

Franco Schiavon

Azienda Ospedaliera - Università di Padova Direttore Prof. L. Punzi
Unità Operativa Complessa di Reumatologia

IL FENOMENO DI RAYNAUD



A.Ma.R.V.
Associazione Malati
Reumatici del Veneto
ONLUS

Stampa: **G.B. Graf Tel. 041 641273**

Edizione ottobre 2013

IL FENOMENO DI RAYNAUD: COS'È, COME SI MANIFESTA, COME SI PREVIENE

L'esposizione alle basse temperature o stimoli emotivi particolarmente intensi possono determinare, in alcune persone, uno sbiancamento od un arrossamento doloroso delle dita delle mani o dei piedi. Questo cambiamento di colore viene chiamato "fenomeno di Raynaud" dal nome del medico francese che per primo lo documentò alla fine del 1800.

La sua frequenza varia dal **4.9% al 20.1%** nelle donne e dal **3.8% al 13.5%** negli uomini (a seconda del clima). Nella maggior parte degli studi, ad ogni modo, è compresa tra il **3 ed il 4%**. Le donne presentano la malattia più frequentemente dei maschi. In Italia il rapporto donne uomini è di 8.3:1 (vale a dire ogni 8 donne viene colpito un maschio).

In circa il **20%** dei soggetti si riscontra familiarità o per il fenomeno di Raynaud stesso o per altre manifestazioni vasospastiche (acrocianosi, geloni).

Esordisce in genere tra i 20 ed i 40 anni; esordi ad età inferiore o superiore spesso, ma non sempre, possono essere indicativi di una malattia sottostante.

Giappone 3.0-3.4%

Stati Uniti 4.3-5.7%

Estonia 7.9-8.3%

Svezia 15,9 %

Olanda 2.9%

Spagna 3.2-4.7%



IL SISTEMA DI REGOLAZIONE DEL FLUSSO DI SANGUE ALLE DITA

Il sistema circolatorio delle dita è costituito, come in tutte le altre regioni del nostro organismo, da **arterie** che convogliano il sangue arterioso ricco di ossigeno e sostanze nutritizie dal cuore ai tessuti, e dalle **vene** che da questi drenano il sangue oramai privo di ossigeno.

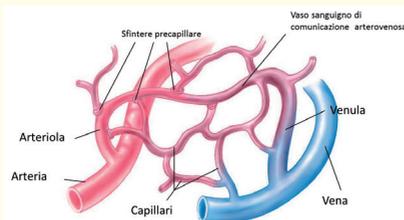
Dalle arterie principali, che nelle dita prendono il nome di **arterie digitali**, originano dei vasi più piccoli denominati **arteriole** e da questi vasi sempre più piccoli le **metaarteriole** ed i **capillari**.

Questi ultimi vennero denominati così alla fine del 1500 per la loro sottigliezza (come un capello).

I capillari rappresentano la struttura vascolare più periferica dell'albero circolatorio. Nel capillare scorre il sangue che porta nutrimento alla pelle e ne determina la colorazione. Il sangue dal capillare torna alle **venule** e da queste ai vasi più grossi (**vene**).

La regolazione del flusso sanguigno alla periferia avviene:

- nelle arteriole che possono ridurre il loro calibro per azione di stimoli nervosi (come avviene per esempio durante intenso stress emotivo) o quando è necessario ridurre la dispersione del calore nel caso di un abbassamento della temperatura esterna
- all'origine del capillare, dove esiste una specie di valvola che aumenta o riduce il passaggio del sangue sotto l'azione del sistema nervoso (come in precedenza) o di numerose sostanze prodotte localmente, ma che funziona indipendentemente dalle arteriole
- nelle venule



L'indipendenza di funzione tra capillari ed arteriole spiega la possibile discordanza tra la colorazione della pelle (che dipende dalla circolazione capillare) ed il calore cutaneo (che dipende

dalle arteriole). Sono così possibili diverse combinazioni: una pelle violacea e fredda (acrocianosi), bianca e fredda (fenomeno di Raynaud), rossa e calda, rosea e calda (normale).

COME SI MANIFESTA

Il fenomeno è caratterizzato, nella sua forma più tipica, da tre fasi che seguono una all'altra quasi sempre nello stesso ordine. Durante l'espo-



sizione al freddo compare una prima fase denominata **ischemica o sincopale**, che si manifesta con un aspetto biancastro o giallastro delle dita, ad insorgenza improvvisa. Questo sbiancamento inizia alle estremità e risale alla radice delle dita. E' dovuto ad uno spasmo delle arteriole e delle metaarteriole con conseguente arresto del flusso sanguigno. Dopo qualche

minuto, ma talvolta molto più tardi, segue una fase detta **cianotica** nella quale il colorito cutaneo diviene progressivamente rosso bluastro e si avvertono formicolii dolorosi o torpore alle dita. Il cambiamento di colore è legato ad una riduzione del calibro venulare con ingorgo di sangue nei capillari e flusso molto lento. La terza fase, non frequente ed in genere di breve durata, si manifesta con la comparsa di un colorito rosso vermiglio e sensazione di pulsazione o di bruciore alle dita (**fase eritematosa**).

La forma tipica, con la successione delle tre fasi, si osserva solamente nel 50% dei pazienti. Del rimanente 50%, in un terzo dei soggetti si verifica la sola fase di sbiancamento, nel 10% la sola fase cianotica, nel rimanente le prime due fasi. Le crisi sono abitualmente bilaterali e talvolta colpiscono contemporaneamente mani e piedi. Meno frequentemente vi può essere una localizzazione alle orecchie, alla punta del naso ed alla regione intorno alle labbra ed al mento.

La durata dell'intero fenomeno è estremamente variabile da pochi minuti a diverse ore, spesso tuttavia per tutta la durata dell'esposizione alla bassa temperatura.

COSA PROVOCA IL FENOMENO DI RAYNAUD

Le cause che provocano la comparsa del fenomeno di Raynaud, a distanza di oltre un secolo e mezzo dalla sua descrizione rimangono ancora poco conosciute e sembrano in parte differenti tra la forma associata e quella non associata a malattie.

Le crisi di spasmo vasale con il conseguente sbiancamento o cianosi delle dita sono scatenate dal freddo o da stress emotivi, ma spesso sono anche in causa cattive abitudini di vita. L'uso di sostanze eccitanti, come ad esempio il caffè, possono determinare l'insorgenza, o peggiorare, la riduzione di calibro dei vasi sanguigni e la conseguente brusca diminuzione del flusso di sangue alle dita cui seguono i cambiamenti del colore della pelle. Controverso è il ruolo del fumo di tabacco. Benchè non sia provata una associazione significativa tra fumo e fenomeno di Raynaud, è stato recentemente osservata una marcata e, in alcuni casi, persistente riduzione del flusso sanguigno digitale negli strenui fumatori, più spiccata nei soggetti con concomitante fenomeno di Raynaud.

Anche numerosi farmaci sono in grado di scatenare il fenomeno di Raynaud (ad esempio alcune sostanze utilizzate come farmaci per la cura dell'ipertensione arteriosa o medicine usate nell'emicrania ecc.). A questo proposito particolare attenzione deve essere posta alle sostanze contenute nelle preparazioni utilizzate come decongestionanti nasali durante le malattie da raffreddamento o quelle contenute in alcuni colliri quando vengono usati di frequente e per periodi prolungati. In alcuni casi è possibile riconoscerne un'origine professionale come si verifica nei lavoratori che utilizzano il martello pneumatico o altri strumenti vibranti, nei quali lo sbiancamento delle dita compare alla mano che sostiene l'apparecchio.

Molto spesso (in circa la metà dei pazienti) il fenomeno di Raynaud è rivelatore di alcune malattie: del sangue, del sistema nervoso, in quelle da malfunzionamento delle ghiandole endocrine e, più frequentemente, nelle malattie reumatiche nelle quali può precedere anche di anni gli altri sintomi della malattia. In tutti questi casi si parla di fenomeno di Raynaud secondario, in alternativa al primario che non riconosce alcuna malattia associata.

Le malattie più frequentemente associate al fenomeno di Raynaud sono elencate qui di seguito:

Malattie del sangue

Crioglobulinemia
Malattia da agglutinine fredde
Policitemia
Malattie tromboemboliche
Trombocitemia

Malattie neurologiche

Poliomielite
Siringomielia
Sindrome dello sbocco toracico
Sindrome del tunnel carpale

Malattie delle arterie

Arteriosclerosi

Malattie delle ghiandole endocrine

Tiroidite
Ipotiroidismo
Alcuni tumori

Malattie reumatiche

Sclerodermia
Lupus eritematoso sistemico
Dermatomiosite
Polimiosite
Connettivite mista
Vasculiti

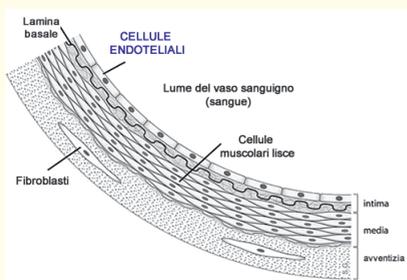
MECCANISMI IN GRADO DI DETERMINARE IL FENOMENO DI RAYNAUD

Il mantenimento di una normale circolazione cutanea è legata a numerosi fattori: meccanismi che originano dallo stesso vaso e meccanismi di regolazione da parte del sistema nervoso. La parte più interna dei vasi denominata endotelio è costituita da cellule che producono una serie di sostanze in grado di regolare il flusso nel vaso stesso (ad esempio impedire la formazione di coaguli, regolare il passaggio ed il trasporto delle cellule del sangue ecc). Nel fenomeno di Raynaud sia primario che secondario la funzione di queste cellule endoteliali è alterata e si verifica la ridotta produzione di sostanze che determinano la dilatazione del vaso e un aumento di quelle che invece producono la vascostrizione (un esempio delle prime è rappresentato dall'ossido nitrico delle seconde invece l'endotelina-1 e angiotensina). Nel fenomeno di Raynaud secondario si aggiunge anche un processo infiammatorio che per un verso facilita la formazione di microtrombi e per l'altro verso stimola la proliferazione (l'accrescimento numerico) di altre cellule, che portano ad una riduzione del lume (del diametro) del vaso. Ne consegue una riduzione del flusso sanguigno. Durante l'esposizione al

freddo il flusso circolatorio alla pelle è ridotto per prevenire l'eccessiva perdita di calore e questa azione è regolata dalla presenza di sostanze circolanti ad azione vasocostrittrice che agiscono su alcuni recettori (piccole strutture periferiche sensibili all'azione di queste sostanze) provocando la riduzione del calibro dei vasi. Nei pazienti con fenomeno di Raynaud primario il numero di questo recettori aumenta sensibilmente determinando una esagerata vasocostrizione. Inoltre attorno ad ogni vaso esiste una fitta rete di terminazioni nervose a loro volta in grado di liberare all'esterno sostanze che contribuiscono alla dilatazione o alla vasocostrizione del vaso stesso (peptide correlato al gene della calcitonina, neuropeptide Y). Il numero delle terminazioni nervose che producono le sostanze vasodilatatrici è ridotto nei pazienti con fenomeno di Raynaud primario e secondario mentre c'è un aumento di produzione di sostanze che provocano una vasocostrizione.

Infine i pazienti con fenomeno di Raynaud primario, nei quali più frequentemente il vasospasmo alle mani e ai piedi è scatenato da fattori emozionali, hanno una ridotta capacità di abituarsi a stimoli stressanti ripetitivi. Nello stress emozionale infatti nell'uomo si verificano due processi distinti a livello muscolare e cutaneo. Nei muscoli degli arti si verifica una vasodilatazione mentre nella cute si osserva una vasocostrizione (risposta di allarme). Nei pazienti con fenomeno di Raynaud primario in risposta a stress ripetitivi si osserva un'amplificazione di questa risposta di allarme con conseguente accentuazione della vasocostrizione.

Come si vede i meccanismi che possono indurre il fenomeno di Raynaud sono molto complessi e interagiscono uno con l'altro.



LA DIAGNOSI

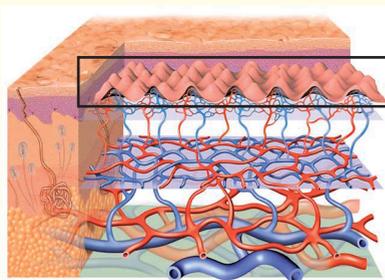
Il riconoscimento del fenomeno di Raynaud è abbastanza agevole e si basa sulla storia clinica del paziente e sull'osservazione del cambiamento di colore della pelle dopo l'esposizione a basse temperature.



Più difficile è definire se si tratti di forma primaria o secondaria, vale a dire associata alle malattie elencate in precedenza. Per questo sono necessari sia esami del sangue (la ricerca degli autoanticorpi, delle crioglobuline, l'emocromo, la VES) sia indagini strumentali come la videocapillaroscopia.

Quest'esame permette l'osservazione "dal vivo" dei capillari delle dita. Alterazioni di distribuzione e di forma di questi ultimi sono spesso indicative della secondarietà del fenomeno di Raynaud. L'esame è completamente indolore e si basa sull'osservazione diretta della regione periungueale delle dita delle mani o dei piedi per mezzo di uno speciale microscopio. La scelta della regione periungueale è legata al decorso dei capillari in questa sede paralleli alla superficie cutanea e quindi visibili in tutta la loro lunghezza. Nelle altre sedi i capillari scorrono perpendicolari alla superficie cutanea e quindi ne sarebbe visibile solamente l'apice. Nella persona sana i capillari hanno una distribuzione ordinata con un aspetto che viene definito "a forcina di capelli".

In corso di diverse malattie, ma soprattutto nella sclerodermia, si assiste alla comparsa di alterazione della forma dei capillari e ad una loro riduzione di numero. Alcuni cambiamenti morfologici sono talmente tipici da permettere di porre la diagnosi della malattia.



Oltre alla capillaroscopia vi sono numerosi indizi che aiutano nella diagnosi differenziale tra forma primaria e secondaria a connettivite.



Le Roy e Medsger hanno proposto i seguenti criteri per la diagnosi di forma primaria:

- **Caratteristiche modificazioni cromatiche acrali a carattere episodico (sbiancamento o cianosi)**
- **Polsi periferici presenti e simmetrici**
- **Assenza di cicatrici puntiformi ai polpastrelli, ulcerazioni o gangrena acrale**
- **Normalità del quadro capillaroscopico**
- **Negatività della ricerca degli autoanticorpi antinucleo (titolo < 1:100)**
- **Normalità della VES**

L'EVOLUZIONE

L'evoluzione del fenomeno di Raynaud secondario è condizionata dalla malattia di base. Nelle persone nelle quali il fenomeno è "isolato" l'evoluzione è varia. Talvolta, specie nelle giovani donne, si risolve spontaneamente nel tempo o rimane invariato per tutta la vita senza complicanze.

La positività degli anticorpi **anticentromero**, markers prevalentemente della forma limitata di sclerodermia, è associata con forme di ischemia digitale particolarmente severa e con la comparsa di gangrena

delle estremità. Gli anticorpi **anti SCI-70** sono a loro volta i markers per la comparsa di sclerodermia diffusa.

Più del **50%** dei soggetti con fenomeno di Raynaud e positività per questi anticorpi hanno precoci manifestazioni cliniche della sclerodermia. A seconda delle casistiche, dall'11 al 65% dei pazienti con fenomeno di Raynaud e positività degli anticorpi senza segni o sintomi della sclerodermia sviluppano nel tempo la malattia, mentre pazienti con fenomeno di Raynaud senza positività anticorpale mostrano una progressione della malattia solo nel 10% dei casi.

Fattori **predittivi** di evolutività del fenomeno di Raynaud da primario a secondario

- **Insorgenza in età avanzata o nei bambini**
- **Severità dell'acrosposmo (soprattutto quando compare frequentemente anche durante la stagione estiva)**
- **Comparsa di piccole ulcerazioni dei polpastrelli delle dita**
- **Positività degli anticorpi antinucleo**
- **Riscontro di anomalie alla capillaroscopia**

COME SI PUÒ PREVENIRE

La prima cosa è rivolgersi al proprio medico curante che, eseguite le prime indagini diagnostiche, invierà il paziente allo specialista competente. Una volta definita la diagnosi (fenomeno di Raynaud primario oppure associato ad alcune malattie) potrà essere instaurata un'adeguata terapia o limitarsi ad un'accurata prevenzione.

Provvedimenti di tipo fisico

Di fronte ad una forma lieve e che compare solamente durante la stagione fredda, evitare l'esposizione alle basse temperature e una buona igiene di vita sono spesso sufficienti a ridurre l'intensità e la frequenza degli episodi di spasmo dei vasi.

La principale misura profilattica è naturalmente la protezione contro il freddo, non solamente delle estremità, ma dell'intero corpo poiché una buona temperatura corporea determina una vasodilatazione anche ai piedi ed alle mani. Queste ultime potranno essere protette con guanti che isolino dal freddo mantenendo, se possibile, anche la traspirazione. Guanti in lana a contatto della pelle e, sopra a questi, guanti in montone foderati sono spesso una prima barriera contro il freddo. Tutti devono essere bloccati al polso con un cinturino o da un elastico regolabile (legato non molto stretto per non compromettere la circolazione), per ridurre al minimo l'entrata dell'aria fredda ed il contatto di questa con le dita. Nelle forme "resistenti" dovranno essere preferite le "manopole" che permettono di mantenere più a lungo il calore. Ai piedi si dovranno utilizzare scarpe foderate (es. quelle rivestite di lana) ed alle gambe calze o calzini di lana. Inoltre dovrà essere utilizzato un berretto, poiché la testa è una delle prime aree del corpo ad intervenire nella dispersione del calore (basti pensare che con il caldo è una delle prime aree dove si suda). Attualmente inoltre esistono guanti e calzini dotati di resistenze elettriche alimentate da piccole batterie che permettono il mantenimento di una adeguata temperatura anche quando la temperatura esterna sia sotto gli 0°C.

Un accessorio da portare sempre con sé è un riscaldatore elettrico delle mani. Questo apparecchio, che appare come un piccolo contenitore di metallo, funziona con una resistenza elettrica alimentata da comuni batterie ed è dotato di una discreta autonomia; permette, se tenuto tra le mani, il mantenimento di una buona temperatura cutanea prevenendo così lo sbiancamento delle dita o favorendone la risoluzione.

E' opportuno astenersi dall'assumere stimolanti del sistema nervoso quali ad es. la caffeina e soprattutto la nicotina. E' stato, infatti, dimostrato che nei fumatori abituali anche una singola sigaretta riduce il flusso di sangue alle dita del 40% e sensibilizza il vaso sanguigno all'azione della sigaretta successiva. L'inalazione passiva del fumo può

avere lo stesso effetto. Andranno inoltre sospesi (quando possibile), o sostituiti, quei farmaci in grado di aggravare lo spasmo vascolare.

Un moderato ma regolare esercizio fisico permette, a volte, di ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi. L'immersione delle mani in acqua calda per 20 minuti al giorno per alcune settimane, tecniche di rilassamento, di modificazione della reazione allo stress e di biofeedback hanno dato buoni risultati in molti pazienti.

Quando queste misure profilattiche si dimostrano insufficienti e l'intensità e la frequenza del fenomeno di Raynaud divengono invalidanti, o nei casi in cui il fenomeno sia secondario, è necessaria una terapia medica.

Provvedimento farmacologici

La scelta del farmaco è compito dello specialista. I recenti progressi farmacologici permettono attualmente un discreto controllo del vasospasmo. La maggior parte dei farmaci utilizzati (specie i calcioantagonisti) comprende tra gli effetti collaterali un modesto gonfiore alle gambe, un arrossamento al volto ed una cefalea che comunque tende a regredire il più delle volte in alcuni giorni. Qualora questi disturbi siano di entità tale da divenire insopportabili, è possibile utilizzare altre categorie di farmaci, spesso con minori effetti collaterali ma anche meno attivi.

Nei pazienti con bassi valori di pressione arteriosa, poiché quasi tutti i farmaci efficaci sono anche antiipertensivi e spesso vengono mal tollerati, viene talvolta utilizzata la pentosifillina, sostanza dotata di scarso potere vasodilatatore ma che migliora la flessibilità dei globuli rossi e abbassa la viscosità del sangue.

La terapia farmacologica può inoltre essere utilizzata anche preventivamente: nell'immediatezza di un'esposizione alle basse temperature l'assunzione di questi farmaci riduce l'intensità e la durata del vasospasmo. Nel fenomeno di Raynaud secondario complicato da severa riduzione della vascolarizzazione o da ulcere alle dita delle mani o dei piedi si

utilizza l'infusione per via endovenosa, in ambiente ospedaliero, di potenti vasodilatatori come le prostaglandine e l'Iloprost. Un cenno a parte merita l'inibitore dell'endotelina-1 (Bosentan) che in pazienti con fenomeno di Raynaud secondario a sclerodermia con ulcere alle dita



delle mani è efficace nel ridurre la comparsa di nuove ulcerazioni nel 50% dei pazienti (ma non nell'indurre la guarigione delle lesioni già esistenti o nel migliorare il fenomeno di Raynaud).

Altri trattamenti terapeutici, farmacologici e non, sono ancora a livello sperimentale e vengono impiegati in pazienti selezionati.

DI SEGUITO ALCUNI SITI, PER LO PIÙ PERÒ IN INGLESE, DOVE AVERE MAGGIORI INFORMAZIONI.

- www.ails.it/sclerodermia/fenomeno-di-raynaud.html
- <http://www.capillaroscopia.it>
- http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Raynauds_Phenomenon/
- <http://www.mayoclinic.com/health/raynauds-disease/DS00433>
- <http://www.patient.co.uk/health/raynauds-phenomenon>





A.Ma.R.V.
Associazione Malati
Reumatici del Veneto
ONLUS

Progettazione e Coordinamento: **A.Ma.R.V. - Onlus**
Produzione e divulgazione: **A.Ma.R.V. - Onlus su autorizzazione dell'autore**

Proprietà riservata. Senza l'autorizzazione dell'A.Ma.R.V. è vietata la riproduzione anche parziale del testo nonché l'uso di esso sotto qualsiasi forma rappresentativa, divulgativa, commerciale, lucrativa.