

RAYNAUDOV FENOMEN KAO PRVI ZNAK MALIGNE BOLESTI: PRIKAZ BOLESNICE

ANAMARIJA SUTIĆ, ANA GUDELJ GRAČANIN i JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES

*Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Raynaudov fenomen (RyF) je česti fenomen u općoj populaciji. Najčešće se javlja u zdravih pojedinaca u kojih se ne nalazi pridruženu bolest ili neki drugi uzrok RyF (primarni ili idiopatski RyF). Sekundarni RyF je čest uz reumatske bolesti (sistemske skleroze, sistemski eritemski lupus, primarni Sjogrenov sindrom, miješanu bolest vezivnog tkiva i dr.), okluzivne vaskularne bolesti, hematološke poremećaje, pri korištenju vibrirajućih alata te pri primjeni nekih lijekova, a rijetko uz maligne bolesti. Prikazujemo bolesnicu u koje je bolni RyF u trajanju od tri tjedna bio razlogom traženja pomoći u hitnoj internističkoj ambulanti, a nakon prijma u Kliniku dijagnostičkom je obradom utvrđen adenokarcinom pluća. U bolesnice su, u nižem titru, bila prisutna ANA i anti dsDNA protutijela te antikardiolipinska IgM i IgG protutijela. Poznato je da su u bolesnika s paraneoplastičkim reumatskim sindromima često prisutna antitijela, reumatoidni faktor ili antinuklearna antitijela (ANA) karakteristična za reumatske bolesti, što može navesti na krivi zaključak o eventualnoj sistemske bolesti vezivnog tkiva i u konačnici rezultirati kašnjenjem u postavljanju ispravne dijagnoze. Prva pojava RyF kao izoliranog simptoma u osoba starijih od 50 godina uz izrazite bolne znake ishemije tkiva, što je bio slučaj u naše bolesnice, ili kod pojave asimetričnog zahvaćanja prstiju, a posebice u muškaraca, bez obzira na prisutnost RF, ANA, anti dsDNA ili drugih autoantitijela, zahtijeva širu dijagnostičku obradu zbog moguće maligne bolesti.

Ključne riječi: Raynaudov fenomen, maligna bolest, autoantitijela

Adresa za dopisivanje: Anamarija Sutić, dr. med.
Klinička bolnica Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6
10040 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: anamarija.sutic@gmail.com

UVOD

Raynaudov fenomen (RyF) klinički se očituje oštro demarkiranom promjenom boje kože prstiju, a posljedica je izrazitog spazma krvnih žila izazvanog hladnoćom ili emocionalnim stresom (1). Ovaj je fenomen opisao 1862. god. Maurice Raynaud koji je po njemu dobio ime (2). Tipična epizoda karakterizirana je iznenadnom pojavom hladnih prstiju uz oštro demarkirano bljedilo i/ili cijanozu kože šaka, rjeđe stopala. Utopljavanjem šaka/stopala simptomi prolaze nakon 15 do 20 minuta. RyF se dijagnosticira na osnovi anamnestičkog podatka o iznenadnoj pojavi karakterističnih simptoma.

RyF je čest. Prema Framinghamskoj studiji prevalencija u općoj populaciji je 9,6 % u žena i 8,1% u muškaraca (3). Značajne su geografske varijacije u prevalenciji koje su odraz klimatskih razlika (4). RyF je češći u mladih žena i osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom za RyF. Primarni ili idiopatski RyF javlja se u inače zdravih pojedinaca. Nazivom sekundarni RyF označavamo onaj sindrom u čijoj podlozi je neki uzrok ili pridružena bolest. Najčešće su to reumatske bolesti, posebice sklerodermija, potom okluzivne vaskularne bolesti, hematološki poremećaji kao i rad s vibrirajućim alatima, a rjeđe i učinak nekih lijekova (5). U razlikovanju primarnog od sekundarnog RyF-a uz fizikalni pregled od pomoći može biti kapilaroskopski pregled i imunološki testovi.

Kod bolesnika s RyF učinkovite mogu biti nefarmakološke mjere kao što su to: izbjegavanje hladnoće, emocionalnog stresa, pušenja i simpatomimetičkih lijekova uz utopljanje šaka i/ili stopala. Kod sekundarnog RyF-a, uz liječenje osnovne bolesti i primjene nefarmakoloških mjera, primjenjuju se i dugodjelujući blokatori kalcijevih kanala, a u težim oblicima prostaglandini i njihovi analozi, a učinkoviti su i inhibitori fosfodiesteraze (6,7). Glavni cilj liječenja je smanjiti učestalost, težinu i trajanje RyF-a i spriječiti ishemijske promjene na prstima, odnosno nastanak ulceracija. U bolesnika s kasnim stadijem ishemijskih promjena prstiju šaka i/ili stopala, u kojih se nije postigao vazodilacijski odgovor na primijenjenu terapiju, kao mogućnost liječenja preostaje kirurški zahvat (amputacija). U ovom radu prikazujemo bolesnicu u koje je RyF bio prvi znak maligne bolesti uz dijagnostički postupak i liječenje.

PRIKAZ BOLESNICE

Pedesetdevetogodišnja bolesnica primljena je u Kliniku zbog suspektnih ishemijskih promjena prstiju objiju šaka, više desne i anamnestičkog podatka o novonastalom Raynaudovom fenomenu (RyF).

Tijekom tri tjedna prije prijma bolesnica primjećuje blijedilo, potom plavilo prstiju šaka praćeno intenzivnom boli. Tegobe su izrazite pri izlaganju hladnoći. Drugih anamnestičkih podataka ne navodi. Doznajemo da je dugogodišnji pušač, navodi da više od 30 godina puši više od 20 cigareta/dan. Osim ishemijskih promjena prstiju šaka, ostali fizikalni nalaz bio je uredan.

Laboratorijski nalazi pri prijmu bili su uredni osim povišenog C-reaktivnog proteina (CRP-a) koji je iznosio 10,3 mg/L (n.v. <5 mg/L), kolesterola 6,6 mmol/L (n.v. <5 mmol/L), LDL-kolesterola 4,55 mmol/L (n.v. <3 mmol/L) i triglicerida 1,93 mmol/L (n.v. <1,7 mmol/L)). Reumatoidni faktor (RF), antitijela na citrulinirane peptide (antiCCP) i krioglobulini bili su negativni, a komponente komplementa uredne.

Nakon primitka zbog diferencijalno-dijagnostički moguće i sistemske upalne bolesti u terapiju je uveden i glukokortikoid, metilprednizolon u dozi od 20 mg/dan uz peroralnu primjenu acetilsalicilne kiseline i nastavak dijagnostičke obrade.

Višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) aorte bila je uredna. MSCT-om toraksa utvrđen je u području lijevog donjeg plućnog režnja kavernozni infiltrat s izvlačenjem pleure što je diferencijalno dijagnostički moglo upućivati na apsces, tuberkulozu ili neoplazmu. Učinjen je bronhoskopski pregled. Nalaz

aspirata bronha bio je bakteriološki sterilan, nije nađen *Mycobacterium tuberculosis* ni maligne stanice. Učinjena pozitronska emisijska tomografija - kompjutorizirana tomografija (PET-CT) ukazivala je na patološki metabolizam glukoze u ekspanzivno infiltrativnoj leziji lijevog donjeg plućnog režnja i u području lijevog hilusa s osnovanom sumnjom na maligni proces. Utvrđen je adenokarcinom pluća na osnovi uzorka dobivenog transtorakalnom punkcijom plućnog infiltrata pod kontrolom CT-a. Određen je stadij bolesti T3N2M0 i započeto je onkološko liječenje.

Od imunoloških pretraga bila su pozitivna antinuklearna protutijela (ANA) i antitijela na dvostruku zavojnicu DNK (anti ds DNA) kao i antikardiolipinska IgM i IgG antitijela.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

RyF se najčešće javlja u zdravih pojedinaca u kojih se ne nalazi pridruženu bolest ili neki drugi uzrok RyF-a (primarni ili idiopatski RyF) (3,5). Procjenjuje se da se sekundarni RyF javlja u manje od 20 % bolesnika. Sekundarni RyF je čest uz reumatske bolesti (sistemsku sklerozu, sistemski eritemski lupus, primarni Sjögrenov sindrom, miješanu bolest vezivnog tkiva i dr.), okluzivne vaskularne bolesti, hematološke poremećaje, pri korištenju vibrirajućih alata te pri primjeni nekih lijekova, a rijetko uz maligne bolesti (5). Prema podacima iz literature paraneoplastički RyF javlja se uz maligne neoplazme urogenitalnog sustava, rijetko tankog crijeva, dojke, gušterače, bubrega i limfoproliferativne bolesti (8-12).

U prikazane bolesnice bolni RyF u trajanju od tri tjedna bio je razlogom traženja pomoći u hitnoj internističkoj ambulanti, a nakon prijma u Kliniku dijagnostičkom obradom utvrđen je adenokarcinom pluća. Prva pojava RyF-a kao izoliranog simptoma u osoba starijih od 50 godina uz izrazite bolne znake ishemijske tkiva, što je bio slučaj u naše bolesnice, ili kod pojave asimetričnog zahvaćanja prstiju, a posebice u muškaraca, zahtijeva širu dijagnostičku obradu zbog moguće maligne bolesti (13,14).

Klinički je tijekom paraneoplastičkih reumatskih sindroma uspoređan s tijekom maligne bolesti. Kirurško uklanjanje tumora ili liječenje rezultira značajnom regresijom kliničkih manifestacija reumatskog sindroma (15,16).

U prikazane bolesnice s obzirom na stadij bolesti (T3N2M0) radikalno kirurško liječenje nije bilo indicirano te je započeto kemoterapijom uz kontinuiranu primjenu glukokortikoida. Snižavanje doze metilpred-

nizolona prouzročilo je ponovne bolne epizode RyF-a, koje su se prorijedile ponovnim povišenjem doze glukokortikoida. Nakon četiri mjeseca liječenja u bolesnice je uz dozu metilprednizolona od 16 mg/dan (uz redovitu kemoterapiju prema protokolu) postignut zadovoljavajući klinički odgovor, rjeđe i manje bolne te kraće epizode RyF.

U bolesnice su, u nižem titru, bila prisutna ANA i anti dsDNA protutijela te antikardiolipinska IgM i IgG protutijela. Poznato je da su u bolesnika s paraneoplastičkim reumatskim sindromima često prisutna antitijela, reumatoidni faktor ili antinuklearna antitijela (ANA) karakteristična za reumatske bolesti, što može navesti na krivo zaključivanje o eventualnoj sistemskoj bolesti vezivnog tkiva i u konačnici rezultirati kašnjenjem u postavljanju ispravne dijagnoze (17).

To nije bio slučaj u naše bolesnice jer je, bez obzira na rezultate imunoloških nalaza, već pri prvom slikovnom prikazu pluća utvrđen infiltrativni proces koji je zahtijevao daljnju dijagnostičku obradu. Međutim, potrebno je još jednom naglasiti da ako je prva pojava RyF-a kao izoliranog simptoma zabilježena u starijih od 50 godina uz izrazite bolne znake ishemije ili asimetrično zahvaćanje prstiju, bez obzira na prisutnost RF, anti dsDNA, ANA ili drugih autoantitijela, treba učiniti obradu i na moguću neoplazmu.

Prikazali smo ovu bolesnicu s prvom pojavom RyF-a (i ishemijskim promjenama prstiju šaka) u dobi iznad 50 godina i adenokarcinomom pluća da bismo naglasili kako je u toj dobi RyF kao izolirani simptom čest u okviru paraneoplastičnog sindroma.

LITERATURA

1. Wigley FM. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001-8.
2. Raynaud M. *Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities*. London: New Sydenham Society, 1862.

3. Brand FN, Larson MG, Kannel WB, McGuirk JM. The occurrence of Raynaud's phenomenon in a general population: the Framingham Study. *Vasc Med* 1997; 2: 296-301.
4. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC i sur. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24: 879-89.
5. Huston KK, Stone JH, Wigley FM. Digital ischemia and Raynaud's phenomenon. U: Ball GV, Bridges Jr SL, ur. *Vasculitis*. 2. izdanje. New York: Oxford University Press, 2008, 209-23.
6. Herrick AL. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 555-61.
7. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD i sur. Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 1166-80.
8. Auboire L, Landy S, Perrot JY, Maïza D, Le Hello C. A negative first-line work-up of Raynaud's phenomenon: and what if it were cancer? *J Mal Vasc* 2010; 35: 35-7.
9. Allen D, Robinson D, Mittoo S. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon in a breast cancer survivor. *Rheumatol Int* 2010; 30: 789-92.
10. Schmid I, Fliegner M. Digital ischemia of a patient with undifferentiated large cell lung cancer. *Internist (Berl)* 2008; 49: 346-8.
11. Hounkpati A, Marie I, Paillotin D, Muir JF, Cuvelier A. Paraneoplastic sclerodermiform syndrome. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 251-6.
12. Field J, Lane IF. Carcinoma of the lung presenting with digital ischaemia. *Thorax* 1986; 41: 573-4.
13. Rugienė R, Dadonienė J, Aleknavičius E, Tikuišis i sur. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 373-80.
14. Naschitz JE. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 62-6.
15. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 352-8.
16. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 44-9.
17. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 433-41.

S U M M A R Y

RAYNAUD'S PHENOMENON – FIRST SIGN OF MALIGNANCY: CASE REPORT

A. SUTIĆ, A. GUDELJ GRAČANIN and J. MOROVIĆ-VERGLES

*Dubrava University Hospital, University Department of Medicine,
Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Zagreb, Croatia*

Raynaud's phenomenon is a common phenomenon in the general population. It most commonly occurs in healthy individuals, in whom there is no associated illness or any other cause of Raynaud's phenomenon (primary or idiopathic Raynaud's phenomenon). Secondary Raynaud's phenomenon is common with rheumatic diseases (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, primary Sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease, etc.), occlusive vascular diseases, hematologic disorders, use of vibrating tools and use of some medications, and rarely with malignancy. We report on a patient who presented with a three-week history of painful Raynaud's attacks, which was the reason for seeking assistance of internists in emergency clinic. Upon admission to the hospital and diagnostic work-up, adenocarcinoma of the lung was found. Antinuclear antibodies (ANA), anti-dsDNA antibodies, anticardiolipin IgM and IgG antibodies were present in a lower titer. It is known that rheumatoid factor or ANA characteristic of rheumatic disease are often present in patients with paraneoplastic rheumatic syndromes, which can lead to wrong conclusions about the possible systemic connective tissue diseases and ultimately delay the correct diagnosis. The first appearance of Raynaud's phenomenon as an isolated symptom in people older than 50, with painful signs of ischemia, as in our patient, or the occurrence of asymmetric grasping fingers, especially in men, regardless of the presence of RF, ANA, anti-dsDNA or other autoantibodies, requires broader diagnostic evaluation for malignancy.

Key words: Raynaud's phenomenon, malignancy, autoantibodies