

Φαινόμενο Raynaud

Ν. Μπαλταγιάννης, Δ. Αναγνωστόπουλος

Θωρακοχειρουργική Κλινική, Ε.Α.Ν.Π. "Μεταξά"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το φαινόμενο Raynaud είναι συχνή κατάσταση που την αντιμετωπίζουν συνήθως όλες οι ιατρικές ειδικότητες. Οφείλεται σε άμεση αντίδραση των περιφερικών αγγείων, κυρίως των δακτύλων, στο ψύχος και τη συναισθηματική ένταση. Το φαινόμενο Raynaud είναι είτε ιδιοπαθές είτε δευτεροπαθές. Το πρωτοπαθές δεν συνοδεύει άλλα νοσήματα, είναι καλοήθης κατάσταση και έχει εξαιρετική πρόγνωση. Το δευτεροπαθές συνοδεύει διάφορα αυτοάνοσα κυρίως νοσήματα σπανίως με δυσμενή πρόγνωση λόγω ανάπτυξης ιστικής ισχαιμικής νέκρωσης και γάγγραινας που οδηγεί σε απώλεια δακτύλων. Αυτή η ανασκόπηση αναφέρεται στη ιστορία της νόσου, τη παθοφυσιολογία, την κλινική εικόνα και την επιλογή της αποτελεσματικότερης θεραπείας του φαινομένου Raynaud.



Λέξεις ευρετηρίου: φαινόμενο Raynaud



Παραπομπή

Ν. Μπαλταγιάννης, Δ. Αναγνωστόπουλος. Φαινόμενο Raynaud. *Επιστημονικά Χρονικά* 2017; 22(3): 260-273

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το **φαινόμενο Raynaud** είναι μια υπεραντίδραση των αγγείων στο έντονο ψύχος και τις αφνίδες συναισθηματικές εντάσεις που έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στο χρώμα του δέρματος και διαταραχές της αισθητικότητας των δακτύλων. Εμφανίζεται είτε ως τοπική αντίδραση και τότε θεωρείται **πρωτοπαθές** φαινόμενο Raynaud είτε δευτεροπαθώς ως εκδήλωση μιας άλλης νόσου. Οφείλεται σε έντονη αγγειοσυσπαστική δράση του συμπαθητικού

συστήματος των μικρών αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων, των λοβών των ώτων και του ακρορρινίου.

Δευτερογενές - **δευτεροπαθές** φαινόμενο Raynaud απαντάται επί συστηματικής σκλήρυνσης, νοσημάτων του συνδετικού ιστού, συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, δερματομυοσίτιδας, υποθυρεοειδισμού, παρανεοπλασματικών συνδρόμων, συνδρόμου Guillain-Barré, συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα, συνδρόμου

κραδασμού βραχίονος και άνω άκρου, συνδρόμου θωρακικής εξόδου, ερυθρομελαλγίας, χειμέτων, αγγειίτιδας, αποφρακτικής αγγειακής νόσου, περιφερικής νευρικής βλάβης, ακροκυάνωσης, λήψης αντισυλληπτικών φαρμάκων, β-αποκλειστών και εισπνοής διαφόρων αγγειοσπαστικών χημικών ουσιών. Υπολογίζεται ότι η συχνότητα του φαινομένου Raynaud εγγίζει το 5% στο γενικό πληθυσμό (4,85%).[1, 2].

ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ο Γάλλος ιατρός Auguste Gabriel Maurice Raynaud (1834 -1881), ανακάλυψε πρώτος τη νόσο Raynaud. Ο Maurice Raynaud ήταν γιος καθηγητή πανεπιστημίου και άρχισε τις σπουδές του στο πανεπιστήμιο του Παρισιού με τη βοήθεια του θείου του, του πασιγνωστού ιατρού Ange-Gabriel-Maxime Vernois (1809-1877), και έλαβε το ιατρικό του δίπλωμα το 1862. Ο όρος νόσος Raynaud χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τα αγγειακά συμβάματα μιας 26-χρονης γυναίκας η οποία υπό την επίδραση μέτριου ψύχους παρατηρούσε τα δάχτυλά της να γίνονται υπερβολικά αδύναμα, σχεδόν εντελώς αναισθητα και ωχρά. Αυτό το φαινόμενο διαρκεί ένα άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα και ολοκληρώνεται μετά από μια περίοδο με επώδυνη αντίδραση κατά τη διάρκεια της οποίας η κυκλοφορία επανέρχεται σταδιακά στη προτεραια φυσιολογική κατάσταση.[3]

Στις αρχές του 20ού αιώνα, ο Hutchinson εφηύρε τον όρο «φαινόμενο Raynaud» και σχεδόν ταυτόχρονα κατάφερε να διαφοροποιήσει το φαινόμενο Raynaud σε πρωτογενές φαινόμενο και δευτεροπαθές

φαινόμενο στηριζόμενος στην ανίχνευση μικροαγγειακών μεταβολών. [4]

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η περιφερική αγγειοσύσπαση των συμμετεχόντων στη θερμορύθμιση προτριχοειδικών αρτηριολίων και των αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων είναι μια φυσιολογική απόκριση στην έκθεση σε ψύχος και έχει σχεδιαστεί για τη διατήρηση της φυσιολογικής θερμοκρασίας του σώματος.[5]

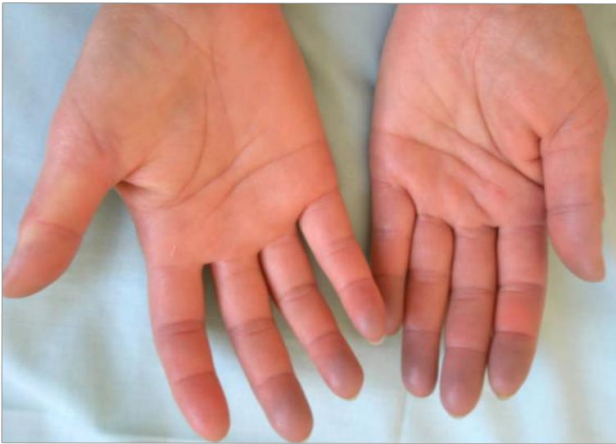
Στοχεύει να ανακατευθύνει αίμα από την επιφανειακή κυκλοφορία στα εσωτερικά όργανα για να προστατεύσει το σώμα από την υπερβολική απώλεια θερμότητας .[6] Αυτή η σύσπαση των αγγείων οφείλεται στην αντανακλαστική δράση του συμπαθητικού συστήματος μέσω απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης καθώς και στην αυξημένη ευαισθητοποίηση του αγγειακού συστήματος.[7]

Όταν αυτή η συστολή των αγγείων που προκαλείται από το κρύο είναι υπερβολική, οδηγεί σε μια παθολογική κατάσταση γνωστή ως φαινόμενο Raynaud (RP) .[8]

Το φαινόμενο Raynaud συνιστά υπερβολική περιφερική αγγειοσύσπαση όταν το σώμα εκτίθεται σε χαμηλές θερμοκρασίες ή σε συναισθηματικές εντάσεις . Τα δάκτυλα των άκρων υφίστανται χαρακτηριστικές αλλαγές χρώματος που αντικατοπτρίζουν την οξυγόνωση του αίματος και την αιμάτωση των ιστών. Η ισχαιμία προκαλεί πόνο και υπαισθησία η οποία οδηγεί σε δυσφορία, απώλεια της λειτουργικότητας του άκρου

επιηρεάζοντας τη ποιότητα της ζωής αυτών των ασθενών.[9]

Κλασικά, ένα επεισόδιο αγγειόσπασμου παρουσιάζεται ως τριφασική ή διφασική αλλαγή χρώματος των δακτύλων. Η ισχαιμία εκδηλώνεται ως ωχρότητα, η οποία όμως ακολουθείται λόγω αποκορεσμού του αίματος από κυάνωση. Εν συνεχεία παρατηρείται αντανάκλαστική αγγειοδιαστολή και επανάρδευση των δακτύλων που εκδηλώνεται ως ερυθρήμα.[10] (Εικόνα 1)



Εικόνα 1: Φαινόμενο Raynaud: Διφασική αλλαγή χρώματος των δακτύλων. Η ισχαιμία εκδηλώνεται ως ωχρότητα, η οποία όμως ακολουθείται από κυάνωση. Εν συνεχεία παρατηρείται αντανάκλαστική αγγειοδιαστολή που εκδηλώνεται ως ερυθρήμα.

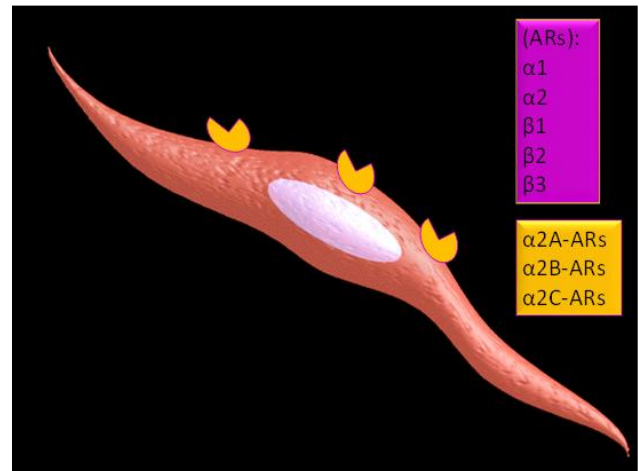
Η νοραδρεναλίνη δρά μέσω δέσμευσης σε αδρενεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. (VSMCs) Συνήθως τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων έχουν τρεις τύπους αδρενεργικών υποδοχέων (ARs): α_1 , α_2 και β_2 .

Ανάλογα με την αγγειακή κοίτη, β_1 και β_3 αδρενεργικοί υποδοχείς μπορεί επίσης να υπάρχουν, αλλά συνήθως με χαμηλότερη έκφραση από τους β_2 οι οποίοι εμπλέκονται

αποκλειστικά στη αγγειοδιαστολή ενώ οι α_1 και α_2 -ARs είναι υπεύθυνα για αγγειοσυστολή

Ενώ οι α_1 -ARs έχουν ένα ευρύ πρότυπο έκφρασης κατά μήκος του αγγειακού δένδρου, οι α_2 -ARs ευρίσκονται κατά κύριο στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία ή αρτηρίδια.

Μοριακές, γενετικές και φαρμακολογικές μελέτες δείχνουν ότι στους α_2 -ARs περιλαμβάνονται τρεις υπότυποι : οι α_2A -ARs, α_2B -ARs και α_2C -ARs.[11] (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων έχουν τρεις τύπους αδρενεργικών υποδοχέων (ARs): α_1 , α_2 και β_2 . β_1 και β_3 αδρενεργικοί υποδοχείς μπορεί επίσης να υπάρχουν. Οι α_2 -ARs ευρίσκονται κατά κύριο στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία ή αρτηρίδια. Υπάρχουν τρεις υπότυποι : οι α_2A -ARs, α_2B -ARs και α_2C -ARs.

Επειδή δεν υπάρχουν επιβεβαιωτικές διαγνωστικές εξετάσεις δεν υπάρχουν και επίσημα διαγνωστικά κριτήρια. Ωστόσο, πολλοί ειδικοί συμφωνούν ότι το φαινόμενο Raynaud είναι κλινική διάγνωση με προεξάρχοντα τα εξής κλινικά ενοχλήματα

και ευρήματα: Ασυνήθιστη ευαισθησία των δακτύλων στο κρύο, που εκδηλώνεται ως πόνος, αιμωδία ή παραισθησία και αλλαγές του χρώματος του δέρματος των δακτύλων όταν εκτίθενται σε κρύο, με εναλλαγή ωχρού, λευκού, μπλέ, μαύρου, ερυθρού. Οι προκλητές δοκιμές, όπως η βύθιση των χεριών των ασθενών σε κρύο νερό, δεν συνιστώνται, καθώς τρομάζουν τον ασθενή και δεν ενεργοποιούν πάντοτε την αλληλουχία των συμβαμάτων. Ο πόνος είναι ένα σύμπτωμα της κρίσιμης ισχαιμίας των δακτύλων.

Οι αλλαγές στο χρώμα του δέρματος οφείλονται σε ταχείες μεταβολές της ροής αίματος στα δάκτυλα. Το λευκό χρώμα οφείλεται σε σημαντικά μειωμένη ή απουσία αιματικής ροής δευτερογενώς λόγω έντονης αγγειοσύσπασης, το μπλε-μαύρο οφείλεται σε υποξαιμική φλεβική στάση και το κόκκινο ροζ οφείλεται σε αντιδραστική υπεραίμια. Ωστόσο, δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς και οι τρεις φάσεις των κλασικών τριφασικών αλλαγών χρώματος και επιπροσθέτως οι αλλαγές χρώματος ενδέχεται να μην ακολουθούν μια καθορισμένη αλληλουχία.

Το φαινόμενο Raynaud μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άλλες περιοχές του σώματος που έχουν θερμορρυθμιστικά αγγεία, όπως τα δάκτυλα των ποδιών, οι λοβοί των ώτων, οι θηλές των μαστών, η γλώσσα και το ακρορίνιον.[12]

Ενώ μερικοί ασθενείς με φαινόμενο Raynaud παρουσιάζουν συμπτώματα και σημεία σε ένα δάκτυλο που είναι πιο ευαίσθητο από τα άλλα, επαναλαμβανόμενα επεισόδια σε ένα μόνον δάκτυλο ή ασύμμετρα συμβαματα Raynaud χωρίς τη

τυπική αλληλουχία σε όλα τα δάκτυλα υποδηλώνουν δευτερογενές φαινόμενο Raynaud και υποβόσκουσα ανοσολογική νόσο που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Το φαινόμενο Raynaud επέρχεται κυρίως ως αποτέλεσμα έκθεσης σε ψυχρό περιβάλλον κατά τη διάρκεια μιας μετακίνησης από ένα θερμό περιβάλλον σε περιβαλλοντικές συνθήκες με χαμηλές θερμοκρασίες, καθώς και κατά τη διάρκεια επεισοδίων αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας (π.χ. συναισθηματική δυσφορία ή φόβος). Στην πράξη η διατήρηση ολόκληρου του σώματος σε καλές θερμοκρασίες καθώς και η συναισθηματική ισορροπία είναι οι σημαντικότερες στρατηγικές για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των προσβολών του φαινομένου.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ RAYNAUD

Οι ενδείξεις ότι το φαινόμενο Raynaud μπορεί να είναι στοιχείο μιας συστηματικής αυτοάνοσης ρευματικής νόσου είναι η μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη (άνω των 30 ετών), το ανδρικό φύλο, η ασυμμετρία των εκδηλώσεων και παρατεταμένες, εκσεσημασμένες και οδυνηρές αγγειακές συσπάσεις που μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές για να προκαλέσουν ισχαιμική εξέλκωση των δακτύλων ή και γάγγραινα.

Συνεπώς η χρόνια και σοβαρή ισχαιμία των δακτύλων που οδηγεί σε εξέλκωση ή και έμφρακτον διαφοροποιείται από το πρωτογενές φαινόμενο Raynaud και πρέπει να εγείρει υποψία και επομένως κλινικο-εργαστηριακή διερεύνηση, για την ύπαρξη ή την μελλοντική εμφάνιση μιας

αυτοάνοσης ρευματικής διεργασίας. Κατά τη λήψη του ιστορικού, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αναζητήσει ενδείξεις για μια υποκείμενη αυτοάνοση κατάσταση, όπως είναι η αρθραλγία, το οπισθοστερνικό καύσος, η δυσφαγία, η δύσπνοια, ο βήχας και θα πρέπει να εξετάσει λεπτομερώς τον ασθενή για αποκαλυπτικά σημεία όπως το διάχυτο οίδημα των δακτύλων, την απώλεια των πτυχών του δέρματος των δακτύλων, τη τάση του δέρματος (υπερβολική σπαργή), τις τελαγγειεκτασίες των παλαμών, του προσώπου, και του εσωτερικού των χειλέων και των παρειών και την παρουσία πιθανών επιασβεστώσεων.

Στο φαινόμενο Raynaud, η χαμηλή θερμοκρασία και το συναισθηματικό στρες προκαλούν αναστρέψιμες μεταβολές του χρώματος των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων. Ο έντονος αγγειόσπασμος των αρτηριών και των αγγειακών πλεγμάτων των δακτύλων οδηγεί σε τρεις καλά καθορισμένες φάσεις: Ωχρότης λόγω έντονου αγγειόσπασμου, κυάνωση λόγω ελάττωσης της απορροής και αποξυγόνωσης του φλεβικού αίματος και ερυθρότης λόγω αντιδραστικής υπεραμίας μετά την υποχώρηση της σύσπασης των αγγείων και την σταδιακή αποκατάσταση της ροής του αίματος. Ωστόσο, μόνο το 60% των ασθενών έχουν και τις τρεις αλλαγές χρώματος. Οι προσβολές συνοδεύονται με παραισθησίες, το δυσάρεστο αίσθημα των ψυχρών δακτύλων και άλγος ισχαιμικής κατά κύριο λόγο αιτιολογίας. [13]

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ RAYNAUD

Το πρωτογενές ή ιδιοπαθές φαινόμενο Raynaud παρατηρείται στο 5% έως 10% του γενικού πληθυσμού. Προσβάλλει κυρίως νέες γυναίκες ηλικίας 15 έως 30 ετών, γενικώς είναι ήπιο, επηρεάζει τα δάκτυλα με συμμετρικό τρόπο και μερικές φορές έχει οικογενειακή καταβολή. Η υπερβολική διεγερτική απάντηση των αλφα-2 αδρενεργικών υποδοχέων των αρτηριών των δακτύλων στη ερέθισμα του ψύχους οδηγεί σε αρτηριακό αγγειόσπασμο. [14] Το φαινόμενο Raynaud απαντάται συχνότερα τους χειμερινούς μήνες. [15] (Πίνακας I)

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΝΗΓΟΡΟΥΝ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ RAYNAUD

Συχνότερη στις γυναίκες
Ηλικία 15-30 ετών
Ήπιες βαρύτητας επεισόδια
Συμμετρική συμμετοχή-εμπλοκή
Ιστορικό στην οικογένεια (25%)
Δεν παρατηρούνται έλκη ή ουλές
Ιστορικό αρνητικό για αυτοάνοσο νόσημα
Φυσιολογική τριχοειδοσκόπηση της κοίτης των ονύχων
ANA αρνητικά

Πίνακας 1. Ισχαιμία των δακτύλων μετά από έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες ή μετά από έντονο συναισθηματικό στρες που προκαλεί αλλαγές χρώματος των δακτύλων των άνω και των κάτω άκρων.

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ RAYNAUD

Το φαινόμενο Raynaud εμφανίζεται συχνά σε ορισμένα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (δευτερογενές φαινόμενο Raynaud): όπως στη σκληροδερμία (90% έως 95% των ασθενών), στις ασθένειες του συνδετικού ιστού (85%), στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο (40%), στο σύνδρομο αντισυνθετάσης (40%), και μερικές φορές σε ασθενείς με άλλες αυτοάνοσες ρευματικές ασθένειες. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε αιματολογικές διαταραχές (κρυοσφαιριναιμία, κρυοινωδογοναιμία, παραπρωτεϊναιμία, και πολυκυτταραιμία και μπορεί επίσης να οφείλεται σε περιβαλλοντικές και επαγγελματικές εκθέσεις (κρυοπαγήματα, χρήση δονητικών εργαλείων) και σε έκθεση σε ορισμένα φάρμακα τοξίνες, όπως το χλωριούχο πολυβινύλιο. [16, 17] (Πίνακας II)

Η ακροκυάνωση, μια καλοήθης νευρορμονική κατάσταση, και οφείλει να περιληφθεί στη διαφορική διάγνωση του φαινομένου Raynaud. Το φαινόμενο Raynaud ενέχει επεισοδιακό χαρακτήρα, ενώ η ακροκυάνωση προκαλεί επίμονη κυάνωση των άκρων που επιδεινώνεται στις χαμηλές θερμοκρασίες. Οι τροφικές μεταβολές του δέρματος, ο εντοπισμένος πόνος και οι εξελκώσεις δεν παρατηρούνται στην ακροκυάνωση. (Πίνακας III)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η τριχοειδοσκόπηση των τριχοειδών αγγείων της κοίτης των ονύχων αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της αξιολόγησης των ασθενών με φαινόμενο Raynaud. [18]

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΝΗΓΟΡΟΥΝ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ RAYNAUD

Ηλικία πάνω από 30 ετών
Επεισόδια μεγαλύτερης βαρύτητας και παρατεταμένα
Το ιστορικό υποδεικνύει υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα
Παρατηρούνται ουλές, έλκη ή και γάγγραινα των δακτύλων
Παθολογική τριχοειδοσκόπηση
Θετικά ANA
Ιστορικό καρκίνου συνήθως υπό χημειοθεραπεία
Διαπιστώνονται επιβαρυντικοί παράγοντες όπως:
<ul style="list-style-type: none"> • Φάρμακα: Χημειοθεραπευτικά, ιντερφερόνη, οιστρογόνα, μοδαφινίλη, μεθυλοφαινιδάτη, δεξαμεταμίνη, συμπαθομιμητικά, τριπτάνες, εργοταμίνες, μεθισεργίδη, κλονιδίνη • Τοξίνες: νικοτίνη, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, χλωριούχο πολυβινύλιο • Περιβαλλοντικοί, επαγγελματικοί παράγοντες: έκθεση σε ψύχος, χρήση δονητικών εργαλείων, σύνδρομο κόπωσης του υποθέναρος • Νευροπάθεια παγίδευσης: σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα

Πίνακας 2. Ισχαιμία των δακτύλων μετά από έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες ή μετά από έντονο συναισθηματικό στρες που προκαλεί αλλαγές χρώματος των δακτύλων των άνω και των κάτω άκρων.

Διάταση και διεύρυνση των τριχοειδικών πλεγμάτων, εκφύλιση των τριχοειδών αγγείων, παρουσία ανάγγειων περιοχών και μικρο-αιμορραγιών καταμαρτυρούν δευτερογενούς αιτιολογίας φαινόμενο Raynaud.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΝΗΓΟΡΟΥΝ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΡΟΚΥΑΝΩΣΗΣ

Επίμονη κυάνωση των δακτύλων των άνω και κάτω άκρων, των λοβών των ώτων και του ακρορρινίου

Ουδεμία συνοδός τροφική μεταβολή του δέρματος των δακτύλων

Δεν υπάρχει άλγος των δακτύλων

Δεν υπάρχουν εξελκώσεις του δέρματος των δακτύλων

Πίνακας 3. Ισχαιμία των δακτύλων με κυάνωση.

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Επί υποψίας αυτοάνοσης ρευματικής πάθησης οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν, γενική εξέταση αίματος, ΤΚΕ, και δοκιμασία ανίχνευσης αντιυψηρινικών αντισωμάτων (ANA). Αν η ανάλυση ANA είναι αρνητική, δεν απαιτούνται επιπλέον δοκιμασίες.[19, 20] Θετική δοκιμασία ANA συνιστά προειδοποίηση και υπαγορεύει λεπτομερή έλεγχο από ειδικούς για πιθανή υποκείμενη αυτοάνοση ρευματική νόσο. Σε αυτόν τον έλεγχο περιλαμβάνονται ειδικές εξετάσεις όπως αντισώματα anti-double-stranded DNA11, anti-Smith12 (Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος), αντισώματα έναντι της τοποϊσομεράσης και κεντρομερίων [anti-topoisomerase I -Scl-70- and anti-centromere] (σκληρόδερμα) και αντισώματα 13 και έναντι της συνθετάσης [13 and anti-synthetase (anti-Jo-1)] για την διαπίστωση αυτοάνοσης μυοσίτιδας. [21-23]

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ RAYNAUD**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΩΡΙΣ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Η αποφυγή του ψύχους και η διαχείριση των συναισθηματικών αγχώδων καταστάσεων συνιστούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρούν το σώμα τους θερμό με κατάλληλα ενδύματα, και να φορούν προστατευτικό καπέλο, γάντια και ισοθερμικές κάλτσες.

Επίσης οι ασθενείς οφείλουν να αποφεύγουν συνθήκες συναισθηματικών εντάσεων και να διαχειρίζονται με ευρηματικό τρόπο καταστάσεις συναισθηματικής φόρτισης.

Ορισμένοι ασθενείς καταφεύγουν στη βοήθεια αγχολυτικών ή παρόμοιων ψυχοτρόπων φαρμάκων.

Επιβάλλεται άμεση διακοπή του καπνίσματος. Αμέσως μόλις οι ασθενείς αντιληφθούν την επέλευση του φαινομένου πρέπει να τοποθετούν τα χέρια τους σε ζεστό νερό ή σε ένα ζεστό μέρος του σώματος ,λόγου χάριν κάτω από τα κάτω άκρα , όταν κάθονται

Η εξάλειψη αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως οι μη εκλεκτικοί αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων , τα παράγωγα της εργοταμίνης, η τρυπτοφάνη και οι αμφεταμίνη συνιστά αποφασιστικό βήμα στη πρόληψη του φαινομένου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι περισσότεροι ασθενείς με φαινόμενο Raynaud θεραπεύονται με μη

φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, εάν τα ενοχλήματα εξακολουθούν να επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής, προτείνεται να προστεθεί φαρμακευτική θεραπεία.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου είναι φαρμακευτικοί θεραπευτικοί παράγοντες πρώτης γραμμής τόσο για πρωτοπαθές όσο και για δευτεροπαθές φαινόμενα Raynaud που δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

Χρησιμοποιούνται συνήθως η νιφεδιπίνη και η αμλοδιπίνη. Η διλτιαζέμη έχει ασθενέστερες αγγειοδιασταλτικές δράσεις.

Χορηγούνται στις χαμηλότερες δόσεις και τιτλοποιούνται αναλόγως.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαγία, έξαψη, υπόταση, οίδημα και ανάρροια. Η χρήση των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου περιορίζεται από τα υποτασικά επεισόδια.

Θεωρούνται αποτελεσματικά για τη πρόληψη των προσβολών σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Thompson και Pope του 2005.[24],[25]

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5

Όταν οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου δεν ελέγχουν επαρκώς τα συμπτώματα, μπορούν να προστεθούν ή να υποκατασταθούν με αναστολείς της

φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5). Αυτά τα φάρμακα δρουν παρεμποδίζοντας τη διάσπαση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης, η οποία προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών του αγγείου και αγγειοδιαστολή.

Συνήθως χορηγείται σιλденаφίλη 20 mg ημερησίως έως 20 mg 3 φορές ημερησίως.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν με πειστικό τρόπο την ανωτερότητα είτε των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου είτε των αναστολέων της PDE5. [26]

Τοπική εφαρμογή νιτροδών

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και της PDE5 μπορούν να δοκιμάσουν διαδερμικά έμπλαστρα νιτροδών παρατεταμένης απελευθέρωσης. Η τοπική χρήση νιτρογλυκερίνης εφαρμόζεται ανά 6 έως 12 ώρες. Ο συνδυασμός της εφαρμογής τοπικού νιτρώδους άλατος με έναν αναστολέα διαύλων ασβεστίου είναι ασφαλής, αλλά η χρήση του με αναστολέα PDE5 αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής υπότασης. Η τοπική χορήγηση νιτροδών περιορίζεται από συστηματικές παρενέργειες όπως η έντονη κεφαλαγία και έξαψη και οι εξάψεις. [27]

Άλλες θεραπείες

Εάν οι προαναφερθέντες παράγοντες δεν είναι ανεκτοί ή αποδεικνύονται αναποτελεσματικοί υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις ότι άλλες θεραπείες ενδέχεται να

μειώσουν τη συχνότητα και μερικές φορές τη σοβαρότητα των προσβολών του φαινομένου Raynaud.

Αυτοί οι θεραπευτικοί παράγοντες δεν συνιστούν αγωγή πρώτης γραμμής, αλλά μπορούν να δοκιμαστούν όταν έχουν εξαντληθεί άλλες επιλογές και τα συμπτώματα επιμένουν. Σε αυτούς περιλαμβάνονται :

- **Η πραζοσίνη**, ένας ανταγωνιστής των άλφα-1-αδρενεργικών υποδοχέων, η φλουοξετίνη, ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης
- **η λουσαρτάνη**, αναστολέας των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II,
- **η πεντοξιφυλλίνη**, μη εκλεκτικός αναστολέας φωσφοδιεστεράσης και
- **η ατορβαστατίνη**, ένα φάρμακο μείωσης των λιπιδίων.

Οι εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης Α έχουν δοκιμαστεί όπως και τα σκευάσματα αναλόγων προστακυκλίνης, με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. [28],[29]

Συνεπώς οι προαναφερόμενες θεραπευτικές επιλογές έχουν θέση επί ασθενών με επίμονα συμπτώματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής ή σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ισχαιμικές αλλοιώσεις των δακτύλων που δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση αναστολέων των διαύλων ασβεστίου και αναστολέων PDE5 ή νιτροδών αλάτων , είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς.

Οι ασθενείς με δευτερογενές φαινόμενο Raynaud διατρέχουν κίνδυνο επαναλαμβανόμενης εξέλκωσης των δακτύλων και οξείας ισχαιμίας αυτών που σπανιότατα εξελίσσεται σε γάγγραινα. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται

από ρευματολόγο προκειμένου να αντιμετωπιστεί ολιστικά η υποκείμενη νόσος. Τα έλκη των δακτύλων πρέπει να εξετάζονται με προσοχή για ενδείξεις ή σημεία λοίμωξης, να λαμβάνονται καλλιέργειες και όπου απαιτείται να θεραπεύονται με αντιβιοτικά.

Η οξεία ισχαιμία των δακτύλων συνιστά επείγουσα κατάσταση και υπαγορεύει εισαγωγή στο νοσοκομείο , εφαρμογή μέτρων θέρμανσης, έλεγχο της συνυπάρχουσας συναισθηματικής έντασης με αγχολυτικά και αντιμετώπιση του άλγους με στόχο την άρση της σύσπασης των αγγείων. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται επιθετική αγγειοδιασταλτική θεραπεία του ισχαιμικού συμβάντος.

Χρησιμοποιούμε συνήθως αναστολεις των διαύλων ασβεστίου , αναστολεις PDE5 ή νιτροδη σε τοπική εφαρμογή. Επί αποτυχίας εφαρμόζεται παροδική ενδοφλέβια αγγειοδιασταλτική θεραπεία με προστακυκλίνη (eroprostenol) ή εντοπισμένη συμπαθεκτομή.

Ο αναστολέας του υποδοχέα ενδοθηλίνης bosentan έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα έλκη των δακτύλων σε ασθενείς με σκληροδερμία, χωρίς όμως να ελαττώνει τη συχνότητα των προσβολών φαινομένου Raynaud.

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο επιπολασμός του φαινομένου Raynaud δεν είναι ακριβώς γνωστός, λόγω των γεωγραφικών διαφορών του κλίματος και των θερμοκρασιών του περιβάλλοντος και της μεταβολής των μεθόδων εκτίμησης. Ωστόσο, η συστηματική ανασκόπηση και η

μετα-ανάλυση του πρωτοπαθούς φαινομένου Raynaud το 2015 των Garner R και συν. προσδιόρισε συνολική συχνότητα εμφάνισης 4,85% στο γενικό πληθυσμό. [30] Η ακριβής αναγνώριση και η αποτελεσματική διαχείριση αυτής της κατάστασης είναι μια χρήσιμη ικανότητα

Στα εξωτερικά ιατρεία, κυρίως στη διάρκεια του χειμώνα, προσέρχονται νεαρές γυναίκες, συνήθως, που παραπονούνται για αλλαγές στο χρώμα των δακτύλων όταν εκτίθενται στο κρύο που σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύονται από διαταραχή της αισθητικότητας και καυσαλγία.

Στους περισσότερους ασθενείς τα συμπτώματα είναι ήπια αλλά σε μερικούς ο αποχρωματισμός των δακτύλων και των άκρων είναι έντονος και η συνοδεύουσα δυσαισθησία ενοχλητική. Το εντυπωσιακό φαινόμενο αυτό που είναι γνωστό ως *rhenomenon Raynaud* είναι συνήθως τοπικό και παροδικό. Ωστόσο σπανίως είναι σημείο υποκείμενης συστηματικής νόσου.

Η πρόσφατη εμφάνιση σε ενήλικα φαινομένου Raynaud, εφόσον αποκλείσουμε τα προφανή αίτια όπως η αθηροσκληρωτική αρτηριακή νόσος, η εμβολή, η νόσος Buerger, η λήψη αγγειοσυσπαστικών φάρμακα, το κάπνισμα και η θρόμβωση, λογικά εγείρει υποψία υποκείμενης συστηματικής φλεγμονώδους νόσου.

Το φαινόμενο συνδέεται με τον Συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την κρουσφαιριναιμία, τη φλεγμονώδη μυοπάθεια, το σύνδρομο Sjögren και στη σοβαρή του μορφή με εκδηλώσεις και σύνδρομα σκληροδερμίας.

Οι σπουδαιότερες αρχές και δράσεις κάτω από το πρίσμα των οποίων οφείλουμε να εκτιμήσουμε το φαινόμενο είναι η εξής:

1. Πρόκειται για εκδήλωση που είναι γνωστή στον ασθενή και είναι οικείος με την εμφάνιση του φαινομένου ή είναι ένα νέο αιφνίδιο σύμπτωμα; Στη δεύτερη περίπτωση πιθανώς να έχει ισχυρότερη σχέση με μια υποκείμενη νόσο.

2. Οι ασθενείς ερωτώνται αν παρατήρησαν μειωμένη σωματική αντοχή, δυσκαταποσία ή οπισθοστερινική καυσαλγία. Η παρουσία αυτών των ενοχλημάτων ή η επιδείνωση αυτών εγείρει ανησυχία για σκληρόδερμα.

3. Οι ασθενείς ερωτώνται επίσης για την εμφάνιση πρόσφατης δυσκαμψίας των αρθρώσεων, μυϊκής αδυναμίας, δυσκολίας στην άνοδο κλίμακας ή στη βάρδιση.

4. Η αντικειμενική εξέταση αποκαλύπτει δακτυλικά έλκη ή ουλές από επούλωμένα έλκη στα δάκτυλα; Τα έλκη καταμαρτυρούν αποφρακτική αγγειακή εκδήλωση κυρίως σκληρόδερμα ή νόσο Buerger

5. Η αντικειμενική εξέταση καταγράφει διάχυτο οίδημα δακτύλων, απώλεια των πτυχών του δέρματος των δακτύλων ή τάση του δέρματος αυτών, τελαγγειεκτασίες παλαμών, προσώπου, ή του εσωτερικού των χειλέων και των παρειών; Ευρήματα και εκδηλώσεις συχνές σε ασθενείς με περιορισμένο σκληρόδερμα.

6. Στην αντικειμενική εξέταση ακροώνται επισταμένως και συμμετρικά οι πνεύμονες και τα μεγάλα αγγεία. Διαπιστώνονται φυσήματα στον τράχηλο, τη κοιλία ή τις βουβωνικές περιοχές;

7. Η αξιολόγηση των τριχοειδών αγγείων των δακτύλων με ένα τυπικό μεγεθυντικό φακό ή οφθαλμοσκόπιο είναι πολύτιμη. (εκτίμηση Refill)

8. Η θετική ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) επί νεοεμφανιζόμενου Raynaud προσδιορίζει νόσο ή πιθανή ανάπτυξη συστηματικής αυτοάνοσης διαταραχής στο μέλλον και υπαγορεύει τακτική παρακολούθηση ανά 3-6 μήνες.

Ακριβώς επειδή το φαινόμενο Raynaud είναι συνηθισμένο και οι σοβαρές

ρευματικές διαταραχές που σχετίζονται με αυτό είναι σπάνιες, είναι εύκολο να μην αναγνωρισθεί και να μην ταυτοποιηθεί ως ένδειξη για την εμφάνιση μιας ενδεχομένως σοβαρής συστηματικής ασθένειας. Ωστόσο, ακολουθώντας τις προαναφερθείσες βασικές αρχές και με ελάχιστες εργαστηριακές εξετάσεις, οι ασθενείς που είναι πιθανό να υποφέρουν από μια συστηματική ασθένεια μπορούν να αναγνωρισθούν και να αντιμετωπισθούν με τον κατάλληλο τρόπο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shabrawishi M, Albeity A, Almoallim H: Severe Primary Raynaud's Disease Treated with Rituximab. Case Rep Rheumatol. 2016;2016:2053804 doi: 10.1155/2016/2053804. Epub 2016 Aug 29.
2. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W: Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 2015 Mar 16;5(3):e006389. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006389.
3. Janet Elizabeth Pope : Raynaud's phenomenon (primary) BMJ Clin Evid. 2008; 2008: 1119.
4. Hutchinson H. Raynaud's phenomenon. La Presse medicale. 1901;71:403-405.
5. Johnson JM , Kellogg DL: Local thermal control of the human cutaneous circulation. J Appl Physiol 2010;109:1229-38.
6. Charkoudian N : Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. J Appl Physiol ,2010 Oct;109(4):1221-8.
7. Wigley FM, Flavahan NA::Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med. 2016 Aug 11;375(6):556-65.
8. Herrick AL : The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. Nat Rev Rheumatol. 2012 Aug;8(8):469-79.
9. Reilly A, Snyder B. Raynaud phenomenon. Am Nurs. 2005;105(8):56-66

10. Suter LG ,Murabito JM , Felson DT, Fraenkel L:The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum* 2005;52:1259-63.
11. Guimarães S, Moura D :Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev.* 2001 Jun;53(2):319-56.
12. Holmen OL, Backe B: An underdiagnosed cause of nipple pain presented on a camera phone. *BMJ.* 2009;339:b2553
- 13.Raynaud M. On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities (1862), and new research on the nature and treatment of local asphyxia of the extremities (1872).Barlow T, trans. Selected monographs (121). London: New Sydenham Society, 1988
- 14.Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:752-760.
15. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347:1001-1018.
16. Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis* 2001;60:407-409.
17. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.
18. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:437-452.
19. Weinstein A, Bordwell B, Stone B, Tibbetts C, Rothfield NF.Antibodies to native DNA and serum complement (C3) levels. Application to diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1983; 74:206-216.
20. Craft J. Antibodies to snRNPs in systemic lupus erythematosus.*Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:311-335.
21. Weiner ES, Hildebrandt S, Senécal JL, et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991; 34:68-77.
22. Miller FW, Twitty SA, Biswas T, Plotz PH. Origin and regulation of a disease-specific autoantibody response. Antigenic epitopes, spectrotpe stability, and isotype restriction of anti-Jo-1 autoantibodies. *J Clin Invest* 1990; 85:468-475.
23. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006; 39:217-221.

24. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:145-150.
25. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Sys Review* 2016; 2:CD002069.
26. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier P, Caglayan E, Cracowski J. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1696-1699.
27. Teh LS, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly D, Jayson MI. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1995; 34:636-641.
28. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35:1801-1808.
29. Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 599-603.
30. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2015; 5:e006389.

Phenomenon Raynaud

Nikolaos Baltayiannis, Dimitrios Anagnostopoulos

Department of Thoracic Surgery, "Metaxa" Cancer Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Raynaud's phenomenon is a very common sign which can usually be seen across all medical specialties. Raynaud phenomenon is an overactive vascular response to cold and emotional stress that results in cutaneous color changes and sensory symptoms in the digits. It can be idiopathic (primary) or secondary to another condition. The primary RP occurs alone, without concomitant diseases, is usually benign and has favorable prognosis. Secondary RP occurs in a variety of diseases with a very variable progression and prognosis, mostly unfavorable one due to the development of ischemic tissue necrosis, gangrene and even loss of digits. This review provides a comprehensive overview of the history, current knowledge about the epidemiology and pathogenesis and the recommended evaluation and treatment of Raynaud phenomenon.



Keywords: Raynaud's phenomenon



Citation

N. Baltayiannis, D. Anagnostopoulos. Phenomenon Raynaud. Scientific Chronicles 2017; 22(3): 260-273

Συγγραφέας επικοινωνίας

Νικόλαος Μπαταγιάννης, E-mail addresses: baltayiannisn@yahoo.gr