

Krzysztof Kaluźny^(A,B,D,F,G,H), Waldemar Broła^(A,B,G,H), Małgorzata Fudala^(A,D,F)

Zespół Raynauda w chorobach neurologicznych

Raynaud's phenomenon (syndrome) in neurological disorders

Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym
Szpitala Specjalistycznego w Końskich

STRESZCZENIE

Zespół Raynauda (ZR) jest zaburzeniem naczynioruchowym, charakteryzującym się nagłym, dobrze odgraniczonym zblednięciem, następnie zasinieniem i zaczerwienieniem palców rąk, stóp, rzadziej nosa oraz małżowin usznych, któremu towarzyszy zdrętwienie i ból. Może występować w postaci pierwotnej (choroba Raynauda) lub wtórnej, w przebiegu innych chorób (zespół Raynauda). ZR towarzyszy najczęściej chorobom tkanki łącznej, ale nierzadko jest spotykany w schorzeniach neurologicznych. Nigdy jednak nie jest objawem dominującym. Może być pierwszym objawem i poprzedzać wystąpienie pełnoobjawowej choroby (zespół Sneddon'a, zanik wieloukładowy, zapalenie wielomięśniowe) lub występować w całym czasie trwania choroby (migrena). Zazwyczaj pojawia się w dłuższej trwających procesach chorobowych (jamistość rdzenia, stwardnienie rozsiane, zespół cieśni nadgarstka, zespół otworu górnego klatki piersiowej). Obraz jest charakterystyczny, a rozpoznanie można postawić na podstawie dobrze zebranego wywiadu. Postępowanie terapeutyczne w zespole Raynauda polega na leczeniu choroby podstawowej oraz objawów skurczu naczyń. Leczenie operacyjne stosowane jest rzadko i zalecane jedynie w przypadku zmian troficznych oraz znacznego zaawansowania objawów.
Słowa kluczowe: zespół Raynauda, choroby neurologiczne, występowanie, leczenie

ABSTRACT

Raynaud's phenomenon is a vasospastic disorder characterized by sudden, well distinguishable pallor and subsequently cyanosis and redness of fingers, toes, less frequently of nose and ears, accompanied by pain and numbness. It may appear as standalone symptom (Raynaud's disease) or in course of other disease as an accompanying symptom (Raynaud's syndrome). In most cases Raynaud's phenomenon accompanies connective tissue disorders, but it is also often seen during neurological illness. It is never, however, a dominant symptom. It may be the first symptom to appear and precedes full-blown disease (Sneddon's syndrome, multiple system atrophy, polymyositis) or it may occur during the whole course of the disease (migraine). It is usually present during long-lasting diseases (syringomyelia, multiple sclerosis, carpal tunnel syndrome, thoracic outlet syndrome). The clinical picture is distinct and diagnosis can be made on basis of a well-conducted assessment of medical history. Management of Raynaud's phenomenon includes treatment of the primary disease as well as treatment of vessel constriction. Surgical treatment is rarely advised and then only in cases of trophic changes and severely advanced symptoms.

Key words: Raynaud's phenomenon, neurological disorders, prevalence, treatment

Udział współautorów / Participation of co-authors: A. autor koncepcji i założeń pracy / author of the concept and objectives of paper; B. zbieranie materiału / collection of data; C. realizacja badań / implementation of research; D. opracowanie, analiza i interpretacja wyników / elaborate, analysis and interpretation of data; E. analiza statystyczna danych / statistical analysis; F. przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; G. opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; H. pozyskanie funduszy / obtaining funds

Objaw Raynauda

Objaw Raynauda (OR) zwany również fenomenem Raynauda, opisany po raz pierwszy w 1862 r. przez francuskiego lekarza Maurice Raynauda, spotykany jest dość często w praktyce neurologicznej, nigdy nie jest jednak objawem dominującym [1, 2]. Charakteryzuje się nagłym, dobrze odgraniczonym zblednięciem, a następnie kolejno zasinieniem i zaczerwienieniem palców rąk, rzadziej palców stóp, nosa i małżowin usznych, powstającym w wyniku skurczu naczyń krwionośnych (zblednięcie), a następnie odtlenowania krwi żyłnej (sinica) oraz następczego odczynowego przekrwienia (zaczerwienienie) [1–3]. Objawom tym towarzyszą parestezje, zaburzenia czucia głębokiego i ból. Analogiczne upośledzenie gry naczyniowej wykazano również w narządach wewnętrznych – m.in. mięśniu sercowym, płucach, przełyku [4–6]. Głównym czynnikiem wywołującym ww. zmiany jest działanie niskiej temperatury, rzadziej silne emocje i stres [2–4]. Częstość występowania objawu Raynauda w całej populacji ocenia się na 3–10%, zaś w krajach o chłodnym klimacie na 22–30% [1, 2]. Częstość ta jest znacznie wyższa w niektórych grupach zawodowych, np. u pracowników chłodni i osób obsługujących urządzenia wibracyjne [1–4].

Objaw Raynauda może występować w dwóch postaciach klinicznych: choroba Raynauda (pierwotne zjawisko Raynauda, idiopatyczny objaw Raynauda) i zespół Raynauda (wtórne zjawisko Raynauda). Choroba Raynauda dotyczy najczęściej młodych kobiet, ma łagodny przebieg, objawy są symetryczne, często współistnieje z migreną, nie daje powikłań w postaci zmian troficznych skóry palców [1–4]. U części pacjentów z idiopatycznym objawem Raynauda rozwija się po kilku lub nawet kilkunastu latach pełnoobjawowa choroba tkanki łącznej [7].

Zespół Raynauda (wtórne zjawisko Raynauda) występuje w przebiegu innych schorzeń (najczęściej autoimmunologicznych), zaczyna się w 3–4 dekadzie życia, dotyczy porównywalnie często kobiet i mężczyzn, z częstą asymetrią objawów i ma postępujący przebieg prowadzący nierzadko do owrzodzeń opuszków palców, a nawet ich martwicy [4–6].

Zespół Raynauda towarzyszy różnym schorzeniom: chorobom tkanki łącznej (np. twardzina układowa, toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów), chorobom naczyń (np. miażdżycy, zwężenie tętnicy podobojczykowej, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, guzkowe zapalenie tętnic, choroba Takayasu, choroba Behçeta), chorobom krwi (np. białaczka, nadpłytkowość), chorobom zakaźnym (WZW B i C, trąd), zatruciom (np. ołowiem, chlorkiem winylu, kokainą), narażeniu zawodowemu (pracownicy chłodni, przetwórstwa rybnego, obsługujący maszyny wibracyjne, pianiści, maszynistki). Zespół Raynauda może również wystąpić podczas stosowania leków takich jak beta-blokery, alkaloidy sporyszu, doustne środki an-

Raynaud's phenomenon

Raynaud's phenomenon (RP), was first described in 1862 by Maurice Raynaud, a French physician. It is a common condition in neurological practice but never a dominant symptom [1, 2]. It is characterized by a sudden, well distinguishable pallor and subsequently cyanosis and redness of fingers, toes, less frequently of nose and ears due to a vasoconstriction (paleness), deoxygenation of the venous blood (cyanosis) and finally reactive congestion (redness) [1–3]. The symptoms are accompanied by paraesthesias, pain and disturbances of deep sensibility. Analogical impairment of vascular function was also observed in the internal organs such as the heart, lungs and oesophagus [4–6]. The main factor causing the symptoms is mainly low temperature and, though less frequently, strong emotions and stress [2–4]. The incidence of Raynaud's phenomenon in the overall population is estimated at 3–10% and in countries of a cold climate at 22–30% [1, 2]. The prevalence is significantly higher in some professional groups such as, for example, cold store workers or vibrating tool operators [1–4].

RP can have two clinical forms: Raynaud's disease (primary Raynaud's phenomenon, idiopathic Raynaud's phenomenon) and Raynaud's syndrome (secondary Raynaud's phenomenon). Raynaud's disease mainly affects young females, it is usually mild, coexistent with migraine, does not cause trophic changes of the skin of fingers and its symptoms are symmetric [1–4]. Some patients with idiopathic Raynaud's phenomenon develop a full-blown connective tissue disease during the first decade after onset [7].

Raynaud's syndrome (secondary Raynaud's phenomenon) occurs in the course of other conditions (mostly autoimmune ones). It begins in the 3–4 decade of life affecting females and males with comparable frequency. Its symptoms are frequently asymmetric and its progressive course often leads to digital ulcerations or even necrosis [4–6]. It is associated with different conditions such as: connective tissue diseases (e.g. systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, rheumatoid arthritis), vascular diseases (e.g. atherosclerosis, subclavian artery stenosis, giant-cell arteritis, nodular arteritis, Takayasu's disease, Behçet's disease), haematological diseases (e.g. leukaemias, thrombocytaemia), infectious diseases (hepatitis B and C, leprosy), poisonings (e.g. with lead, vinyl chloride, cocaine), professional exposure (workers of cold stores fish processing, vibrating tools operators, pianists, typists). The Raynaud's syndrome can also occur during therapies with beta-blockers, ergot alkaloids, oral contraceptives, alpha/beta interferons, cytostatics, imipramine and bromocriptine. It can also be observed in numerous neurological diseases such as: syringomyelia, multiple sclerosis, migraine, carpal tunnel syndrome, thoracic outlet syndrome, polymyositis, multiple system atrophy and Sneddon's syndrome.

tykonceptyjne, interferony beta i gamma, cytostatyki, imipramina, bromokryptyna. Można go zaobserwować także w wielu schorzeniach neurologicznych: jamistości rdzenia, stwardnieniu rozsianym, migrenie, zespołach uciskowych naczyniowo-nerwowych (zespołe cieśni nadgarstka, zespołe otworu górnego klatki piersiowej), zapaleniu wielomięśniowym, zaniku wieloukładowym i zespołe Snedдона.

Cel i metoda przeglądu piśmiennictwa

Celem przeglądu było zidentyfikowanie najczęstszych chorób neurologicznych, którym towarzyszy objaw Raynauda oraz oszacowanie częstości występowania tego zjawiska. Przeszukano elektroniczne bazy danych Medline/Pubmed oraz Embase i the Cochrane Library, posługując się słowami kluczowymi: *Raynaud's phenomenon, Raynaud's syndrome, primary Raynaud's, neurological disorders and Raynaud*. Strategia obejmowała poszukiwania opisów przypadków i badań klinicznych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych (wszystkie do stycznia 2012).

Choroby neurologiczne z objawem Raynauda

Bardzo częstym schorzeniem neurologicznym, któremu towarzyszy objaw Raynauda jest migrena. Istotą choroby jest powtarzający się, najczęściej jednostronny, pulsujący ból głowy o różnym stopniu nasilenia i częstotliwości występowania. Ból nasila się pod wpływem emocji lub wysiłku fizycznego. Towarzyszy mu światłowstręt (fotofobia), nadmierna wrażliwość na dźwięki (fonofobia) i zapachy, występują też nudności i wymioty. Niekiedy przed wystąpieniem epizodu migrenowego, może pojawić się tzw. aura (występująca w 10% przypadków), w postaci parestezji, ubytków w polu widzenia, mroczków, niedowładu lub afazji.

Zauważono, że u osób z migreną znacznie częściej niż w populacji ogólnej występuje objaw Raynauda. Od publikacji Atkinsona i Appenzellera w 1976, w której autorzy sugerują, że migrena i choroba Raynauda to różne przejawy tej samej choroby naczyń, ukazało się bardzo wiele doniesień potwierdzających tę tezę [8–12].

Zahavi i wsp. (1984) zaobserwowali wzrost częstości występowania OR u osób chorujących na migrenę [9]. O'Keeffe i wsp. (1992) zauważyli częstsze rozpowszechnienie migreny i bólów w klatce piersiowej u osób z chorobą Raynauda [10]. W kolejnym badaniu O'Keeffe i wsp. (1993) wykazali częstsze występowanie migreny w grupie chorych z chorobą Raynauda w porównaniu z grupą kontrolną [11]. Miller i wsp. (1981) opisali częstsze występowanie migreny i OR u pacjentów z chorobą wieńcową [12]. Leppert i wsp. (1987) stwierdzili wysoką częstość nawracających bólów głowy w populacji kobiet z chorobą Raynauda [13]. Terwindt i wsp. (1998) znaleźli związek między migreną, OR i retinopatią naczyniową u jednej holenderskiej rodziny, co może świadczyć o genetycznym podłożu tych schorzeń [14].

Objective and method of literature review

The aim of this review was to identify the most frequent neurological diseases which are accompanied by Raynaud's phenomenon and to assess the prevalence of RP. Electronic data bases were searched (Medline/Pubmed, Embase, Cochrane Library) using the following key words: *Raynaud's phenomenon, Raynaud's syndrome, primary Raynaud's, neurological disorders and Raynaud*. The strategy involved researching for case reports and clinical trial reports with no time limitations applied (all works published since January 2012).

Neurological disorders with Raynaud's phenomenon

Migraine is a neurological condition which is very frequently accompanied by Raynaud's phenomenon. It involves a recurrent, usually unilateral throbbing headache of different intensity and recurrence rate. The pain aggravates on emotions or physical exertion. It is associated by photophobia, phonophobia and hypersensitivity to smells, nausea and vomiting. Occasionally, migraine episode is preceded by the so-called aura (in 10% cases) in the form of paraesthesias, field of vision loss, scotomas, paresis or aphasia.

It has been observed that RP is much more frequent in patients with migraine compared to the overall population. Since the publication by Atkinson and Appenzeller of 1976, in which the authors suggested that migraine and Raynaud's disease are different manifestations of the same vascular disease, many other reports have confirmed this thesis [8-12].

Zahavi et al. (1984) observed an increased prevalence of RP in patients suffering from migraine [9]. O'Keeffe et al. (1992) reported that migraine and chest pains are more common in patients with Raynaud's disease [10]. In another study O'Keeffe et al. (1993) found migraine to be more frequent in the group of patients suffering from Raynaud's disease compared to the control group [11]. Miller et al. (1981) reported migraine and RP to be more frequent in patients with coronary heart disease [12]. Leppert et al. (1987) observed high prevalence of recurrent headaches in a population of females with Raynaud's disease [13], while Terwindt et al. (1998) found a connection between migraine, RP and vascular retinopathy in a Dutch family, which can indicate a genetic origin of these conditions [14]. However, the mechanisms of association between Raynaud's disease and migraine still remain unknown. Supposedly, migraine and Raynaud's disease are associated with a genetic predisposition to excessive neurovascular reactions [15–16]. Patients suffering from migraine frequently complain of tingling sensation in fingers and increased sensitivity to low temperatures. Moreover, in both conditions the factors affecting vascular reactivity and triggering the symptoms are of great significance. Both the episodes of migraine and

Mechanizmy związku między chorobą Raynauda i migreną nie są jednak znane. Przymuszcza się, że migrena i choroba Raynauda są związane z genetyczną predyspozycją do nadmiernych reakcji neuronaczyniowych [15-16]. Osoby cierpiące na migrenę często zgłaszają wzmożoną wrażliwość na zimno i mrowienie w palcach. Ponadto, w obu chorobach istotną rolę odgrywają czynniki wywołujące wpływające na reaktywność naczyń krwionośnych i wywołujące objawy. Zarówno napady migreny, jak i choroby Raynauda są epizodyczne i mają skłonność do nawrotów. W obu przypadkach układ krążenia jest bardziej reaktywny niż u zdrowych osób. Nawroty choroby Raynauda są jednak dość przewidywalne – najczęściej występują wraz ze zmianą temperatury. Natomiast napady migreny mogą być przewidywalne, jeśli znane są czynniki je wywołujące (miesiączka, niektóre pokarmy, stres), ale często występują bez uchwytnej przyczyny. Przez wiele lat za leki skuteczne w doraźnym leczeniu napadu migreny uważane były alkaloidy sporyszu, a konkretnie winian ergotaminy. Pozytywna reakcja na ergotaminę była wręcz czynnikiem diagnostycznym migreny. Jednak alkaloidy sporyszu mają silne uogólnione działanie naczyniozężające i są uważane obecnie za jedną z przyczyn objawu Raynauda, a ich stosowanie w leczeniu migreny mogło rzutować na częstsze współistnienie migreny z zespołem Raynauda [8, 9].

Objaw Raynauda najczęściej obserwowany jest w chorobach autoimmunologicznych, zwłaszcza w chorobach układowych tkanki łącznej [3, 7, 17]. W chorobach tych dochodzi często do wtórnego zajęcia układu nerwowego. W zespole Sneddon'a i zapaleniu wielomięśniowym OR jest bardzo charakterystyczny [17].

Zespół Sneddon'a opisany w 1965 r. przez angielskiego dermatologa Iana Bruce'a Sneddon'a jest chorobą autoimmunizacyjną o nieznanym czynniku etiologicznym [18]. Chorobowość zespołu szacuje się na 4/1000000. Najczęściej występuje u młodych kobiet. Typowym objawem są marmurkowata sinica skóry oraz objawy naczyniowego (najczęściej wieloogniskowego) uszkodzenia OUN [18-19]. OR jest bardzo częstym, ale niestałym elementem obrazu choroby. Opisywane są przypadki zespołu Sneddon'a, w których objaw ten dominował [21]. Istotę schorzenia stanowią procesy immunologiczne zaburzające kaskadę krzepnięcia (obecność przeciwciał antyfosfolipidowych APA, antykardiolipinowych ACA, antykoagulantu toczniowego LA) generujące incydenty zakrzepowo-zatorowe oraz proces zapalny toczący się w ścianach naczyń krwionośnych powodujący ich włóknienie i stwardnienie [19-20]. Objawy neurologiczne występują pod postacią zaburzeń poznawczych, które mogą doprowadzić do przedwczesnego otępienia, poprzez epizody przemijającego niedokrwienia mózgu, do pełnego udaru niedokrwienego mózgu [19]. Chorzy skarżą się na przewlekłe bóle i zawroty głowy, skurcze mięśni (często mięśni twarzy) i mają podwyższone ciśnienie krwi. Mogą występować

Raynaud's disease are transient and relapsing. In both cases the circulatory system is more reactive than in healthy patients. However, the recurrences of Raynaud's disease are relatively predictable and in most cases occur with a change of temperature. The episodes of migraine can be predicted, provided that the triggering factors are known (menstruation, certain food products, stress), but they often occur with no evident cause. For many years, ergot alkaloids (specifically the ergotamine tartrate) have been considered to be effective in the treatment of migraine episodes. Positive reaction to ergotamine was even the diagnostic factor for migraine. However, ergot alkaloids have strong generalized vasoconstricting effect and are currently considered one of the causes of Raynaud's phenomenon. Their use in the treatment of migraine is thought to have caused the increased coincidence of migraine and Raynaud's syndrome [8, 9].

Raynaud's phenomenon is most frequent in autoimmune diseases, especially in systemic diseases of the connective tissue [3, 7, 17]. These conditions are associated with secondary nervous system involvement.

The RP is also very characteristic for Sneddon's syndrome and polymyositis [17]. The Sneddon's syndrome, described in 1965 by an English dermatologist Ian Bruce Sneddon, is an autoimmune disease of an unknown aetiology [18]. Its prevalence is estimated at 4/1000000. It is most frequent in young females. Livedo reticularis and vascular CNS damage are its most typical symptoms [18-19]. RP is a very frequent but transient element of the condition. There has been cases of Sneddon's syndrome reported in literature, in which the phenomenon was dominant [21]. The condition is caused by immunological processes which disturb the coagulation cascade (presence of the antiphospholipid antibodies, anti-cardiolipin antibodies and anti lupus anticoagulant), generate thromboembolic episodes and inflammatory process taking place in the vascular walls and causing their fibrosis and hardening [19, 20]. The neurological symptoms manifest themselves as cognitive disturbances, which can lead to premature dementia due to the episodes of temporary cerebral ischaemia to full ischaemic stroke [19]. Patients complain of chronic headaches and dizziness, muscular spasms (frequently of the facial muscles) and have high blood pressure. Convulsions, disturbances of vision and paralysis can be observed as well. Embolisms, thromboses (both arterial and venous), crural ulcerations and pulmonary embolism can also occur. Internal organs such as the heart or kidneys can get involved too. However, it is usually a slow and limited process, which is not associated with any clinical symptoms. The condition itself is chronic and lasts for many years but cerebral strokes or other neurological complications can lead to death [18-19].

The treatment of neurological symptoms of Sneddon disease is difficult due to the lack of sufficiently effective

drgawki, zaburzenia widzenia i porażenia. Zdarzają się również zatory i zakrzepy, zarówno w naczyniach żylnych, jak i tętniczych, owrzodzenia podudzi oraz zatorowość płucna. Może dojść do zajęcia narządów wewnętrznych, takich jak serce lub nerki, jednak zazwyczaj jest to proces łagodny i ograniczony i nie wiąże się z występowaniem objawów klinicznych. Choroba ma charakter przewlekły, wieloletni, jednakże udary mózgu lub inne powikłania neurologiczne mogą doprowadzić do zgonu [18–19].

Leczenie neurologicznych objawów zespołu Snedona jest trudne ze względu na brak wystarczająco skutecznego leczenia samego zespołu, a także z powodu będących jego stałym elementem zaburzeń czynności całego układu sercowo-naczyniowego [22]. Diagnostyka, oprócz badania klinicznego i badań laboratoryjnych obejmuje biopsję skóry oraz CT/MRI mózgu [23]. W leczeniu stosuje się leki przeciwplateletowe (kwas acetylosalicylowy), przeciwzakrzepowe (heparyny drobnocząsteczkowe), doustne antykoagulanty oraz leki immunosupresyjne (sterydy, azatiopryna) [22].

Zapalenie wielomięśniowe jest kolejną chorobą, w której objaw Raynauda obserwuje się często, a jego obecność nierzadko pomaga w diagnostyce różnicowej z takimi jednostkami chorobowymi jak zapalenie skórno-mięśniowe, dystrofie mięśniowe, miopatie metaboliczne, choroby złącza nerwowo-mięśniowego [24].

Zapalenie wielomięśniowe ma tło autoimmunologiczne, jednak dotychczas nieznanne są antygeny ani mechanizmy autoimmunologiczne biorące udział w procesie chorobowym. Cechą charakterystyczną są nacieki limfocytarne wokół włókien mięśniowych, choć w pewnym odsetku przypadków nie udaje się ich stwierdzić [25, 26]. Klinicznie stwierdza się cechy miopatii obejmujące głównie mięśnie proksymalne i mięśnie szyi powodujące problemy z utrzymaniem pionowej pozycji głowy, trudności w chodzeniu po schodach, pracy z podniesionym ponad głowę rękoma czy wstawaniu z pozycji kucznej [24]. Mięśnie dystalne mogą ulec osłabieniu w późniejszym okresie choroby. Obserwuje się również dysfagię, rzadziej dysartrię. Choroba ma zwykle początek podostry ustępujący w ciągu kilku miesięcy, rzadziej tygodni. Czasami objawy mogą utrzymywać się przez kilka lat. W leczeniu stosuje się sterydy oraz leki immunosupresyjne. Przejściowe efekty uzyskano po dożylnych wlewach immunoglobulin. Plazmafereza i leukaferaza są nieskuteczne [24–26].

Innym typowym przykładem chorób neurologicznych przebiegającym z objawem Raynauda są zespoły uciskowe naczyniowo-nerwowe [27].

Zespół cieśni nadgarstka powstaje w wyniku zmniejszenia wolnej przestrzeni wewnątrz kanału nadgarstka (przyczyną może być przerost troczka zginaczy nadgarstka, ganglion, zwłóknienie pochewek maziowych, zapalenie powięzi, RZS, cukrzyca), które powoduje powstanie neuropatii nerwu pośrodkowego [27]. Zaburzenia naczy-

traktowania samego zespołu i trwałej zaburzonej funkcji całego układu naczyniowego [22]. Oprócz badania klinicznego i badań laboratoryjnych, diagnostyka obejmuje biopsję skóry i mózgu [23]. Leczenie obejmuje leki przeciwplateletowe (kwas acetylosalicylowy), antykoagulanty (heparyny, leki przeciwzakrzepowe), leki immunosupresyjne (sterydy, azatiopryna) [22].

Polymyozitis (PM) jest inną chorobą, w której zjawisko Raynauda jest często obserwowane. Obecność PM często ułatwia diagnostykę warunków takich jak dermatomyozitis, dystrofie mięśniowe, choroby mięśniowe i choroby neuro-mięśniowe [24].

PM jest chorobą o autoimmunologicznym etiologii, ale antygeny i mechanizmy zaangażowane w jej powstanie nie są jeszcze znane. Infiltracje limfocytarne są charakterystyczne dla PM, jednak w pewnym odsetku przypadków nie są obserwowane [25, 26]. Badanie kliniczne wykazuje objawy miopatii (głównie mięśnie proksymalne i szyjne) utrudniającą dla pacjentów utrzymanie głowy w pionowej pozycji, wstawanie z pozycji kucznej i wstawanie z pozycji kucznej [24]. W późniejszych stadiach choroby mięśnie dystalne mogą być słabsze. Dysfagia i, rzadziej, dysartria mogą występować. Choroba zwykle zaczyna się jako subakutna, która ustępuje w ciągu kilku miesięcy, rzadziej tygodni. Czasami objawy mogą utrzymywać się przez kilka lat. W leczeniu stosuje się sterydy i leki immunosupresyjne. Tymczasowa poprawa została osiągnięta w przypadku wlewu immunoglobulin. Plazmafereza i leukaferaza są nieskuteczne [24–26].

Innym typowym przykładem chorób neurologicznych przebiegającym z objawem Raynauda są zespoły uciskowe naczyniowo-nerwowe [27]. Zespół cieśni nadgarstka powstaje w wyniku zmniejszenia wolnej przestrzeni wewnątrz kanału nadgarstka (przyczyną może być przerost troczka zginaczy nadgarstka, ganglion, zwłóknienie pochewek maziowych, zapalenie powięzi, RZS, cukrzyca), które powoduje powstanie neuropatii nerwu pośrodkowego [27]. Zaburzenia naczy-

traktowania samego zespołu i trwałej zaburzonej funkcji całego układu naczyniowego [22]. Oprócz badania klinicznego i badań laboratoryjnych, diagnostyka obejmuje biopsję skóry i mózgu [23]. Leczenie obejmuje leki przeciwplateletowe (kwas acetylosalicylowy), antykoagulanty (heparyny, leki przeciwzakrzepowe), leki immunosupresyjne (sterydy, azatiopryna) [22].

nioruchowe często przyjmują postać objawu Raynauda [28, 29]. Typowe objawy zespołu cieśni nadgarstka to bóle i parestezje obejmujące obszar unerwienia nerwu pośrodkowego, wrażenie sztywności i obrzęku palców, bóle całej kończyny górnej oraz karku. Początkowo objawy występują głównie w nocy. W miarę trwania choroby objawy występują stale, uniemożliwiają wykonywanie precyzyjnych czynności, dochodzi do niedowładu mięśni kłębu oraz ich zaniku. Najskuteczniejszym leczeniem zespołu cieśni nadgarstka jest leczenie operacyjne [29]. Leczenie farmakologiczne z użyciem sterydów i dużych dawek witaminy B6 nie daje zadowalających efektów [29].

Zespół górnego otworu klatki piersiowej (zespół ciasnoty górnego otworu klatki piersiowej, *thoracic outlet syndrome* TOS) jest kolejnym zespołem uciskowym, w którym często obserwowany jest objaw Raynauda [30–32]. W zespole dominują objawy wynikające z zaburzeń naczyniowo-nerwowych kończyn górnych, wywołanych przez ucisk na struktury nerwowe i naczynia krwionośne w obrębie zwężenia w otworze górnym klatki piersiowej [30].

Ucisk może obejmować następujące składowe pęczka naczyniowo-nerwowe: splot ramienny, tętnicę podobojczykową, żyłę podobojczykową, żyłę pachową. Do ucisku dochodzi najczęściej w miejscach anatomicznych zwężeń jego przebiegu, w obrębie szczeliny mięśni pochyłych, przestrzeni żebrowo-obojczykowej lub kruczo-piersiowej (pomiędzy wyrostkiem kruczym łopatki a ścięgnem mięśnia piersiowego mniejszego). Przyczyny TOS mogą być wrodzone (wada anatomiczna – na przykład żebro szyjne) lub nabyte (najczęściej pourazowe). Obraz kliniczny zależy od tego, która struktura anatomiczna zostaje uciśnięta. Najczęściej dochodzi do ucisku splotu ramiennego. Rzadziej występują objawy zależne od ucisku układu tętniczego i najrzadziej – żylnego [31].

Cechą charakterystyczną, niezależną od przyczyny, jest występowanie objawów jedynie przy uniesieniu lub odwiedzeniu ramion. W przypadkach ucisku struktur nerwowych pojawia się wówczas ból promieniujący wzdłuż przyśrodkowej części ramienia i przedramienia, do palców IV i V. Objawom towarzyszą parestezje i zaburzenia czucia w obrębie unerwienia nerwu łokciowego, osłabienie siły mięśniowej i często jednostronny objaw Raynauda [30, 31]. Jeżeli dochodzi do ucisku struktur tętniczych, to dodatkowo można stwierdzić asymetrię tętna, różnice ciśnienia tętniczego na kończynach górnych oraz można wysłuchać szmer skurczowy nad tętnicami dystalnie do miejsca ucisku. Zdjęcia radiologiczne pozwalają wykryć anomalie kostne. Ultrasonografia dopplerowska pozwala wykryć zaburzenia przepływu naczyniowego, a elektromiografia pozwala na ocenę przewodnictwa w nerwach i wykrycie ucisku na struktury nerwowe. Zwykle wystarcza leczenie rehabilitacyjne. Niektóre przypadki wymagają korekcji chirurgicznej lub naczyniowej, ale zarówno patofizjologia, jak i objawy tego zespołu oraz

involves symptoms resulting from neurovascular disturbances in the upper limbs, caused by a compression of the neural structures and vascular vessels within the narrowing of the thoracic outlet [30].

The compression can involve the following elements of the neurovascular bundle: brachial plexus, subclavian artery, subclavian vein, axillary vein. It is usually located in the areas of anatomical narrowing of the bundle, within the fissure of the scalene muscles, the costoclavicular space or the coraco-pectoral space (between the coracoid process of the scapula and the pectoralis minor tendon). The causes of TOS can be congenital (anatomical abnormality such as, for example, the cervical rib) or acquired (mainly post-traumatic). The clinical picture depends on which anatomical structure is compressed. It is usually the brachial plexus that is compressed. Symptoms originating from compressed arterial system are less common, and those from compressed venous system are the least common [31].

A very characteristic feature independent of the cause is the occurrence of symptoms only on elevation or abduction of the arms. In the case of neural structures compression pain can occur radiating along the medial part of the arm and forearm to the IVth and Vth finger. The symptoms are accompanied by paresthesias and disturbances of sensation within the innervation of the ulnar nerve, muscular weakness and often a unilateral Raynaud's phenomenon [30, 31]. If arterial structures are compressed, an asymmetry of pulse can be observed, a difference of blood pressure in the arms and a systolic murmur distally over the arteries up to the point of compression. Osseous anomalies can be excluded with radiological images. Doppler ultrasonography allows for a detection of disturbances in the vascular flow and the electromyography makes it possible to assess the conduction in nerves and detect a compression of the neural structures. In most cases rehabilitation is fully sufficient. Some cases require surgical or vascular correction, but the pathophysiology and the symptoms of this syndrome, as well as the aims of these procedures are controversial. The treatment involves a resection of the Ist rib (according to some authors this procedure is always necessary) and the additional, pathological osseous-muscular elements, from the supraclavicular and/or subclavicular access [31].

Raynaud's phenomenon is frequently observed in the Behçet's disease – a systemic inflammation of small, medium and large vessels, coexistent with painful ulcerations of the skin, mucous membranes of the genitals and oral cavity, as well as involvement of different organs (e.g. joints, eyes, nervous system, digestive system) [33]. The disease is most frequent in Turkey and the Near East [33,34]. In Europe and the USA it is much less common. In the diagnosis of the condition it is crucial to observe painful aphthae which appear at least 3 times in a year

celowość zabiegów są przedmiotem licznych kontrowersji. Leczenie polega na resekcji I żebra (według niektórych autorów jest to zabieg zawsze niezbędny) i dodatkowych, patologicznych elementów kostno-mięśniowych z dojscia nad- i/lub podobojczykowego [31].

Bardzo często objaw Raynauda obserwowany jest w chorobie Behçeta – układowym zapaleniu naczyń małych, średnich i dużych, które współistnieje z bolesnymi owrzodzeniami skóry oraz błon śluzowych narządów płciowych i jamy ustnej, a także z zajęciem procesem chorobowym różnych narządów (stawów, oczu, układu nerwowego, przewodu pokarmowego) [33]. Choroba występuje najczęściej w Turcji i krajach Bliskiego Wschodu [33, 34]. W Europie i USA jest to schorzenie zdecydowanie rzadsze. Koniecznym warunkiem rozpoznania choroby są bolesne afy w jamie ustnej, pojawiające się co najmniej 3 razy w ciągu roku oraz obecność co najmniej 2 z poniższych cech: owrzodzenia narządów płciowych, zmian dotyczących oczu (zapalenie błony naczyniowej oka lub zapalenie naczyń siatkówki oka), zmian skórnych, takich jak rumień guzowaty, zmiany pseudotrądzikowe, wędrujące zapalenie żył powierzchownych skóry oraz patergii, czyli powstawania zmian zapalnych dotyczących skóry po jej niewielkim urazie [33, 34].

Częste są zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego – bóle głowy, zaburzony nastrój, uszkodzenie różnych struktur mózgu (tzw. postać „neuro-Beheçet”), zapalenia stawów bez obecności nadżerek, zakrzepowe zapalenie żył głębokich i biegunki [33].

OR można stwierdzić również w zaawansowanych postaciach jamistości rdzenia (syringomielii) i w stwardnieniu rozsianym. Objawem charakterystycznym dla jamistości rdzenia są tzw. rozszczepienne zaburzenia czucia, tj. zniesienie czucia temperatury i bólu przy zachowanym czuciu ułożenia kończyn i czuciu dotyku. Ponieważ jamistość jest najczęstsza w odcinku szyjnym, ww. objawy dotyczą kończyn górnych. Występuje również osłabienie mięśni z zanikami dotyczącymi głównie rąk (dłoni) i obręczy barkowej. Narasta z czasem uczucie sztywności tułowia i sztywność kończyn dolnych. Często dołącza się zespół Hornera i OR oraz zaburzenia wegetatywne w postaci zmian troficznych skóry [1, 2]. Brak czucia bólu prowadzi do uszkodzeń stawów, głównie ramiennego, stawów rąk, w dalszej kolejności łokciowego.

W stwardnieniu rozsianym występowanie OR zależne jest od umiejscowienia ognisk demielinizacyjnych w szyjnym odcinku rdzenia kręgowego, a sam objaw pojawia się w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [36]. Znalezione wyraźny związek między występowaniem objawu Raynauda a leczeniem immunomodulacyjnym za pomocą Interferonu – β (INF-beta) [36, 37]. Opisywano pojawienie się objawu Raynauda razem z livedo reticularis i martwicą palców już w dwa tygodnie po rozpoczęciu terapii INF-beta [36]. Również niektóre leki przeciwdepresyjne (fluoksetyna) skojarzone z INF-beta mogą

and at least two of the following symptoms: ulcerations of the genitals, lesions of the eyes (uveitis or retinitis), skin lesions (erythema nodosum, pseudo-acne changes, migrating superficial phlebitis and pathergy (i.e. a development of inflammatory skin lesions after minor trauma [33, 34].

Disturbances of the CNS can also be observed such as headaches, mood changes, brain damage (the so-called “neuro-Beheçet” form), articular inflammations without erosions, thrombotic inflammations of deep veins and diarrhoea [33].

RP can also be observed in advanced stages of syringomyelia and multiple sclerosis. Symptoms characteristic for syringomyelia include the so-called dissociated sensory loss, which involves a selective loss of pain and temperature sensation without a loss of fine touch and proprioception. Since syringomyelia is usually located in the cervical area, the symptoms affect the upper limbs. The muscles of hands and shoulder girdle are weakened. The sensation of body and lower limbs stiffness aggravates with time. The symptoms are frequently accompanied by Horner’s syndrome, RP and vegetative disturbances in a form of trophic skin changes [1, 2]. Insensitivity to pain leads to joint injuries. It is usually the humeral joint, hand joints and, less frequently, the ulnar joint) that are affected.

The occurrence of RP in multiple sclerosis depends on the location of demyelinating lesions in the cervical segment of the spinal cord. The phenomenon itself appears at the more advanced stages of the disease [36]. A clear relation has been found between the Raynaud’s phenomenon and immunomodulatory therapy with Interferon (INF-beta) [36, 37]. Occurrence of Raynaud’s phenomenon, livedo-reticularis and digital necrosis were observed two weeks after beginning therapy with INF-beta [36]. Also, some antidepressive drugs (fluoxetine) combined with INF-beta can cause sudden occurrence of Raynaud’s phenomenon in patients with multiple sclerosis [39, 40].

Diagnosis and treatment of Raynaud’s phenomenon

The clinical picture of RP is so distinct that the diagnosis can be made on the basis of a well-conducted medical history. In some cases capillaroscopy may also prove useful, which is a non-invasive diagnostic method allowing for the vital structural-morphologic assessment of the skin microcirculation. During the capillaroscopy the capillary loops of the papillary layer of the dermis and subpapillary vascular plexus are examined microscopically. It allows for qualitative and quantitative assessment of the capillary vessels. One of the most important applications of capillaroscopy is early differentiation between the primary and secondary RP associated with systemic diseases of the connective tissue [4].

powodować gwałtowne wystąpienie objawu Raynauda u osób ze stwardnieniem rozsianym [39, 40].

Rozpoznanie i leczenie objawu Raynauda

Objaw Raynauda jest na tyle charakterystyczny, że rozpoznanie można postawić na podstawie dobrze zebranego wywiadu. Czasem pomocnym badaniem może być kapilaroskopia, która jest nieinwazyjną metodą diagnostyczną pozwalającą na przyżyciową strukturalno-morfologiczną ocenę mikrokrążenia skóry. Polega ona na oglądaniu pod odpowiednim powiększeniem pętli włosniczkowych warstwy brodawkowatej skóry oraz podbrodawkowego splotu naczyniowego. Umożliwia jakościową i ilościową ocenę kapilar. Jednym z najważniejszych zastosowań kapilaroskopii jest wczesne różnicowanie między pierwotnym a wtórnym objawem Raynauda związanym z układowymi chorobami tkanki łącznej [4].

W postępowaniu najistotniejsze jest leczenie choroby podstawowej, jednak często wskazane jest również leczenie objawowe. Farmakoterapia polega na stosowaniu miejscowo działających preparatów nitrogliceryny, blokerów kanału wapniowego (nifedypina, amlodypina, diltiazem), pochodnych pentoksyfiliny, antagonistów receptora alfa1 adrenergicznego, inhibitorów konwertazy angiotensyny II, antagonistów receptora dla angiotensyny II, SSRI, rzadziej analogów PGE1 oraz PGI2 [3].

Leczenie chirurgiczne znajduje zastosowanie w przypadku braku poprawy po leczeniu farmakologicznym, u pacjentów z częstymi i uniemożliwiającymi normalne funkcjonowanie napadami. Jest wskazane również u chorych ze zmianami troficznymi skóry. Najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym jest sympatektomia piersiowa, czyli odnerwienie współczulne kończyny górnej przez wycięcie zwojów współczulnych pnia współczulnego na odcinku od dolnej części zwoju gwiaździstego do Th V. Dotychczas tego typu operacje wykonywano z dostępu pachowego lub nadobojczykowego, ostatnio jednak coraz częściej wykorzystuje się drogę videotorakoskopową [3, 4, 31, 32].

Przyczynowe leczenie zespołu Raynauda jest możliwe jedynie u chorych, u których stwierdza się zespół cieśni nadgarstka lub zespół górnego otworu klatki piersiowej (zwężenie tętnicy podobojczykowej, dodatkowe żebro szyjne, zespół mięśnia pochyłego przedniego). W niektórych przypadkach zadowalający efekt uzyskuje się po połączeniu leczenia farmakologicznego z zabiegowym. Niebagatelną rolę odgrywa również unikanie ekspozycji na czynniki prowokujące, czyli przede wszystkim na działanie niskiej temperatury, również silnego stresu, narażenia na długotrwałe wibracje i pracy wymagającej intensywnego wysiłku palców dłoni.

Podsumowanie

Objaw Raynauda towarzyszy niektórym chorobom układu nerwowego, jednak nigdy nie jest objawem

The treatment of the underlying disease is the most crucial but frequently symptomatic treatment is recommended too. Pharmacotherapy is based on local use of nitroglycerin preparations, calcium channel blockers (nifedipine, amlodipine, diltiazem), pentoxifylline derivatives, adrenergic alpha1 receptor antagonists, angiotensin II convertase inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, SSRI, less frequently the analogues of PGE1 and PGI2 [3].

Surgical treatment proves useful if pharmacological therapy is not effective and patients suffer from frequent seizures which make them unable to function. It is recommended also in patients with trophic skin changes. The most commonly performed surgical procedure is thoracic sympathectomy, i.e. a sympathetic denervation of the upper limb through a removal of the sympathetic ganglions of the sympathetic trunk between the lower part of the stellate ganglion and Th5. Surgeries of this kind have so far been conducted from the axillary or supraclavicular access. However, the videothoracoscopic method is now becoming more and more popular [3, 4, 31, 32].

Causal treatment of Raynaud's syndrome is only possible in patients with carpal tunnel syndrome or thoracic outlet syndrome (narrowing of the subclavicular artery, cervical rib, scalenus anterior syndrome). In some cases, satisfactory results can be obtained with the application of both the pharmacological and surgical treatment. It is also significant to avoid exposition to triggering factors such as low temperature, severe stress, long-lasting vibrations and work requiring intensive effort of fingers.

Summary

Raynaud's phenomenon accompanies several neurological diseases but it is never the primary symptom. It is usually present during long-lasting diseases (syringomyelia, multiple sclerosis, carpal tunnel syndrome, thoracic outlet syndrome) but can also precede full-blown conditions (Sneddon's syndrome, multiple system atrophy) or occur transiently during the whole course of the disease (migraine). The characteristic clinical picture of Raynaud's phenomenon makes the diagnosis relatively easy. However, differential diagnosis should always include connective tissue disorders, which frequently accompany RP. Pharmacological therapy involves treatment of the underlying disease and the symptoms of vasoconstriction. Surgical treatment is rarely advised and only in cases of trophic changes and severely advanced symptoms.

pierwszoplanowym. Z reguły pojawia się w dłużej trwających procesach chorobowych (jamistość rdzenia, stwardnienie rozsiane, zespół cieśni nadgarstka, zespół górnego otworu klatki piersiowej), ale może również poprzedzać wystąpienie pełnoobjawowej choroby (zespół Snedдона, zanik wieloukładowy) lub występować napadowo podczas całego czasu jej trwania (migrena). Charakterystyczny obraz ułatwia rozpoznanie, jednak zawsze należy rozważyć w rozpoznaniu różnicowym choroby tkanki łącznej, w których OR występuje szczególnie często. Postępowanie farmakologiczne polega na leczeniu choroby podstawowej oraz objawów skurczu naczyń, natomiast rzadko stosowane leczenie operacyjne zalecane jest jedynie w przypadku zmian troficznych oraz znacznego zaawansowania objawów.

Piśmiennictwo / References

1. Wigley FM. *Clinical practice: Raynaud's phenomenon*. N Engl J Med 2002;347:1001–1008.
2. Cooke JP, Marshal JM. *Mechanisms of Raynaud's disease*. Vasc Med 2005;10:293–307.
3. Boin F, Wigley FM. *Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon*. Curr Opin Rheumatol 2005;17:752–760.
4. Bakst R, Merola JF, Franks AG, Sanchez M. *Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management*. J Am Acad Dermatol. 2008;59(4):633–653.
5. Herrick AL. *Patogenesis of Raynaud's phenomenon*. Rheumatol 2005;44: 587–596.
6. Baumhäkel M, Böhm M. *Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon*. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:207–214.
7. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. *Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease*. Arthritis Rheum 1985;28:87–92.
8. Atkinson RA, Appenzeller O. *Hemicrania and Raynaud's phenomenon; manifestations of the same disease?* Headache. 1976;16(1):1–3.
9. Zahavi I, Chagnac A, Hering R, Davidovich S, Kuritzky A. *Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with migraine*. Arch Intern Med. 1984;144(4):742–4.
10. O'Keefe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP Jr. *Increased prevalence of migraine and chest pain in patients with primary Raynaud disease*. Ann Intern Med. 1992;116:985–9.
11. O'Keefe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP Jr. *Association between Raynaud's phenomenon and migraine in a random population of hospital employees*. J Rheumatol. 1993;20:1187–1188.
12. Miller D, Waters DD, Warnica W, Szlachcic J, Kreeft J, Thérout P. *Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder?* N Engl J Med. 1981;304: 763–6.
13. Leppert J, Aberg H, Ringqvist I, Sörensson S. *Raynaud's phenomenon in a female population: prevalence and association with other conditions*. Angiology. 1987;38(12):871–7.
14. Terwindt GM, Haan J, Ophoff RA, Groenen SM, Storimans CW, Lanser JB i wsp. *Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon*. Brain. 1998;121:303–16.
15. Isenberg DA, Meyrick-Thomas D, Snaith ML, McKeran RO, Royston JP. *A study of migraine in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis. 1982 Feb;41(1):30–2.
16. Pal B, Gibson C, Passmore J, Griffiths ID, Dick WC. *A study of headaches and migraine in Sjögren's syndrome and other rheumatic disorders*. Ann Rheum Dis. 1989;48(4):312–6.
17. Kallenberg CG, Wouda AA, *The TH. Systemic involvement and immunological findings in patients presenting with Raynaud's phenomenon*. Am J Med, 1980;69:675.
18. Sneddon IB. *Cerebrovascular lesions and livedo reticularis*. Br J Dermatol 1965;77:180–185.
19. Marinho JL, Piovesan EJ, Leite Neto MP, Kotze LR, Noronha L, Twardowschy CA i wsp. *Clinical, neurovascular and neuropathological features in Sneddon's syndrome*. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65:390–5.
20. Hilton DA, Footitt D. *Neuropathological findings in Sneddon's syndrome*. Neurology 2003;60:1181–1182.
21. Schlez A, Lischka G, Schaumburg-Lever G, Ganten T, Jünger M. *Raynaud symptoms as principal signs in a case of Sneddon's syndrome*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15: 365–6.
22. Flöel A, Imai T, Lohmann H, Bethke F, Sunderkötter C, Droste DW. *Therapy of Sneddon's syndrome*. Eur Neurol 2002;48:126–132.
23. Karagülle AT, Karadag D, Erden A, Erden I. *Sneddon's syndrome: MR imaging findings*. Eur Radiol 2002;12:144–146.
24. Majewski D, Puszczewicz M, Kolczewska A. *Diagnostyka różnicowa zapalenia mięśni – opis przypadku*. Ann Acad Med Stetin. 2010;56(Suppl.1):66–69.
25. Mielnik P. *Immunological abnormalities in patients with polymyositis and dermatomyositis*. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl.3):255.
26. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L i wsp. *Long-term outcome of patients with*

- polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody.* Br J Dermatol. 2010;162(2):337-44.
27. Jaskólski D. *Zespoły objawowe powstałe z uwięźnięcia.* W: Kozubski W, Liberski P red. *Choroby układu nerwowego.* PZWL; 2004: 505-6.
28. Chung MS, Gong HS, Baek GH. *Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome.* J Bone Joint Surg Br. 1999;81(6):1017-9.
29. Chung MS, Gong HS, Baek GH. *Raynaud's phenomenon in idiopathic carpal tunnel syndrome: postoperative alteration in its prevalence.* J Bone Joint Surg Br. 2000;82:818-9.
30. Pistorius MA, Planchon B. *Incidence of thoracic outlet syndrome on the epidemiology and clinical presentation of apparently primary Raynaud's phenomenon.* A prospective study in 570 patients. Int Angiol. 1995;14(1):60-4.
31. Nichols AW. *Diagnosis and management of thoracic outlet syndrome.* Curr Sports Med Rep. 2009;8(5):240-9.
32. Boezaart AP, Haller A, Laduzenski S, Koyyalamudi VB, Ihnatsenka B, Wright T. *Neurogenic thoracic outlet syndrome: A case report and review of the literature.* Int J Shoulder Surg. 2010; 4(2):27-35.
33. Onder M, Ozden MG, Aksakal AB, Akçali D, Babacan A, Atasever T. *Raynaud phenomenon and Behçet disease: diagnosis with technetium Tc 99m methylene diphosphonate bone scan and treatment with continuous sympathetic block.* Arch Dermatol. 2002;138:698-9.
34. Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaha D. *Thoracic manifestations of Behçet disease at CT.* Radiographics. 2004;24(3):801-8.
35. Evereklioglu C. *Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease.* Surv Ophthalmol. 2005 ;50(4):297-350.
36. Cruz BA, Queiroz ED, Nunes SV, Cruz Filho A, Campos GB, Monteiro EL, Crivellari H. *Severe Raynaud's phenomenon associated with interferon-beta therapy for multiple sclerosis: case report.* Arq Neuropsiquiatr. 2000;58:556-9.
37. Bachmeyer C, Farge D, Gluckman E, Miclea JM, Aractingi S. *Raynaud's phenomenon and digital necrosis induced by interferon-alpha.* Br J Dermatol 1996;135:481-483.
38. Linden D. *Severe Raynaud's phenomenon associated with interferon-b treatment for multiple sclerosis [Letter].* Lancet 1998;352:878-879.
39. De Broucker T, Lhote F. *Severe Raynaud's phenomenon associated with interferon-beta 1a and fluoxetine.* Ann Med Interne (Paris). 2000;151(5):424-5.
40. Rudnick A, Modai I, Zelikovski A. *Fluoxetine-induced Raynaud's phenomenon.* Biol Psychiatry. 1997;41:1218-21.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Waldemar Broła

Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym,

Szpital Specjalistyczny, ul. Gimnazjalna 41B

26-200 Końskie

Tel. +48 41 3902 259, Fax +48 41 3902 364

Tel. kom. 601313415

e-mail: wbroła@wp.pl