتلا به اسکرودرمی را در انگلستان مورد بررسی قرار داد، بحران کلیوی در ۵٪ بیماران اتفاق افتاد.<sup>۳۹</sup> جهت ارزیابی دقیق تر، چنانچه مطالعه در دو گروه مورد و شاهد انجام می شد، مقایسه بهتری از تاثیر اندوتلین بر شدت و روند بیماری به دست می آمد. از دیگر محدودیت های این مطالعه سکونت بسیاری از

( $p=0/3$ ). نتایج نشان داد بین سن افراد و میانگین سطح اندوتلین- ۱ رابطه آماری معنی داری وجود ندارد. علائم و نشانه های زیادی از جمله پدیده رینود، تنگی نفس، زخم نوک انگشتان و دیسفاژی در ارتباط با بیماری گزارش شد که در جدول ۱ همراه با فراوانی آن گنجانده شده است. در مطالعه حاضر میانگین سطح اندوتلین- ۱ با وجود زخم در نوک انگشتان رابطه آماری معنی داری نشان داد ( $p<0/05$ ) بدین گونه که سطح اندوتلین در افراد دارای زخم نوک انگشتان بیشتر بود. گرچه پدیده رینود در اکثریت بیماران (۹۵/۸٪) گزارش شد اما اختلاف معنی داری بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به این پدیده از نظر سطح اندوتلین- ۱ دیده نشد ( $p=0/63$ ). همچنین بین سطح اندوتلین- ۱ با سایر تظاهرات بیماری ارتباط آماری معنی داری مشاهده نگردید. در جدول ۱ میانگین سطح اندوتلین- ۱ در بیماران مبتلا به اسکرودرمی برحسب کوتاهی انگشتان ناشی از ایسکمی نشان داده شده است که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود.

## بحث

اسکرودرمی یک اختلال چند ارگانی می باشد که با اسکروز در بافت همبند، درگیری عروق کوچک همراه می باشد. تظاهرات بیماری نقش مهمی در تشخیص بیماری در مراحل اولیه دارد. با تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی و اتخاذ اقدامات درمانی مناسب، می توان پیشرفت بیماری و عواقب آن را به تعویق انداخت.<sup>۱۸</sup> مطالعات مختلف بیانگر این نکته می باشد که، سطح اندوتلین در بیماران مبتلا به اسکرودرمی نسبت به افراد سالم به طور معنی داری بیشتر می باشد.<sup>۱۹-۲۳</sup> در مطالعه حاضر میانگین سنی افراد ۳۸ سال گزارش شد، این در حالی است که برخی مطالعات میانگین سنی بالای ۵۰ سال را برای بیماران گزارش کردند.<sup>۲۴، ۲۵</sup> اما سن شروع بیماری در مطالعات دیگر با نتایج ما همخوانی دارند.<sup>۲۶، ۲۷</sup> بیماری اسکرودرمی به طور غالب زنان را درگیر می کند.<sup>۱۱</sup> بررسی های زیادی این یافته را تایید می کند.<sup>۲۴، ۲۶-۲۸</sup> نتایج پژوهش حاضر نشان داد، کمتر از نیمی از افراد، مبتلا به فرم منتشر بیماری بودند. در مطالعه ای که به صورت کوهورت در ۳۰ کشور اروپایی و غیر اروپایی از ۱۲۰ مرکز انجام شد، ۳۶۵۶ بیمار وارد مطالعه شدند، که از این تعداد ۳۶/۹ درصد مبتلا به فرم منتشر و مابقی مبتلا به فرم محدود بیماری بودند.<sup>۲۶</sup> بررسی Yamane نیز نشان داد سطح اندوتلین در افراد مبتلا به فرم منتشر به

نقش احتمالی اندوتلین در پاتوژنز بیماری اسکلرودرمی مطالعات مورد- شاهد به صورت کوهورت و با حجم نمونه بیشتر انجام گردد، تا بتوان با استفاده از علایم و تظاهرات مختلف بیماری و سایر عوامل احتمالی به تشخیص، در مراحل ابتدایی و اتخاذ اقدامات درمانی مناسب کمک کرد. سیاست‌گذاری: از کلیه بیمارانی که در این مطالعه همکاری نموده‌اند قدردانی می‌شود.

بیماران در شهرهایی غیر از تهران بود که به علت نبود زمان کافی، امکان بررسی‌های بیشتر از قبیل اکوکاردیوگرافی و سی‌تی‌اسکن وجود نداشت. با توجه به این که ارتباط معنی‌داری بین غالب علایم با میانگین سطح اندوتلین در مطالعه حاضر مشاهده نگردید و تاکنون مطالعه‌ای مشابه که به بررسی ارتباط سطح اندوتلین با تظاهرات مختلف بیماری بپردازد یافت نشد، پیشنهاد می‌گردد، جهت تعیین

## References

- Coral-Alvarado P, Pardo AL, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Systemic sclerosis: a world wide global analysis. *Clin Rheumatol* 2009;28(7):757-65.
- Haustein UF. Systemic sclerosis- scleroderma. *Dermatology Online Journal*. 2002;8(1). Available from: URL:<http://dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/scleroderma/haustein.html>
- Hawk A, English JC 3rd. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20(1):27-37.
- Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2060-84.
- Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008;78(8):961-8.
- White B. Systemic sclerosis and related syndromes. A. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, editor. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12<sup>th</sup> ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001. p. 352-67.
- Silman AJ. Mortality from scleroderma in England and Wales 1968-1985. *Ann Rheum Dis* 1991;50(2):95-6.
- Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2246-55.
- Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA Jr. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997;40(3):441-5.
- Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22(4):751-64.
- Valentini G, Black C. Systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:807-16.
- Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994;46(3):325-415.
- Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets: a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994;21(10):1838-44.
- Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001;116(3):417-25.
- Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, du Bois RM, et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11(4):439-45.
- Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3985-93.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23(5):581-90.
- Scardina GA, Mazzullo M, Messina P. Early diagnosis of progressive systemic sclerosis: the role of oro-facial phenomena. *Minerva Stomatol* 2002;51(7-8):311-7.
- Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 2:S2.
- Schmidt J, Launay D, Soudan B, Hachulla E, de Groote P, Lambert M, et al. Assessment of plasma endothelin level measurement in systemic sclerosis. *Rev Med Interne* 2007;28(6):371-6.
- Peterlana D, Puccetti A, Caramaschi P, Biasi D, Beri R, Simeoni S, et al. Endothelin-1 serum levels correlate with MCP-1 but not with homocysteine plasma concentration in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2006;35(2):133-7.
- Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991;34(8):978-83.
- Morelli S, Ferri C, Poletti E, Bellini C, Gualdi GF, Pittoni V, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1995;99(3):255-60.
- Codullo V, Cavazzana I, Bonino C, Alpini C, Cavagna L, Cozzi F, et al. Serologic profile and mortality rates of scleroderma renal crisis in Italy. *J Rheumatol* 2009;36(7):1464-9.
- Szamosi S, Szekanecz Z, Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int* 2006;26(12):1120-4.
- Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):754-63.
- Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(5):397-400.
- Wielosz E, Borys O, Żychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patient with systemic sclerosis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2010;120(4):132-5.
- Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19(10):1566-71.
- Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989;87(5):525-7.

31. Herrick AL. Vascular function in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(6):527-33.
32. Zamora MR, O'Brien RF, Rutherford RB, Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990;336(8724):1144-7
33. Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Endothelin 1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199(2):165-70.
34. Stelzner TJ, O'Brien RF, Yanagisawa M, Sakurai T, Sato K, Webb S, et al. Increased lung endothelin-1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1992;262(5 Pt 1):L614-20.
35. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001;116(3):417-25.
36. Hant FN, Herpel LB, Silver RM. Pulmonary manifestations of scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2010;31(3):433-49.
37. Vidal Neira LF, Piscoya Arbañil J, Rolando Castañeda T, Aita Arroyo G, Frias Coronado V, Garcia-Calderon JH. Digestive involvement in progressive systemic sclerosis. *Arq Gastroenterol* 1988;25(1):8-22
38. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3985-93.
39. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;100(8):485-94.

## The Correlation between endothelin-1 antibody plasma concentrations in patients with scleroderma and different manifestations of the disease

Received: November 30, 2010 Accepted: January 05, 2011

### Abstract

Mehrdad Aghaei MD.<sup>1</sup>  
Farhad Gharibdost MD.<sup>2</sup>  
Habib Zayeni MD.<sup>3</sup>  
Masumeh Akhlaghi MD.<sup>2</sup>  
Sima Sedighi MD.<sup>1</sup>  
Abdol Rahman Rostamian MD.<sup>4</sup>  
Naser Aghdami GP.<sup>2</sup>  
Mahdieh Shojaa BSc.<sup>5\*</sup>

1- Department of Rheumatology,  
Golestan University of Medical  
Sciences, Gorgan, Iran.

2- Rheumatology Research Center  
Shariati Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

3- Department of Rheumatology,  
Gilan University of Medical  
Sciences, Gilan, Iran.

4- Department of Rheumatology,  
Imam Hospital, Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Osteoporosis Research Center,  
Endocrinology and Metabolism  
Institute, Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Background:** Systemic scleroderma (SSc) is a generalized connective tissue disorder of unknown origin which most notably is characterized by skin thickening and organ damage. Endothelin-1 (ET-1) antibody plays a role in skin fibrosis. The aim of this study was to determine the prevalence and correlation of different manifestations of SSc with ET-1 plasma levels.

**Methods:** This cross-sectional analytical study was conducted on 95 patients (91 women and four men) with scleroderma in 2006. The patients had been referred to the Rheumatology Clinic of Shariati Hospital in Tehran, Iran. The demographic data and signs and symptoms were entered in a questionnaire and endothelin-1 concentrations were measured.

**Results:** The mean age of the patients was  $38 \pm 12.29$  years. Diffuse cutaneous SSc (dcSSc) was diagnosed in 52 and limited cutaneous SSc (lcSSc) in 43 patients. Raynaud's phenomenon (91%) was the most common manifestation in the patients. The relationship between the resorption of terminal phalanges due to fibrosis with the plasma concentration of Endothelin-1 was statistically significant ( $p=0.001$ ). Pitting ulcers had significant relationships with endothelin-1 concentrations too ( $p<0.05$ ). No other significant relationships were found between the other manifestation of the disease and Endothelin-1 concentration.

**Conclusion:** In this study, Reynaud's phenomenon was the most frequent sign in patients with scleroderma. Thus, it could serve as a tool for the diagnosis of scleroderma. As there were no significant relationships between the other manifestations of scleroderma with endothelin-1, a cohort study with a larger sample size is suggested.

**Keywords:** Endothelene, clinical, manifestation, Reynaud's phenomenon, scleroderma.

\*Corresponding author: Shariati  
Hospital, Jalal Al Ahmad Highway,  
Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 88220072  
email: Mahdieh.shojaa\_mw@yahoo.com