

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El papel de la capilaroscopia del lecho ungueal en reumatología

Juan Pablo Restrepo¹, Marwin Gutiérrez R.², Rossella De Angelis², Walter Grassi²

Resumen

La capilaroscopia del lecho ungueal (CLU) es un método simple, inocuo y económico para el estudio detallado de la microcirculación en una amplia gama de enfermedades o síndromes de interés reumatológico. En el fenómeno de Raynaud (FR) no solo permite un preciso estudio de la circulación capilar sino que facilita la distinción entre FR primario y secundario. Posee un excepcional valor predictivo en la individuación de anomalías morfoestructurales en fases tempranas de la esclerosis sistémica (ES), lo cual representa una de las principales ventajas de este método de imagen.

El daño microvascular es una típica característica de la esclerosis sistémica que viene representada por desorganización arquitectónica, presencia de tortuosidades, aumento del diámetro de los capilares, neoangiogénesis, hemorragias/trombosis y reducción de la densidad de los capilares. Tales cambios capilaroscópicos delinean el “patrón esclerodérmico” que a su vez es la máxima expresión de la microangiopatía esclerodérmica propiamente dicha. Anormalidades capilaroscópicas están también presentes en otras enfermedades reumáticas sistémicas como: dermatomiositis, síndrome de Sjögren, lupus eri-

tematoso sistémico, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo y síndrome antifosfolípido.

Esta revisión tiene como objetivo remarcar las aplicaciones y los límites de la CLU y sus respectivas aplicaciones en la práctica cotidiana reumatológica.

Palabras clave: capilaroscopia del lecho ungueal, microcirculación, megacapilares, áreas avasculares, angiogénesis, patrón esclerodérmico, fenómeno de Raynaud.

Summary

Nailfold capillaroscopy is a simple, non-invasive, inexpensive and useful method for the analysis of microvascular abnormalities that can be found in rheumatic disorders. The well-known Raynaud's phenomenon represents a clinical condition that should promptly lead to a microvascular analysis, in order to distinguish its primary form from the secondary. Capillaroscopy has an exceptional predictive value for the diagnosis of early systemic sclerosis and this may be the best advantage this technique can offer. Microvascular damage is a typical feature of systemic sclerosis and a great number of this patients present architectural disorganization, tortuosis, giant capillaries, neovascularization haemorrhages, loss of capi-

1. Departamento de Reumatología, Universidad de Antioquia, Colombia.
2. Cátedra de Reumatología. Ospedale “A Murri”, Università Politecnica delle Marche, Jesi (Ancona-Italia).

Recibido para publicación: julio 9 de 2008.
Aceptado en forma revisada: agosto 29 de 2008.

llaries and avascular areas. These capillaroscopic changes characterize the “scleroderma pattern” and reflect the scleroderma microangiopathy. Microvascular abnormalities have also been found in other systemic rheumatic diseases such as dermatomyositis, Sjögren’s syndrome, systemic lupus erythematosus, undifferentiated connective tissue disease and antiphospholipid syndrome.

The aim of this review is to describe the applications and limits of nailfold capillaroscopy in the rheumatological clinical practice.

Key words: nailfold capillaroscopy, microcirculation, megacapillaries, avascular areas, angiogenesis, scleroderma pattern, Raynaud’s phenomenon.

Introducción

A lo largo de los últimos años, la CLU se ha ido consolidando como la técnica de elección para la detección precoz y el estudio de las anomalías morfoestructurales de la microcirculación¹⁻⁶. La CLU, en el campo reumatológico, reviste un rol de primer plano en la interpretación diagnóstica, sobre todo de las manifestaciones que vienen denominadas “scleroderma spectrum disorders” (fenómeno de Raynaud (FR), ES, enfermedad mixta e indiferenciada del tejido conectivo, dermatomiositis (DM))^{5,6}. El examen capilaroscópico encuentra además indicación en todas aquellas afecciones en las cuales se puede intuir una alteración de la microcirculación (por ejemplo, diabetes mellitus e hipertensión arterial)^{1,2}.

El estudio “in vivo” de la microcirculación en pacientes con enfermedades de interés reumatológico viene efectuado prevalentemente a nivel del lecho ungüeal (donde el eje mayor de los capilares se encuentra paralelo respecto a la superficie cutánea), aunque puede ser efectuado en diversos sitios como la mucosa oral (labios, gíngiva o lengua) o la conjuntiva ocular. Estos lugares resultan válidas alternativas al lecho ungüeal, especialmente en sujetos de raza negra o con reducida transparencia cutánea.

La CLU técnicamente puede ser realizada con dispositivos ópticos de varios tipos: oftalmoscopio, dispositivos de fotografía, microscopio óptico convencional, pero la reciente introducción de aparatos de videomicroscopía

con sondas ópticas de contacto ha representado un salto grande de calidad en el estudio de la microcirculación, brindando una serie de ventajas respecto a los instrumentos precedentemente utilizados (entre ellos podemos mencionar: una agradable visualización de la superficie cutánea, y archivo de imágenes en formato digital con posibilidad de impresión inmediata)⁷⁻¹⁰.

Técnica de ejecución

La CLU se realiza preferiblemente en un ambiente que preserve una temperatura entre 20 y 22°C. Debe ser efectuada en todos los dedos (exceptuando en aquellos con infecciones o traumas recientes del lecho ungüeal) ya que las alteraciones morfoestructurales de los capilares pueden encontrarse, a veces en áreas limitadas, sobre todo en la fase inicial de determinadas patologías. Las condiciones de mejor visibilidad de los capilares vienen ofrecidas por el cuarto y el quinto dedo de la mano “no dominante”. Esto es debido a que a este nivel la piel posee una mayor transparencia respecto a la piel de los otros dedos¹⁰. El paciente debe asumir preferiblemente la posición sentada o extendida con la palma de la mano apoyada al plano de observación (Figura 1A), evitando el mínimo movimiento que pueda alterar la calidad de la imagen. La aplicación de aceite de inmersión (mejor aún aceite de cedro) es indispensable para eliminar la interferencia óptica provocada por la presencia de aire en el lente y sobre todo para obtener una visibilidad más nítida de la red microvascular. Es importante recordar que una exagerada presión sobre la superficie ungüeal puede interrumpir el flujo sanguíneo y en consecuencia, producir imágenes difícilmente interpretables^{4,10}.

Semiología de la capilaroscopia en el sujeto sano

Los capilares, como ya se ha mencionado arriba, transcurren paralelos a la superficie cutánea en el lecho ungüeal. Durante el examen se evalúan los capilares que se encuentran en la fila distal o próximos al pliegue ungüeal^{4,11}. Normalmente se visualizan siete a doce capilares por milímetro dispuestos en forma de “empalizada” o de “U invertida”¹² (Figura 1B). Cada capilar está compuesto por una rama arteriolar (aferente) y venosa (eferente) que se unen distalmente. Estas ramas son simétricas, con morfología homogénea y pueden medir

entre 200 y 250 micras de longitud. Inferiormente a las hileras de capilares pueden observarse unos vasos de mayor tamaño que representan el plexo venoso subpapilar que está presente en el 60% de la población normal⁵ (Figura 1C).

En el sujeto sano la morfología de los capilares periungueales generalmente tiende a mantenerse constante en el tiempo. Es importante recalcar que la arquitectura de la red microvascular puede presentar un amplio grado de variabilidad interindividual^{4,10}. Algunos trabajos demuestran que en un 10% de sujetos sanos es posible evidenciar alteraciones de la estructura capilar¹³, las cuales pueden ser determinadas por varios factores como la constitución física, la actividad laboral, la edad, el sexo y la raza. Los principales parámetros que deben ser objeto de evaluación en cada examen capilaroscópico son:

1. Longitud.
2. Diámetro.
3. Densidad.
4. Plexo venoso.
5. Anormalidades morfológicas.

1. **Longitud:** es variable y está condicionada por el grado de transparencia cutánea. Viene mejor representada, como previamente se había mencionado, a nivel del cuarto y quinto dedo donde los ejes aparecen mayores y el plexo venoso subpapilar es más visible.

2. **Diámetro:** el trayecto arterial (aferente) tiene un diámetro variable entre 6 y 9 μm mientras que el venoso (eferente) entre 8 y 20 μm ¹⁰. La relación trayecto aferente/eferente habitualmente no es mayor de 2:1.

3. **Densidad:** a nivel periungueal la cantidad de capilares generalmente oscila entre nueve y trece por milímetro. Al interior de cada papila dérmica se encuentran normalmente uno o tres capilares.

4. **Plexo venoso sub-papilar:** su visualización depende de la transparencia cutánea. Es visible en un tercio de los sujetos sanos y se presenta como una red milimétrica con vasos de mayor calibre respecto a los capilares.

5. **Anormalidades morfológicas:** se observan raramente en el sujeto sano. Las más relevantes son: tortuosidades, ectasias regulares, neoangiogénesis y depósitos de hemosiderina.

Alteraciones capilaroscópicas del lecho ungueal

La microcirculación puede presentar diversas alteraciones de su arquitectura:

1. Tortuosidades.
2. Aumento del diámetro de los capilares.
3. Neoangiogénesis.
4. Hemorragias o trombosis.
5. Reducción de la densidad de los capilares.

1. **Tortuosidades:** es importante mencionar que un modesto número de tortuosidades puede observarse con relativa frecuencia en personas sanas, especialmente en ancianos. La presencia de una importante tortuosidad de los capilares (mayor del 20%) ha sido reportada en diversos cuadros de interés reumatológico como el lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Behçet y en los “escleroderma spectrum disorders”⁶.

2. **Aumento del diámetro de los capilares:** se define como ectasia el aumento del diámetro de los capilares a más de 20 μm ⁴. Esta alteración se presenta en una amplia gama de patologías como el FR, ES, DM, la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, la acrocianosis y en las teleangiectasias hemorrágicas benignas. Las ectasias pueden ser clasificadas en regulares e irregulares (en este último caso el capilar se presenta con un aspecto microaneurismático). La terminología de megacapilar se reserva a las asas homogéneamente dilatadas que presentan un diámetro mayor a 50 μm ^{2,4,12,14}. Las ectasias y los megacapilares se consideran anomalías estructurales que caracterizan las fases más precoces de enfermedad en pacientes con ES.

3. **Angiogénesis:** un proceso activo de angiogénesis es uno de los elementos que más caracteriza el “scleroderma pattern”. No es nada más que la traducción de un desesperado esfuerzo de compensación a la progresiva reducción de la densidad capilar que a su vez puede ser indicador de daño endotelial generalizado^{2,6,15,16}. Su forma de presentación es polimorfa e incluye: capilares en “forma de árbol” o “de canasta” o la presencia de cuatro o más capilares dentro de la papila dérmica. Es particularmente visible en pacientes con DM, diabetes mellitus y psoriasis^{4,10}.

4. **Hemorragias y trombosis:** la lesión de la pared capilar puede determinar la presencia de extravasación hemática que se reconoce con facilidad



al examen capilaroscópico, aunque haya pasado ya una considerable cantidad de tiempo (en tal caso se evidencian bajo forma de hemosiderina) (Figura 1D). La presencia de alteraciones hemorrágicas puede observarse también en sujetos sanos y puede ser debida a microtraumas, onicofagia o manicure^{2,6,10}. Así también pueden estar presentes en el grupo de los “scleroderma spectrum disorders”, generados por la presencia de una gran cantidad de capilares ectásicos. En algunos casos existe un retraso del flujo hemático a nivel de los capilares, sobre todo si existen factores predisponentes como el síndrome antifosfolípido o las alteraciones de la coagulación, que determinan la formación de microtrombos fáciles de identificar al examen capilaroscópico^{17,18}.

5. Reducción de la densidad de los capilares: es una de las expresiones más características de la ES. Con-

siste en la formación de áreas avasculares (ausencia de capilares por un tracto superior a 500 μm)⁴ ocasionada por la muerte capilar. Esta anomalía tiene un significado pronóstico y caracteriza a las clases de mayor agresividad y de violenta evolución de la ES. Tal es su importancia, que es sobre la base de su presencia o ausencia que se delinean las variantes del “scleroderma pattern”:

1. “*scleroderma pattern tipo slow*”: capilares ectásicos con ausencia de áreas vasculares (Figura 2A);
2. “*scleroderma pattern tipo active*”: alteraciones microangiopáticas asociadas a áreas avasculares¹⁴ (Figura 2B).

En los años 80 fue publicado uno de los primeros trabajos que propuso una escala cuantitativa de la

densidad capilar¹⁹. Tal escala aún queda vigente en la actualidad, representando uno de los pilares básicos para los reumatólogos que utilizan la capilaroscopia.

Patrones capilaroscópicos en enfermedades reumáticas

Esclerosis sistémica

La CLU presenta hallazgos indicativos de microangiopatía esclerodérmica en un 80-95% de los casos de ES^{1-4,6,15}. Las anomalías que caracterizan el examen capilaroscópico del lecho ungueal en esta condición son múltiples y son representados por: megacapilares, áreas avasculares, hemorragias, tortuosidades y otras alteraciones de la red microvascular. Cutolo et al. describieron tres patrones en la ES (temprano, activo y tardío) haciendo alusión a la

evolución de la enfermedad¹⁶. La Tabla 1 ilustra las características de tales patrones y demuestra que las ectasias y/o megacapilares y las hemorragias son los hallazgos que caracterizan la ES en fase inicial. En la enfermedad avanzada, sin embargo, es poco común verlos. Algunos autores correlacionaron la presencia de áreas avasculares con la positividad de anticuerpos anti Scl 70^{20,21}. Como se mencionó previamente, el “*scleroderma pattern*” no es exclusivo de la ES, a menudo ocurre en una amplia gama de condiciones que son informadas en la Tabla 2²². Otras entidades no reumatológicas donde se ha informado este patrón son: intoxicación por cloruro de vinilo, síndrome de aceite tóxico y en trabajadores de martillos neumáticos^{13,23,24}.

Lupus eritematoso sistémico

Los cambios observados en el LES son inespecíficos y de incierto significado diagnóstico diferencial. Entre las

Tabla 1. Patrones capilaroscópicos en curso de ES¹⁶.

Fase	Distribución capilar	Ectasias/ megacapilares	Hemorragias	Pérdida capilar
Temprana	Preservada	+	+	-
Activa	Leve desorganización	++	++	++
Tardía	Moderada desorganización	+	+	+++

+: poco ++: frecuente +++: extenso.

Tabla 2. Patrón de esclerodermia en enfermedades reumáticas²².

Enfermedad	No. pacientes	%
FR	186	12,9 (24/186)
EITC	65	13,8 (9/65)
LES	47	8,5 (4/47)
DM	26	26,9 (7/26)
ES difusa	16	87,5 (14/16)
ES limitada	86	61,6 (53/86)

FR: fenómeno de Raynaud, EITC: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, LES: lupus eritematoso sistémico, DM: dermatomiositis, AR: artritis reumatoide, SS: síndrome de Sjögren, ES: esclerosis sistémica.

anormalidades capilaroscópicas señaladas, predomina el aumento de la tortuosidad, presencia de asas elongadas, capilares ectásicos y visibilidad incrementada del plexo venoso sub-papilar²⁵ (Figura 2C). Un hallazgo típico es la presencia de capilares en forma de sacacorchos o de tirabuzón²⁵⁻²⁷. Furtado y colaboradores estudiaron 100 pacientes con LES encontrando una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,01$) entre las anormalidades capilaroscópicas y la presencia de fenómeno de Raynaud y anticuerpos anti-U1-RNP²⁷. En otro estudio, Bongard y colaboradores hallaron cambios capilaroscópicos anormales en el 54,5% de los pacientes con LES y positividad para los anticuerpos anti-cardiolipina²⁸. Finalmente, en cerca la mitad de los pacientes los hallazgos capilaroscópicos pueden ser similares a los de una persona normal.

Síndrome de Sjögren

No existen anomalías de la microcirculación que se puedan describir como características de este síndrome. No obstante ello, la CLU representa un examen que debe ser efectuado sistemáticamente en busca de anormalidades que puedan indicar la presencia de un “*scleroderma pattern*”.

Algunos estudios señalan que la microangiopatía de tipo esclerodérmico, está mayormente en relación con la presencia de fenómeno de Raynaud y anticuerpos anti-centrómero^{29,30} (Figura 2D).

Síndrome antifosfolípido

Las manifestaciones microtrombóticas en el síndrome antifosfolípido ocasionan daño en la microcirculación²³. Un estudio informó microhemorragias simétricas en la CLU principalmente en los pacientes con positividad de los anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM)¹⁷.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

En más de la mitad de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo pueden observarse anomalías estructurales compatibles con un cuadro de “*scleroderma pattern*”. En aproximadamente un 15 a 20% se encuentran anormalidades, sobre todo capilares arborescentes, como los que se presentan en el LES. Se ha sugerido que el patrón de escleroderma en esta entidad pudiera tener implicaciones pronósticas de mayor actividad de la enfermedad y la necesidad de terapia agresiva²¹.

Dermatomiositis

Las alteraciones capilaroscópicas en los pacientes con dermatomiositis frecuentemente pueden parecerse a aquellas de la ES. No es raro observar un desorden arquitectónico, asas capilares agrandadas, pérdida de la densidad de los capilares, capilares arborescentes y hemorragias capilares² (Figura 3A).

Artritis reumatoide

En el pasado ha sido formulada la existencia de un “patrón reumatoide”³¹, el cual era presumiblemente caracterizado por la presencia de asas agrandadas. Actualmente se conoce que tal anomalía no reviste un rol específico, ya que puede estar presente en curso o no de enfermedad. Otras anormalidades de posible evidencia son la angiogénesis, las tortuosidades y la irregularidad morfológica¹⁰.

Alteraciones capilaroscópicas en otras enfermedades

En la psoriasis el componente microvascular parece jugar un papel fisiopatogénico importante^{32,33}. En el 80% de los casos la CLU muestra alteraciones manifestadas por disminución del número de capilares los cuales se presentan cortos, ingurgitados y con tortuosidades distales³¹. En las placas psoriásicas los capilares se dirigen hacia la zona marginal donde se evidencian neoangiogénesis de manera importante³² (Figura 3B). En algunas lesiones cutáneas de la psoriasis lo mismo que en dermatomiositis puede observarse capilares en forma de espiral³³.

Acrocianosis

La acrocianosis se caracteriza por una coloración simétrica y violácea de manos y pies, asociada con sudoración local, más comúnmente observada en mujeres jóvenes¹⁰. Los hallazgos capilaroscópicos más frecuentemente encontrados son asas dilatadas homogéneamente, con visualización del plexo venoso sub-papilar y una reducción ligera de la densidad capilar (Figura 3C).

Conclusión

Los constantes y continuos progresos efectuados a lo largo de los últimos años en el campo tecnológico han proporcionado nuevos sistemas digitales ópticos que permiten una examinación capillaroscópica rápida y exacta³⁴.



Figura 2. **A.** Esclerosis sistémica. Evidentes ectasias difusas que envuelven prevalentemente a los capilares de la última fila del lecho ungueal (cabeza de flechas). La morfología de tales capilares es relativamente heterogénea en función a las diversas variaciones del diámetro. Estas características delinean un cuadro de “scleroderma pattern slow”. **B.** Marcada reducción de la densidad de los capilares caracterizada por la pérdida casi total de los mismos. Se evidencia simplemente el plexo venoso sub-papilar (flecha) y una micro-hemorragia, expresión de muerte capilar (cabeza de flecha). Tales anomalías son expresión típica de un “scleroderma pattern active”. **C.** Lupus eritematoso sistémico. Evidente desorden arquitectónico con presencia prevalente de numerosas tortuosidades de los capilares del lecho ungueal (cabezas de flecha). **D.** Síndrome de Sjögren. Heterogeneidad morfológica de los capilares del lecho ungueal.

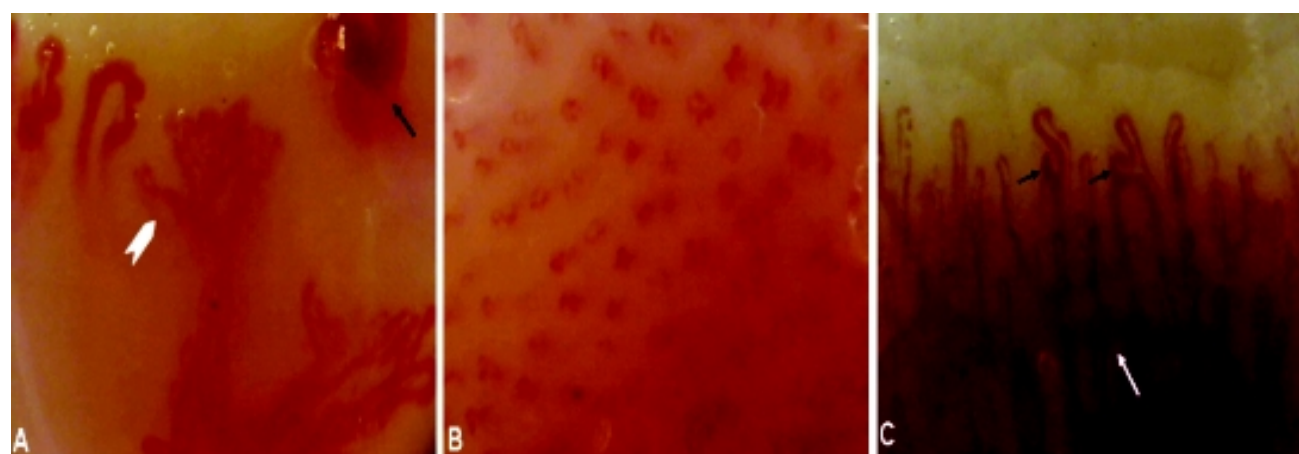


Figura 3. **A.** Dermatomiositis. Amplia variabilidad morfológica de los capilares del lecho ungueal. Se evidencia desde un aumento del diámetro capilar (flecha) hasta la presencia de evidentes expresiones de neoangiogénesis (flecha blanca). **B.** Psoriasis. Examen a nivel de la placa psoriásica. Nótese la rigurosa presencia de angiogénesis distribuida difusamente a forma de “árbol”. **C.** Acrocianosis. Presencia de algunos capilares ectásicos (flechas) con evidente visibilidad del plexo venoso sub-papilar (flecha blanca).

La CLU es un método no invasivo que permite la visualización directa de los capilares del lecho ungueal. El estudio capilaroscópico “in vivo” de la microcirculación es uno de los más útiles y eficaces métodos para el diagnóstico precoz de la esclerosis sistémica y de las afecciones relacionadas. Una de sus principales indicaciones es el FR (muchas veces aislado) ya que un 10 a 13% de los pacientes con FR primario pueden evolucionar hacia una forma secundaria³⁶. El 15 a 20% de los enfermos con FR y auto-anticuerpos o anomalías capilaroscópicas terminan por desarrollar una enfermedad del tejido conectivo dentro de dos años³⁷.

Si bien aún todavía no está muy claro el panorama respecto al rol de la capilaroscopia en el monitoreo de la respuesta al tratamiento, algunos trabajos han enfatizado una reducción de la pérdida y de la desorganización de los capilares en pacientes tratados con ciclosporina-A o con iloprost endovenoso³⁸. Faggioli et al. describieron incluso un aumento del número de capilares a nivel del lecho ungueal con consiguiente reducción de las áreas avasculares en pacientes con ES que efectuaron un ciclo de tratamiento endovenoso con iloprost³⁹.

La detección precoz de expresiones de microangiopatía esclerodérmica o de alteraciones de la microcirculación en sujetos con FR clínicamente aislado juega un papel fundamental en el diagnóstico, evolución y pronóstico de las enfermedades reumatológicas del tejido conectivo.

En la actualidad un amplio número de trabajos científicos refuerza el hecho de que la capilaroscopia no debe continuar siendo considerada como un instrumento de rara aplicación; al contrario, las ventajosas cualidades que la caracterizan permiten proponerla como un método revolucionario y de imprescindible valor en la práctica clínica reumatológica. Por tanto, las constantes lagunas que existen en su conocimiento no deben en ningún momento poner límites a su uso; al contrario, deben estimular una mayor investigación y profundización de este fascinante campo.

Referencias

1. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-160.
2. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-3030.
3. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 437-452.
4. Grassi W, De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 2009-2016.
5. Andrade L, Gabriel A, Assad R, Ferrari A, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 21-31.
6. Grassi W, Del Medico P, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 397-402.
7. Wong M, Highton J, Palmer D. Sequential nailfold capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 53-61.
8. Lefford F, Edwards J. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 741-749.
9. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir M, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1027-1030.
10. Grassi W, Del Medico P. Atlas of capillaroscopy. EDRA (Medical Publishing & New Media) 2004.
11. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Innocent nail capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994; 45: 37-42.
12. Da Silva L, Lima M, Pucinelli E, Atra E, Andrade L. Capilaroscopia panorâmica periungueal e sua aplicação em doenças reumáticas. *Rev Ass Med Brasil* 1997; 43: 69-73.
13. Vayssairat M, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assesment. *J Rheumatol* 1983; 10: 930-938.
14. Maricq H, Leroy E, D'Angelo W. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 183-189.
15. Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31: 514-520.
16. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 719-726.
17. Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2000; 27: 1574-1576.
18. Cutolo M, Sulli A, Secchi M, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 1093-1108.
19. Lee P, Leung K, Alderdice C, Armstrong S. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol* 1983; 10: 930-938.
20. Rivera J, López J, Álvaro G, Álvaro J, Sabando P, Osorio C, et al. Microscopia capilar del pliegue ungueal en el fenómeno de Raynaud: utilidad para el diagnóstico precoz de esclerodermia. *Rev Clin Esp* 1985; 177: 7-10.
21. Schmidt KU, Mensing H. Are nailfold capillary changes indicators of organ involvement in progressive systemic sclerosis? *Dermatol* 1988; 176: 18-21.
22. Candela M, Pansoni A, De Carolis S, Pomponio G, Corvetta A, Gabrielli A, et al. Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipid syndrome. *Recenti Prog Med* 1998; 89: 444-449.

23. Nagy Z, Czirjak L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2004; 18: 62-68.
24. Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner N. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an opthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 407-409.
25. Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 244-253.
26. Tosti A. The nail apparatus in collagen disorders. *Semin Dermatol* 1991; 10: 71-76.
27. Furtado R, Pucinelli M, Cristo V, et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus* 2002; 11: 35-41.
28. Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, De Moerloose P. Association of anticardiolipin antibodies and abnormal nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus. *Lupus* 1995; 4: 14-21.
29. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli F, Moutsopoulos H. Microvascular abnormalities in Sjogren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology* 1999; 38: 826-830.
30. Capobianco K, Xavier R, Bredemeier M, Restelli V, Brenol J. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjogren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 789-794.
31. Zaric D, Worm AM, Sthal D, Clemmensen OJ. Capillary microscopy of the nailfold in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 1981; 10: 249-252.
32. Ohtsuka T, Yamakage A, Miyachi Y. Statistical definition of nailfold capillary pattern in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 1994; 33: 779-782.
33. Bhushan M, Moore T, Herrick A, Griffiths C. Nailfold videocapillaroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1171-1176.
34. De Angelis R, Bugatti L, Del Medico P, Nicolini M, Filosa G. Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque. *Dermatol* 2002; 204: 236-239.
35. Ryan T. Microcirculation in psoriasis: blood vessels, lymphatics and tissue fluid. *Pharmacol Ther* 1980; 10: 27-64.
36. Planchon B, Pistorius M, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994; 45: 677-686.
37. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis and the frequency, rates, predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 595-600.
38. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, Castagneto C, Derchi L, Gianrossi R, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology* 1999; 38: 992-996.
39. Faggioli P, Giani L, Mazzone A. Possible role of iloprost (stable analogue of PGI₂) in promoting neoangiogenesis in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 220-221.