

Primer Raynaud Sendromunda Akut Vasküler Komplikasyonlar ve Tedavisi

Yakup ERGÜL *, Kemal NİŞLİ *, Aygün DİNDAR **, Ümrah AYDOĞAN **, Rukiye Eker ÖMEROĞLU **, Türkan ERTUĞRUL **

Primer Raynaud Sendromunda Akut Vasküler Komplikasyonlar ve Tedavi

Primer (İdyopatik) Raynaud sendromu, sıklıkla kızları etkileyen ve kollajen doku hastalıkları gibi diğer sistemik tablolara eşlik etmeyen Raynaud fenomenli hastaları tanımlar. Raynaud fenomeni daha çok distal ekstremitelerde belirgin olan; kendiliğinden, soğuk veya fiziksel-emosyonel stresle tetiklenen üç fazlı (soluklaşma-siyanoz-eritem) bir reaksiyondur. Çocuklarda ender olarak görülen bu tablo, sıklıkla geri dönüşlü olmakla birlikte ciddi vakalarda iskemik ve nekrozlara yol açabilir. Hastalığın idame tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri kullanılırken acil tedavide antikoagülan, pentoksifilin, nitroprussit ve prazosin kullanılabilir. Özellikle soğuktan korumak ve distal ekstremiteleri sıcak tutmak koruyucu tedavide önemlidir. Bu yazıda akut arteryel iskemik ile gelen primer Raynaud sendromlu iki kız hastada acil tedavi ve koruyucu önlemler tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Primer Raynaud sendromu, vasküler komplikasyon, kalsiyum kanal blokerleri

Çocuk Dergisi 2009; 9(3):131-134

Acute Vascular Complications and Treatment in Primary Raynaud's Syndrome

Primary Raynaud's syndrome includes the Raynaud's phenomenon mostly affects girls and is not associated with connective tissue diseases. Raynaud phenomenon describes triphasic color changes of pallor, cyanosis and erythema limited to distal extremities triggered by physical-emotional stress. Although this phenomenon is reversible, progression to necrosis may develop in serious cases. While, Ca-Channel blockers are used for long-term therapy, anticoagulant agents, pentoxifyllin, nitroprusside and prazosin can be given for acute treatment. Keeping distal extremities warm and protecting from cold stress are important for prevention. In this study, acute and long-term treatment of acute arterial ischemia in two female patients with primary Raynaud's syndrome have been presented.

Key words: Primary Raynaud's syndrome, vascular complication, Ca-Channel blockers

J Child 2009; 9(3):131-134

GİRİŞ

Distal ekstremitelerde soğuk veya strese bağlı renk değişikliği ilk defa 1862'de Raynaud tarafından tarif edilmiştir⁽¹⁾. Raynaud fenomeni (RF) sıklıkla el parmaklarında olan bazen ayak parmaklarında, kulaklarda ve burun ucunda da olabilen kendiliğinden veya soğuk, fiziksel-emosyonel stresle tetiklenen üç fazlı (soluklaşma-siyanoz-eritem) bir reaksiyondur. Hastalık altta yatan yapısal bir vasküler hastalık veya kollajen doku hastalığı ile beraber değilse primer Raynaud sendromu adını alır, bazen lupus ve skleroderma gibi hastalıklara sekonder de gelişebilir⁽²⁾. RF

Alındığı tarih: 02.06.09

Kabul tarihi: 10.06.09

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Uzm. Dr.
** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Prof. Dr.

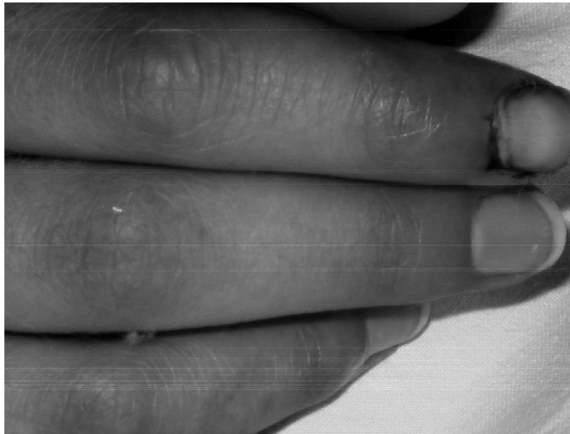
erişkinlerde yaygın olarak görülür ve prevalansı kadınlarda % 1.8-21.1, erkeklerde ise % 0.5-16 arasındadır⁽³⁾. Çocuklarda bilgiler daha sınırlı olmakla birlikte erişkinlerde olduğu gibi hastalık primer olarak adölesan kız çocuklarını etkiler ve sıklıkla bağ doku hastalıkları ile ilişkisizdir. Bağ doku hastalıkları ile ilişkili olabilecek sekonder RF için önemli göstergeler anitnükleer antikor (ANA) pozitifliği ve anormal tırnak yatağı kapilleroskopi varlığıdır⁽⁴⁾. Hastalığın patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte başlangıçta sempatik tonus artışına bağlı vazokonstriksiyon ve soluklaşma ile başlar. Venöz staza bağlı siyanoz ve iskemik fazda salınan medyatorların etkisiyle refleks vazodilatasyon ve eritem gelişir. Trifazik renk değişikliği her zaman oluşmaz, bazen bifazik veya sıklıkla monofazik olabilir. Sıklıkla geri dönüşlü olan bu vasküler reaksiyon bazen geri dönmeyebilir ve ciddi iskemik ve nekrozlara ilerleyebilir ve organ kaybıyla sonlanabilir^(2,5). Bu

yazıda akut arter tıkanıklığı ile gelen iki kız hastada acil tedavi ve koruyucu önlemler tartışılmıştır.

VAKA SUNUMLARI

VAKA 1

On yedi yaşında kız hasta, beş gün içinde gelişen her iki elde kızarıklık ve son üç gündür var olan sağ işaret parmağında ciddi ağrı, solukluk, soğukluk ve his kaybıyla başvurdu. Öyküsünden altı yıldır Primer Raynaud sendromu nedeniyle takip edildiği ve amlodipin tedavisi aldığı öğrenilen hastanın soğuk suyla bulaşık yıkamayı takiben yakınmalarının başladığı öğrenildi. Aile soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, ateşi 37°C, kilo: 34 kg (< 3.p), boy:150 cm (3-10.p) ve tansiyon arteryal 110/70 mmHg ve deri altı yağ dokusu azalmıştı. Sağ işaret parmağında şişlik, özellikle distal falanks ve tırnak pulpasında solukluk, soğukluk mevcuttu (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı (Hemoglobin: 12.1 g/dL, Hct: % 35.8, MCV: 86 fL, Lökosit: 6.900 / m³, trombosit: 343,000 /mm³) ve diğer koagülasyon parametrelerinde (PT: 14.3 saniye, aPTT: 31.7 saniye ve INR: 1.15) anormallik yoktu. Kollajen doku hastalıklarına ait öykü ve fizik muayenesinde özellik olmayan hastanın anti nükleer antikor (ANA), anti ds DNA, anti Jo 1, anti ribonükleoprotein (RNP), anti SCL-70, anti Sm, anti SS A ve B, Anti kardiyolipin Ig M ve G antikorları negatif ve kompleman C3 ve C4 düzeyleri normaldi. Doppler ultrasonografik (USG) incelemesinde sağ ulnar ve radial arterde akım mono-



Resim 1. Sağ el 2. parmakta ve tırnak pulpasında belirgin şişlik ve soğukluk.

fazik, sağ işaret parmağında ise akım saptanamadı. Acil olarak heparin, nitroprussit ve prazosin tedavisi başlanan hastanın izleminde ikinci gün sonunda klinik ve Doppler USG bulguları normale geldi (Resim 2). Hastaya el ve ayaklarını soğuktan koruması ve eldiven takması önerildi, medikal tedavisine amlodipin ve prazosin ile devam edildi.

VAKA 2

On üç yaşında kız hasta üç gün içinde gelişen sağ elde özellikle 4. ve 5. parmaklarda hareket kaybı, ağrı, solukluk, soğukluk ve his kaybıyla başvurdu. Özgeçmişinde üç yıldır primer Raynaud sendromu nedeniyle takip edildiği ve iki defa idrar yolu infeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Ek stres faktörü tanımlayan hastanın aile soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, ateşi 36.8°C, kilo ve boyu normal persantillerde, kalp tepe atımı 86/dk, tansiyon arteryal 100/65 mmHg idi. Sağ elde ve özellikle 4. ve 5. parmağında şişlik, tırnak pulpalarında solukluk, soğukluk, ciddi ağrı ve hareket kısıtlılığı mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar bulgularında Hemoglobin: 11.1 g/dL, Hct: % 34.1, MCV: 83 fL, Lökosit: 5000 /mm³, trombosit: 307,000 /mm³, Sedimentasyon hızı: 26 mm/saat ve diğer koagülasyon parametrelerinde (PT: 12.2 saniye, aPTT: 25.4 saniye ve INR: 1.06, antitrombin III: normal, homosistein: normal, MTHFR mutasyonu negatif) anormallik yoktu. Kollajen doku hastalıklarına ait öykü ve fizik muayenesinde özellik olmayan hastanın kompleman C3 ve C4 düzeyleri, romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA), anti dsDNA,



Resim 2. Tedavi sonrası elin görünümü.

anti Jo 1, anti SCL-70, anti Sm, anti SS A ve B, anti-kardiyolipin Ig M ve G antikorları negatif ve normaldi. Doppler ultrasonografik (USG) incelemesinde sağ ulnar ve radial arterde akım hızları belirgin olarak azalmış ve özellikle ulnar arter distalinde dirençli akım paterni mevcuttu. Acil olarak düşük molekül ağırlıklı heparin, aspirin, amlodipin tedavisi başlanan hastanın izleminde ikinci gün sonunda klinik ve Doppler USG bulguları normale geldi ve ek olarak ilaç başlanmadı. Hastaya el ve ayaklarını özellikle kış aylarında soğuktan koruması ve eldiven takması önerildi, uzun süreli tedavisine yalnızca amlodipin ile devam edildi.

TARTIŞMA

Raynaud fenomeni (RF) 140 yıldan daha uzun süredir bilinmesine rağmen, hastalığın patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Erişkinlerde yaygın olarak görülmesine rağmen, çocuklardaki sıklığı net değildir, ancak her iki yaşta da primer olarak kızlar etkilenmektedir ve hastalık genellikle on yaşından sonra başlamaktadır. Sanılanın aksine RF çocuklarda sıklıkla primerdir (% 69), sekonder olarak en çok sistemik lupus eritematozus (% 19) ve sklerodermaya (% 10) eşlik eder. Bağ doku hastalıkları ile ilişkili olabilecek sekonder RF için önemli göstergeler ANA pozitifliği ve anormal tırnak yatağı kapilleroskopi varlığıdır^(2,4,6). Bizim vakalarımızın ikisinde de ANA negatifti.

Klasik olarak RF olan hastalarda soluklaşma-beyazlaşma, siyanoz-morluk, hiperemi ve kızarıklık-tan oluşan trifazik reaksiyon tanımlanmakla birlikte her vakada üç faz görülmeyebilir. Ancak, hastalarda tedaviye başlamak için ya üç değişiklik olmalı ya da soğuk veya emosyonel strese yanıt olarak epizodik dijital soluklaşma-siyanoz olmalıdır^(4,7). Bu değişiklikler tek parmakta, bilateral veya unilateral olarak bazen de yalnızca başparmakta gelişebilir ve renk değişikliğine parestezi ve ağrı eşlik edebilir. Ender olarak kulaklarda, burun ucunda, dudaklarda, dilde ve iç organlarda (kalp ve özefagus) olabilir⁽²⁾.

Patofizyolojik olarak ekstremitelerdeki geri dönüşlü renk değişikliği; vazospazm, lokal damar obstrüksiyonu, kan akım karakterlerinin değişimi, endotelial faktörler ve bu mekanizmaların kombinasyonu ile oluşabilir. Normal bireylerde de soğuğa yanıt olarak

periferal vazospazm gelişebilir, ancak aşırı vazospazm vasküler tonusun, otonomik uyarıların, dolaşan katekolaminlerin, endotele bağlı faktörlerin ve vasküler düz kas hücre yanıtının bozulmasının sonucu oluşabilir⁽⁴⁾. Soğuk ve emosyonel stresin yanında kemoterapi⁽⁸⁾, sigara içimi⁽⁹⁾ ve antifosfolipit antikorların⁽¹⁰⁾ endotelial hasar yaparak RF oluşturdukları bilinmektedir. Vakalarımızın her ikisi de kış aylarında başvurdu ve birisinde ek olarak öncesinde soğuk su ile çamaşır yıkama anamnezi de mevcuttu.

Jüvenil idyopatik (primer) Raynaud sendromu genellikle selim gidişli bir hastalık olmakla birlikte hastalığın uzun süre izlenmesi iki açıdan çok önemlidir. Bunlardan bir tanesi izleminde hastalığın altından bir bağ doku hastalığı çıkma olasılığı diğeri de özellikle soğukta ve diğer stres faktörleri ile tetiklenen vasküler aşırı spazmın yol açabileceği dijital iskemi, nekroz ve parmak kayıplarıdır⁽²⁾. Aslında RF olan çocuk ve erişkinlerde primer tedavi nonfarmakolojik tedavidir. Hastaların soğuktan korunmaları, kış aylarında eldiven takmaları, soğuk su ile temastan sakınmaları, özellikle adolesanlarda sigara içiminin önlenmesi çok önemlidir. Farmakolojik tedavi olarak en çok kullanılan vazodilatörler kalsiyum kanal blokerleridir. Nifedipin genellikle en yaygın kullanılanıdır. Yapılan kontrollü çalışmalar ilacın iyi tolere edildiği ve RF olanlarda hastalığın sıklığını ve atakların ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir. İlacın baş ağrısı, flushing 2-4 doz kullanımı gibi zorluk ve yan etkileri ortaya çıkarsa uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri tercih edilebilir^(2,11,12). Bunun yanında diğer vazodilatörlerden kaptopril (Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü) anjiyotensin reseptör blokerleri kullanılabilir⁽¹³⁾. Alfa adrenerjik reseptör blokajı yaparak sempatik sinir sistemini etkileyen direkt vazodilatörlerden prazosin ve fenoksibenzaminde hastalıkta atak sıklıklarını azaltmak için uzun dönemde kullanılmış ancak akut atakta çok etkin bulunmamıştır. Akut ataklarda direkt vazodilatörlerden prostasiklin ve nitroprussit kullanılabilir⁽⁵⁾. Bu ajanlar çok güçlü vazodilatatördür ve prostasiklin aynı zamanda trombosit agregasyon inhibitörüdür. Ayrıca metildopa (santral etkili), ketanserinin (5 hidroksitriptaminin vazokonstrüktör etkilerinin blokörü) ve bosentanda (endotelin reseptör antagonisti) vazodilatatör olarak kullanılabilir⁽¹⁴⁾. Hastalığın akut vasküler komplikasyonlarının tedavisinde antiagregan ve antikoagulan tedavi önerilmektedir. Çünkü RF olan hastalarda

endotelial hasar ve trombosit aktivasyonu vasküler tıkanıklık ve dijital ülserlerin gelişiminde rol oynamaktadır ⁽⁵⁾. Vakalarımızda akut dijital iskemi atağı öncesi birisi amlodipin (uzun etkili kalsiyum kanal blokeri) alırken diğeri koruyucu tedavi almıyordu. Hastalarımızın ikisine de akut atak anında heparin başlandı ve uzun dönemde ikisi de nonfarmakolojik tedavi ve amlodipin ile izleme alınmıştır.

Sonuç olarak Raynaud fenomeni çocuklarda sıklıkla izole ve selim gidişli bir hastalık olmasına rağmen, gelişebilecek sistemik bağ dokusu hastalığı açısından hastalar izlenmelidir. Bu hastalarda en önemli komplikasyon akut dijital iskemi ve nekroza bağlı gelişebilecek amputasyonlardır. Hastaların soğuktan korunmaları, özellikle kışları eldiven giymeleri ve soğuk sudan kaçınmaları çok önemlidir. Hastalıkta uzun dönemde en iyi farmakolojik seçenek kalsiyum kanal blokerleri iken, akut arteryel iskemik atakta antiagregan, antikoagulan tedavi ve nitroprussit veya prostasiklin kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. **Raynaud M.** On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. *Arc Gen Med* 1874; 1:189.
2. **Cassidy JT, Zulian F.** The systemic scleroderma and related disorders. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds), *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 442-81.
3. **Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanikolaou C, Drosos A.** Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:206-10.
4. **Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP.** Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics* 2003; 111:715-21.
5. **Burns EC, Dunger DB, Dillon MJ.** Raynaud's disease. *Arch Dis Child* 1985; 60:537-41.
6. **Quartier P.** Raynaud's phenomenon in children. *Arch Pediatr* 2004; 11:74-7.
7. **Wigley FW, Korn JH, Csuka ME, et al.** Oral iloprost in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:670-7.
8. **Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ.** Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981; 95:288-92.
9. **Brand FN, Larson MG, Kannel WB, McGuirck JM.** The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham study. *Vasc Med* 1997; 2:296-301.
10. **Vayssairat M, Abuaf N, Baudot N, Deschamps A, Gaitz JP.** Abnormal IgG cardiolipin antibody titers in patients with Raynaud's phenomenon and/or related disorders: prevalence and clinical significance. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:555-8.
11. **Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR.** Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983; 308:880-3.
12. **Belch JJ, Ho M.** Pharmacotherapy of Raynaud's phenomenon. *Drugs* 1996; 52:682-95.
13. **Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al.** Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2646-55.
14. **Hettema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CG.** Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1398-9.