

Primer meseca

Raynaudov fenomen? Primer 38 letnega moškega z akutno ishemijo zgornjega uda

Raynaud's phenomenon? The case of 38 years old man with an acute ischaemia of upper extremity

Vojko Flis

Oddelek za žilno kirurgijo,
Splošna bolnišnica Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Povzetek

Osemindeset letni moški je bil sprejet v bolnišnico z diagnozo Raynaudov fenomen. Raynaudov fenomen je stanje, za katerega je značilen ponavljajoče se pretiran vazokonstriktorski odgovor žilja prstov rok ali nog, običajno na mraz. Toda po klinični preiskavi se je pokazalo, da ima bolnik akutno ishemijo levega zgornjega uda. Bolnik je bil kadilec in ni jemal nobenih zdravil. Ugotovljeno je bilo, da ima bolnik Takayasujev arteriitis. Takayasujev arteriitis je kronični vaskulitis, zajemajoč predvsem aorto in njene glavne veje. Bolezen se kaže v različnih kliničnih slikah. Po začetnem zdravljenju s kortikosteroidi in aspirinom se je njegovo stanje bistveno izboljšalo že v prvem tednu. Po odpustu smo s kortikosteroidi in aspirinom nadaljevali in bolnik zaenkrat nima znakov napredovanja bolezni.

Abstract

A 38-year-old man was admitted to hospital for suspicion of having Raynauds phenomenon. Raynaud's phenomenon is characterized by episodic vasospasm of the fingers and toes typically precipitated by exposure to cold. However after clinical examination was performed the signs of acute ischaemia were found. Patient was a smoker and was not taking any medication. The patient was diagnosed as having Takayasu's arteritis. Takayasu's arteritis is a chronic vasculitis mainly involving aorta and its main branches. It induces clinically varied ischaemic symptoms due to stenotic lesions and thrombus formation. Treatment with aspirin and corticosteroids were started. Substantial improvement was seen within 1 week. The patient was discharged and has been well on continuing treatment with corticosteroids and aspirin.

Ključne besede

akutna ishemija zgornjih udov, Raynaudov fenomen, Takayasujev arteriitis

Key words

acute ischemia of upper extremities, Raynauds phenomenon, Takayasu's arteritis

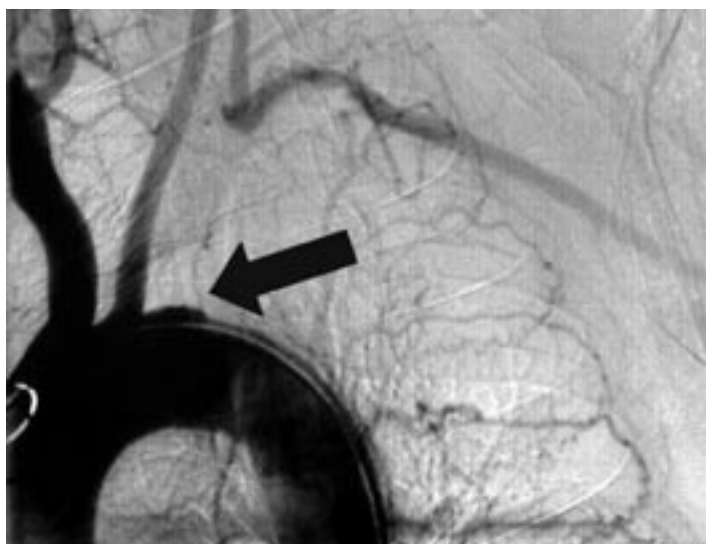
Uvod

Raynaudov fenomen je stanje (1,2), za katerega je značilen pretiran vazokonstriktorski odgovor žilja na mraz ali psihični stres. Kaže se kot izrazito obdobjno, simetrično ter ostro omejeno pobledevanje prstov rok, redkeje drugih aker ali bradavic. Če pojav nastopa osamljeno in brez jasnega razloga, govorimo o primarnem (idiopatskem) Raynaudovem fenomenu. Če je pretiran vazokonstriktorski odgovor povezan s kakšnim bolezenskim stanjem, govorimo o sekundarnem Raynaudovem fenomenu (1,2).

Sekundarni Raynaudov fenomen lahko najdemo pri številnih zelo različnih boleznih, ki na različne načine vplivajo na uravnavanje krvnega pretoka v perifernih arterijah – najpogosteje v prstih rok (2). Izjemno široka raznolikost bolezni in vplivov, ki lahko povzročajo motnje v prekrvitvi akrov, nedvomno vpliva na dvome pri postavljanju diagnoze. V dvomljivih primerih tudi neenotna in pogosto protislovna terminologija pri označevanju vnetnih dogajanj na arterijah (3,4,5,6) ni v prav veliko pomoč. Vendar pa morajo biti za postavitev diagnoze Raynaudov fenomen izpolnjeni vsaj nekateri kriteriji (1,2) – razpredelnica 1. Prikazan je primer bolnika, ki je bil napoten z diagnozo Raynaudov fenomen, a je že klinična slika nakazovala, da gre za povsem drugačno bolezensko sliko.

Primer

Osemintrideset letni moški je bil napoten z diagnozo Raynaudov fenomen. Nekaj dni pred sprejemom se je



Slika 1. Angiografski prikaz zapore (puščica) začetnega dela leve subklavijske arterije (*a.subclavia sin.*)

pojavi nenadna bolečina v prstih leve roke. Dlan je pomodrela, prsti so postali hladni in boleči. Ko je bolečina postala neznošna, se je odpravil k zdravniku. Bolnik je bil strasten kadilec (dve škatlici cigaret dnevno). V anamnezi je povedal, da se zdravi tudi zaradi aseptične nekroze glavic obeh stegenic. Drugih težav ni opisoval. Jemal ni nobenih zdravil. Sladkorne bolezni ni imel. Pri pregledu ni bilo mogoče otipati utripov arterij v levem zapestju. Desna roka je bila brez kliničnih znakov bolezni. Utripi obeh arterij v zapestju so bili na desni strani tipni. V ostalem kliničnem statusu ni bilo mogoče najti nič izstopajočega. Povišane telesne temperature ni imel. Povečanih bezgavk ni bilo. Oteklin na nogah ni imel. Na koži ni bilo vidnih bolezenskih sprememb. Sklepi, tudi majhni, so bili normalnih oblik, običajno gibljivi in brez bolečin. Avskultacija pljuč in srca ni odkrila nobenih nenavadnih šumov. Rentgenska slika prsnega koša je pokazala normalen rentgenski ustroj pljuč in srca. Elektrokardiogram srca ni kazal nobene neobičajne električne aktivnosti srca.

Bolnik je imel levkocitozo, zvišane vrednosti fibrinogena v plazmi in povišane vrednosti C-reaktivnega proteina. Sedimentacija eritrocitov je bila zvišana. Imunološke preiskave (ANA, ANCA, nDNA, antikardiolipini G, antikardiolipini M, anti CCP) so bile negativne. Tumorski označevalci so bili negativni. Angiografija (sliki 1 in 2) je pokazala zaporo začetnega dela leve subklavijske arterije (*a.subclavia*), zaporo večjega odseka leve brahialne arterije (*a.brachialis*) in popolno zaporo arterij levega podlaktka (*a.ulnaris*, *a.radialis*) ter dlani.

Kljub nekaterim pomislekom (kajenje) je bila postavljena diagnoza Takayasujev arteriitis. Bolnik je ob sprejemu dobil enkratno odmerko heparina intravensko (10.000 IE). Nadaljevali smo z nizkomolekulskim heparinom in aspirinom. Ob postavitvi diagnoze je pričel dodatno dobivati prednizon 40mg dnevno. Po enem tednu smo odmerke kortikosteroida znižali na 15mg dnevno. Dodatno je bolnik pričel prejemati aspirin 100mg dnevno. C-reaktivni protein in fibrinogen sta se znižala. Klinična slika prekrvitve leve dlani se je bistveno izboljšala (bolečina v mirovanju je izginila, koža dlani in prstov je postala rožnata). Bolnik ni prenehal s kajenjem.

Razprava

Diagnozo Raynaudov fenomen je bilo mogoče izključiti že po pogovoru z bolnikom (1). Bolnik ni imel ponavljajočih se težav. Bolezen se je pojavila nenadoma, z znač-

ilnimi znaki akutne ishemije zgolj na levem zgornjem udu. Možnih vzrokov za nastanek take klinične slike je veliko. Embolija kot možni vzrok akutne ishemije je bila izključena po pregledu srca. Koagulacijskih motenj laboratorijski izvidi niso kazali. Znakov za maligno bolezen ni bilo. Znakov ateroskleroze ni bilo. Iz anamneze je bilo mogoče izvedeti, da se bolnik zdravi zaradi aseptične nekroze obeh glavnic stegenice. Diferencialno diagnostično bi lahko šlo za antifosfolipidni sindrom (7,8). Oznaka antifosfolipidni sindrom je nastala za opis klinične slike hiperkoagulabilnosti in sopojava protiteles proti fosfolipidom (8). O primarnem antifosfolipidnem sindromu govorimo takrat, ko se antifosfolipidna protitelesa pojavljajo brez povezave z drugo boleznijo. Osekundarnem pa takrat, ko se pojavljajo v povezavi s kako drugo (tudi avtoimunsko) boleznijo, pri čemer je sistemski lupus erythematosus najpogostejši spremljevalec. Bolezenska slika se lahko pojavlja v obliki tromboze arterij na katerem koli mestu v telesu tudi ob spremljajoči prizadetosti skeletnega sistema (aseptična nekroza glavnic stegenic) (7). Za postavitev diagnoze antifosfolipidni sindrom morata biti hkrati izpolnjena vsaj en klinični in en laboratorijski kriterij (8). Klinični kriterij je bil izpolnjen (tromboza arterij levega zgornjega uda), laboratorijski pa ne. Imunološke preiskave (ANA, ANCA, nDNA, antikardiolipini G, antikardiolipini M, anti CCP) so bile negativne. Diagnoza antifosfolipidni sindrom je bila tako iz diferencialno diagnostičnih možnosti izključena

Bolnikova starost, spol (38 letni moški) in kajenje so nakazovali, da bi lahko šlo Buergerjevo bolezen ali obliterantni endarteriitis (4,9). Predlagani so bili številni kriteriji za postavitev diagnoze obliterantni endarteriitis (4,9,10). Vendar nobeden izmed njih ne vključuje in ne opisuje tromboz proksimalnih arterij (na spodnjih udih brez tromboz proksimalno od poplitealne arterije in na zgornjih udih brez tromboz proksimalno od brahialne arterije) (4,9,10). Zvišane vrednosti C-reaktivnega proteina in sedimentacije eritrocitov prav tako ne sodijo med vključitvene kriterije za postavitev diagnoze obliterantni endarteriitis. Zaradi zapore začetnega dela leve subklavijske arterije (*a.subclavia*) in zapore večjega odseka leve brahialne arterije (*a.brachialis*) je bila tudi diagnoza obliterantni endarteriitis iz diferencialno diagnostičnih možnosti izključena

Angiografska slika je skupno z laboratorijskimi in kliničnimi izvidi nakazovala, da gre za arteriitis velikih arterij (11). Gigantocelularni arteriitis je bil izključen na osnovi anamneze in klinične slike. Gigantocelularni ali temporalni arteriitis se pojavlja skorajda izključno pri bolnikih, starejših od petdeset let, pri čemer je tveganje za nastanek

najvišje v starostni skupini od 75-85 let (12). Pri približno 30-40% bolnikov s temporalnim arteriitisom se hkrati z zaporo velikih arterij pojavlja tudi revmatska polimialgija. Skoraj dve tretjini bolnikov so ženske (12).

Po izključitvenem postopku je na vrhu lestvice diferencialno diagnostičnih možnosti ostal Takayasuv arteriitis (13). Prvi primer, ki ga je opisal japonski zdravnik Rokushu Yamamoto leta 1830, je bil 45 let star moški z odsotnostjo utripov na eni roki. Podrobneje je bolezen opisal leta 1905 japonski oftalmolog Mikito Takayasu (13) in po njem je bolezen dobila ime. Etiopatogeneza bolezni ni povsem pojasnjena (11,13). Na Japonskem so v več kot 90% prizadete ženske, a z geografskim premikom proti zahodu se večja odstotek prizadetih moških (13). Razpon kliničnih znakov se lahko giba od odsotnosti utripov na rokah do zapore karotidnih arterij s posledično možgansko kapjo (11). Večina bolnikov je brez pulzov na enem izmed zgornjih udov. Pogosto je prisotna očitna razlika v sistoličnem tlaku med zgornjima udoma. Pri ženskah na Japonskem se najpogosteje pojavljajo zapore vej aortnega loka. Vendar pa je med moškimi v Aziji pogosto prizadeta abdominalna aorta (anevrizma!) z renalnimi arterijami. Med slednjimi bolniki je renovaskularna oblika hipertenzije pogosto vodilni klinični znak (13). Pri vseh nezdravljenih bolnikih so značilne povečane vrednosti C-reaktivnega proteina s povišanjem sedimentacije eritrocitov.

Na patomorfološki ravni je za bolezen značilno vnetje vseh slojev arterijske stene. V njej so prisotni mononu-



Slika 2. Pretok kontrasta v distalne dele levega zgornjega uda je bil tako upočasnen, da je tudi digitalna subtrakcijska angiografija komajda prikazala le deloma prehodno (puščica) levo brahialno arterijo (*a.brachialis sin.*). Arterije podlaktke so angiografsko zaprte.

klearni infiltrati. Aktivirani T-limfociti in makrofagi se pojavljajo v obliki granulomov. Če so prisotne večje celice velikanke, so v bližini notranjega elastičnega lista (*lamina elastica interna*) medije. Intima arterije je hiperplastična, kar vodi do koncentrične zožitve svetline arterije in zapor (11). Zanimivo je dejstvo, da na histološki ravni ni razlik med Takayasuevim in gigantocelularnim arteriitisom (14). Videti je, da je mehanizem nastanka podoben in povezan z usklajenim in zapletenim odzivom arterijske stene in imunskega sistema (11).

Zaradi pomembne vpletenosti imunskega sistema (vnetni citokini) se bolniki običajno zelo dobro odzovejo na zdravljenje s kortikosteroidi (11,13). Pri agresivnejših oblikah bolezni ali pri oblikah, ki se ne odzovejo dobro na kortikosteroide, se uporablja kombinacija z drugimi imunosupresivnimi sredstvi (denimo ciklosporin (13)). K terapevtski shemi sodijo tudi nizki odmerki aspirina (13). Zaradi možnosti recidiva naj bi bolniki kortikosteroide in aspirin jemali trajno. Hiter začetek zdravljenja je pomemben, saj lahko prepreči nevarne zaplete (13). Ob lokalizirani prizadetosti vej aortnega loka in zapletih na

velikih transportnih arterijah (anevrizma) je nemalokrat potrebno angiokirurško zdravljenje (15).

Naš bolnik se je dobro odzval na zdravljenje s kortikosteroidi. Bolečina v mirovanju je izginila. Indikacij za angiokirurško zdravljenje ni bilo. Dotočni segment je bil popolnoma zaprt (tromboza *a.ulnaris* in *radialis*) in angiokirurški poseg tako ne bi bil smiseln. Žal bolnik ni prenehal s kajenjem in je zaradi tega lahko dolgoročno prognoza kljub zdravljenju slaba (obsežna prizadetosti arterij levega zgornjega uda).

Zaključek

Natančna anamneza in pregled bolnika sta izjemno pomembna, saj lahko pri številnih zelo različnih boleznih, ki na različne načine vplivajo na normalno uravnavanje krvnega pretoka v prstih rok, zdravniku hitro omogočita zožitev diferencialno diagnostičnih možnosti. Pri Takayasuevem arteriitisu je pravočasna ugotovitev bolezni pomembna tudi zaradi tega, ker ustrezno in pravočasno zdravljenje bistveno omejitja posledice bolezni.

Razpredelnica 1. Kriteriji za postavitev diagnoze primarnega Raynaudovega fenomena (1)

- Simetrični ali obojestranski obdobjni napadi jasno omejenega pobledevanja kože, ki mu sledi rdečina oziroma normalizacija barve kože
- Odsotnost periferne arterijske žilne bolezni
- Odsotnost poškodbe tkiva
- Negativen izvid kaplaroskopije obnohtja
- Negativen izvid testiranja prisotnosti antinuklelarnih protiteles (ANA), normalna sedimentacija eritrocitov

Literatura

1. Kozak M, Mulej M, Štrukelj MP. Smernice za odkrivanje in zdravljenje vazospastičnih motenj-Raynaudovega fenomena. V: Blinc A, Kozak M, Šabovič M eds. Smernice za odkrivanje in zdravljenje najpogostejših žilnih bolezni. Slovensko zdravniško društvo. Združenje za žilne bolezni. Ljubljana 2004.
2. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042-48.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187-92
4. Diehm C, Schäfer M. Das Buerger-Syndrom. Springer Verlag. Berlin 1993.
5. Weyand CM, Goronzy J. Medium and large vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-9.
6. Ball EV, Bridges L. Vasculitis. Oxford University Press. New York 2002.601 str.
7. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. In: Kelly WR, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997: 1057-64.
8. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-762.
9. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000;343:864-869.
10. Shionoya S. What is Buerger's disease? *World J Surg* 1983;7:544-551.
11. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium-and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-9.
12. Hunder GG. Epidemiology of giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002;69:Suppl 2:SII-79-82.
13. Numano F, Okawa M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000;356:1023-25.
14. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant cell arteritis: pathogenesis. V: Hoffman GS, Weyand CM, eds. *Inflammatory disease of blood vessels*. New York. Marcel Dekker 2002;413-23.
15. Chich JJ, Brevetti LS, Scholz PM et al. Multiple isolated aneurysms in case of "burned out" Takayasu aortitis. *J Vasc Surg* 2003;37:1094-7.