

## Statusartikel | Klinisk Praksis

Ugeskr Læger 2022;184:V04220293

## Raynauds syndrom

Esben Uggerby Næser<sup>1, 2</sup> & Klaus Søndergaard<sup>2</sup>

1) Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg, 2) Led- og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V04220293

## HOVEDBUDSKABER

- Raynauds syndrom er hyppig, og 90% af tilfældene er primære.
- Syndromet ses ved en række medicinske lidelser, hvorfor der altid bør undersøges for tegn på sekundære årsager.
- Udredningen inkluderer anamnese og klinisk undersøgelse samt måling af antinukleære antistoffer og evt. henvisning til neglevoldskapillaroskopi.

Raynauds syndrom (RS) er defineret som en recidiverende, vasospastisk og iskæmisk tilstand af ekstremiteterne, og det udløses af kulde eller stress [1]. Tilstanden involverer hyppigst fingre og er karakteriseret ved et bifasisk eller trifasisk farveskift, der viser sig ved først bleghed, siden cyanose og til sidst hyperæmi (**Figur 1**) oftest ledsaget af smerter eller følelsesløshed. RS opdeles i en primær idiopatisk type, der oftest har et benigt forløb, og en sekundær type, der optræder ved en række tilstande, der er associeret med nedsat vaskulær perfusion af ekstremiteterne (**Tabel 1**).

Sekundært RS ses især ved bindevævssygdomme, særligt systemisk sklerodermi (SSc), hvor det kan være det første symptom på sygdommen og derved debutere flere år før mere sygdomsspecifikke symptomer [3-5]. Da RS samtidig er hyppigt i baggrundsbefolkningen, oplever mange patienter med sekundært RS ofte betydelig diagnostisk delay [3], og ved SSc ses ofte tegn på irreversibel involvering af indre organer på diagnosetidspunktet [6]. RS indgår som et centralt kriterium i de nyeste klassifikationskriterier for SSc, der samtidig gør det muligt at stille SSc-diagnose, før der er kutan sklerodermi [7]. For at fremme tidlig diagnostik af SSc er der samtidig for nylig udviklet og valideret nye kriterier for forstadier til SSc, kaldet very early systemic sclerosis (VEDOSS) criteria, som har vist at kunne prædiktere udviklingen af SSc blandt patienter med RS med høj nøjagtighed [8]. Formålet med denne artikel er at gennemgå nyeste viden om diagnostik og behandling af RS med særlig fokus på udredningen af bindevævssygdomme.

**FIGUR 1** Bleghedsfasen af et Raynaud-anfald med klar afgrænsning af det iskæmiramte område.



**TABEL 1** Årsager til sekundært Raynauds syndrom [1, 2].

Årsager	Ætiologi
Autoimmune reumatologiske tilstande	Systemisk sklerodermi Systemisk lupus erythematosus Polymyositis/dermatomyositis Sjögrens syndrom Mixed connective tissue disease
Beskæftigelse	Hånd-arm-vibrations-syndrom
Storkarssygdomme	Kompression Storkarsvaskulitis Mb. Buerger Aterosklerose
Hæmatologiske tilstande	Kuldeagglutiner Kryoglobulinæmi Paraproteinæmi Paraneoplastisk syndrom
Medicin/toksiner	Amfetamin/kokain Betablokkere Ergotamin Kemoterapi Clonidin Ciclosporin Interferoner
Øvrige	Karpaltunnelsyndrom Hypothyroidisme POEMS-syndrom

## PRIMÆRT RAYNAUDS SYNDROM

I de fleste populationsstudier er forekomsten af RS i befolkningen estimeret til 3-5% [9], hvor ca. 90% skyldes primært RS, og 10% skyldes sekundært RS [10]. Primært RS rammer oftest kvinder og debuterer hyppigst i 15-25-årsalderen. Op til 50% af tilfældene har en familiær disposition, hvilket især ses hos kvinder og ved tidlig debut af RS [11, 12]. Primært RS har ofte et mildt forløb og involverer typisk fingrene symmetrisk, mens tommelfingeren oftest ikke er involveret [13, 14].

## SEKUNDÆRT RAYNAUDS SYNDROM

Sekundært RS debuterer senere i livet med langvarige, smertefulde anfald, som kan kompliceres med sår og nekroser. Sekundært RS ses ved en række medicinske tilstande som bivirkninger til medicin og som følge af eksponering for vibrationsværktøj (Tabel 1). De hyppigste bindevævssygdomme associeret med sekundært RS er SSc, systemisk lupus erythematosus (SLE), Sjögrens syndrom og mixed connective tissue disease (MCTD) [4, 5].

Nogle patienter, der initialt er diagnosticeret med primært RS, vil senere vise sig at have sekundært RS, særligt SSc. I henhold til VEDOSS-kriterierne er samtidig tilstedeværelse af RS, puffy fingers og forhøjede antinukleære antistoffer (ANA) alarmsymptomer på tidlig SSc og bør medføre henvisning til neglevoldskapillaroskopi og måling af SSc-specifikke antistoffer [15]. Samtidig vil måling af normalværdi af ANA have en høj negativ prædiktiv værdi for udvikling af fremtidig bindevævssygdom blandt patienter med RS uden andre tegn på bindevævssygdomme [8].

## DIAGNOSTIK OG UDREDNING AF RAYNAUDS SYNDROM

### Diagnostik

RS er en klinisk diagnose og baserer sig på en anamnese med recidiverende anfald af di- eller trifasisk farveskift af fingre eller tæer udløst af kulde og/eller direkte klinisk observation af RS-tilfælde, mens det ikke anbefales at udsætte patienter for kuldeeksponering for at underbygge diagnosen [2]. Det kan samtidig være klinisk værdifuldt at vise patienten billeder af Raynaud-anfald [16], men nogle patienter vil også kunne fremvise egne billeder, der kan understøtte diagnosen.

Symptomerne vil næsten altid inddrage fingre, men også tæer, ører, næse, tunge og brystvorter kan være involveret [17]. Det er ikke påkrævet, at patienten har alle tre farveskift, for at stille diagnosen [18], men der vil ofte beskrives eller observeres en klar afgræsning på ekstremiteterne af det iskæmiramte område (Figur 1). Det enkelte anfald vil ofte vare fra få minutter til 1-2 timer, efter at patienten er kommet i varme omgivelser.

Syndromet skal afgrænses fra en række medicinske tilstande af anden ætiologi, der enten involverer samme kutane områder og/eller er temperaturafhængige [1]: forfrysninger, pernio/chillblains, akrocyanose, livedo reticularis, erytromelalgi og regionalt smertesyndrom.

### Udredning: anamnese og objektive fund

Udredningen fokuserer på at afdække sekundære årsager til RS og vurdere sværhedsgraden af tilstanden. En grundig anamnese kombineret med en klinisk undersøgelse og evt. måling af ANA vil i de fleste tilfælde være tilstrækkelig til at kunne klassificere tilstanden som primær eller sekundær (Tabel 2). Sekundært RS overvejes især ved RS debuterende efter 30-årsalderen, unilateralt RS ved involvering af tommelfingeren og ved samtidige pulpasår [1, 19]. Hånd-arm-vibrations-syndrom er generelt hyppigst blandt mænd [20].

**TABEL 2** Primært Raynauds syndrom versus sekundært Raynauds syndrom.

Variabel	Primært Raynauds syndrom	Sekundært Raynauds syndrom
Hyppighed	Hyppig (3-5%)	Sjælden
Køn	Kvinder	Kvinder
Alder ved debut	Hyppigst < 30 år	> 30 år, men kan være alle aldre
Arvelighed	30-50% har en 1.-gradsslægtning med tilstanden	
Raynaud-anfald	Ofte symmetrisk	Ofte asymmetrisk Svære anfald Evt. pulpasår/nekroser
Associerede symptomer og fund	Ingen symptomer på bindevævssygdomme	Symptomer på bindevævssygdom
Kapillarskopi	Normal	Abnorme fund
ANA	Normal	Positiv

ANA = antinukleære antistoffer.

Ved alle patienter foretages en grundig somatisk anamnese med fokus på symptomer på underliggende bindevævssygdomme, ligesom eksponering for vibrationsværktøjer og toksiner klarlægges, og medicinlisten gennemgås. Der skal være særlig opmærksomhed på evt. brug af amfetamin eller kokain.

Der foretages en fuld klinisk undersøgelse med særlig fokus på ekstremiteterne og evt. tegn på underliggende bindevævssygdomme (f.eks. arthritis, udslæt, alopeci, slimhindesår og interstitiel lungesygdom). De kutane manifestationer ved SSc inkluderer sklerodermi, pulpasår, pulpaar og makulære teleangiektasier [7], mens puffy fingers kan ses ved flere bindevævssygdomme (f.eks. SSc, SLE og MCTD).

### Parakliniske undersøgelser

I de tilfælde, hvor diagnosen primært RS er oplagt, kan yderligere undersøgelser undlades – f.eks. ved en kvinde med familiær disposition til RS, der debuterer med RS før 25-årsalderen og uden andre symptomer på sekundært RS (Tabel 2). Hos øvrige patienter inkluderer minimum udredning måling af thyroideastimulerende hormon og ANA. Er mistanken om sekundært RS høj, henvises patienten til neglevoldskapillarskopi uafhængigt af resultatet af ANA-målingen.

Ved unilaterale symptomer undersøges for thoracic outlet syndrome. Vækker den kliniske undersøgelse mistanke om makrovaskulær sygdom i ekstremiteterne, henvises patienten til angiografi.

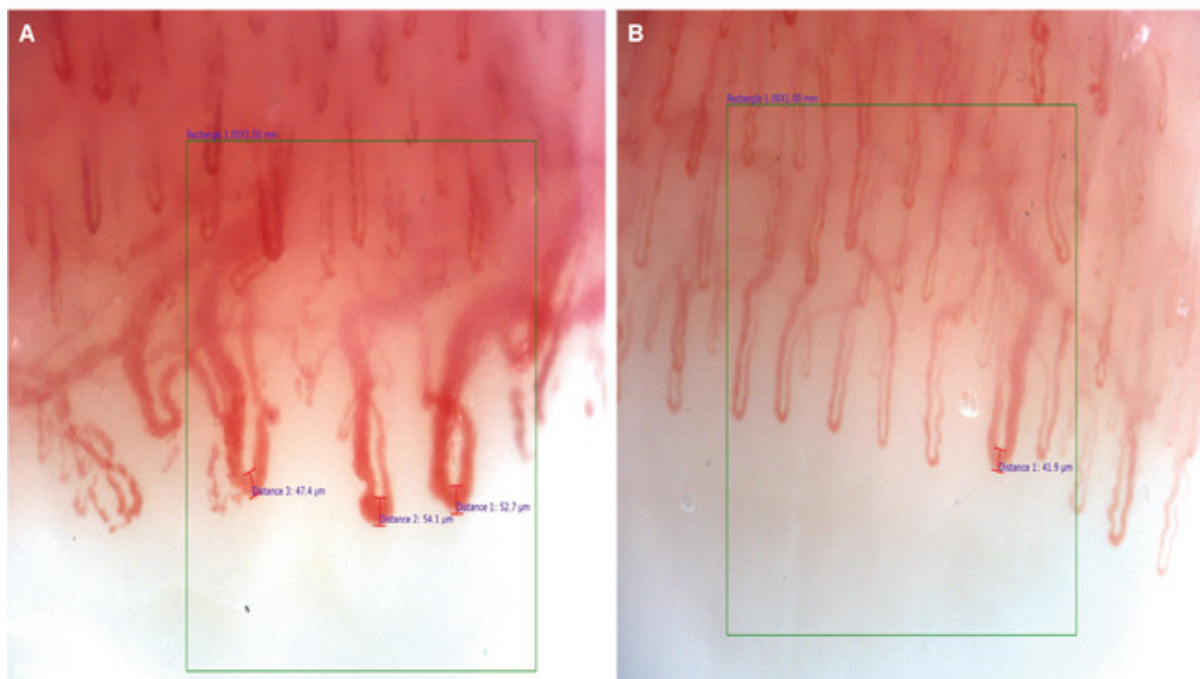
### Neglevoldskapillarskopi

Neglevoldskapillarskopi er en noninvasiv metode til undersøgelse af mikrocirkulationen, der benyttes i diagnostikken af bindevævssygdomme og risikostratificeringen af patienter i forhold til udvikling af bindevævssygdomme. Man undersøger huden ned mod fingerneglene, hvor kapillærerne forløber parallelt med huden. Undersøgelsen udføres af reumatolog eller dermatolog ved begrundet mistanke om bindevævssygdomme.

Kapillarskopi kan udføres med lav forstørrelse (omkring 10 ×) med en række forskellige apparater (dermatoskop eller oftalmoskop) eller høj forstørrelse (200 ×) med et videokapillarskopi [21], hvor førstnævnte giver et overblik over kapillærerne, mens sidstnævnte tillader en detaljeret kvantificering af neglevoldskapillærernes tæthed og mønster. Normale kapillærer har et hårnålsudseende og er ensartede i

fordeling og tæthed. Ved flere bindevævssygdomme ses ofte varierende grader af dilatationer og blødninger af kapillærer, nedsat kapillærdensitet og deciderede avaskulære områder samt karyndannelser (Figur 2).

**FIGUR 2** Neglevoldskapillaroskopi ( $\times 200$ ). **A.** Patient med systemisk sklerodermi: nedsat tæthed af kapillærer i distale række af kapillærer (normal 9-13 kapillærslynger/mm) og megakapillærer ( $> 50 \mu\text{m}$  diameter i apex). **B.** Normale kapillærer med ensartet tæthed og udseende samt en enkelt dilateret kapillær.



## BEHANDLING

### Henvisning til sekundærsektoren

Flertallet af patienter med RS kan behandles i primærsektoren. Henvisning til reumatolog overvejes ved:

- 1) Mistanke om sekundær årsag til Raynauds syndrom
- 2) Tilstedeværelse af pulpasår eller pulpaar
- 3) Svære symptomer på trods af nonfarmakologisk behandling.

Ved mistanke om det nu sjældne vibrationsudløste RS henvises til arbejdsmedicinsk enhed.

### Nonfarmakologisk behandling

Patientuddannelse er førstevalg til alle patienter og inkluderer 1) råd om livsstilsændringer med henblik på at reducere potentielle udløsende faktorer af Raynaud-anfald, 2) rygestop, da rygning forværrer tilstanden [1], samt 3) ophør/reduktion af medicin, der kan udløse vasospasmer. Ved flertallet af patienter med primært RS vil dette være tilstrækkeligt til at reducere forekomsten af RS uden behov for medicinsk behandling.

Patienter rådes til at undgå kuldeeksponering. Kropstemperaturen holdes til den høje side med henblik på varmeafgivelse ved kardilatation perifert. Dette kan opnås ved motion og ved varm beklædning. Ekstremiteterne kan holdes varme ved brug af vinterhandsker eller uldsokker. Endelig kan der tilføres varme ved hjælp af

elektrisk opvarmede handsker, sokker og såler samt genopladelige varmelegemer. Patienter bør undgå pludselige temperaturændringer, som f.eks. at gå ind i et rum med aircondition.

Rygning kompromitterer iltransporten til vævene og nedsætter fingrenes blodgennemstrømning [22] og bør undgås ved RS, selvom effekten af rygning på sværhedsgraden af RS i epidemiologiske undersøgelser har været modsigende [23]. En række farmaka kan potentielt forværre tilstanden, herunder sympatomimetika (f.eks. amfetamin, efedrin), medicin til behandling af ADHD og ergotaminpræparater [1]. Evidensen for at undgå kaffe og betablokkere er svag [1].

## Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling er indiceret ved svær RS, hvor nonfarmakologisk behandling har været utilstrækkelig, hvilket hyppigst drejer sig om patienter med sekundært RS, hvor Raynaud-anfald oftere er svære. Behandlingsmålet er at nedsætte sværhedsgraden og hyppigheden af Raynaud-anfald, mens medicinsk behandling sjældent fjerner alle Raynaud-anfald. Nonfarmakologisk behandling opretholdes. Der er betydelig variabilitet i kvaliteten af studier, der undersøger effekten af farmakologisk behandling ved primært RS [24]. Blandt patienter med sekundært RS er der evidens for brug af dihydropyridin-calciumantagonister og fosfodiesterase-5-(PDE-5)-hæmmere, mens evidensen er sparsom for brug af andre farmakologiske præparater [25]. På trods af et relativt lavt evidensniveau benyttes en række forskellige farmakologiske præparater i behandling af RS i klinisk praksis [19].

Langtidsvirkende dihydropyridin-calciumantagonister er førstevalgsbehandling ved både primært og sekundært RS. Calciumantagonister hindrer calciuminflux i glatte muskelceller i karvæggen og fører til kardilatation. Nifedipin gives som depotpræparat typisk i doser på 30-120 mg, der optitreres med 1-2 ugers interval til en dosis med effekt uden betydende bivirkninger. De hyppigst beskrevne bivirkninger er ødemer, hypotension, hovedpine, ansigtsrødme og takykardi. Metaanalyser af randomiserede undersøgelser har vist, at calciumantagonister i gennemsnit nedsætter hyppigheden af Raynaud-anfald med 3-5 pr. uge blandt patienter med primært RS [26], mens hyppigheden af Raynaud-anfald blandt patienter med SSc nedsættes med 8,3 (95% KI: -15,7--0,7) over en periode på to uger [27].

Ved uacceptable bivirkninger eller insufficient respons ved behandling med calciumantagonister anbefales skift til eller kombination med PDE-5-hæmmere ved primært og sekundært RS, der via hæmning af enzymet PDE-5 forhindrer nedbrydningen af cyklisk guanosin-3,5-monofosfat (cGMP). Dette medfører vasodilation via nitrogenoxid/cGMP-signalvejen.

Ved behandlingsrefraktær RS eller RS med fingersår kombineres de kardilaterende præparater ofte. Endothelinreceptorantagonisten bosentan er indregistreret til behandling af fingersår ved SSc, hvor det er vist at reducere forekomsten af nye sår [28]. Ved svært helende sår eller truende iskæmi gives prostanoider intravenøst i kure af 3-5 dage.

## KONKLUSION

RS er en hyppig tilstand, der hos flertallet har et benignt forløb, men kan være debutsymptom på underliggende bindevævssygdom. Udredningen i primærsektoren inkluderer anamnese og klinisk undersøgelse med fokus på symptomer og kliniske tegn på bindevævssygdomme suppleret med måling af ANA. Flertallet af patienter med primært RS kan behandles nonfarmakologisk, mens patienter med sekundært RS ofte har behov for samtidig farmakologisk behandling.

**Korrespondance** *Esben Uggerby Næser*. E-mail: [esben.naeser@rm.dk](mailto:esben.naeser@rm.dk)

**Antaget** 23. august 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 24. oktober 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V04220293

## SUMMARY

### Raynaud's phenomenon

Esben Uggerby Næser & Klaus Søndergaard

Ugeskr Læger 2022;184:V04220293

Raynaud's phenomenon (RP) is a vasospastic condition of the extremities in response to cold or stress, affecting approximately 3% to 5% of the population. While most patients have primary RP, the condition can also occur secondary to a variety of underlying medical conditions. RP may be the presenting symptom of connective tissue diseases, especially systemic sclerosis, and RS may therefore provide an opportunity for early diagnosis and treatment. This review addresses the causes, clinical features, diagnostic workup, and treatment possibilities of RS.

## REFERENCER

1. Wigley FM, Herrick AL, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon a guide to pathogenesis and treatment. 1st ed. Springer, 2015.
2. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3317-3330.
3. Pauling JD, McGrogan A, Snowball J, McHugh NJ. Epidemiology of systemic sclerosis in the UK: An analysis of the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(6):2688-2896.
4. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):595-600.
5. Grassi W, De Angelis R, Lapadula G et al. Clinical diagnosis found in patients with Raynaud's phenomenon: a multicentre study. *Rheumatol Int*. 1998;18(1):17-20.
6. Valentini G, Cuomo G, Abignano G et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):317-23.
7. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55.
8. Bellando-Randone S, Del Galdo F, Lepri G et al. Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a five-year analysis of the European Scleroderma Trial and Research group multicentre, longitudinal registry study for Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS). *Lancet Rheumatol*. 2021;3(12):E834-843.
9. Garner R, Kumari R, Lanyon P et al. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006389.
10. Riera G, Villardell M, Vaqué V et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol*. 1993;20(1):66-9.
11. Smyth AE, Hughes AE, Bruce IN, Bell AL. A case-control study of candidate vasoactive mediator genes in primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(11):1094-8.
12. Freedman R, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. 1996;39(7):1189-91.
13. Van Roon AM, van Roon AM, Stel AJ et al. Assessing recovery after cold challenge and thumb involvement can help to rule out systemic sclerosis in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(2):137-140.



14. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Orenti A et al. Uniphasic blanching of the fingers, abnormal capillaroscopy in nonsymptomatic digits, and autoantibodies: expanding options to increase the level of suspicion of connective tissue diseases beyond the classification of Raynaud's phenomenon. *J Immunol Res*. 2015;2015:371950.
15. Avouac J, Franssen J, Walker UA et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi consensus study from EULAR scleroderma trials and research group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):476-81.
16. Maricq H, Weinrich M. Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by color charts. *J Rheumatol*. 1998;15(3):454-9.
17. Barrett ME, Heller MM, Stone HF, Murase JE. Raynaud phenomenon of the nipple in breastfeeding mothers: an underdiagnosed cause of nipple pain. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):300-6.
18. Mavroukakis E, Patel F, Kronenberg DG et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun*. 2014;48-49:60-5.
19. Wigley FM, Flavahan N. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*. 2016;375(6):556-65.
20. Palmer KT, Griffin MJ, Pannett B et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Med*. 2000;57:448-52.
21. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(2):237-48.
22. 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(2):89-91.
23. Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(4):321-8.
24. Pope J. Raynaud's phenomenon (primary). *BMJ Clin Evid*. 2013;2013:1119.
25. Khouri C, Lepelley M, Bailly S et al. Comparative efficacy and safety of treatments for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):E237-246.
26. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):145-50.
27. Thompson AE, Shea B, Welch V et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1841-7.
28. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):32-8.