

# Il fenomeno di Raynaud

## *Raynaud's phenomenon*

S. Zeni, F. Ingegnoli

Dipartimento e Cattedra di Reumatologia dell'Università degli Studi, AO Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano, Italia

### SUMMARY

*Raynaud's phenomenon (RP) is a vasospastic disorder characterized by episodic color changes of blanching, cyanosis, and hyperemia in response to cold and/or emotional stress. Although most typically noted in the fingers, the circulation of the toes, ears, nose and tongue is also frequently affected. Population studies have shown that RP in adults is more common in women than men, with prevalence estimates ranging from 4% to 30%. Geographic variations in the prevalence reflect differences in climate.*

*RP may be a primary or a secondary process. LeRoy and Medsger suggested criteria for primary RP: symmetric attacks, the absence of tissue necrosis, ulceration or gangrene, the absence of a secondary cause, negative antinuclear antibodies, normal nailfold capillaroscopy and a normal erythrocyte sedimentation rate. Secondary RP is characterized by an age of onset of more than 30 years, painful and asymmetric attacks, ischemic skin lesions, positive autoantibodies, capillaroscopic abnormalities and/or clinical features suggestive of connective tissue diseases (CTDs). Among the CTDs, systemic sclerosis has the highest frequency of RP.*

*Finding a cause for RP requires a knowledge of the patient's occupational, smoking, drug history, physical examination, nailfold capillaroscopy, routine laboratory tests and autoantibodies. Furthermore, RP should be distinguished from acrocyanosis, a condition characterized by continuous cyanosis of the hands or feet that is aggravated by cold temperature.*

*The most important instruction to the patient is abstinence from any smoking, offending drugs should be discontinued, and abrupt changes in temperature. If these measures are inadequate, calcium-channel blockers are the most widely used (nifedipine 30 mg up to 90 mg daily). Alternatively, sympatholytic agent (prazosin), angiotensin II-receptor type I antagonist (losartan), selective serotonin-reuptake inhibitor (fluoxetine) may be useful. In the severe cases the role of prostaglandins is well established, but standard therapeutic protocols are not yet available.*

Reumatismo, 2004; 56(2):77-81

Il fenomeno di Raynaud è l'espressione clinica di una crisi di ischemia transitoria causata da vasoconstrizione delle arterie digitali, delle arteriole pre-capillari e degli shunts arterovenosi cutanei (1). Esso si manifesta generalmente alle mani ma possono essere coinvolti anche i piedi, la punta del naso, le labbra, la lingua e le orecchie. Il fenomeno è stato descritto per la prima volta da Maurice Raynaud nel 1862 nella sua Tesi "De la gangrène symétrique des extrémités" e può presentarsi sia come manifestazione isolata (malattia di Raynaud o fenomeno di Raynaud primitivo) sia in associazione

ad altre condizioni morbose (fenomeno di Raynaud secondario), fra le quali la sclerosi sistemica ha un ruolo prioritario.

La crisi raynaudiana genuina è molto tipica e viene descritta in maniera monocorde da tutti i pazienti. Essa esordisce di solito ad una o due dita per poi estendersi a tutte, simmetricamente, in occasione di esposizione al freddo o per sbalzi di temperatura o per fattori emotivi. La temperatura che scatena la crisi non è necessariamente molto bassa e molti pazienti riferiscono un "personale" valore di temperatura in grado di innescarla. Le punte delle dita diventano bianche, ceree; quasi sempre il paziente che ha sperimentato la vera crisi di Raynaud descrive spontaneamente le sue mani come "cadaveriche"; possono coesistere parestesie e dolore. Dopo la fase bianca, ischemica, che ha una durata variabile, sopravviene quella della vasoparalisi in

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Silvana Zeni

Dipartimento di Reumatologia, AO Istituto Ortopedico Gaetano Pini

Piazza Cardinal Ferrari 1, 20122 MILANO

E-mail: zeni@gpini.it

cui le dita diventano cianotiche, talora edematose. L'iperemia reattiva conclude la crisi: le dita diventano rosse e riprendono calore. Nei fenomeni di Raynaud di vecchia data la fase bianca, ischemica, può anche mancare e la crisi può esordire con la fase cianotica. Una fotografia delle mani durante l'attacco può essere utile e sufficiente per confermare la diagnosi, senza ricorrere a test di provocazione del fenomeno (ad esempio immergendo le mani in acqua gelata) (2).

La prevalenza del fenomeno di Raynaud nella popolazione adulta generale è stimata tra il 4 e il 30% con una netta predilezione per il sesso femminile (3-7). Diversità geografiche e stagionali di prevalenza sono legate a variazioni climatiche; ovviamente esso è più frequente nei paesi con climi più rigidi e durante la stagione invernale.

Il fenomeno di Raynaud si manifesta fin dall'infanzia; in uno studio, che tuttavia non teneva conto della primitività o della secondarietà del fenomeno, su una popolazione di 720 giovani tra i 12 e i 15 anni la sua prevalenza è risultata del 15%, tale prevalenza era più elevata nelle ragazze (18%) rispetto ai maschi (12%) ed aumentava con l'età (8).

Altri studi riportano che l'età media d'esordio del fenomeno di Raynaud primitivo si colloca verso i 14 anni, con esordio verso i 40 anni e oltre nel 27% dei casi (9); la sintomatologia di solito è meno intensa che nelle forme secondarie (10) e in un quarto dei casi vi è familiarità positiva in un parente di primo grado (11). Il fenomeno di Raynaud secondario ha invece un esordio più tardivo verso i 30 anni o più di età media (12).

Se in circa l'80% dei casi il fenomeno di Raynaud esprime semplicemente un'eccessiva risposta fisiologica del microcircolo alle basse temperature esso può manifestarsi anche in corso di svariate condizioni cliniche (malattie del connettivo, vasculiti, attività lavorative, malattie ematologiche, malattie neurologiche, uso di farmaci) (13,14).

Una eccessiva sensibilità al freddo è molto comune nella popolazione generale (~12%), soprattutto nelle giovani donne e si traduce in cute fredda, associata talora a una modesta marezza delle dita, delle mani e degli arti: questi sintomi devono essere considerati una normale risposta al freddo e non vanno considerati come un fenomeno di Raynaud (4). Un'altra condizione che va distinta dal fenomeno di Raynaud è l'acrocianosi, anch'essa appannaggio delle giovani donne, in cui le mani e anche i piedi sono cianotici e freddi, soprattutto alle basse temperature (1). Poiché il fenomeno di Raynaud è accompagnato frequentemente da acropa-

restesie non è insolito che una sindrome del tunnel carpale o altre neuropatie periferiche che possono accompagnarsi anche a una particolare intolleranza al freddo vengano erroneamente etichettate come fenomeno di Raynaud; in questi casi un'attenta anamnesi ed eventuali indagini strumentali mirate sono in grado di collocare i sintomi nel corretto contesto clinico (1).

Il riscontro anamnestico di un fenomeno di Raynaud è particolarmente intrigante per il reumatologo non tanto perché può costituire uno dei sintomi di una connettivite o di una vasculite note, ma soprattutto perché può far parte dei sintomi d'esordio di queste patologie, particolarmente delle connettiviti del gruppo dello "scleroderma spectrum" (sclerosi sistemica, connettivite mista, dermatopolimiosite), di alcune connettiviti inclassificabili, del lupus eritematoso sistemico e della sindrome di Sjögren. Nell'ambito della sintomatologia specifica che spesso caratterizza l'esordio delle connettiviti sistemiche, e che quasi sempre si esprime con malessere generale, artromialgie, febbre, calo ponderale, astenia, la presenza di un fenomeno di Raynaud può rappresentare l'elemento più palesemente evocativo di una connettivite.

È quindi evidente l'importanza di poter distinguere fra un fenomeno di Raynaud primitivo, e quindi espressione benigna di un'esagerata reazione al freddo, e un fenomeno di Raynaud secondario, segnatamente alle connettiviti e alle vasculiti per quello che riguarda la pratica reumatologica.

Le Roy e Medsger nel 1992 hanno proposto dei criteri classificativi per il fenomeno di Raynaud primitivo; essi prevedono la simmetria degli attacchi ischemici, l'assenza di necrosi, ulcere e gangrena, l'assenza di una causa nota di secondarietà del fenomeno, la negatività degli autoanticorpi anti-nucleo (ANA), la normalità del quadro capillaroscopico e della velocità di eritrosedimentazione (15). Se un paziente soddisfa tali criteri e non sviluppa segni clinici o di laboratorio suggestivi per una connettivite nei due anni successivi all'osservazione può ragionevolmente essere definitivamente etichettato come portatore di fenomeno di Raynaud primitivo (16).

Devono essere considerati fra i fattori di rischio per la secondarietà di un fenomeno di Raynaud l'età d'esordio dopo i 30 anni, l'intensità, l'asimmetria delle crisi, la presenza di dolore e di lesioni trofiche, la comparsa di sintomi o segni suggestivi per una connettivite, la presenza di autoanticorpi e l'evidenza di anomalie capillaroscopiche (12, 17,19).

Infatti circa il 15-20% dei pazienti che all'esordio presentano autoanticorpi e/o anomalie capillaroscopiche ma che non soddisfano i criteri classificativi di una connettivite è destinato a manifestarla entro i due anni successivi (20, 21). La presenza di anticorpi anti-centromero o anti-topoisomerasi è strettamente correlata allo sviluppo di una sclerosi sistemica (17,18, 22).

Pertanto tutti i pazienti che presentano fenomeno di Raynaud devono essere sottoposti ad un'indagine clinica accurata che comprende la raccolta di un'anamnesi e l'esecuzione di un esame obiettivo meticolosi e particolarmente mirati a smascherare sintomi e segni di patologie o situazioni cui il fenomeno di Raynaud possa essere ricondotto; gli esami ematochimici devono comprendere oltre alla routine anche un assetto autoanticorpale completo, la ricerca delle crioglobuline e la determinazione degli ormoni tiroidei. Tutti i pazienti devono inoltre essere sottoposti a capillaroscopia periungueale considerata attualmente una tecnica sicura, non invasiva in grado di svelare le precoci alterazioni del microcircolo caratteristiche della sclerosi sistemica con pattern morfologici ormai codificati (23). Qualora il paziente presenti una sintomatologia molto asimmetrica alcune indagini invasive di tipo angiologico potranno essere d'aiuto per evidenziare un'eventuale patologia occlusiva dei grossi vasi (1).

Alcune norme comportamentali e il trattamento farmacologico costituiscono le basi fondamentali della terapia del fenomeno di Raynaud. Fra le prime annoveriamo non esporsi al freddo, utilizzare indumenti caldi, evitare stress emotivi; è inoltre sconsigliato l'uso di farmaci che causano vasospasmo quali i simpaticomimetici, la clonidina, l'ergotamina e gli agonisti dei recettori per la serotonina (1). Per quanto riguarda l'uso di farmaci  $\beta$ -bloccanti non selettivi, tradizionalmente ritenuti causa di fenomeno di Raynaud, recenti studi hanno dimostrato che la presenza di fenomeno di Raynaud non è una controindicazione al loro uso nei pazienti normotesi; questo dato è molto importante soprattutto per i soggetti coronaropatici che necessitano di tale tipo di trattamento (24). L'astensione dal fumo è auspicabile perché è dimostrato che il fumo riduce il flusso digitale; tuttavia da studi controllati non emergerebbe una associazione tra fumo di sigaretta e fenomeno di Raynaud (25, 26).

Il trattamento farmacologico vede nei calcio-antagonisti i farmaci più ampiamente utilizzati e fra di essi la nifedipina alla dose di 30-60 mg/die sembra essere quello più efficace. La percentuale di so-

spensione per effetti collaterali è del 15%. In caso di inefficacia di un calcio antagonista non vi sono dati che indichino che il passaggio ad un altro sortisca un effetto terapeutico. I simpaticolitici possono costituire un'altra opzione terapeutica; fra di essi il prazosin è la molecola più studiata essendosi dimostrata superiore al placebo in due studi controllati crossover (27). Fra gli altri farmaci riportiamo il losartan (28) e la fluoxetina, un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (29) testati in studi controllati in pazienti sclerodermici con la nifedipina come farmaco di confronto.

Negli ultimi anni le prostaglandine per uso endovenoso si sono imposte come efficace trattamento del fenomeno di Raynaud secondario alla sclerosi sistemica, l'iloprost alla dose di 2ng/Kg/min per via endovenosa è il farmaco più utilizzato della categoria anche se a tutt'oggi non sono state stabilite univoche modalità di somministrazione. I costi e la necessità di somministrazione in ambito ospedaliero costituiscono i limiti all'uso estensivo del farmaco (30-33).

Il fenomeno di Raynaud è una condizione molto comune ma fa parte anche dell'affollato corteo sintomatologico delle connettiviti, potendo precederle anche di anni, come nel caso della sclerodermia. Il processo decisionale che porta a differenziare la forma primitiva, e quindi benigna del fenomeno, da quella secondaria comporta un percorso diagnostico differenziale che spazia fra svariate situazioni e patologie e che richiede un'approfondita conoscenza della medicina e della reumatologia in particolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001-8.
2. Maricq HR, Weinrich MC. Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by color charts. *J Rheumatol* 1988; 15: 454-9.
3. Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of primary Raynaud's phenomenon in young females. *Scand J C Lab Invest* 1978; 38: 761-4.
4. Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F. Prevalence of primary Raynaud's phenomenon in the adult population of South Carolina. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 1343-9.
5. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Maricq HR, Evans SR, Brand F, et al. Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 306-10.
6. Keil JE, Maricq HR, Weinrich MC, McGregor AR, Diat F. Demographic, social and clinical correlates of

## RIASSUNTO

Il fenomeno di Raynaud è una crisi acroasfittica che realizza la classica triade di impallidimento cereo (fase ischemica), cianosi (vasoparalisi) e arrossamento (iperemia reattiva) della cute dell'estremità delle dita delle mani; possono essere colpite anche le dita dei piedi, la punta del naso e le orecchie. Generalmente il fenomeno è scatenato dal freddo ma può essere indotto anche da fattori emotivi. Il fR è più comune nella donna che nell'uomo e la sua prevalenza varia dal 4% al 30%. Le differenze di prevalenza riflettono verosimilmente variazioni climatiche geografiche e stagionali.

Il fR viene classificato come primitivo o secondario. I criteri proposti da LeRoy e Medsger per la diagnosi di fenomeno di Raynaud primitivo prevedono simmetria degli attacchi, assenza di alterazioni trofiche cutanee, di ulcere o di gangrena, esclusione di una causa secondaria, normalità di capillaroscopia e VES e negatività degli autoanticorpi anti-nucleo. Il fenomeno di Raynaud secondario è caratterizzato da un'età d'esordio più tardiva rispetto a quello primitivo, di solito verso i 30 anni, e si accompagna a positività degli autoanticorpi anti-nucleo, ad alterazioni capillaroscopiche, talora a lesioni ischemiche e a segni e sintomi evocativi di una connettivite. La sclerosi sistemica è la connettivite in cui il fenomeno di Raynaud si manifesta con la maggiore frequenza.

L'inquadramento diagnostico del fenomeno di Raynaud richiede un'attenta anamnesi, un esame obiettivo accurato, la determinazione degli autoanticorpi anti-nucleo e l'esecuzione della capillaroscopia.

Il trattamento del fenomeno di Raynaud prevede il rispetto di alcune norme generali, quali l'astensione dal fumo, l'evitare l'esposizione al freddo o a sbalzi di temperatura, l'uso di indumenti caldi e, laddove queste misure siano inadeguate, l'assunzione di una terapia farmacologica. I farmaci Calcio-antagonisti costituiscono uno dei trattamenti più utilizzati (nifedipina 30-90 mg/die); in alternativa si possono prescrivere simpaticolitici (prazosin), antagonisti dell'angiotensina II (losartan) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluoxetina). Nei casi più gravi è indicato l'uso delle prostaglandine (iloprost) anche se a tutt'oggi non esistono protocolli di terapia standardizzati.

**Parole chiave** - Fenomeno di Raynaud, connettiviti, sclerodermia.

**Key words** - *Raynaud's phenomenon, connective tissue diseases, scleroderma.*

- Raynaud phenomenon. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 221-4.
7. Riera G, Vilardell M, Vaque J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in healthy Spanish population. *J Rheumatol* 1993; 20: 66-9.
  8. Jones GT, Herrick AL, Woodham SE, Baildam EM, Macfarlane GJ, Silman A. Occurrence of Raynaud's Phenomenon in Children Ages 12-15 Years. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3518-21.
  9. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994; 45: 677-86.
  10. Raynaud's treatment Study Investigators. Comparison of sustained release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud's phenomenon: results of a randomised clinical trial with 1 year follow-up. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1101-8.
  11. Freedman RR, Mayers MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1189-91.
  12. Kallemborg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 11-30.
  13. Matucci Cerinic M, Bashar Kahaleh, LeRoy EC. Vascular involvement in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, editors *Systemic Sclerosis*, 1<sup>st</sup> ed, Baltimore, Williams & Wilkins 1996; 153-74.
  14. Johnson S, Iazzetta J, Dewar C. Severe Raynaud's phenomenon with yohimbine therapy for erectile dysfunction. *J Rheumatol* 2003; 30: 2503-5.
  15. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 485-8.
  16. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 595-600.
  17. Kallemborg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six years follow up with emphasis on the predictive value of autoantibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 634-4.
  18. Faravelli C, Zeni S, Cirila E, Fantini F. Gli autoanticorpi anticentromero e anti-Scl 70 nell'inquadramento diagnostico della sclerodermia. *Reumatismo* 1990; 2: 115-24.
  19. Wollersheim H, Thien T, Hoet MH, van Venrooij WJ. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 535-41.
  20. Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lindman RW, LeRoy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease: a five-year report. *Am J Med* 1982; 72: 883-8.
  21. Zuffery P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma pattern abnormalities: a six-years follow up study. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 536-41.
  22. Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-

- Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a long term prospective study. *J Rheumatol* 1995; 22: 2226-32.
23. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-30.
24. Coffman JD, Rasmussen HM. Effects of  $\beta$ -adrenoreceptor-blocking drugs in patients with Raynaud's phenomenon. *Circulation* 1985; 72: 466-70.
25. Goodfield MJ, Hume A, Rowell NR. The acute effects of cigarette smoking on cutaneous blood flow in smoking and non smoking subjects with and without Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 89-91.
26. Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol* 199; 52: 321-8.
27. Pope J, Fenlon D, Thompson A. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000956.
28. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomised, parallel group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2646-55.
29. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsch, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001; 40: 1038-1043.
30. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomised, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 503-8.
31. Zeni S, Soldi A, Cossutta R, Colombelli P, Fantini F. Effetti del trattamento periodico con iloprost EV sull'evoluzione della sclerosi sistemica. Studio longitudinale di 1 anno. *Reumatismo* 2000; 52 (Suppl 2): 164.
32. Arreghini M, Prudente P, Maglione W, Arnoldi C, Tosi S, Marchesoni A. Tollerabilità, sicurezza ed efficacia del trattamento infusivo con iloprost senza pompa peristaltica in pazienti affetti da sclerosi sistemica. *Reumatismo* 2001; 53: 140-44.
33. Bettoni L, Geri A, Airò P, Danieli E, Cavazzana I, Antonioli C, et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 244-50.