

Φαινόμενο Raynaud παθογένεια, κλινική εικόνα, φυσική πορεία

Γεώργιος Κασίκας
Ρευματολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ
ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Σύγκρουση συμφερόντων

- Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για τη συγκεκριμένη ομιλία

Ορισμοί

- **Φαινόμενο Raynaud (RP)**

Υπερβολική αγγειακή αντίδραση στο κρύο ή σε συναισθηματικό stress που χαρακτηρίζεται από (σαφώς διακριτές) αλλαγές του χρώματος των δακτύλων

- **Πρωτοπαθές RP (νόσος ή σύνδρομο Raynaud)**

RP στο οποίο δεν ανευρίσκεται συσχετιζόμενη νόσος

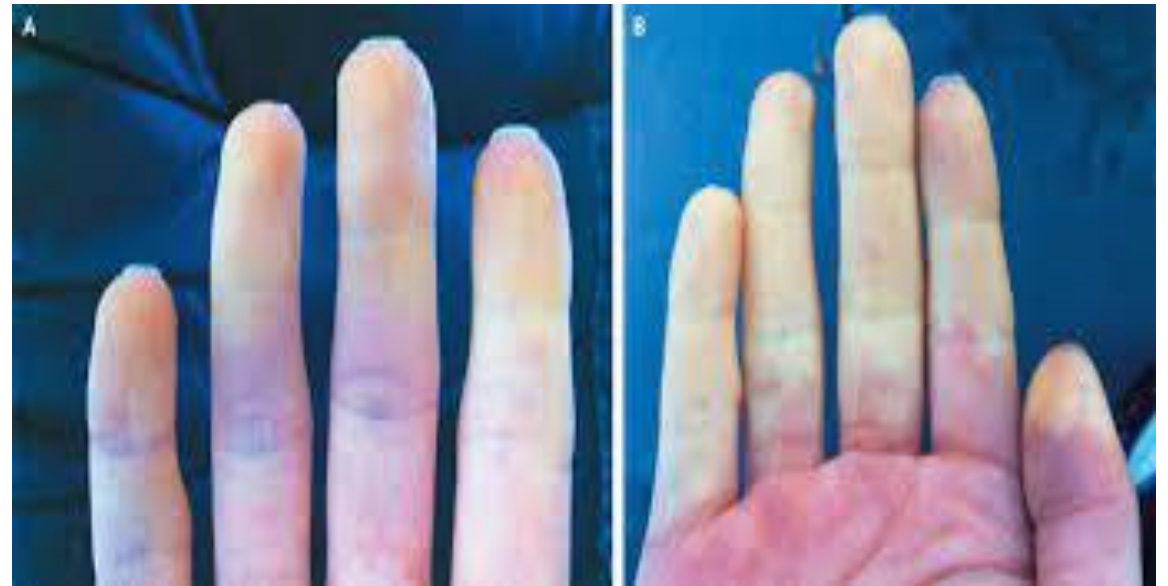
- **Δευτεροπαθές RP**

RP στο οποίο ανευρίσκεται συσχετιζόμενη νόσος



Πρωτοπαθές Raynaud (PRP)

- Συνήθως σε γυναίκες ηλικίας 15-30
- Παράγοντες κινδύνου
 - φύλο (γυναίκες / άνδρες : 9/1 έως 4/1)
 - οικογενειακό ιστορικό
 - κάπνισμα
 - ημικρανία
 - χειρωνακτική εργασία
 - καρδιαγγειακή νόσος
 - (ινομυαλγία;)



Δευτεροπαθές Raynaud (SRP)

- **Αυτοάνοσα** συστηματικά νοσήματα (SS, SLE, MCTD, σύνδρομο Sjogren's, DM/PM)
- **Αιματολογικά** νοσήματα (κρυοσφαιριναιμία, παραπρωτεϊναιμία, πολυερυθραιμία)
- **Επαγγελματικά/περιβαλλοντικά** αίτια (τραύμα, ΣΚΣ, κρυοπάγημα, vibration)
- **Φάρμακα/Τοξίνες** (αμφεταμίνες, πλατίνα, μπλεομυκίνη, β blockers)
- Υποθυρεοειδισμός
- Διάφορα (ΠΥ, αλγοδυστροφία, λοιμώξεις)



Επιδημιολογία

- Απουσία αξιόπιστου διαγνωστικού τεστ
- Σχετικά αξιόπιστο : 2 τουλάχιστο χρωματικές αλλαγές (ωχρότητα/κυάνωση)
- Συχνότητα : 3-20% σε γυναίκες και 3-14% σε άνδρες



Παθογένεια RP

ΩΔΙΝΕΝ (ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΝ) ΟΡΟΣ ΚΑΙ ΕΤΕΚΕΝ (ΚΛΙΝΙΚΟΝ) ΜΥΝ ¹

1. Ισχύει για ιατρούς ΕΣΥ και ιδιώτες

Παθогένεια RP

- Ανισορροπία Αγγειοσυστολής / Αγγειοδιαστολής υπέρ της πρώτης

Από τι προκαλείται ;



Maurice Raynaud

1^η περιγραφή Raynaud 1862

«αποτέλεσμα αυξημένης ευερεθιστότητας
κεντρικών τμημάτων μυελού»

T. Lewis

1929

Η αιτία του φαινομένου είναι
περιφερική (και όχι κεντρική)

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- **Απαθές Raynaud**

αυξημένη αγγειοσύσπαση δακτυλικών αρτηριών και αρτηριολίων δέρματος

λόγω

μη φυσιολογικών (αυξημένων) α_2 αδρενεργικών απαντήσεων

- **Βπαθές Raynaud**

διατάραξη των φυσιολογικών αγγειοδραστικών μηχανισμών

λόγω

υποκείμενης νόσου

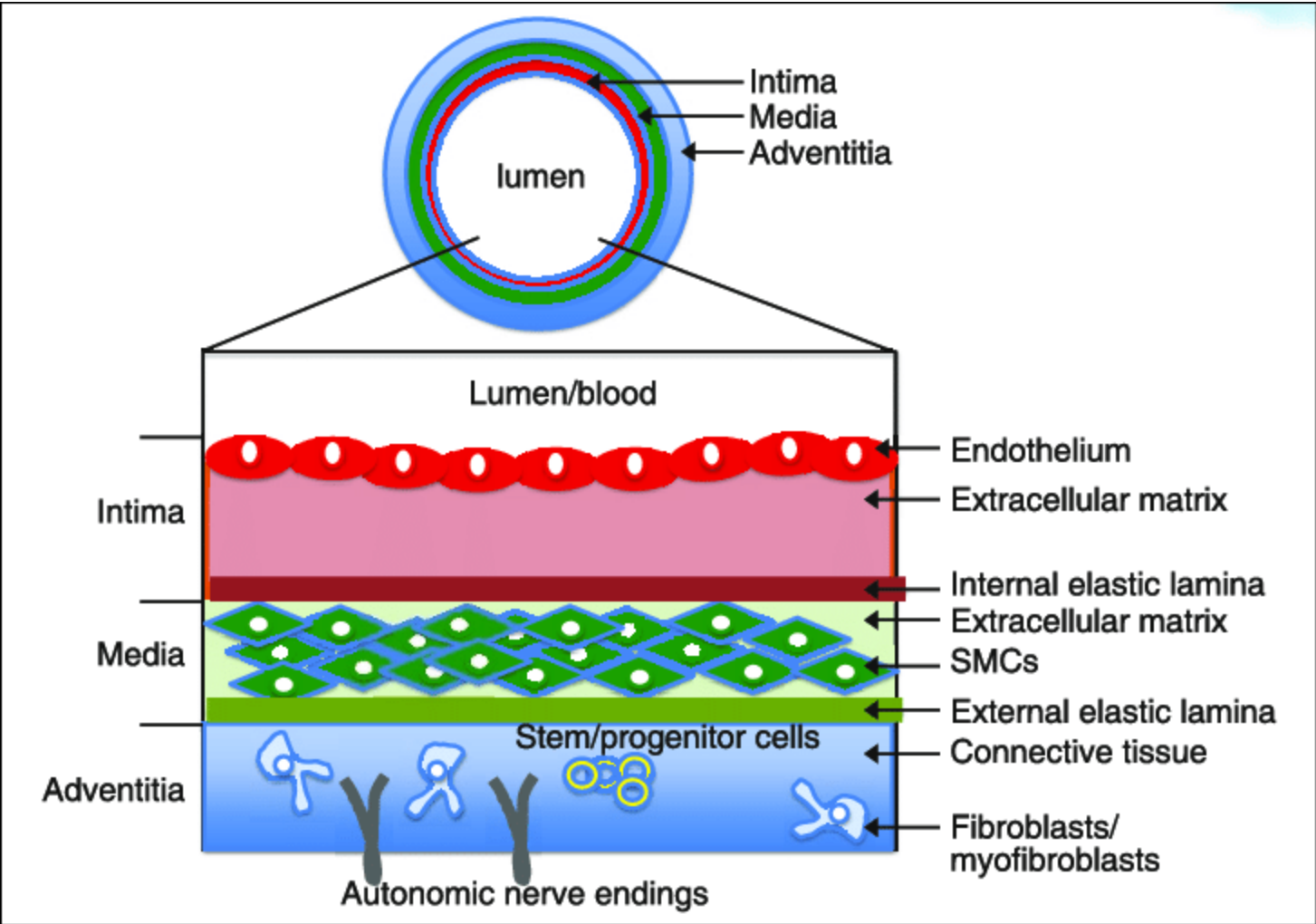
Ανισορροπία Αγγειοσυστολής / Αγγειοδιαστολής

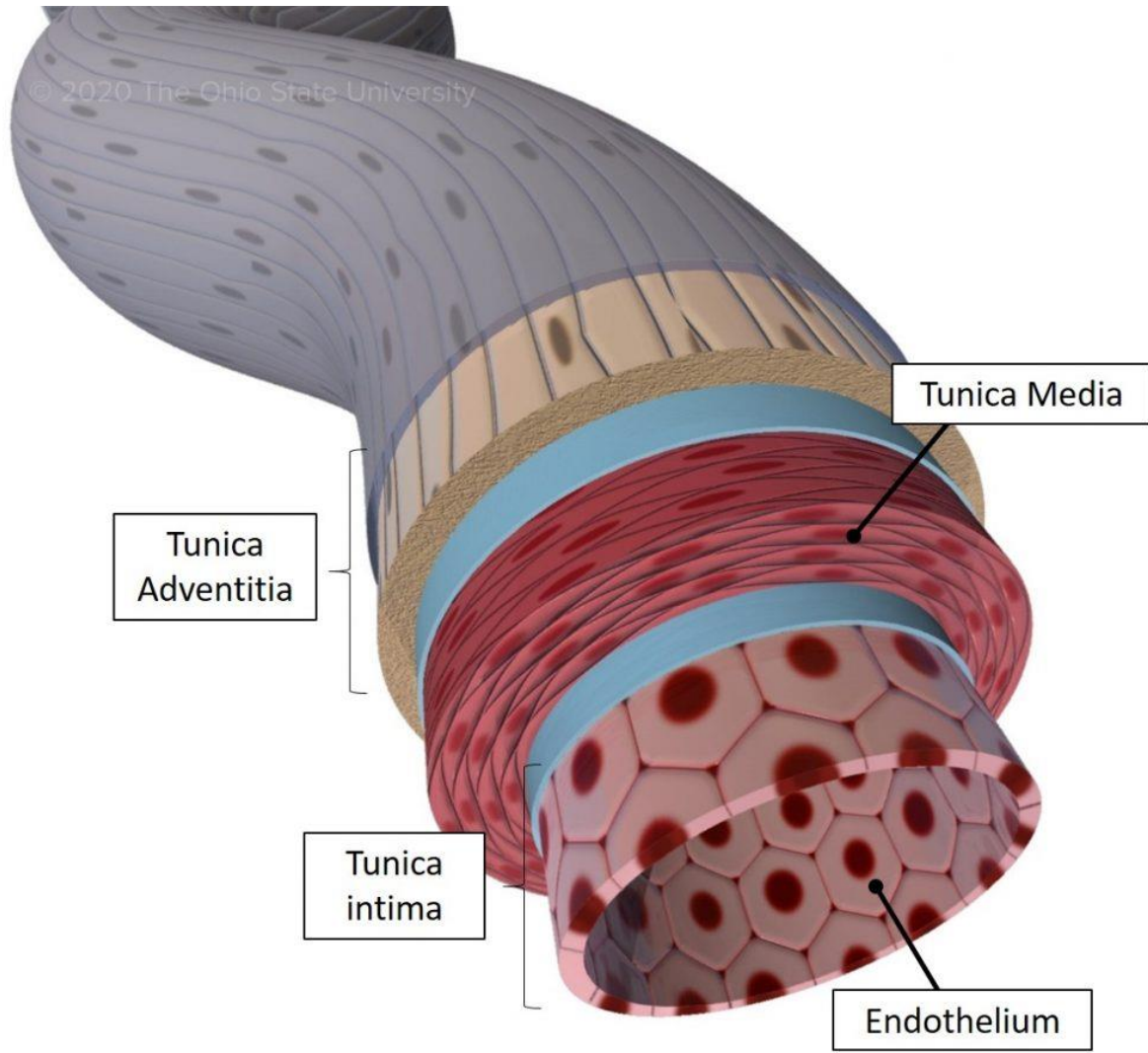
προκαλείται από

- **ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ** διαταραχές
- **ΝΕΥΡΙΚΕΣ** διαταραχές
- **ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ** διαταραχές

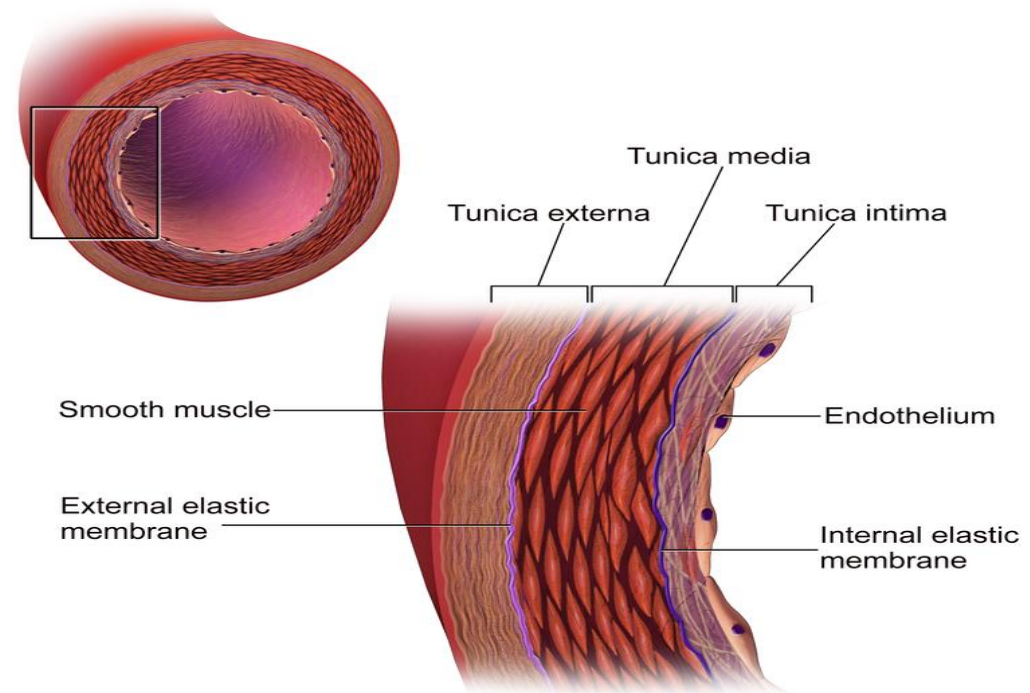
ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Δομικές ανωμαλίες
- Λειτουργικές ανωμαλίες





The Structure of an Artery Wall



Arteries & Arterioles

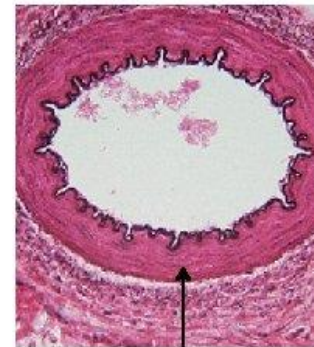
Arteries

- Thick strong wall
 - Three layers (tunics)
- Endothelial lining
- Middle layer of smooth muscle and elastic tissue
- Outer layer of CT
- Blood is under high pressure

Arterioles

- Thinner wall, but still three layers
- Endothelial lining
- Middle and outer layers are thinner
- Some smooth muscle tissue
- A small amount of CT
- Controls blood flow into a capillary

Small Artery & Arterioles



Small Arteries: Generally have same structure as medium artery but have a smaller diameter and no external elastic lamina. The tunica media also has fewer layers of smooth muscle cells.

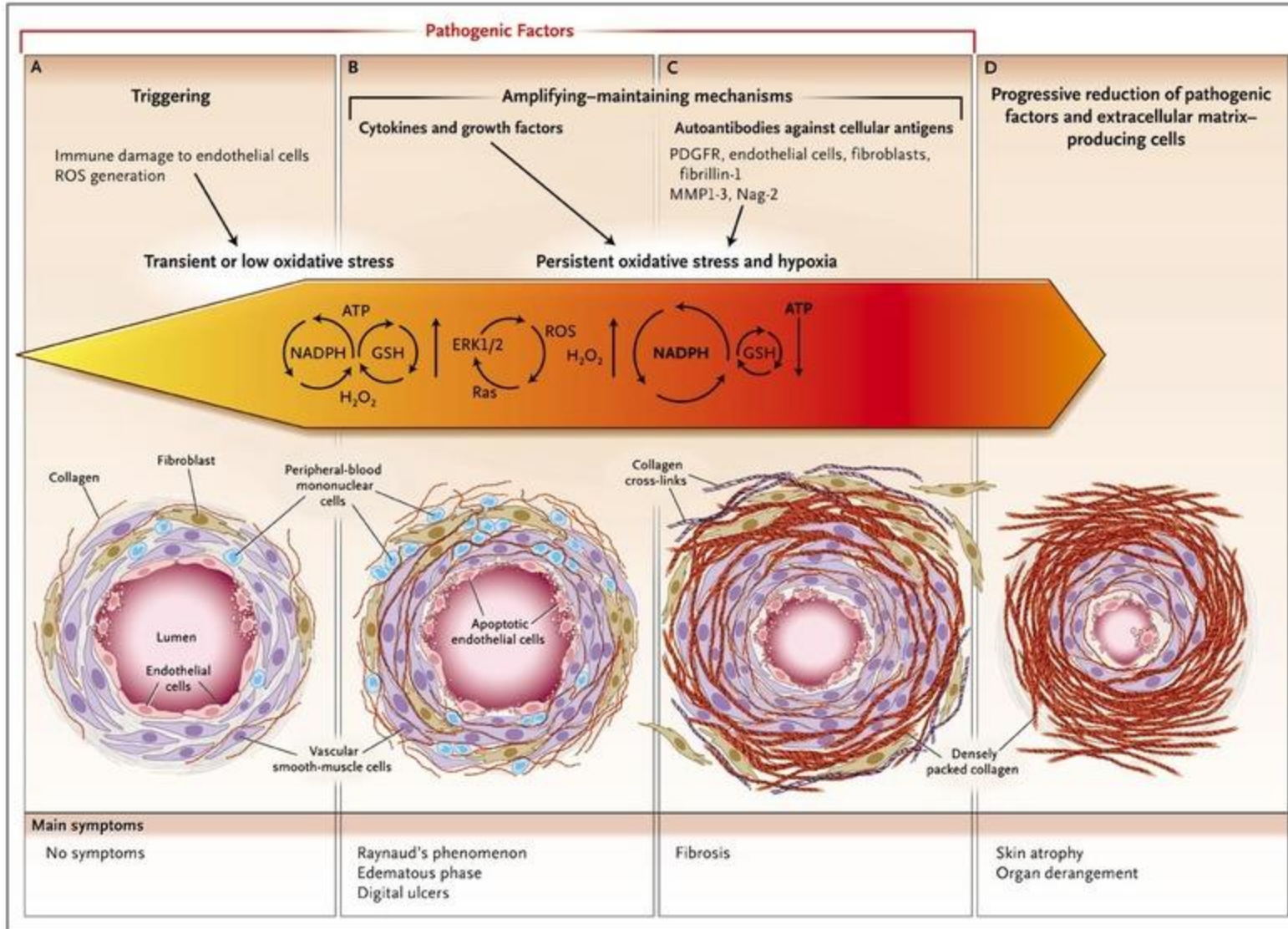
Arterioles: The smallest arteries, lead blood flow into capillary beds. Only two layers of smooth muscle cells. Internal elastic lamina, external elastic lamina, and subendothelial layers usually absent.

Δομικές ανωμαλίες

μόνο στο secondary RP (τυπικά σε ΣΣ)

αφορούν στο α) μικροαγγειακό δίκτυο και β) στις δακτυλικές αρτηρίες

- Πρώιμη εμφάνιση ενδοθηλιακών βλαβών
(καταστροφή ή δυσλειτουργία ενδοθηλιακών κυττάρων)
- Άγνωστη η διαδικασία εξέλιξης σε πάχυνση (fibrotic proliferartion) έσω χιτώνα (intima)



Λειτουργικές ανωμαλίες (1)

- Μειωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών (από το ενδοθήλιο)

- **Μονοξείδιο του αζώτου (NO)**

(μειωμένη παραγωγή NO,

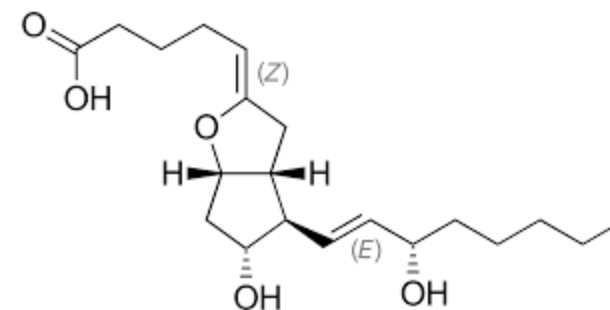
τοπική χορήγηση επιθεμάτων νιτρογλυκερίνης αυξάνει την αιματική ροή)



- **Προστακυκλίνη**

(μειωμένη παραγωγή, αυξημένη αντίσταση σε προστακυκλίνη,

θεραπευτική δράση ιλοπρόστης)



Λειτουργικές ανωμαλίες (2)

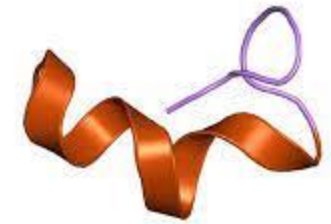
- Αυξημένη αγγειοσύσπαση

- **ενδοθηλίνη-1**

(υπερέκφραση σε δέρμα SS,

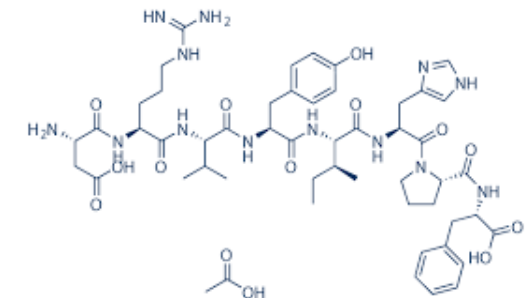
απελευθερώνεται με επίδραση αγγειοτενσίνης, βαζοπρεσίνης και TGF- β)

μποζεντάνη (ο αναστολέας του υποδοχέα της ενδοθηλίνης 1 βοηθάει),



- **αγγειοτενσίνη**

(η II αυξημένη σε dSS, ACE Inhibitors σε νεφραγγειακή κρίση)



ΝΕΥΡΙΚΕΣ διαταραχές

- Κεντρικοί μηχανισμοί
(υπονοούνται από τον από συναισθηματικό stress επαγόμενο αγγειόσπασμο)
μάλλον πρόκειται για έλλειμμα στην νευρολογική διαδικασία της εξοικείωσης
- Περιφερικοί μηχανισμοί

Περιφερικοί νευρικοί μηχανισμοί

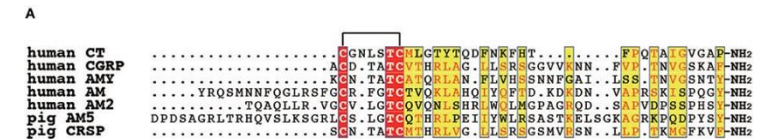
- **Μειωμένη αγγειοδιαστολή**

- παραγωγή αγγειοδιασταλτικών **από νεύρα αγγείων**

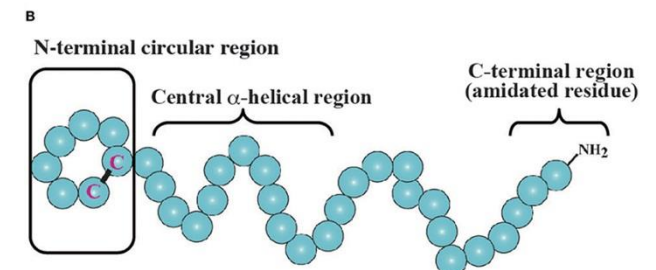
- (υπόστρωμα P, **Calcitonine Gene Related Peptide**, νευροκίνη A, αγγειοεντερικό πεπτίδιο)

- CGRP (μέσω παραγωγής cAMP) : προκαλεί χάλαση λείων μυϊκών ινών

- μειωμένος αριθμός CGRP-εκκριτικών νευρικών ινών σε δέρμα SS και PRP



CGRP



Περιφερικές νευρικές διαταραχές

- **Αυξημένη αγγειοσύσπαση**

(- αδρεναλίνη → αδρενουποδοχείς α_1 , α_2 λείων μυϊκών ινών → αγγειοσύσπαση

- α_2 πιο σημαντικοί για τόνο δακτυλικών αγγείων (α_{2c} πιο σημαντικοί για θερμορύθμιση)

- κρύο → \uparrow α_{2c} στην επιφάνεια των λείων μυϊκών ινών

- η \uparrow α_{2c} : από απελευθέρωση ROS από μιτοχόνδρια και ρύθμιση μονοπατιού Rho/Rho-κινάσης)

Περιφερικές νευρικές διαταραχές

- **Αυξημένη αγγειοσύσπαση**

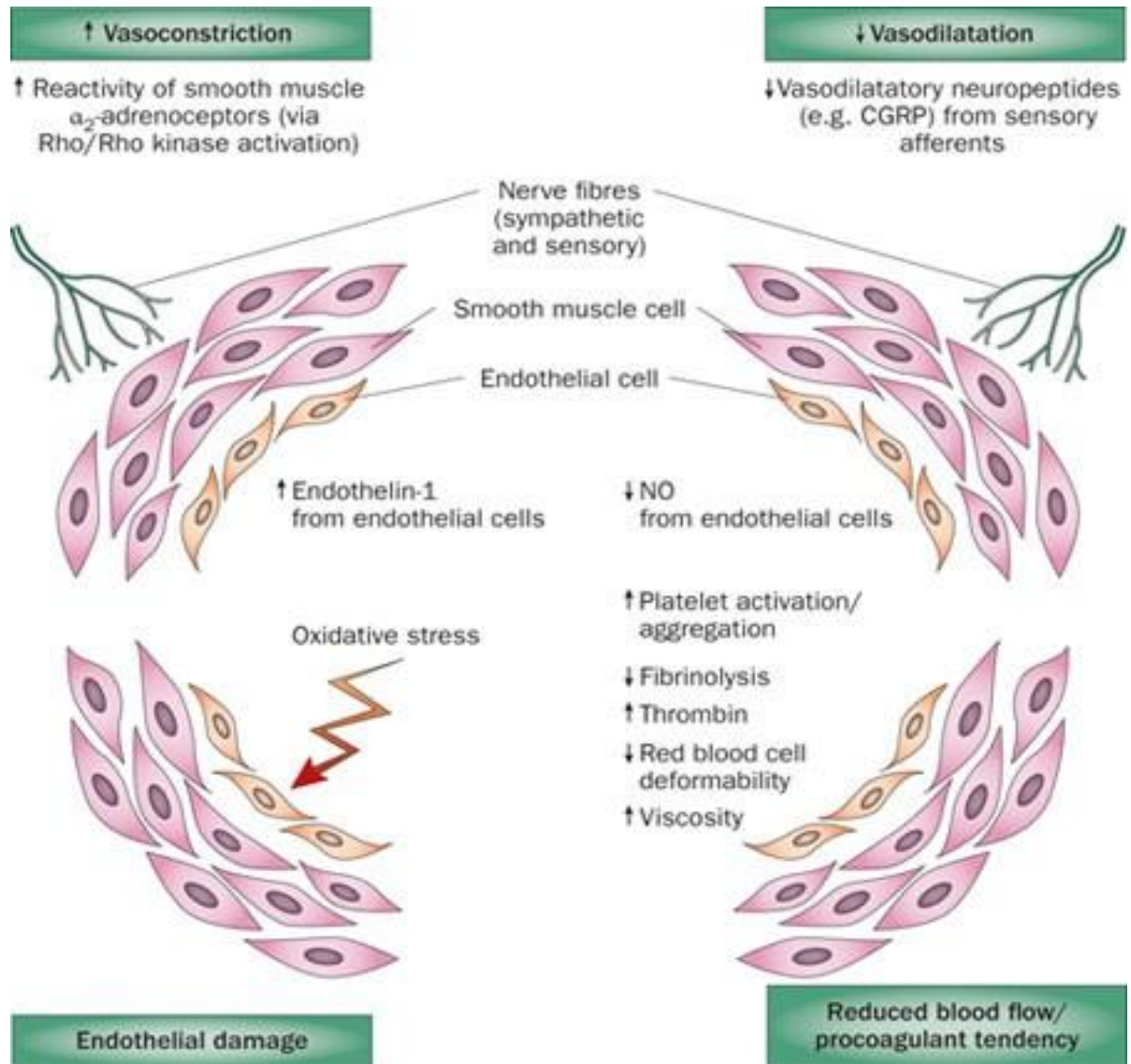
- στο RP : ↑ δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος στο κρύο
- **↑ απάντηση των αδρενοποδοχέων στην νοραδρεναλίνη, στο κρύο, σε RP**
- ↑ δραστηριότητα α_2 σε μη προσβεβλημένο δέρμα dSS
- ↑ απάντηση σε α_2 αδρενεργικούς αγωνιστές σε PSS

ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων
 - αυξημένη θρομβοξάνη (δυσνητικός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας, συσσώρευση PLTs)
 - αυξημένη β θρομβοσφαιρίνη
 - αυξημένη σεροτονίνη (θεραπευτική δράση SSRI)
- Ελαττωματική Ινωδόλυση (υπέρ εναπόθεσης ινώδους και αγγειακής απόφραξης)
 - επηρεασμένη σε PSS (όχι σε PRP)
- Ενεργοποίηση λευκών αιμοσφαιρίων
 - αυξημένη γονιδιακή έκφραση συνθάσης θρομβοξάνης
 - συμβολή στο οξειδωτικό stress

ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Μειωμένη «παραμορφωσιμότητα» (deformability) RBCs
(βλάβη μεμβράνης πιθανότατα λόγω ελεύθερων ριζών)
- Αυξημένη γλοιότητα
- Οξειδωτικό stress
 - μικρή αύξηση ελεύθερων ριζών
 - (SS) ενδοθηλιακή βλάβη (από ελεύθερες ρίζες O₂)
 - μείωση ασκορβικού οξέος (αντιοξειδωτική)



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

ΟΙ ΤΡΕΙΣ ΦΑΣΕΙΣ

A) Ωχρότητα (αγγειόσπασμος)

B) Κυάνωση (υποξία)

Γ) Ερυθρότητα (υπεραιμία)

15-20
λεπτά

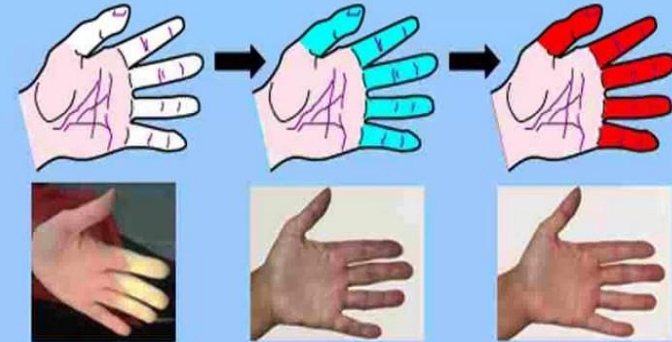
S R SCLERODERMA
U K & RAYNAUD'S UK

Raynaud's Phenomenon

VASOPASM

DEOXYGENATION

REPERFUSION



Σε μερικούς ασθενείς δεν εμφανίζεται η τυπική τριάδα
Πιο καθοριστική φάση για διάγνωση η ωχρότητα

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Τυπική έναρξη : σε ένα δάκτυλο
- Τυπική εξέλιξη : επέκταση στα υπόλοιπα δάκτυλα, συμμετρία
σπανιότερα προσβολή ρινός, ώτων, θηλών, προσώπου, γονάτων
προσβολή αντίχειρα σπάνια στο πρωτοπαθές

Συνήθως ξεκάθαρα οριοθετημένη η περιοχή με την αλλαγή του χρώματος
(δάκτυλα ή μέρος δακτύλων – όχι όλη η άκρα χείρα)

Συμπτώματα / Σημεία

- Αίσθημα βελόνων
 - Αιμωδία
 - Αδεξιότητα
 - Πόνος
-
- Δακτυλικά έλκη (μόνο σε βπαθές)
 - Ιστική νέκρωση (γάγγραινα) (μόνο σε βπαθές)
 - Δικτυωτή πελίωση (livedo reticularis)
-
- Επιμένοντα επεισόδια (πέραν του 20λέπτου) σε νόσο μακράς διάρκειας, SRP

ΕΚΒΑΣΗ

- 46 – 81 % του Raynaud είναι βπαθές
- 1% ετήσια μετάπτωση του PRF σε SRF
- 16-37% PRF μεταπίπτουν σε SRF
- Νέες γυναίκες χωρίς συνοδά συμπτώματα : χαμηλός κίνδυνος εξέλιξης
- Άνδρες ή/και μεγάλη ηλικία : βπαθές (εξέλιξη έως και εντός 20ετίας)

Red flags για SRP

- Έναρξη μετά τα 40
- Άρρεν φύλο

- Ασύμμετρες προσβολές
- Τροφικές αλλοιώσεις
- Ισχαιμικά σημεία/συμπτώματα εγγύτερα των δακτύλων

- Επιδείνωση συμπτωμάτων σε θερμό περιβάλλον

- Σκληροδακτυλία, ειδικά εξανθήματα, αρθρίτιδα ..
- Θετικός ανοσολογικός έλεγχος
- Παθολογική τριχοειδοσκόπηση

Χαρακτηριστικά απαθούς Raynaud

- Συμμετρία προσβολής
- Απουσία έλκους, νέκρωσης, γάγγραινας
- Φυσιολογική τριχοειδοσκόπηση
- Απουσία αυτοαντισωμάτων
- ESR (και CRP) εφο
- Χωρίς συμπτώματα / σημεία βπαθούς νόσου

ΠΡΟΓΝΩΣΗ - ΕΚΒΑΣΗ

- Άριστη σε PRF

αλλά

Ασθενείς με Raynaud X 1,6 κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακό νόσημα

Ασθενείς με Raynaud μειωμένη επιβίωση

- Σε SRP εξαρτάται από υποκείμενο νόσημα

- Το πάσχον δάκτυλο σε SRP από

α) σοβαρότητα τοπικής ισχαιμίας και

β) τη δυνατότητα επαναιμάτωσης με τις διάφορες τεχνικές

Διαφορική διάγνωση

- Υπερβολική ευαισθησία στο κρύο (ψυχρά άκρα)
- Εξωτερική συμπίεση αγγείων (μεταφορά φορτίων)
- Περιφερική νευροπάθεια
- Επώδυνα σύνδρομα σύμπλοκου περιοχικού πόνου
- Αποφρακτική αγγειακή νόσος (εμβολή, θρόμβωση, αθηροσκλήρωση, Buerger)
- Ακροκυάνωση
- Χείμετλα
- Ερυθρομελαλγία
- Παρανεοπλασματικά φαινόμενα

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ



ΚΑΛΑΥΡΙΑ+ ΣΦΑΙΡΙΑ = ΠΟΡΟΣ