

# Raynaud' fenomen

Karin Kannel – TÜ nãrvikliinik

Raynaud' fenomen, patogenees, kliiniline pilt, uuringud, ravi

**Raynaud' fenomen on temperatuurimuutustele tundlikel inimestel esinev episoodiline vasospasmist tingitud ebamugavustunne ja nahavãrvuse muutus sõrmede ning varvaste piirkonnas. Primaarne Raynaud' fenomen on üldjuhul healoomulise kuluga ning enamikul juhtudel diagnoositav anamneesi alusel. Sekundaarne Raynaud' fenomen, mis kaasneb kõige sagedamini süsteemsete sidekoehaigustega, on aga tõsisema prognoosiga ning õigeaegne diagnoos võimaldab ravi alustamist enne tõsisemate tüsistuste väljakujunemist. Süsteemsete sidekoehaiguste välistamiseks on olulisel kohal autoantikehade määramine, väikeste perifeersete veresoonte seisundi hindamiseks kasutatakse kapillaroskoopiat. Medikamentoosne ravi annab paremaid tulemusi primaarse Raynaud' fenomeni puhul.**

Raynaud' fenomen on küllaltki levinud nähtus, mis avaldub veresoonte suurenenud kontraktsiooni- valmidusega inimestel tavaliselt reaktsioonina madalale välistemperatuurile. Esimene kirjeldus pärineb 1862. a-st prantsuse arsti Maurice Raynaud' doktoritööst "*De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités*". Klassikaliselt tekib distaalsetes kehaosades 3faasiline nahavãrvuse muutus: kahvatus, tsüanoos ja lõpuks hüperemia. Kahvatus on tingitud lokaalsest verepuudusest, tsüanoos hemoglobiini deoksügenisatsioonist seisvas veres ja hüperemia on reaktiivne muutus, mis järgneb vereringe taastumisele. 1/3-l juhtudest esinevad ainult 2 esimese faasi tunnused ilma järgneva hüperemiata (1).

Lokaalse hüpoksiaga võib kaasneda jäsemete distaalsete osade tuimus, paresteesiad, kohmakus, hüperemia faasis esineda tugev valulikkus. Harvem muutub nahavãrvus vaid ühe sõrme ulatuses. Sümptomid võivad tekkida ka teistes distaalsetes kehaosades (ninaots, kõrvalestad, huuled, keel, rinnanibud). Vaevused kestavad mõnest minutist tundideni ja on provotseeritavad muu hulgas alanenud välistemperatuurist, niiskusest, emotsionaalsest stressist, otsesest sõrmedele või varvastele avaldatavast survest või veresooni ahendavatest ravimitest.

Raynaud' fenomeni esineb 3–5% rahvastikust ja mõningatel andmetel isegi kuni 20%-l noortest

naistest (2). Kuigi levik on globaalne, on esinemissagedus suurim jaheda kliimaga piirkondades. Naistel esineb võrreldes meestega Raynaud' fenomeni sagedamini. >80%-l juhtudest on tegemist lihtsalt suurenenud külmataundlikkusega, kuid sümptomid võivad olla ka süsteemse sidekoehaiguse või kriitilise jäsemete isheemia esmaseks tunnuseks.

Primaarne Raynaud' fenomen on tavaliselt suhteliselt kerge ja healoomulise kuluga haigus, mille puhul ei esine sümptomite teket seletada võivaid kaasuvaid tervisemuutusi. Sekundaarne Raynaud' fenomen on teiste haiguste, tavaliselt süsteemsete sidekoehaiguste tagajärg ning prognoos sõltub põhihaiguse kulust.

**Patogenees.** Raynaud' fenomen tekib kapillaaride ja arterioolide kontraktsiooni ning lõõgastusmehhanismide vahelise tasakaalu häirimisel. Primaarse Raynaud' fenomeni korral ei ole leitud veresoontes olulisi struktuurseid muutusi, seega on tegemist pigem funktsionaalse häirega.

Kõige enam on sekundaarse Raynaud' fenomeni patofüsioloogiat uuritud sklerodermiaga patsientidel. Sklerodermiaga patsientide biopsiapreparaatides on kirjeldatud väikeste ja keskmise läbimõõduga veresoonte endoteeli proliferatsiooni ning fibroosi, mille põhjuseks peetakse endoteelirakkude funktsioonihäireid ja silelihaskude aktivatsiooni, mis viib veresoonte valendiku ahenemiseni (2).

Endoteel produtseerib funktsioonihäire tõttu vähem vasodilatoreerivaid aineid (NO, prostatsükliin) ja enam vasokonstriktorseid aineid (endoteeliin-1, angiotensiin). Endoteeli funktsiooni häirimine on algselt tõenäoliselt seotud autoimmuunsete mehhanismidega ning võimendub veelgi Raynaud' fenomeniga kaasneva isheemilise ja reperfusiooni kahjustuse toimet (2–4).

Väikeste sõrmede veresoonte ahenemine norepinefriini mõjul toimub alfa<sub>2</sub>-adrenoretseptorite kaudu. On näidatud, et madala temperatuuri tingimustes suureneb eriti alfa<sub>2C</sub>-adrenoretseptori alatüübi ekspressioon. Kuna Raynaud' fenomeni üheks vallandavaks teguriks on emotsionaalne stress, siis on oletatud ka tsentraalse närvisüsteemi osalemist sümptomite tekkes. Täpne mehhanism on siiski praegu selgusetu (3).

Intravasaalselt esineb nii vibratsiooni kui ka endoteelimuutuste korral trombotsüütide ja leukotsüütide aktivatsioon. Aktiveerunud trombotsüütidest vabaneb veresooni ahendavat ja trombotsüütide agregatsiooni soodustavat tromboksaani ja serotoniini (2, 3).

Isheemiajärgse reperfusiooni käigus tekkivad vabad hapnikuradikaalid süvendavad endoteeli kahjustust rakumembraani lipiidide peroksüdatsiooni teel (3).

Suitsetamise rolli kohta Raynaud' sündroomi patogeneesis on eri uuringutes saadud vastukäivaid andmeid. Siiski on enamikus üldtunnustatud ravi-soovitustest ühe asjaoluna mainitud suitsetamisest loobumist.

Perifeerse veresoonkonnaga sarnaseid muutusi võib sklerodermiaga patsientidel esineda ka neerude, südame, kopsude ja seedetrakti veresoontes, millega seostatakse näiteks pulmonaalse hüpertensiooni ning renaalsete kriiside esinemist (2).

### **Anamnees ja kliiniline uuring**

Esmatasandi meditsiinis diagnoositakse Raynaud' fenomeni eeskätt anamneesile tuginedes. Diagnoosi eelduseks on suurenenud külmatundlikkus ja välisteguritest provotseeritav episoodidena esinev sõrmede ning varvaste kahvatus ja/või tsüanoos. Primaarne Raynaud' fenomen on sümmeetriline ja haarab tavaliselt nii varbaid kui ka sõrmi, harvem

ainult pöidlaid. Primaarne vorm on enamasti kerge kuluga ja lühiajaliste hoogudega, sekundaarse vormiga võib kaasneda jäsemete distaalsete osade progresseeruv isheemiline kahjustus. ¼-l primaarse Raynaud' fenomeniga isikutest esineb haigus ka esimese astme sugulastel (5).

Primaarset Raynaud' fenomeni esineb naistel sagedamini kui meestel, see ilmneb tavaliselt enne 30. eluaastat, sageli teismeeas. Üle 30 a vanuses avaldudes on suurema tõenäosusega tegemist sekundaarse Raynaud' fenomeniga, eriti kui varem ei ole olulist külmatundlikkust esinenud.

Lihtsamatest meetoditest on kasutusel provokatsioonitest – käte asetamine külma vette. Reaktsioonina tekkivad vasospasmi tunnused kinnitavad Raynaud' fenomeni esinemist, kuid ei võimalda eristada primaarset ja sekundaarset haigusvormi.

Sekundaarse Raynaud' fenomeni põhjusena tulevad kõne alla mitmed erinevad tegurid. Kõige sagedamini seostatakse seda süsteemse skleroosiga, kuid see võib olla ka teiste süsteemsete sidekoehaiguste, endokrinoloogiliste, vaskulaarsete, hematoloogiliste, neoplastiliste ja neuroloogiliste häirete ilminguks. Samuti on oluline selgitada kokkupuute võimalus vasospasmi või tromboosi teket soodustavate ravimite või muude keemiliste ainetega (vt tabel 1).

Kliinilise uuringu käigus tuleks eeskätt otsida viiteid kaasuvate haiguste esinemisele. Võimalike sümptomite hulka kuuluvad liigese- või lihasevaevused, lööve, palavik, silmade ja suu kuivus, neelamisraskused, kardiaalsed ning pulmonoloogilised kaebused, neuroloogilised sümptomid, haavandid ja armid sõrmede ning varvaste otstel. Käeasendist sõltuv ühepoolne Raynaud' fenomen võib viidata skaleenusesündroomile (*thoracic outlet syndrome*). Hingamise ja südameveresoonkonna seisundi kindlakstegemiseks on vajalik hinnata kopsude, südame ning suurte veresoonte kuulatlusleidu, pulssi perifeersetel arteritel, mõõta vererõhku mõlemalt käevarrelt.

### **Uuringud**

Noore, kaasuvate terviseprobleemideta, kergekujuliste sümptomitega patsiendi puhul ei ole

**Tabel 1. Sekundaarse Raynaud' fenomeni põhjusteid (2, 5–7)**

|  |
|--|
| <b>Süsteemsed sidekoehaigused</b>                      |
| Sklerodermia   |
| Süsteemne erütematoosluupus                            |
| Sjögreni sündroom                                      |
| Dermatomüosiit, polümüosiit                            |
| Reuma  |
| Hiidrakkeriit  |
| Takayasu arteriit                                      |
| Primaarne biliaarne tsirroos                           |
| <b>Mehaaniline kahjustus</b>                           |
| Vibratsioonitõbi                                       |
| Trauma   |
| Külmakahjustus   |
| <b>Veresoontehaigused</b>                              |
| Obliteereiv ateroskleroos                              |
| Bürgeri tõbi (obliteereiv trombangiit)                 |
| Skaleenusesündroom ( <i>thoracic outlet syndrome</i> ) |
| <b>Hematoloogilised haigused</b>                       |
| Külmaaglutinatsiooni sündroom                          |
| Krüoglobuliineemia                                     |
| Krüofibrinogeenemia                                    |
| Paraproteineemia                                       |
| <i>Polycythaemia vera</i>                              |
| <b>Vasospastilised seisundid</b>                       |
| Migreen  |
| Prinzmetali stenokardia                                |
| <b>Neuroloogilised häired</b>                          |
| Karpaalkanalisündroom                                  |
| Muud perifeersed neuropaatid                           |
| <b>Endokriinsed haigused</b>                           |
| Feokromotsütoom  |
| Hüpotüreos   |
| <b>Pahaloomulised kasvavad</b>                         |
| Angiotsentraalne lümfoom                               |
| Kartsinoidsündroom                                     |
| Munasarjakartsinoom                                    |
| Paraneoplastiline sündroom                             |
| <b>Infektsioonid</b>                                   |
| Parvoviirus B19  |
| <b>Ravimid ja kemikaalid</b>                           |
| Sümpatomimeetikumid                                    |
| Beetablokaatorid                                       |
| Ergotamiinid   |
| Suukaudsed kontratseptiivid                            |
| Bleomütsiin  |
| Vinblastiin  |
| Alfa- ja beetainterferoon                              |
| Amfetamiin, kokaiin                                    |
| Polüvinüülkloriid                                      |

lisauuringud tingimata vajalikud. Kui sümptomid on patsiendi jaoks siiski ärevust tekitavad või jääb objektiivse staatuse hindamisel kaasneva haiguse kahtlus, on näidustatud täpsemad uuringud.

Rutiinsete vereanalüüsidenä tulevad arvesse erütrotsüütide settekiruse, kliinilise vere, antinukleaarsete antikehade (ANA), reumatoidteguri ja kreatiniinkaasi määramine, uriinianalüüs. Kui sõeluringute tulemused on normaalsed ja objektiivses

staatuses puuduvad kaasvale haigusele viitavaid tunnused, ei ole lisauuringud vajalikud.

Kliinilisest pildist olenevalt võib lisaks vajalikuks osutada maksa- ja neerufunktsiooninäitajate, vereseerumi proteinogrammi, immunoglobuliinide, krüoglobuliinide, külma aglutiniinide, antifosfolipiidantikehade määramine. Sklerodermia kahtluse korral võiks teha lisaks röntgeniülesvõtted kopsudest ja labakätest võimaliku kopsufibroosi, liigesmuutuste või nahaaluste kaltsifikaatide visualiseerimiseks. Karpaalkanalisündroomi, vibratsioonikahjustuse või muude neuropaatiate välistamiseks või kinnitamiseks on kasulikuks meetodiks elektroneurograafiline uuring (7).

Kliiniliselt raskekujulise Raynaud' fenomeniga või kaasuva süsteemse sidekoehaiguse tunnuste esinemisel on otstarbekas spetsiifiliste autoimmuunmarkerite määramine. Positiivne tsentromeeri vastaste antikehade (*anti-centromere antibodies*, ACA) olemasolu seostub CREST-sündroomiga (kaltsinoos, Raynaud' fenomen, söögitoru hüpomotiilsus, sklerotaktüülia ja teleangiektasiasid). ENA (*extractable nuclear antigens*) paneeli kuuluvad SM-, RNP (ribonukleoproteiin), SS-A ja SS-B, Jo-1 ning Scl-70 autoantikehad. Scl-70 seostatakse generaliseerunud sklerodermiaga. SM ja anti-DNA antikehad on iseloomulikud süsteemsele erütematoosluupusele. RNP autoantikehad esinevad sidekoehaiguse segavormi puhul, kuid ka süsteemse erütematoosluupuse korral. SS-A ja SS-B kaasnevad primaarse Sjögreni sündroomiga. Jo-1 antikehi leitakse põletikuliste lihaskonnahaiguste korral, eriti kui kaasub kopsufibroos (2).

**Kapillaroskoopia** on otsene mikroskopeerimistehnika, mis võimaldab hinnata küünevalli vereringet ja kapillaaride struktuurimuutusi. Patsiendi sõrme küünevallile tilgutatakse imersiooniõli ning vaadeldakse kapillaare stereomikroskoobi kaudu. Kõige paremini on visualiseeritavad kapillaarid nimetis- ja väiksel sõrmel, sest nende küünevalli nahk on teiste sõrmede omast parema läbipaistvusega. Normaalset kapillaarid on peenikesed, sirged ja korrapärase kujuga, sklerodermiaga patsientidel on need aga laienenud, looklevad ning harvenenud. Kapillaroskoopia näitab kõrvalkaldeid ka teiste sidekoehaiguste korral, kui

**Tabel 2. Primaarse Raynaud' fenomeni diagnostilised kriteeriumid (1, 7)**

|   |
|---|
| Külmast või emotsionaalsest stressist tingitud episoodid jäsemete distaalsete osade kahvatuse ja tsüanoosiga. |
| Sümptomid esinevad sümmeetriliselt, bilateralselt.  |
| Vanus <40 a.  |
| Puuduvad kudede nekroosi ja gangreeni tunnused.   |
| Kliiniliste uuringute käigus ei ilmne viiteid kaasuvatele haigustele.   |
| Autoantikehad (eriti ANA) negatiivsed.  |
| Normaalne erütrotsüütide setekiirus.  |
| Normleid küünevalli kapillaroskoopia.   |

on kujunenud veresoonte struktuurimuutused. Protseduuri tehniline teostus ei ole keeruline, kuid leiutõlgendamine vajab kogemust (2, 3).

Primaarse Raynaud' fenomeni diagnostilised kriteeriumid (1, 7) on ära toodud tabelis 2.

### Ravi

Kergekujulise primaarse Raynaud' fenomeni korral piisab tavaliselt provotseerivate tegurite vältimisest, sooja riietuse kandmisest ja suitsetamisest loobumisest ning ei osutu vajalikuks rakendada muid ravimeetodeid.

**Vasodilataatorid.** Medikamentoosne ravi on vajalik, kui provotseerivate tegurite neutraliseerimisest hoolimata püsivad igapäevast elu häirivad sümptomid. Esmase valikuna on kasutusel kaltsiumikanali blokaatorid. Kõige enam uuritud ja laialdasemat kasutust on leidnud nifedipiin, kuigi tarvitatakse ka teisi sama rühma ravimeid. Ravi alustatakse tavaliselt nifedipiini retardvormiga 10–20 mg 2 korda päevas. Annust suurendatakse vajaduse korral astmeliselt kuni doosini 80 mg ööpäevas. Metaanalüüsid on näidanud, et kaltsiumiblokaatorid vähendavad atakkide sagedust ja sümptomite raskusastet platseeboga võrreldes ka sklerodermiaga patsientidel, kuid omavad siiski väiksemat efekti, sest veresoontes on välja kujunenud struktuurimuutused (3, 8).

AKE inhibiitorite kasutuselevõtt on sklerodermiaga patsientidel parandanud renaalse kriisi prognoosi. Selge tõestus toimest muudele Raynaud' fenomeni sümptomitele puudub, kuigi on näidatud protektiivset toimet endoteelile ja veresoonte seinade remodeerumise vastu (3).

Angiotensiin II retseptorite antagonist losartaan vähendas Dziadzioni jt (1999) uuringus atak-

kide raskusastet ja esinemissagedust primaarse Raynaud' fenomeni puhul vähemalt niisama tõhusalt kui nifedipiin, kuid sklerodermiaga patsientidel oli toime vähene. Alfaadrenergiliste retseptorite blokaatoritest on prasosiin osutunud platseebost tõhusamaks ka sekundaarse Raynaud' fenomeni korral (3).

Serotoniini tagasihaarde inhibiitor fluoksetiin vähendas Coleironi jt (2001) andmetel atakkide arvu ja raskusastet selgelt paremini primaarse Raynaud' fenomeni korral (3, 8).

Endoteeliin-1 inhibiitor bosentaani kasutatakse sklerodermiaga patsientidel esineva pulmonaalhüpertensiooni raviks. Randomiseeritud prospektiivses uuringus on hiljuti näidatud ka positiivset efekti sõrmede haavandite tekke preventsiivse meetmena sklerodermiaga patsientidel (6, 8).

**Antitrombootiline ravi.** Atsetüülsalitsüülhape ja dipüridamool ei ole andnud Raynaud' fenomeni puhul eriti julgustavaid tulemusi, kuid siiski on profülaktiliselt soovitatud sklerodermiaga patsientidel väikeses annuses aspiriini kasutada. Pikaajaline antikoagulantravi ei ole soovitatav, kuid lühiajalist hepariinravi võiks kaaluda raske sekundaarse Raynaud' fenomeni korral. Pentoksüfülliin, mis parandab vereringet, vähendades erütrotsüütide rigiidsust, võiks samuti sümptomeid leevendada (2).

**Isheemiliste kahjustuste ravi.** Tõsisemate isheemiliste jäsemekahjustuste korral võib patsient vajada statsionaarset ravi. Kaltsiumiantagonistide annust suurendatakse maksimaalseni. Kui patsient ei reageeri suukaudsele vasodilataatorile, on võimalik manustada veenisisesi prostaglandiini infusioonina. Kiiresti süveneva isheemia korral on soovitatud antikoagulantravi madalmolekulaarse hepariiniga 24–72 tunni jooksul (2, 7).

Raskekujuliste sümptomite korral, kui puudub medikamentoosse ravi efekt, tuleb kaaluda kirurgiliste protseduuride (proksimaalne või distaalne sümptatektoomia) rakendamist (2).

## Kokkuvõte

Raynaud' fenomeniga patsientide puhul on oluline välistada haiguse sekundaarsete põhjuste esinemine. Kui anamneesi ja esmase läbivaatuse käigus jääb kahtlus, et seisundi taga võiks peituda tõsisem terviseprobleem, on näidustatud lisauuringud. Süsteemse sidekoehaiguse välistamiseks on otstarbekas lisaks rutiinsetele analüüsidele määrata tuumavastaste anti-kehade tiiter ning teha kapillaroskoopia. Süsteemse sidekoehaiguse vormi täpsustamiseks võib edaspidi

vajaduse korral teha lisauuringuid, peamiselt spetsiifiliste autoantikehade määramist.

Ravis on oluline provotseerivate tegurite vältimine. Raskesti talutavate sümptomite või kaasnevate isheemiatunnuste korral on vaja rakendada medikamentooset ravi. Esmaseks valikuks on vasodilatatoorse toimega kaltsiumiantagonistid. Medikamentoosne ravi on osutunud vähem tõhusaks sekundaarse Raynaud' fenomeni korral, kui lisaks funktsionaalsetele häiretele kaasnevad struktuursed muutused.

Uued teadmised haiguse võimalikest patogeneesi-mehhanismidest annavad lootust, et tulevikus on võimalik välja töötada efektiivsemaid ravivõtteid haigete vaevuste leevendamiseks.

## Kirjandus

1. Bowling JC, Dowd PM. Raynaud's disease. *Lancet* 2003;361:2078–80.
2. Pettersson T. Raynaud'n ilmiö. *Duodecim* 2005; 22:2411–9.
3. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005;44:587–96.
4. Noël B. Pathophysiology and classification of the vibration white finger. *Int Arc Occup Environ Health* 2000;73:150–5.
5. Birkenfeldt R, Haviko T, Kallikorm Rjt. *Reumatoloogia*. Tallinn: Medicina; 2000. Lk. 260–4.
6. Lisse JR, Oberto-Medina M. Raynaud's phenomenon. <http://www.emedicine.com/med/topic1993.htm> (25.09.07).
7. The Merck Manuals Online Medical Library. Raynaud's phenomenon. <http://www.merck.com/mmpe/sec07/ch080/ch080g.html?qt=raynaud%C2%B4syndrome&alt=sh> (25.09.07).
8. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005;44:145–50.

## Summary

### Raynaud's phenomenon

Raynaud's phenomenon as a clinical entity was first described in the 19th century. However, there are still many unanswered questions and speculations considering the pathogenesis of this disease. The most important task for a physician on the first encounter with the patient is to recognize the signs indicating the possible

secondary nature of the phenomenon. The prognosis of secondary Raynaud's phenomenon depends on the clinical course of the underlying disease and has lower response to treatment because of the structural changes in vessel walls. Gaining more information about the pathogenetic mechanisms will hopefully allow development of more effective treatment strategies.

Karin.Kannel@kliinikum.ee