

Referințe

1. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, Burmester G, Weisman MH, Keystone E, *et al.* The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial: substantial efficacy on synovitis and psoriatic lesions with or without concomitant DMARD therapy. *Arthritis Rheum* 2005; p. 448-451.
2. Gladman D., Antoni C., Mease P., Clegg D. and Nash P., *Ann Rheum Dis* 2005; 64; p. 14-17
3. Gladman DD, Rahman P. Psoriatic arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sarjent JS, eds. In: *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 6th edn. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001: p. 1071–1079
4. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, *et al.* Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127–32.
5. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: p.778–783.
6. Mease P, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Ory P, *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004 p. 224-226.
7. Wright V, Moll JMH. Psoriatic arthritis. In: Wright V, Moll JMH, eds. *Seronegative polyarthritis*. Amsterdam: North Holland Publishing Co, 1976: p. 169–223.

STUDII COMPARATIVE ALE BOLII MIXTE A ȚESUTULUI CONJUNCTIV ȘI SCLERODERMIEI DIFUZE DE SISTEM

Felicia Lupașcu-Volentir

Catedra Medicină Internă a Facultății de rezidențiat și Secundariat clinic nr.1 a
Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Summary

Comparative study of Mixed Connective Tissue Disease and Systemic Sclerosis

Appearance of mixed connective tissue disease (MCTD) in the world is not enough studied. In this study we demonstrated particularity of similitude and differences of large clinical and biochemist indexes at 75 patients with MCTD and SS, which who diagnosed by ARA criteria. In conclusion we have determinated that MCTD had more relevant indexes in ESP, C-reactive protein and rheumatoid factor comparative with SS.

Rezumat

Răspândirea bolii mixte a țesutului conjunctiv (BMȚC) în lume este slab studiată. În acest studiu s-a demonstrat particularități de similitudine și diferențiere a unor șir de indici clinici și biochimici la 75 de pacienți cu BMȚC și SSD, diagnosticul fiind confirmat de către ARA. În concluzie s-a determinat că spre deosebire de SSD, în cazul BMȚC au fost mai pronunțate procesele inflamatorii, manifestate prin valori semnificative ale VSH, proteinei C-reactive, factorului reumatoid seropozitiv.

Actualitatea temei

Grupul de maladii difuze ale țesutului conjunctiv cuprinde un grup de forme nozologice, care definesc inflamația sistemică a diferitelor organe și sisteme de organe, combinate cu dezvoltarea proceselor autoimune și imunocomplexe, dar și cu dezvoltarea în exces a fibrozei cutanate și viscerale. Acest grup cuprinde lupusul eritematos sistemic, sclerodermia difuză de sistem (SSD), boala mixtă de țesut conjunctiv (BMȚC), artrita reumatoidă, poliomiiozita și sindromul Sjogren.

Boala mixtă a țesutului conjunctiv combină semne clinice majore ce aparțin lupusului eritematos sistemic, sclerodermiei de sistem, poliomiiozitei și artritei reumatoide, evoluând concomitent cu prezența de anticorpi specifici cu rol de marker anti U₁ n-RNP [5].

Răspândirea BMȚC în lume este slab studiată. De exemplu, în Japonia BMȚC a prezentat 2,7 % din grupul bolilor difuze ale țesutului conjunctiv. În Republica Moldova, la moment BMȚC nu este cercetată, deși cazuri cu această boală se atestă. De menționat, că BMȚC se întâlnește mai frecvent la femei, indiferent de rasă, *sex ratio* femei/bărbați fiind de 10/1. Boala se atestă cu preponderență la femei cu vârsta medie de 31-35 ani, dar se remarcă și la copii [2].

Sclerodermia difuză de sistem, numită de școala anglo-saxonă sclerodermia progresivă sistemică este o afecțiune generală de tip colagenotic ce cuprinde modificări inflamatorii, fibroase și degenerative ale țesutului conjunctiv cu afectarea aparatului locomotor, a organelor interne (pulmoni, cord, tract gastrointestinal și rinichi) și prin dereglări circulatorii vasospastice de tipul sindromului Raynaud [6]. SSD se atestă pe glob cu frecvența de 7-15 cazuri la 10000 persoane. Incidența anuală este în limitele a 0,2-1,9 la 100 mii oameni [1]. Femeile sunt mai des afectate, raportul femei/bărbați fiind de 7/1, iar vârsta medie de 30-50 ani [3].

Debutul BMȚC este insidios și include: edemul dur al falangelor, sindromul Raynaud, mialgii în grupurile proximale ale extremităților și oboseală musculară, artralgie sau artrită, disfagie, afectări tegumentare (rash cutanat, fotosensibilitate, zone de hiperpigmentări). Totodată, are loc formarea și acumularea anticorpilor U1 n-RNP [7]. Indurația cutanată a falangelor, de regulă, nu se manifestă sau este exprimată moderat, spre deosebire de SSD în care această fibroză cutanată conduce la atrofia pielii și la contracturi dure, flexorii [4]. Sindromul Raynaud decurge într-o formă mai ușoară și în foarte rare cazuri conduce la necroze ischemice și ulcere digitale sau cutanate.

Pentru bolnavii cu SSD, semnele clinice la debut se manifestă prin fenomenul Raynaud, tumefierea și edemațierea degetelor mâinii, poliartralгии la articulațiile mici palmare. Peste mai multe luni de boală apare și fibroza cutanată, afectarea tractului gastrointestinal și pulmonar [8].

Scopul prezentei lucrări constă în punerea în evidență a particularităților de manifestare a unor indici clinici și paraclinici la bolnavii cu BMȚC și SSD.

Material și metode de cercetare

Studiul a fost efectuat asupra unui lot de 75 paciente de sex feminin de vârstă medie, diagnostic confirmate ca fiind afectate de SSD, conform criteriilor ARA (American Rheumatism Association) în variantă modificată (1982) și de BMȚC, bazată pe criteriile Sharp (1972) [5]. Pacientele au fost evaluate în secția de reumatologie a Spitalului Clinic Municipal „Sf. Treime”, Chișinău. Cercetarea a fost amplă, cuprinzând acuze, anamneza bolii, date obiective, evaluarea sindromului articular, afectărilor tegumentare. Examenul paraclinic a inclus hemoleucograma (leucocite, trombocite, viteza de sedimentare a hematiilor), mediatorii inflamației sistemice (proteina C-reactivă, fibrinogenul), examenul imunologic – factorul reumatoid, determinat prin Latex-test. De asemenea, s-a efectuat examenul funcțional instrumental al sistemului cardiovascular, pulmonar, digestiv și renal. Pentru cercetarea activității sistemului respirator s-au utilizat radiografia, spirometria pulmonară și tomografia computerizată (CT); sistemului cardiovascular – Echo-Doppler și electrocardiograma în 12 derivații standard (ECG); sistemului renal – ultrasonografia (USG) renală, probele funcționale renale.

Semnele clinice ale bolilor au fost apreciate calitativ: 0 – absență, 1 – prezență.

Nivelul indicilor și gradul de variabilitate au fost prezentate prin media aritmetică și deviația standard (pachetul de soft STATISTICA 7.0, SUA).

Rezultate și discuții

Analizând lotul de studiu, s-a constatat că vârsta medie a pacientelor, vârsta la debutul bolii și durata bolii au fost, practic, aceleași în ambele grupuri (tab. 1)

Date despre vârsta pacienților și durata bolilor difuze de țesut conjunctiv

| Indici | BMȚC, n=50 | | SSD, n=25 | |
|------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------|
| | $\bar{x} \pm m_x$ | σ | $\bar{x} \pm m_x$ | σ |
| Vârsta, ani | 48,7±1,7 | 12,15 | 50,96±2,12 | 10,58 |
| Vârsta la debutul bolii, ani | 31,5±1,56 | 11,07 | 34,0±1,95 | 9,75 |
| Durata bolii, ani | 17,26±1,17 | 8,30 | 17,0±1,86 | 9,31 |

În dependență de vârsta la debutul bolii, pacientele cu BMȚC au fost repartizate în următoarele categorii: până la 19 ani – 2 (4,0 %) bolnavi, 20-30 ani – 14 (28,0 %), 31-40 ani – 14 (28,0 %), 41-50 ani – 10 (20,0 %) și mai mult de 51 ani – 10 (20,0 %). Pentru lotul cu SSD au fost următoarele date: până la 19 ani – 3 (12,0 %) bolnavi, 20-30 ani – 6 (24,0 %), 31-40 ani – 9 (36,0 %), 41-50 ani – 7 (28,0 %) și mai mult de 51 ani – 0 (0,0 %).

Repartizarea în dependență de durata maladiei BMȚC a fost următoarea: 1-5 ani – 3 (6,0 %), 6-11 ani – 9 (18,0 %), 12-17 ani – 15 (30,0 %), mai mult de 18 ani – 23 (46,0 %), iar pentru lotul cu SSD: 1-5 ani – 2 (8,0 %), 6-11 ani – 7 (28,0 %), 12-17 ani – 7 (28,0 %), mai mult de 18 ani – 9 (36,0 %).

În cazul BMȚC s-au constatat următoarele asocieri de boli: AR+SS care au alcătuit 30,0 %, AR+LES – 12,0 %, AR+LES+SSD – 10,0 %, SSD+LES – 38,0 %, SSD+PM – 8,0 % și LES+PM – 2,0 % din cazuri.

Factorii care au precedat debutul maladiilor au fost pentru BMȚC versus SSD: infecția respiratorie virală acută – 6,0/12,0 %, stresul psihic acut – 60,0/52,0 %, expunerea îndelungată la frig – 36,0/40,0 %, perturbările hormonale (nașterile, avorturile) – 16,0/8,0 %, mamoplastia – 4,0/4,0 %, vaccinurile – 2,0/2,0%, contactul cu substanțe chimice (pulberile silicoteice, policlorura de vinil) – 0,0/8,0 %. Din cauza asocierii unor factori declanșatori, aceștea însumează mai mult de 100%.

Se cunoaște că predispoziția genetică joacă un rol important în inițierea și dezvoltarea bolilor autoimune ale țesutului conjunctiv. În acest studiu, predispunerea a fost constatăată în baza datelor pacienților care au rude de gradul I și II cu manifestări de boală: (soră – 4,0 %, bunică pe linia mamei – 4,0 % în lotul cu BMȚC, iar în lotul cu SSD: tată, soră, bunica pe linia mamei și bunica pe linia tatălui – 4,0 % cazuri).

Analizând datele prezentate în (tab. 2) constatăm că la loturile aflate în studiu deosebiri cu suport statistic s-au constatat doar în cazul sindromului articular al genunchilor, care a fost mai frecvent în cazul BMȚC și a articulațiilor interfalangiene proximale – cu incidență mai înaltă în cazul SSD.

Evaluarea articulațiilor dureroase la pacienți cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv

| Articulațiile afectate | BMȚC | | SSD | |
|--|-------------------|----------|-------------------|----------|
| | $\bar{x} \pm m_x$ | σ | $\bar{x} \pm m_x$ | σ |
| Scapulohumerală (SC) | 0,10±0,04 | 0,30 | 0,12±0,07 | 0,33 |
| Coatelor | 0,14±0,05 | 0,35 | 0,24±0,07 | 0,43 |
| Radiocarpine (RC) | 0,70±0,65 | 0,46 | 0,60±0,10 | 0,50 |
| Metacarpo-falangiene (MCF) palmare | 0,76±0,06 | 0,43 | 0,72±0,09 | 0,46 |
| Interfalangiene proximale (IFP) palmare | 0,82±0,06 | 0,40 | 0,96±0,04* | 0,20 |
| Genunchilor | 0,48±0,07* | 0,50 | 0,16±0,08 | 0,37 |
| Talocrurale (TC) | 0,18±0,06 | 0,40 | 0,20±0,08 | 0,41 |
| Metatarso-falangiene (MTF) plantare | 0,28±0,06 | 0,45 | 0,20±0,08 | 0,41 |
| Interfalangiene proximale (IFP) plantare | 0,22±0,42 | 0,059 | 0,16±0,08 | 0,37 |

* - suport statistic la nivelul $p < 0,05$

La debut, tumifierea articulară la lotul cu BMȚC s-a constatat pentru articulația RC cu frecvență de 12,0 %, MCF – 4,0 %, IFP palmare – 56,0 %, genunchilor – 34,0 %, TC – 8,0 %, MTF – 2,0 % de cazuri, spre deosebire de lotul cu SSD în care procesul inflamator nu s-a manifestat.

Afectarea tegumentară în cadrul BMȚC s-a manifestat prin *rash malar* cu incidență de 74,0 %, *livedo reticularis* – 36,0 %, fotosensibilitate – 62,0 %, erupții discoidale – 10,0 %, edemul dur al falangelor – 88,0 %, zone de hipo-hiperpigmentare – 36,0 %; în cazul cu SSD s-au manifestat doar edemul dur al falangelor – 96,0 % și zone de hipo-hiperpigmentare – 48,0 % cazuri.

Afectarea vasculară, manifestată prin sindromul Raynaud, s-a atestat cu frecvență de 52,0 % pentru lotul cu BMȚC și 96,0 % pentru SSD.

Debutul afectării tractului gastrointestinal în BMȚC/SSD s-a manifestat prin disfagie: 30,0/60,0 % și esofagită: 10,0/16,0 %.

În perioada de stare, din manifestările generale în cadrul BMȚC/SSD au prevalat fatigabilitatea în 20,0/28,0 %, parestezii și crampe musculare în 26,0/16,0 %.

La examinarea sindromului articular în BMȚC/SSD s-au constatat următoarele date: artralgiile preponderent humerale – 18,0/24,0 %; ale coatelor – 10,0/24,0 %; RC – 46,0/48,0 %; MCF palmare – 22,0/48,0 %; IFP palmare – 50,0/68,0 %; coxofemorale – 32,0/16,0 %; ale genunchilor – 64,0/32,0 % și talo-crutale – 14,0/16,0 %. Artrita s-a constatat în 4,0 % cazuri pentru articulațiile mari.

Implicarea musculară în cadrul BMȚC s-a caracterizat prin mialgii – 22,0 % și oboseală musculară – 22,0 % cazuri. În lotul cu SSD aceste semne nu s-au remarcat.

Examenul röntgenologic a pus în evidență fibroza pulmonară interstițială în loturile BMȚC/SSD cu frecvență de 64,0/88,0 %, iar fibroza regională ”*pulmon în fagure*“, atestată prin tomografie computerizată – în 4,0 % doar pentru lotul SSD. Evaluarea gradului de disfuncție ventilatorie externă, stabilită prin spirometrie a pus în evidență, că afectarea pulmonară în cadrul SSD este mult mai severă comparativ cu BMȚC (tab.3).

Tabelul 3

Date comparative spirografice în maladiile difuze ale tesut conjunctiv

| Indicii spirometriei | BMȚC, % | SSD, % |
|----------------------|---------|--------|
| Norma | 22,0 | 0,0 |
| Restricție medie | 56,0 | 56,0 |
| Restricție severă | 22,0 | 44,0 |

În studiul realizat prin examenul Echo-Doppler frecvența afectării aparatului valvular în BMȚC/SSD a fost următoarea: valva aortală – 10,0/0,0 %, mitrală – 94,0/100,0 %, tricuspida – 90,0/92,0 %, prolaps al valvei mitrale – 2,0/0,0 % cazuri. Devierile electrocardiografice s-au manifestat prin dereglări de ritm și de conducere doar la bolnavii cu BMȚC în 6,0 % cazuri. Totodată, incidența hipertensiunii arteriale sistemice medii a fost constatată în 24,0/16,0 % și a hipertensiunii arterei pulmonare, a constituit 34,0 și 56,0% cazuri, respectiv, pentru BMȚC și SSD.

Sindromul Raynaud s-a atestat în lotul cu BMȚC cu frecvență de 100 %, iar la SSD – 96,0 % cazuri.

Examinarea funcției renale a demonstrat în BMȚC/SSD prezența proteinuriei: 0,02±0,00/0,01±0,00, pierderea nictimală de proteină: 0,01±0,001/0,02±0,010. Probele funcționale renale (*clearanc*-ul creatininei, creatinina serică, ureea serică) în acest studiu nu au demonstrat afectarea renală în cadrul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv. Datele funcționale ale USG renale nu au prezentat modificări parenchimatoase la ambele loturi.

După cum rezultă din datele tab.4, majoritatea indicilor biochimici și a probelor funcționale renale s-au încadrat în limitele normei la ambele loturi aflate în studiu. Totuși, pentru lotul BMȚC s-au constatat valori semnificative pentru indicii VSH, proteina C-reactivă, factorului reumatoid seropozitiv.

**Date comparative ale unor indici biochimici și a probelor funcționale renale
la BMȚC și SSD**

| Indici, unități de măsură | BMȚC | | SSD | |
|--|-------------|----------|-------------|----------|
| | $x \pm m_x$ | σ | $x \pm m_x$ | σ |
| Hemoglobina, g/l | 116,1±1,31 | 9,30 | 126,4±2,55 | 12,76 |
| Eritrocite, $10^{-12}/l$ | 4,11±0,10 | 0,74 | 5,87±1,71 | 8,60 |
| Trombocite, % | 232,0±5,33 | 37,66 | 242,36±8,27 | 41,40 |
| Leucocite, $10^{-9}/l$ | 6,06±0,23 | 1,67 | 6,44±0,35 | 1,73 |
| Viteza de sedimentare a hematiilor, mm/oră | 19,46±1,54 | 10,87 | 15,8±1,82 | 9,11 |
| Fibrinogenul, g/l | 3,24±0,07 | 0,47 | 3,44±0,12 | 0,61 |
| Proteina C- reactivă, mmol/l | 5,68±1,12 | 7,90 | 2,80±0,71* | 3,56 |
| Factorul reumatoid seropozitiv, Un/l | 33,48±15,60 | 110,78 | 6,40±5,22* | 26,13 |
| Clearanc-ul creatininei, ml/min | 112,4±0,01 | 0,05 | 106,4±2,32 | 11,6 |
| Creatinina serică, mmol/l | 0,07±0,002 | 0,01 | 0,06±0,00 | 0,014 |
| Uree serică, mmol/l | 7,0±0,26 | 1,85 | 6,0±0,43 | 2,16 |

* - suport statistic la nivelul $p < 0,05$

Concluzii

1. Debutul bolii mixte a țesutului conjunctiv și a sclerodermiei difuze de sistem a fost precedat de un șir de factori, dintre care cei mai relevanți au fost stresul psihic acut, expunerea îndelungată la frig și perturbările hormonale. Cu frecvență minoră a fost prezentă infecția respiratorie virală acută.
2. Afectarea tegumentară și vasculară la BMȚC s-a manifestat în special prin *rash malar*, *livedo reticularis*, fotosensibilitate, edemul dur a falangelor și fenomenul Raynaud.
3. În perioada de stare sindromul articular în cadrul BMȚC s-a manifestat prin artralgie pentru grupurile mari articulare, spre deosebire de SSD în care au prevalat grupurile mici articulare.
4. Spre deosebire de SSD, în cazul BMȚC au fost mai pronunțate procesele inflamatorii, manifestate prin valori semnificative ale VSH, proteinei C-reactive, factorului reumatoid seropozitiv.

Bibliografie

1. Gran J.T. Epidemiologi ved systemisk sklerose (sklerodermi)//Norsk Epidemiologi 2008, vol. 18(1), p. 64-66.
2. Mier R.J., Shishov M., Higgins G.C., et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease//Rheum. Dis. Clin. North. Am., 2005, vol. 31 (3), p. 483-496.
3. Moșneaga M., Moșneaga-Zoltur A. Scleroderma difuză de sistem//Actualități în Medicina Internă. Curs universitar, Chișinău, Tipografia "Reclama", 2006, p.82-102.
4. Randone S.B., Guiducci S., Cerinic M.M. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis// Best Practice & Research Clinical Rheumatology, vol. 22 (2), 2008, p. 339-350.
5. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M. et al. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrom associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)//Am. J. Med., 1972, vol.52 (2), p.148-159.
6. Szamosi S., Szekanecz Z., Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients//Rheumatology international, 2006, vol. 26 (12), p. 1120-1124
7. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение. Руководство для врачей//Смешанная болезнь соединительной

ткани. Москва, Издательство «Литера», 2005, стр. 317-318.

8. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы//Рус. мед. журн. 2000, 8 (9), p. 383-388.

PARTICULARITĂȚILE FENOMENULUI RAYNAUD LA BOLNAVII CU MALADII DIFUZE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Felicia Lupașcu-Volentir

Catedra Medicină Internă a Facultății de rezidențiat și Secundariat clinic nr.1 a
Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Summary

The peculiarities of Raynaud phenomenon in patients with diffuse connective tissue diseases

Raynaud's phenomenon is present almost uniformly in connective tissue diseases.

In the paper are presented the peculiarities of RP clinical and paraclinical depending on the age of patients, causes and its correlation with the protein C-reactive.

Rezumat

Fenomenul Raynaud reprezintă o manifestare frecventă în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv. În articol sunt redate particularitățile clinice și paraclinice a fenomenului Raynaud în dependență de vârsta pacienților, factori declanșatori și corelația acestora cu proteina C-reactivă.

Actualitatea temei

Bolile autoimune (BAI) reprezintă sindroame clinico-biologice determinate de scăderea toleranței față de antigenii *self* și sunt caracterizate prin răspunsuri imune umorale sau celulare autoreactive, îndreptate spre propriile structuri antigenice.

În funcție de originea autoantigenilor, BAI se pot clasifica în:

- organospecifice, declanșate de către antigenii cu specificitate de organ
- difuze, caracterizate prin apariția frecventă a unui răspuns imun de tip umoral.

Simptomatologia clinică în BAI cu specificitate de organ, se caracterizează în primul rând prin semne patologice în legătură cu organul afectat primar, dar și prin simptome cu altă localizare care pot coexista ca urmare a extinderii procesului inflamator.

BAI organospecifice ale țesutului conjunctiv cuprind boala mixtă de țesut conjunctiv, sclerodermia sistemică, lupusul eritematos sistemic, poliomiiozita, sindromul Sjogren, artrita reumatoidă.

Fenomenul Raynaud, specific maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, este caracterizat prin vasospasm tranzitoriu și recurent al vaselor mici (la nivelul degetelor de la mâini și picioare, nasului, bărbiei, urechilor), provocat de expunerea la frig și stresul emoțional. Se caracterizează prin paloare, acrocianoza și hiperemie de reperfuzie.

În 1862, Maurice Raynaud a descris primele cazuri de "asfixie și gangrenă simetrică ale extremităților". În 1932, Allen și Brown au precizat caracteristicile clinice ale fenomenului Raynaud. Pentru prima dată ei disting o formă primară și o formă secundară a fenomenului Raynaud și fac distincția între necroza ireversibilă la nivelul degetelor, legată de tromboza arterială și fenomenul Raynaud propriu-zis, determinată de vasospasmul arterial reversibil. Fenomenul Raynaud evoluează clasic în trei faze: la început - *faza sincopală brutală* cu paloarea distală și insensibilitatea unuia sau a două dintre degete (minute-oră), *faza asfixică* cu cianoza degetelor, durere și amorțirea degetelor (15-30 minute), *faza hiperemică* cu roșeață și senzație de arsură în momentul încălzirii (câteva minute). Uneori succesiunea clasică a celor trei faze nu este respectată, se poate observa doar paloare urmată de eritem sau cianoză. Fenomenul Raynaud predomină la femei (9/1) și alcătuiesc 3-5% la populația generală, iar la persoanele tinere atinge nivelul de 20,0 % [6].