

Θ. ΣΑΡΙΚΟΥΔΗΣ
Ρευματολόγος
Επιμελητής Ε.Σ.Υ.

Ι. ΓΟΝΕΟΣ
Παθολόγος
Επ. Συνεργάτης ΕΚΠΑ

Α. ΔΡΟΣΟΣ
Παθολόγος - Ρευματολόγος
Καθηγητής Παν/μίου Ιωαννίνων

Φαινόμενο Raynaud

Μέρος Α΄

ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΟΡΙΣΜΟΣ

Το φαινόμενο Raynaud (ΦΡ) περιγράφηκε το 1862 από τον φοιτητή ιατρικής Maurice Raynaud ως σπασμός των αγγείων των χεριών όταν τα άτομα εκτίθενται στο κρύο. Πρόκειται για περιοδική και παροξυσμική αγγειοσύσπαση των μικρών αρτηριών και αρτηριδίων των δακτύλων των χεριών, των ποδιών και μερικές φορές της μύτης και των αυτιών.(1) Εκλύεται από την έκθεση στο ψύχος ή την επίδραση συναισθηματικού στρες, τη μηχανική δόνηση, το κάπνισμα ή συνδυασμό αυτών. Εκδηλώνεται κλινικά σαν τριφασικό φαινόμενο με ωχρότητα, κυάνωση και ερυθρότητα των δακτύλων. Μπορεί να συνοδεύεται από αιμωδίες, πόνο ή κνησμό. Η τριπλή χρωματική εναλλαγή δεν είναι υποχρεωτική. Αντίθετα, η περιγεγραμμένη ωχρότητα αποτελεί το πλέον αναγκαίο και το πιο αξιόπιστο σημείο για τη διάγνωση. (Εικ 1)

Συχνά το τυπικό επεισόδιο αρχίζει με προσβολή του ενός δακτύλου του δείκτη και ακολουθεί του μέσου και παράμεσου δακτύλου συμμετρικά στο ένα ή και στα δύο χέρια. Η συμμετρική προσβολή των δακτύλων δεν είναι υποχρεωτική, ούτε η συμμετοχή του αντίχειρα. Η μονόχειρη εμφάνιση συνήθως υποδηλώνει σύστοιχη βλάβη στον αυχένα, στο χέρι ή σύνδρομο θωρακικής εξόδου.

Το ΦΡ διακρίνεται σε πρωτοπαθές ή ιδιοπαθές ή νόσος του Raynaud όταν δεν ανευρίσκεται αιτία ή υποκείμενο νόσημα, και σε δευτεροπαθές φαινόμενο ή σύνδρομο Raynaud (ΔΡ), όταν αποτελεί εκδήλωση συστηματικής νόσου ή παθολογικών καταστάσεων. Η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών

οντοτήτων είναι ιδιαίτερα σοβαρή και αναγκαία. Για τη διάγνωση αρκεί το καλό ιστορικό και ο παρακλινικός έλεγχος.

Η ωχρότητα (πρώτη φάση ή ισχαιμική) οφείλεται σε παύση της αιματικής ροής στις αρτηρίες και τα αρτηρίδια των δακτύλων, με ταυτόχρονη κένωση του φλεβικού πλέγματος στο υποθηλώδες στρώμα του χορίου του δέρματος.

Η κυάνωση (δεύτερη φάση) συνήθως έπεται της ισχαιμικής, μπορεί όμως να εμφανισθεί πρωτογενώς. Οφείλεται σε ατελή στάση της κυκλοφορίας και σε αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου τοπικά.

Η τρίτη υπεραϊμική φάση εκδηλώνεται με ερυθρότητα επώδυνη ή μη. Οφείλεται στην αντιδραστική (αγγειοδιαστολή) υπεραϊμία κατά την επαναιμάτωση των δακτύλων διαρκείας 5-20΄.

Οι περισσότεροι ασθενείς (>80%) που προσέρχονται στα ιατρεία πάσχουν από ιδιοπαθές ή πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud, ενώ λιγότεροι είναι αυτοί με δευτεροπαθές (1,2). Παλαιότερα αλλά και σήμερα προκαλούμε την έκλυση του φαινομένου βάζοντας τα χέρια των ασθενών σε κρύο νερό, χωρίς το τεστ αυτό να έχει ιδιαίτερη αξία.

Η νόσος Raynaud προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες (5-6 φορές) από τους άνδρες και εμφανίζεται από την εφηβική μέχρι την ηλικία των 40 ετών, συνήθως μεταξύ 15-30 ετών. Η αιτιολογία της νόσου Raynaud δεν είναι γνωστή.

Προσβάλλει το 5%-10% του πληθυσμού της Αμερικής, ηλικίας 15-20 ετών κυρίως κάτω από την ηλικία των 40 ετών. (1,12) Είναι συχνότερο σε χώρες με υγρό και ψυχρό κλίμα. Ποσοστό περίπου 80% των νεαρών

γυναικών που έρχονται στο εξωτερικό ιατρείο διαπιστώνεται ως εκλυτικό αίτιο την έκθεση σε ψύχος ή το έντονο ψυχολογικό στρες (1).

Στην Ελλάδα σύμφωνα με μελέτη της ρευματολογικής κλινικής Παν/μίου Ιωαννίνων η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 5,2%, θίγει περισσότερο την 4η δεκαετία της ζωής και δεν συσχετίζεται με κοινωνικούς, οικονομικούς ή προσωπικούς παραμέτρους (2).

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Το πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud σχετίζεται μόνο με λειτουργικές μεταβολές, ενώ το δευτεροπαθές χαρακτηρίζεται επίσης από δομικές μικροαγγειακές ανωμαλίες.

Η αιτιολογία της νόσου Raynaud δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Ενοχοποιούνται η υπέρταση του συμπαθητικού με αυξημένη δραστηριότητα των α2 και β2 αδρενεργικών υποδοχέων, αγγειοδραστικοί παράγοντες του ενδοθηλίου (ενδοθηλίνη, νιτρικό οξύ, αγγειοτενσίνη) και των αιμοπεταλίων (σεροτονίνη, θρομβοξάνη A2) καθώς και νευρο-ορμονικοί παράγοντες.

Το δευτεροπαθές Raynaud μπορεί να αποτελεί κλινική εκδήλωση πλείστων νοσημάτων (κυρίως του αυτοανόσων ρευματικών) και παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των χρονίως δρώντων μηχανικών ή χημικών ερεθισμάτων, όπως αναφέρεται παρακάτω (Πίνακας 2).

Στην παθογένεια του φαινομένου Raynaud(3) έχουν ενοχοποιηθεί και προταθεί τρεις σχηματοποιημένοι μηχανισμοί που συνοπτικά αναφέρονται παρακάτω και βασίζονται σε : αγγειακές, νευρικές και ενδοαυλικές (ενδοαγγειακές) διαταραχές.



Εικόνα 1: Πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud

28 gastro-resistant capsules, hard

ZOLANDIL®

Omeprazole 20mg & 40mg

1. Αγγειακές (τοιχωματικές) διαταραχές(4)

1α .Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Στους ασθενείς με φαινόμενο Raynaud διαπιστώνεται έλλειψη αγγειοδιασταλτικών διαμεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένου του NO καθώς επίσης αύξηση της ενδοθηλίνης-1, ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού παράγοντα που ανευρίσκεται στο ενδοθήλιο (σε ασθενείς με δευτεροπαθές φαινόμενο Raynaud). Αντίθετα για ασθενείς με πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η απελευθέρωση της ενδοθηλίνης-1 ενεργοποιείται από αγγειοδραστικά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων της αγγειοτενσίνης, της βαζοπρεσίνης και TGF-βήτα. Η αγγειοτενσίνη παρουσιάζει επίσης αγγειοσυσπαστικές και ινωτικές ιδιότητες όπως καταδεικνύεται σε ασθενείς με συστηματική σκλήροδερμία.

1β.Δομικές διαταραχές(5)

- Σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση, το φαινόμενο Raynaud διαφέρει από την πρωτοπαθή νόσο του Raynaud, με την έννοια ότι σχετίζεται με ινώδη πολλαπλασιασμό του αγγειακού ιστού (vasculature) .

2. Νευρο- αγγειακές διαταραχές

2α.Κεντρικοί μηχανισμοί(6)

- Οι ασθενείς με πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud δεν προσαρμόζονται στη διέγερση stress με τον ίδιο τρόπο όπως τα υγιή άτομα . Ως ικανότητα προσαρμογής περιγράφεται η αγγειοδιαστολή των μυών του πήχους και η αγγειοσυστολή της δερματικής κυκλοφορίας.

- Οι ασθενείς με φαινόμενο Raynaud παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενα αγγειοσύσπασση σε επαναλαμβανόμενους στρεσογόνους ερεθισμούς , ενώ τα υγιή άτομα παρουσιάζουν προσαρμογή, με αποτέλεσμα να μην επιδεικνύουν τέτοιες αγγειακές ανταποκρίσεις.

2β. Ο ρόλος των νευροπεπτιδίων (7)

Ελαττωματική αγγειοδιαστολή:Το πεπτιδιο το σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης, είναι ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που εκκρίνεται από τα νεύρα που νευρώνουν τα αιμοφόρα αγγεία. Έχει διαπιστωθεί ελαττωμένος αριθμός νευρώνων που απελευθερώνουν το πεπτιδιο αυτό σε βιοψίες δέρματος ασθενών με πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud αλλά και με συστηματική σκλήρυνση.

Το νευροπεπτιδιο Y , ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας. Έχει βρεθεί σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με δευτεροπαθές Raynaud λόγω συστηματικής σκλήρυνσης.

2γ.Ελαττωματική αγγειοσύσπασση(8)

Υπερδραστικότητα των α2c-αδρενεργικών υποδοχέων: οι α2c -αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν βρεθεί ότι ενεργοποιούν την αγγειοσύσπασση επαγόμενη από το ψύχος. Η ενισχυμένη αντίδραση σύσπασσης στους α2-αδρενεργικούς αγωνιστές και στην ψύξη σε ασθενείς με πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud μπορεί να συνδέεται με αυξημένη

δραστικότητα της πρωτεϊνικής τυροσινικής κινάσης, η αναστολή της οποίας πιθανώς να δρα θεραπευτικά.

3. Ενδοαυλικές (ενδοαγγειακές) διαταραχές(9)

Στο πρωτοπαθές Raynaud και στη συστηματική σκλήρυνση, έχει διαπιστωθεί αυξημένη ενεργοποίηση και συσώρευση αιμοπεταλίων καθώς και αυξημένη παραγωγή της θρομβοξάνης A2 των αιμοπεταλίων, ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού παράγοντα.

Σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση έχει αναφερθεί ελαττωματικό ινωδολυτικό σύστημα που πιθανώς συμβάλλει στην αγγειακή απόφραξη.

Το οξειδωτικό stress από αντιδραστικά είδη οξυγόνου έχει επίσης ενοχοποιηθεί αναφορικά με την παθογένεια του φαινομένου Raynaud.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ή ΝΟΣΟΣ RAYNAUD

Το πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud εκδηλώνεται σε καθόλα υγιείς γυναίκες συνήθως στη δεύτερη και τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής τους (1). Είναι νόσος με καλοήγη πορεία (Εικ 1) Από πολλούς ειδικούς θεωρείται φυσιολογική αλλά υπερβολική συμπαθητικοτονική αντίδραση των αγγείων. Περίπου το 30% των συγγενών πρώτου βαθμού των πασχόντων εμφανίζουν τη νόσο. Πολλές από τις πάσχουσες εμφανίζουν προδιάθεση για ημικρανίες και υπόταση. Τα αγγειοσυσπαστικά φαινόμενα εντοπίζονται κατά προτίμηση στο δεύτερο και πέμπτο δάκτυλο των χεριών. Στο 40% των περιπτώσεων συμμετέχουν και τα δάχτυλα των ποδιών, ενώ είναι δυνατή η αυτόματη ύφεση όπως φάνηκε σε μια επταετή προοπτική μελέτη μέσης ηλικίας πληθυσμού.

Περίπου ποσοστό 10-15% των ασθενών που αρχικά διαγνώστηκαν ως πρωτοπαθές ΦΡ εξελίσσονται μελλοντικά σε δευτεροπαθές. Στο πρωτοπαθές ΦΡ δεν εμφανίζονται ατροφίες ή έλκη στα δάχτυλα, ο εργαστηριακός έλεγχος (πρωτεΐνες οξείας φάσης, ανοσολογικός έλεγχος) και η τριχοειδοσκόπηση είναι αρνητική, η δε λειτουργία και μορφολογία των τριχοειδών είναι φυσιολογική.

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ RAYNAUD

Παρατηρείται ως δευτεροπαθής εκδήλωση νοσημάτων και καταστάσεων, ιδίως των αυτοανώσων ρευματικών παθήσεων (Πιν 2).

Πίνακας 1.

Κριτήρια διάγνωσης ΠΦΡ(1,10)

- Συμμετρικές περιοδικές κρίσεις
- Απουσία περιφερικής αγγειοπάθειας
- Απουσία δακτυλικών ελκών, ιστικής βλάβης ή γάγγραινας
- Φυσιολογικά ευρήματα τριχοειδοσκοπικά
- Αρνητικά ANA, TKE και CRP

Πιο συγκεκριμένα το δευτεροπαθές φαινόμενο Raynaud παρατηρείται στο 100% των ασθενών με σύνδρομο CREST, στο 80-90% των ασθενών με συστηματική διάχυτη σκλήροδερμία, στο 80% με μικτή νόσο του συνδετικού ιστού , στο 30% με σ. Sjogren, στο 20% με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και δερματομυοσίτιδα ή πολυμυοσίτιδα.

Εκδηλώνεται ανεξάρτητα από την ηλικία (> 30), ανάλογα με την υποκείμενη νόσο, της οποίας μπορεί να αποτελεί μοναδική πρώιμη κλινική εκδήλωση για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν την οριστική εγκάστασή της.

Το δευτεροπαθές φαινόμενο Raynaud, σε αντίθεση προς τη νόσο του Raynaud, η οποία έχει συνήθως καλοήγη πορεία, οδηγεί συχνά σε τροφικές βλάβες του δέρματος. Αυτές εξελίσσονται σε έλκη, νέκρωση ή γάγγραινώδη έλκη στις ράγες των δακτύλων, κυρίως όταν έχουν εγκατασταθεί οργανικές βλάβες του έσω χιτώνα των δακτυλικών αρτηριών. (Εικ 2, 3, 4)



Εικόνα 2,3,4: Το φάσμα των τροφικών διαταραχών ΦΡ εκτεινόμενες από έλκη μέχρι εκτεταμένων ισχαιμικών νεκρώσεων

Πίνακας 2.

Αιτιολογική ταξινόμηση Δευτεροπαθούς Φ. Raynaud (11).

1. Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα.: σύνδρομο CREST, διάχυτη σκληροδερμία, μικτή νόσος του Συνδετικού ιστού, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, δερματομυοσίτιδα/ πολυμυοσίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Sjogren, αρτηρίτιδα Takayasu, κροταφική αρτηρίτιδα.
2. Αποφρακτικές παθήσεις των αρτηριών: αθηρωματική νόσος των άκρων, νόσος του Burger, οξεία αρτηριακή απόφραξη, σύνδρομο θωρακικής εξόδου.
3. Αιματολογικά νοσήματα: κρουσφαιριναιμία, νόσος ψυχρών συγκολλητινών, παραπρωτεΐναιμίες, πολυκυτταραιμία, κρουϊνωδογοναιμία.
4. Νευρολογικά νοσήματα: πολυμυελίτιδα, συριγγομυελία, πρόπτωση μεσοσπονδυλίου δίσκου, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, όγκοι σπονδυλικής στήλης, σκλήρυνση κατά πλάκας.
5. Αγγειακό τραύμα: επαναλαμβανόμενοι μικροτραυματισμοί κατά την άσκηση του επαγγέλματος (δακτυλογράφοι, χειριστές κομπρεσέρ, πιανίστες), κρουσπαγήματα.
6. Φάρμακα και χημικές ουσίες: εργοταμινικά παράγωγα, μεθουσεργίδη, β-αδρενεργικοί αναστολείς, νικοτίνη, μπλεομυκίνη, σισπλατίνη, αρσενικό, μόλυβδος.
7. Διάφορα: πνευμονική υπέρταση, νεοπλασμάτα, φαιοχρωμοκύτωμα, στηθάγχη Prinzmetal

Πίνακας 3.

Κριτήρια διάγνωσης δευτεροπαθούς Raynaud (1,2)

- Ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών
- Τα επεισόδια είναι επώδυνα, έντονα, ασύμμετρα
- Συνοδεύονται από τροφο-ισχαιμικές βλάβες δέρματος
- Συνοδεύονται κλινικά από νοσήματα συνδετικού ιστού
- Θετικά αντισώματα (ANA, ACA, SCL-70, dsDNA)
- Ενδείξεις μικροαγγειοπάθειας στην τριχοειδοσκόπηση

in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease. Arthritis Rheum 2003;48(7):1992-2000.

5. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. Rheum Dis Clin North Am. 1996;22(4):765-81.

6. Edwards CM, Marshall JM, Pugh M. Lack of habituation of the pattern of cardiovascular response evoked by sound in subjects with primary Raynaud's disease. Clin Sci (Lond) 1998;95(3):249-60.

7. Bunker CB, Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes N, Foreman JC, Dowd PM. Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon. Br J Dermatol 1996;134(3):399-406.

8. Furspan PB, Chatterjee S, Freedman RR.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δρόσος ΑΑ. Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία του φαινομένου Raynaud και των δακτυλικών ελκών στο σκληρόδερμα. 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, Αθήνα 2010.
 2. Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanikolaou C, Drosos AA. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. Ann Rheum Dis 2000;59:206-10
 3. Herrick AL, Illingworth K, Blann A, Hay CR, Hollis S, Jayson MI. Von Willebrand factor, thrombomodulin, thromboxane, beta-thromboglobulin and markers of fibrinolysis in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 1996;55(2):122-7.
 4. Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehrer C, Chakrabarti A, Somers E, Pavlic R. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels
- Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. Arthritis Rheum 2004;50(5):1578-85
9. Lau CS, McLaren M, Saniabadi A, Belch JJ. Increased whole blood platelet aggregation in patients with Raynaud's phenomenon with or without systemic sclerosis. Scand J Rheumatol. 1993;22(3):97-101.
10. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. Clin Exp Rheumatol 1992;10:485-8.
11. Διαμαντόπουλος Ε. Φαινόμενο Raynaud. Στην Παθολογία Σ. Ραπτη, Παρισίανου, 2008,
12. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med 2002;347(13):1001-8

Δ. Διάγνωση, τριχοειδοσκόπηση, ελκη και θεραπεία στο επόμενο τεύχος

Πολύτιμα βιβλία για τον κλινικό ιατρό και τον ασθενή



Τα βιβλία που σέβονται τον αναγνώστη

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
210 6776167



Εκδόσεις του:
ΙΑΤΡΕΙΟΥ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ & ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ