

Faglige anbefalinger for utredning og behandling

Raynauds fenomen hos barn	2022
Forfattergruppe:	Siri Opsahl Hetlevik (NAKBUR, OUS) Marite Rygg (St. Olavs hospital) Ellen Nordal (Universitetssykehuset i Nord-Norge) Helga Sanner (NAKBUR, OUS)
Dokumentet er godkjent av NAKBURs referansegruppe. Publisert første gang november 2022.	

Bakgrunn

- Raynauds fenomener representerer en overdreven vaskulær respons på kulde eller emosjonelt stress
- Karakterisert av episodiske anfall med digital iskemi med skarpt avgrenset fargeendring
- Man skiller mellom primær og sekundær Raynaud
 - Primær Raynaud: ikke holdepunkter for annen bakenforliggende sykdom
 - Sekundær Raynaud: bakenforliggende sykdom
- Av 250 barn med Raynaud som ble fulgt i 6 år, hadde 24% sekundær Raynaud¹, hvorav systemisk lupus erythematosus (SLE) 4%, juvenil idiopatisk artritt (JIA) 4%, skleroderma spektrum tilstander 5%, udifferensiert bindevevssykdom 11%

PRIMÆR RAYNAUD

- Vanlig, forekommer hos 5-17% av den friske voksne befolkningen^{2,3}
 - Prevalensen blant barn er ikke kjent, men de fleste har symptomdebut i barne- eller tidlig voksen alder, typisk før 30 års alder
- Vanligere hos jenter og unge kvinner^{2,4}
- Ofte familiær opphopning⁵

SEKUNDÆR RAYNAUDS

- Sekundær Raynaud kan ha flere ulike årsaker
- Har ofte en mer brå debut enn primær Raynaud
- Kan være alvorlig, men også mild tross alvorlig underliggende sykdom
- Revmatisk inflammatorisk sykdom: systemisk lupus erythematosus (SLE), systemisk sklerose (SSc), mixed connective tissue disease (MCTD) eller inflammatoriske myosittsykdommer forårsaker ca 50 %
- Medikamenter: amfetaminer (inkludert ADHD-medikamenter), kjemoterapi (cisplatin, bleomycin), betablokkere⁶
- Hypotyreose kan predisponere og forverre symptomer
- Tidligere forfrysning/frostskade disponerer for seinere temperaturfølsomhet
- Andre årsaker er sjeldne hos barn (hematologiske sykdommer, vibrasjonsskader)

Symptomer og tegn

Det finnes ikke diagnostiske kriterier for Raynaud, og heller ingen etablert definisjon eller diagnostisk test

- Et klassisk anfall er karakterisert av akutt innsettende kalde fingre/tær med skarpt avgrenset fargeforandringer med avbleking pga blodårekonstriksjon, etterfulgt av cyanotisk blåfarging som indikerer vevshypoksi (iskemisk og cyanotisk fase). For å kalle det Raynaud må det foreligge selvrapportert iskemisk fase, som regel både hvit og blå fase. I praksis skal pasienten ha minst to faser (hvit og blå) for å kalle det Raynaud.
- Ved reperfusjon vil mange få en rød fase



Figur 1. Raynauds fenomener hos en ung mann med SLE. Til venstre hvit fase med skarpt avgrensede fargeforandringer. Etterfulgt av cyanotisk/blå fase til høyre. Ref: Tcal at English Wikimedia https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/48/Raynaud_phenomenon.jpg

DIFFERENSIALDIAGNOSER⁷

- Erytromelalgi
 - o Kun rød fase, trigges av varme heller enn kulde
- Komplekst regionalt smertesyndrom
 - o Innebærer ofte også vasomotoriske endringer som gir fargeforandringer og kulde/varmeintoleranse. Smerter som regel kontinuerlige, ikke anfallsvis. Ofte muskelsvinn
- Okklusiv vaskulær sykdom (emboli, DVT)
 - o Akutt, vedvarende, asymmetrisk, gjerne kun én finger
- Akrocyanose
 - o Persisterende, smertefri blålig misfarging i hender/føtter. Uten hvit fase. Forverres også ved kuldeeksponering, assosiert med hyperhidrose (økt svetteproduksjon). Raynaud og akrocyanose kan sameksistere. Responderer ikke på vasodilatasjon
- Chilblains (pernio)
 - o Inflammatorisk hudtilstand på fingre, tær, ører og/eller ansikt.
 - o Lokalisert hevelse og erytem, kan utløses av kulde.
 - o Hudforandringene er oftest ikke fullt forbigående, men det vil være vedvarende hudforandringer som papler, plakk og noduli ved pernio
 - o Chilblains assosiert med gjennomgått Covid19-infeksjon er beskrevet. Prognosen er god og forandringene forsvinner uten behandling^{8,9}
- Akutt idiopatisk blå finger (Achenbach syndrom)
 - o Smertefull hevelse med ekkymoselignende misfarging. Selvbegrensende tilstand

Utredning av barn med Raynaud fenomener

Etter at Raynauds fenomen er bekreftet, gjøres nøye anamnese og klinisk undersøkelse med tanke på øvrige symptomer på revmatisk sykdom eller annen systemisk sykdom:

- Feber
- Forsinket vekst, vekttap
- Artritter, leddsmerter
- Muskelsvakhet, muskelsmerter
- Dysfagi, refluks
- Hud og slimhinner:
 - o Utslett
 - o Soleksem
 - o Fortykket hud, «puffy hands»
 - o Sår og arr på fingre og fingertupper

- Telangiektasier
- Makroskopisk synlig patologi i neglesenger

Videre utredning alltid indisert hvis:

- Sårdannelse (digitale ulcera, pitting scars)
- Behandlingskrevende smerter
- Asymmetrisk affeksjon

SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) **anbefaling:**

Alle pasienter med isolert Raynaud bør undersøkes med kapillaroskopi og blodprøver med ANA. Hvis ANA positiv eller patologisk kapillaroskopi -> videre oppfølging¹⁰

Foreslåtte ikke-validerte kriterier for primær Raynaud¹¹ kan være til hjelp i utredningen:

- Episodiske anfall med avbleking eller cyanose
- Sterke, sidelike perifere pulser
- Ingen digitale pittingsår, ulcerasjoner eller gangren
- Normal kapillaroskopi
- Negativ ANA
- Normal SR
- Fravær av antistoffer

KLINISK UNDERSØKELSE

- Høyde, vekt, blodtrykk, temperatur
- Generell organstatus inkludert kontroll av hjerte/lunge, abdomen, lymfeknuter og radialispuls
- Leddstatus
- Kartlegging av hud og slimhinner
 - Sommerfugleksantem?
 - Gottrons papler, sjal-/v-tegn?
 - Puffy hands eller fortykket/sklerotisk hud?
 - Telangiektasier?
 - Pitting scars og øvrige sår?
 - Patologi ved neglesenger?
 - Orale/genitale sår?

LABRATORIEPRØVER

- Generelle: Hematologi, nyre- og leverprøver, elektrolytter, SR og CRP
- Thyroideaprøver
- Muskelenzymer (CK, ASAT, LD)
- ANA (indirekte immunofluorescense og Elisa)
 - På indikasjon:
 - Myosittspesifikke antistoff (anti-TIF1γ, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-Mi2, anti-tRNA syntetaser, anti-SRP)
 - Systemisk sklerosespesifikke antistoff (anti-Centromer, anti-Scl70, anti-RNA polymerase, anti-PM/Scl 75/100, anti-RNP, anti-Fibrillarin, anti-Th/To)
 - C3, C4, anti-dsDNA
- Urinstix, og kvantitering av eventuell proteinuri
- Se for øvrig NAKBURs faglige anbefalinger for [juvenil SSC](#), [juvenil SLE](#), [juvenil MCTD](#) og [JDM](#)

BILLEDDIAGNOSTIKK

Pasienter med atypiske anfall: Asymmetrisk, enkeltfingre, asymmetrisk blodtrykk eller tegn på kronisk iskemi (nekroser) bør undersøkes med vaskulær billediagnostikk med tanke på okklusjon av store eller små kar (ultral lyd, MR angio, CT angio avhengig av lokalisasjon og symptomer)

KAPILLAROSKOPI

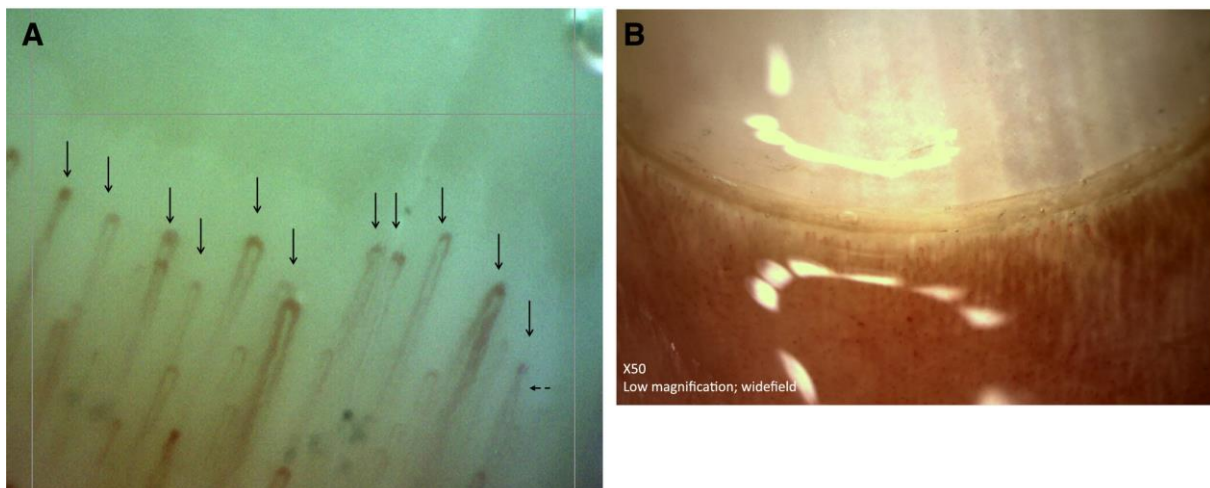
- Enkel og ikke-invasiv undersøkelse som er svært verdifull ved utredning av Raynauds fenomener for å utelukke underliggende bindevevssykdom
- Ved ulike bindevevssykdommer (JDM, jSLE, JMCTD, jSSc) kan man se patologiske mønstre ved kapillarskopi. Ved revmatiske sykdommer som JIA og lokalisert skleroderma samt ved primær Raynaud, ser man funn som hos friske kontroll¹²
- Lavgradig forstørrelse (x 10) med dermatoskop, oftalmoskop eller USB-mikroskop kan registrere patologi hvis man ikke har tilgjengelig et kapillarskop¹³⁻¹⁵
- Alternativt kan barneleger henvise pasienten til kapillarskopi hos revmatolog



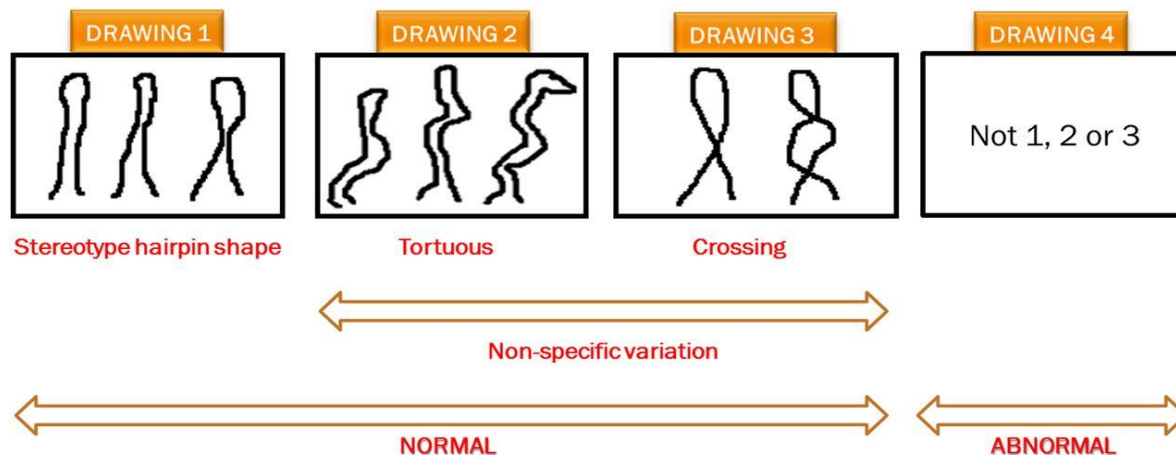
Figur 3. *The Rheumatologist*, 18.10.2017; "Rheumatologists find nailfold capillaroscopy an increasingly useful diagnostic tool"; RJ Hickman

NORMAL KAPILLAROSKOPI

- Kapillærene løper parallelt med huden i et «hårnålmønster» (U-form), uten blødninger eller utvidete kapillærer¹⁶
- Det er normalt med vridde («tortuous») kapillærer (bøyer seg, men krysser ikke), og kapillærer som krysser seg selv 1-2 ganger
- Størrelse: Apikal diameter <20 µm
- Normal tetthet: >7 kapillærer per mm. Barn har noe lavere kapillærtetthet enn voksne^{15, 17}



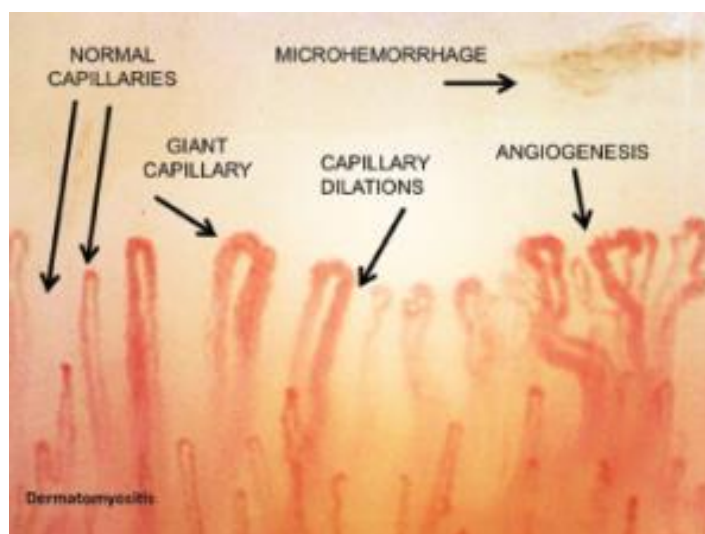
Normal kapillaroskopi. A: Forstørrelse 200 x. 11 kapillærer per mm. Vertikale piler peker på åpne, normalt store kapillærer i hårnålmønster. B: Normal negleseng, forstørrelse x 50. Fra: Smith, V, Thevissen, K, Nailfold capillaroscopy and clinical applications in systemic sclerosis. *Microcirculation* 23: 364– 372, 2016



Illustrasjon av normale kapillærmønstre. *Rheumatology (Oxford)*, Volume 55, Issue 5, May 2016, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev441>

PATOLOGISK KAPILLAROSKOPI

- Utvidete kapillærer: 20-50 μm
- Megakapillærer: $>50 \mu\text{m}$
- Mikrobldninger
- Lav kapillærtetthet (<7 per mm)
- Neoangiogenese, tilvekst av nye kapillærer som vokser i et unormalt mønster- «bushy capillaries»



Patologisk kapillaroskopi hos pasient med dermatomyositt. Figur fra: *The Rheumatologist*, 18.10.2017; "Rheumatologists find nailfold capillaroscopy an increasingly useful diagnostic tool"; RJ Hickman

Behandling

- Unngå utløsende faktorer som unødig kuldeeksponering, røyking og psykisk stress
- Bruke hansker, votter, varme sokker og sko
- Alle pasienter med sekundær Raynaud bør henvises til ergoterapeut for rådgivning og varmhjelpemidler hvis nødvendig. Noen pasienter med primær Raynaud kan også ha nytte av dette ved mye plager
- NAKBUR har utarbeidet [faglige anbefalinger](#) for Raynaud syndrom
- Medikamentell behandling av primær Raynaud hos barn er sjelden indisert

MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV SEKUNDÆR RAYNAUD VED BINDEVEVSSYKDOMMER

- Kalsiumantagonister har dokumentert effekt ved uttalte plager i flere RCTer ved bindevevssykdom¹⁸
- Fosfodiesterase 5-hemmer (Sildenafil) kan vurderes, erfaringen på barn er begrenset til behandling av pulmonal hypertensjon. Anbefalt dose til barn er 10 mg 3 ganger daglig ved vekt ≤20 kg og 20 mg 3 ganger daglig ved vekt >20 kg.
- Intravenøse prostanoider (Iloprost) har dokumentert effekt på iskemiske sår, og har vært brukt hos barn. En retrospektiv studie rapporterer god effekt og sikkerhet og lite bivirkninger hos 15 barn med digitale sår¹⁹ Iloprost infusjon: 2 ng/kg/min over 6 timer i 5 dager, gjentas hver 6.-12. uke. For å kartlegge individuell toleranse, start med infusjonshastighet 0,5 ng/kg/min
- Bosentan kan vurderes ved refraktære digitale sår (2 mg/kg morgen og kveld, basert på doseringsanbefaling ved PAH)

Oppsummering

- De fleste (69-76%) barn og unge som henvises spesialisert senter med Raynaud har primær Raynaud^{1,4}
- Negativ ANA og normal kapillaroskopi tilsier liten fare for at det foreligger underliggende bindevevssykdom
- Primær Raynaud er en benign tilstand, og krever sjelden medikamentell behandling. De som har mye plager kan ha nytte av rådgivning og varmemjelpemidler

Referanser

1. Pavlov-Dolijanović S, Damjanov N, Ostojić P, et al. The Prognostic Value of Nailfold Capillary Changes for the Development of Connective Tissue Disease in Children and Adolescents with Primary Raynaud Phenomenon: A Follow-up Study of 250 Patients. 2006; 23: 437-42.
2. 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: e006389.
3. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *The Journal of rheumatology* 1997; 24: 879-89.
4. Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's Phenomenon in Children: A Retrospective Review of 123 Patients. *Pediatrics* 2003; 111: 715-21.
5. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis and rheumatism* 1996; 39: 1189-91.
6. Khouri C, Blaise S, Carpentier P, et al. Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond β -adrenoceptor blockers. *British journal of clinical pharmacology* 2016; 82: 6-16.
7. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management. *Clinical rheumatology* 2019; 38: 3317-30.
8. Batu ED, Sener S, Ozen S. COVID-19 associated pediatric vasculitis: A systematic review and detailed analysis of the pathogenesis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2022; 55: 152047.
9. Pasquini Neto R, Mazzo FAT, Vieira FA, et al. COVID-19 cutaneous manifestations in children and adolescents: a systematic review. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo* 2022; 40: e2021134.
10. Foeldvari I, Culpo R, Sperotto F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021; 60: 1651-8.
11. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clinical and experimental rheumatology* 1992; 10: 485-8.
12. Melsens K, Cutolo M, Schonenberg-Meinema D, et al. Standardised nailfold capillaroscopy in children with rheumatic diseases: a worldwide study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2022.
13. Hughes M, Moore T, O'Leary N, et al. A study comparing videocapillaroscopy and dermoscopy in the assessment of nailfold capillaries in patients with systemic sclerosis—spectrum disorders. *Rheumatology* 2015; 54: 1435-42.
14. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, et al. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. 2016; 23: 364-72.
15. Smith V, Beeckman S, Herrick AL, et al. An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford, England)* 2016; 55: 883-90.
16. Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, et al. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *BioMed research international* 2015; 2015: 974530.
17. Li AR, Burke CD, Purvis CS, et al. Association between nailfold capillaroscopy abnormalities and autoimmune disease in pediatric populations. 2022; 39: 197-204.
18. Huisstede BM, Hoogvliet P, Paulis WD, et al. Effectiveness of interventions for secondary Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011; 92: 1166-80.
19. Zulian F, Corona F, Gerloni V, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology* 2003; 43: 229-33.