UTILIDAD DE LA CAPILAROSCOPÍA EN LAS DISTINTAS COLAGENOPATÍAS

Ríos Acosta. Carlos. MD[1], Maldonado Vélez. Génessis[2]
[1]Centro de Reumatología y Rehabilitación. Guayaquil.
[2]Universidad Espíritu Santo. Guayaquil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO
Historia del artículo
Recibido:
Aceptado:
On-line:

Palabras clave: Eritema Nodoso. Lupus Eritematoso Sistémico.

RESUMEN

La capilaroscopia es un método no invasivo, reproducible de alta sensibilidad que permite la evaluación del compromiso vascular en algunas colagenopatías, principalmente las que se asocian a Fenómeno de Raynaud, además de ser una técnica complementaria para el estudio de la disfunción microvascular, evento patológico inicial en varias enfermedades del tejido conectivo como esclerodermia (SSc), dermatomiositis/polimiositis (DM/PM), lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

ARTICLE INFORMATION
Article history:
Receibed:
Accepted:
On-line:

Keywords: Nailfold capillaroscopy, capillaroscopic patterns and findings, collagen diseases.

ABSTRACT

Nailfold capillaroscopy is a non-invasive tool with high sensitivity that allows assessment of vascular involvement in collagen diseases, especially those associated with Raynaud's phenomenon such as scleroderma (SSc), dermatomyositis and polymyositis (DM/PM), systemic lupus erythematosus (SLE) and mixed connective tissue disease (MCTD) in which the microvascular dysfunction is the initial stage of the pathogenesis.

IINTRODUCCIÓN

La capilaroscopia es un método no invasivo, reproducible de alta sensibilidad que permite la evaluación del compromiso vascular en algunas colagenopatías, principalmente las que se asocian a Fenómeno de Raynaud, algunas de estas enfermedades pueden provocar alteraciones capilaroscópicas como: dilatación capilar, zonas avasculares, hemorragias y arborificación, que nos permiten sugerir un diagnóstico clínico.

La disfunción microvascular es un evento patológico inicial en varias enfermedades del tejido conectivo como esclerodermia (SSc), dermatomiositis/polimiositis (DM/PM), lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

El Fénomeno de Raynaud puede estar presente en estas colagenopatías como el primer signo clínico de una alteración del tono vascular sistémico(1–4), en este contexto la capilaroscopia juega un rol importante en la diferenciación del Fenómeno de Raynaud primario y secundario así como la evaluación de transición de la enfermedad[2].

BREVE HISTORIA

Malpighi descubrió mediante lentes convexos estructuras tubulares llamadas capilares[5], sin embargo Johan Christophorous Kolhaus en 1663 fue el primero en observar los capilares a nivel del lecho ungueal[6].

Giovanni Rasori fue el primero en describir las alteraciones capilaroscópicas mediante una lupa y describió capilares en forma de nudo intrínsecos en una esclera inflamada, siendo Hutchinson en 1901 el primero en distinguir Fenómeno de Raynaud Primario (FR) y secundario[7].

Lombard en 1911 descubrió que aplicar aceite de inmersión en el pliegue ungueal permitía una mejor observación de los capilares[8], Weiss en 1916 fue el que estandarizó las técnicas capilaroscópicas y obtuvo las primeras imágenes usando una cámara[9]. A partir de la introducción del microscopio[5], Hall y Waller entre 1930 y 1940 observaron los capilares en las membranas interdigitales de ranas y describieron dos capas de capilares que forman redes y dentro de ellos el flujo de elementos figurados[10].

Brown y O'Leary en 1965 utilizaron la técnica de Weiss y relacionaron las anormalidades capilaroscópicas en pacientes con Esclerodermia[11], Maricq[12] reconoció en el año 1973 las ventajas de esta técnica y describió detalles morfológicos conocidos en la actualidad como patrón SD compuesto por: microhemorragias, arborificaciones, zonas avasculares y megacapilares y su asociación con la Esclerodermia.

TÉCNICAS BÁSICAS DE EJECUCIÓN

La capilaroscopia del pliegue periungueal de los dedos de las manos es un procedimiento sencillo y de gran utilidad en la evaluación de las colagenopatías especialmente las que se asocian a daño vascular, presentándose alteraciones de los vasos sanguíneos que pueden tener valor diagnóstico y pronóstico. Las recomendaciones previa realización de una videocapilaroscopia son[13]:

- Las uñas no deben tener sustancias que reduzcan la visibilidad del lecho capilar como: esmalte de uñas, acrílicos, gel, etc.
- No se debe realizar manicure mínimo dos semanas previo al estudio.
- Se debe evitar la onicofagia previo al estudio.

Se debe colocar una gota de aceite de inmersión sobre el pliegue ungueal de los dedos de la mano, el paciente debe estar sentado con sus manos a nivel del corazón y estar ambientado en una temperatura de 20-22º C durante al menos 15-20 minutos previo al examen[14,15]. Se debe realizar el estudio en el lecho periungueal de los dedos de las manos, excepto el pulgar, aunque se debe examinar los 4 dedos, se ha descrito que la observación del cuarto y quinto permite obtener mejores imágenes debido a la mayor trasparencia de la piel con respecto a los otros dedos[16,17].

Cuando se esta realizando el estudio el operador deberá evitar hacer presión exagerada sobre la superficie ungueal ya que puede interrumpir el flujo sanguíneo y dar imágenes difícilmente interpretables[17,18], al ubicar la videocámara sobre el lecho periungueal se debe buscar la primera fila de asas capilares. Figura 1.

MORFOLOGÍA CAPILAR

Las papilas dérmicas se ubican perpedicularmente a la superficie cutánea, la disposición de los capilares a nivel de lecho ungueal se realizan paralelamente u oblicua en el plano cutáneo en dos o tres capas sobre un red o plexo venoso subpapilar a veces visible, este plexo se sitúa por debajo de las papilas dérmicas sin seguir un patrón definido.

Figura 1. Capilaroscopia del pliegue ungueal.

El asa capilar se compone de una rama arterial o aferente y una venosa o eferente, los principales parámetros que deben ser evaluados son: longitud, diámetro, densidad, plexo venoso y anormalidades morfológicas.

Longitud: es la distancia entre el asa de capilar hasta la base, aunque definir la base puede ser díficil ya que dependerá del grado de transparencia de la piel, puede ser un parámetro subjetivo[19]. Kabasakal encontró la media para este parámetro en adultos sanos de 250µm con un rango máximo de 300µm[20].

Diámetro: se toman en cuenta dos mediciones, la primera el diámetro de la rama arterial o venosa y la segunda medición el diamétro total del asa capilar desde su extremo más distal. La rama aferente o arterial mide aproximadamente 6-15 µm y la eferente o venosa 8-20µm, cuando las ramas son mayores a esos diámetros (>15-20µm) se denomina ectasia[15–17,21,22].

Se considera que el diámetro del asa capilar es de 25-50µm, cuando esta aumenta de tamaño y sobrepasa los 50µm se lo considera como un capilar dilatado y cuando el capilar sobrepase de 4-10 veces su valor normal se lo denomina megacapilar[15–17,21,22].

Densidad: la visibilidad de los capilares dependerá del nivel de transparencia, generalmente se pueden observar entre siete y doce capilares por milímetro[13], en las personas de piel oscura la visibilidad puede estar disminuida. Figura 2.

Plexo venoso subpapilar: al igual que el parámetro anterior su observación dependerá de la transparencia del lecho ungueal, se observa en un tercio de los sujetos sanos como una red de vasos de mayor calibre respecto a los capilares[13]. Figura 3.

ANORMALIDADES MORFOLÓGICAS

Son alteraciones del desorden de la microarquitectura vascular, las alteraciones más relevantes son: capilares

Figura 2. Densidad capilar normal.

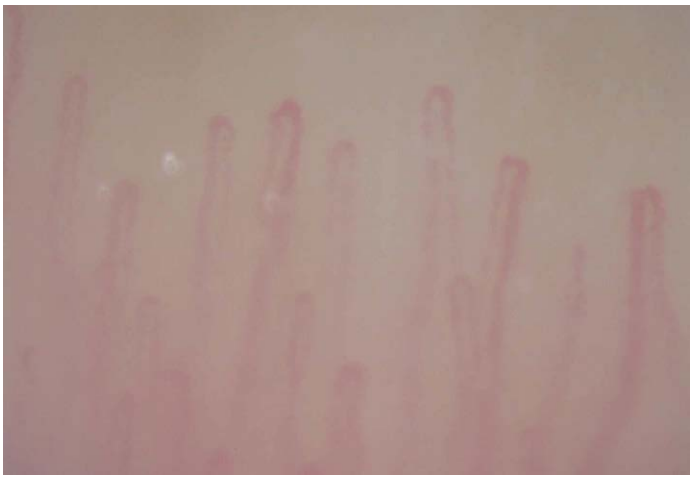
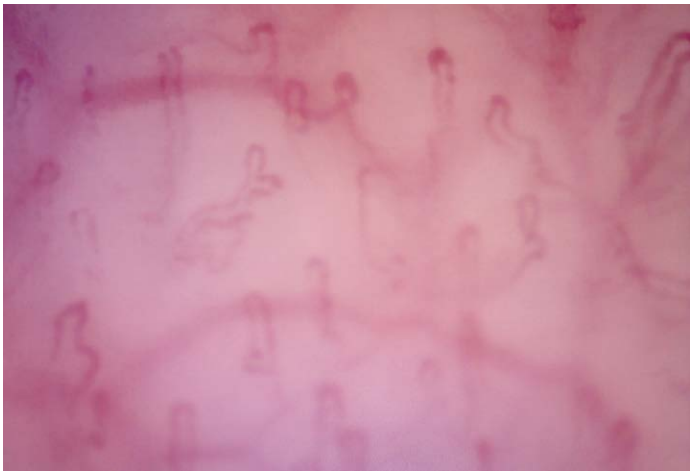


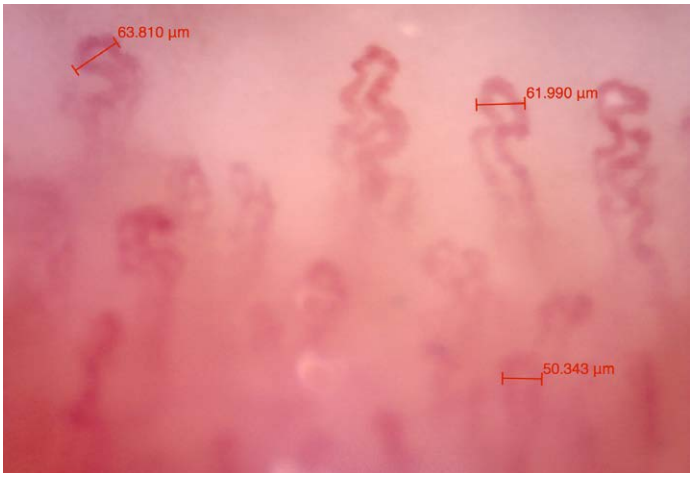
Figura 3. Plexo venoso subpapilar.



tortuosos, entrecruzados, dilatación capilar, megacapilares, angiogénesis, hemorragias y reducción de la densidad de los capilares.

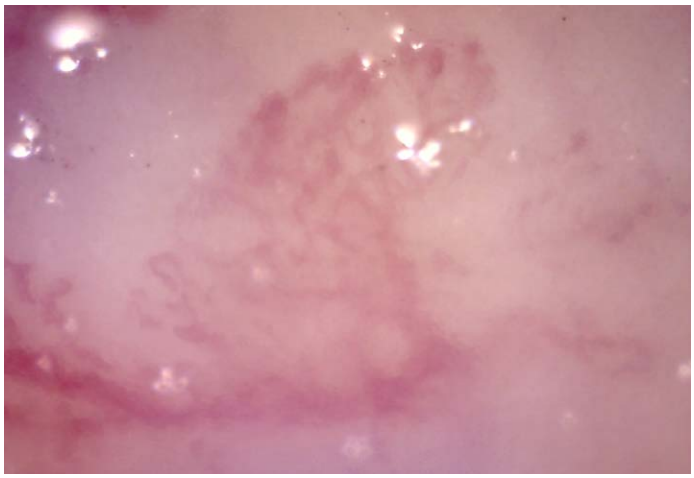
Capilares tortuosos o entrecruzamiento: las ramas del capilar se entrecruzan semejando un número ocho, se considera patológico cuando existe una presencia importante de capilares entrecruzados (alrededor del 20% total) y este patrón ha sido reconocido en patologías como lupus eritematoso sistémico, Enfermedad de Behçet y desórdenes de espectro esclerodermia[13,23]. Figura 4.

Figura 4. Capilares entrecruzados y tortuosos.



Angiogénesis.- Es un proceso fisiopatológico compensatorio a la reducción progresiva de la densidad capilar que se ve representado por el daño endotelial generalizado[17], los capilares adoptan la forma similar a un árbol, también se puede ver la presencia de cuatro o más capilares dentro de la papila dérmica. Este alteración puede ser observada en pacientes con dermatopolimiositis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y esclerodermia como mecanismo compensatorio a la reducción de capilares[16,18]. Figura 5.

Figura 5. Capilar arborificado.



Hemorragias.- Se debe a la ruptura de la pared vascular y esta representado por el déposito de hemosiderina en el lecho ungueal, se puede observar en sujetos sanos debido a manicure, onicofagia o microtraumas[16,18]. Figura 6.

Figura 6. Hemorragia como consecuencia de la ruptura capilar.

Zonas avasculares o reducción de la densidad de los capilares: Se define como zona avascular a la ausencia de capilares por un tracto superior a 500µm debido a la muerte capilar o la presencia de menos de nueve capilares por campo linear, esto debe ser considerado altamente específico para Fénomeno de Raynaud secundario[13,16]. Figura 7.

Figura 7. Zonas avasculares y pérdida de la densidad capilar.

PATRÓN SD

Maricq definió el SD Pattern o patrón SD a la presencia de: Megacapilares, zonas avasculares, microhemorragias y presencia de capilares en ovillo o arborificación[24]. Figura 4. La presencia de patrón SD no es exclusivo de la esclerodermia, se presenta también en: dermatopolimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo.

En otras colagenopatías como lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren se observan alteraciones capilaroscópicas que no cumplen los criterios de Patrón SD y se los denomina patrones scleroderma-like[25,26].

CAPILAROSCOPÍA EN DISTINTAS COLAGENOPATÍAS

Maricq estudió la prevalencia de anormalidades capilaros- cópicas con técnica in vivo en 173 pacientes provenientes de tres centros de reumatología, los pacientes tenían diagnósticos previos de colagenopatías: Esclerodermia[50], LES[60], EMTC[26] y Fénomeno de Raynaud[11]. El patrón SD estuvo presente en el 82% de los pacientes con esclerodermia y 54% en los pacientes con EMTC, sin embargo estos parámetros también pueden observarse en un grupo de enfermedades de espectro esclerodérmico[27].

ESCLERODERMIA

La esclerodermia es un desorden multisistémico del tejido conectivo, caracterizado por ateroesclerosis fibrótica de la vasculatura periférica y visceral, asociado a anticuerpos específicos, en el 2001 la capilaroscopia fue incluida en los criterios diagnósticos (ACR) de esclerodermia[28], junto a esta publicación LeRoy y Medsger establecieron que el diagnóstico de Fenómeno de Raynaud primario debe cumplir con: una capilaroscopia normal, ausencia de anticuerpos y eritrosedimentación normal junto con la ausencia de signos que reflejen enfermedad vascular periférica[29].

Los estudios realizados por Cutolo demuestran que la capilaroscopia del lecho ungueal presenta hallazgos indicativos de microangiopatía esclerodérmica en un 80-95% de los casos de pacientes con esclerodermia[17,22,33] las alteraciones de la microarquitectura como megacapilares, zonas avasculares, hemorragias y tortuosidades que caracterizan al patrón SD están presente en un 83-98% de estos pacientes[17].

Cutolo en base a la detección de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con esclerodermia reclasificó al "Patrón SSc" en tres fases. Tabla 2: (i) "Temprana" que consta de capilares dilatados/megacapilares, distrubución capilar conservada, y no hay evidencia de pérdida capilar, (ii) "Activa" en la que se observa megacapilares, microhemorragias, pérdida capilar moderada, leve desorganización de la arquitectura capilar y ausencia o pocos capilares arborificados, (iii) "Tardía" donde existe la presencia de dilatación irregular de los capilares, pocos o ausencia de megacapilares y hemorragias, severa pérdida capilar con extensas áreas avasculares, desorganización de la distribución capilar y capilares arborificados[30].

Tabla 2. Fases de la esclerodermia.

Fase	Distribución	Megacapilares	Hemorragias	Pérdida Capilar
Temprana	Preservada	+	+	-
Activa	Leve desorganización	++	++	++
Tardía	Moderada desorganización	+	+	+++

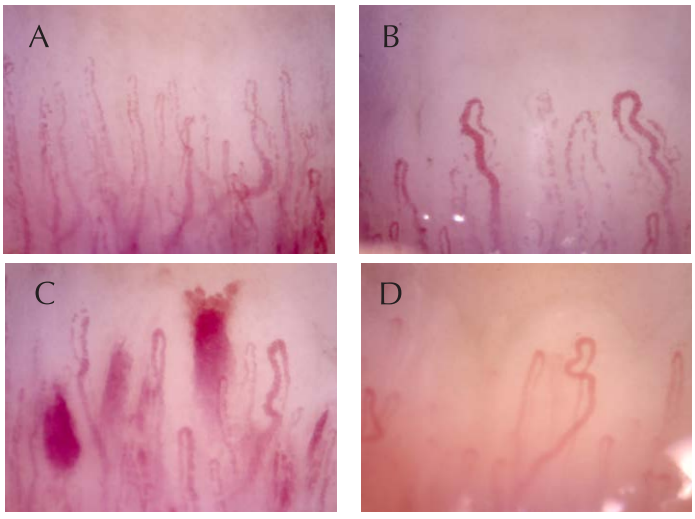


Figura 4. a. Normal, b. Fase temprana, c. Fase activa, d. Fase Tardía.

Cutolo demostró que los capilares dilatados, megacapilares y hemorragias son hallazgos tempranos de la Esclerodermia y que estas anormalidades no se ven en fases tardías de la enfermedad. La pérdida capilar junto con la desorganización de la microaquitectura capilar y capilares arborificados son hallazgos que se relacionan con la progresión a la fase fibrótica de la enfermedad[30].

En el 2013 Khanna publicó recomendaciones para la evaluación de pacientes con enfermedades reumáticas y sugiere que los pacientes con presencia de patrón SD deberían someterse a un screening anual para el diagnóstico de hipertensión pulmonar[31].

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune con compromiso multiorgánico caracterizado por la producción excesiva de anticuerpos, formación de complejos inmunes y daño endotelial mediado por inmunocomplejos lo que deja como resultado una inflamación sistémica[35]. La capilaroscopia puede reflejar el grado de participación microvascular y se asocian con manifestaciones sistémicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico[36] los patrones capilaróscopicos son inespecíficos y se los denomina "scleroderma-like" en el que predomina el aumento de la tortuosidad, asas elongadas, ectasias y visibilidad aumentada del plexo venoso subpapilar[34].

Aproximadamente el 50% de los pacientes con LES tienen una capilaroscopia normal, 2-9% presentan un patrón SD[26,38]. La prevalencia de fenómeno de Raynaud en LES es de aproximadamente del 10-45%[39] y por lo general tienen un curso benigno sin necrosis tisular y a su vez la presencia de alteraciones capilaroscópicas es mayor en este grupo de pacientes[37].

Un estudio realizado por Furtado demostró una asociación significativa entre cambios capilaroscópicos y la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP, anti-cardiolipina (aCL) y fenómeno de Raynaud en pacientes con LES, esto sugiere un nuevo subconjunto de LES con características subclínicas de esclerosis sistémica[35].

Riccieri evaluó los cambios capilaroscópicos en 44 pacientes con LES con el fin de definir la utilidad de la capilaroscopia en el manejo de la enfermedad y comparó las manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, actividad de la enfermedad con la capilaroscopia y los resultados demostraron que las alteraciones capilaroscópicas se asocian con mayor frecuencia a un ECLAM/SLEDAI elevado, presencia de aCL, anti-Sm y títulos elevados de anti-sdDNA[38]. Las alteraciones de la microcirculación (megacapilares, zonas avasculares y capilares arborificados) están relacionados con la actividad de la enfermedad y la presencia de anticuerpos implicados en la expresión de LES[13].

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

La enfermedad mixta del tejido conectivo es un síndrome de superposición en la cual se presentan manifestaciones clínicas de LES, esclerodermia, polimiositis y presencia de anticuerpos U1-RNP[39,40]. Los hallazgos capilaroscópicos en la EMTC son inespecíficos y están presentes en más de la mitad de los pacientes y son similares a los que se presentan en LES, es decir, capilares arborificados, tortuosos y dilatación capilar[13].

De Holanda observó presencia de patrón SD en un 50-65% de los pacientes con EMTC y se relacionó con el compromiso pulmonar[41]. Se ha sugerido que el patrón SD tiene un valor en la implicación pronóstica y una mayor necesidad de terapia agresiva[42], en los pacientes con EMTC que evolucionan a esclerodermia la prevalencia de angiogenesis es un rasgo dominante[22].

Granier realizó capilaroscopias en 22 pacientes con EMTC y observó capilares arborificados en un 72.7%, patrón SD en 63.6% y 22.7% patrón scleroderma-like, comparó los resultados con un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico y observó que los pacientes con EMTC tenían una menor densidad capilar y mayor presentación de patrón SD y capilares arborificados. Los capilares arborificados son sugestivos de la EMTC con una sensiblidad del 72%, especificidad del 70% y valor predictivo negativo del 87.2%[43].

MIOSITIS INFLAMATORIAS: DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de entidades clínicas que actualmente se clasifican en cuatro subtipos de acuerdo a las manifestaciones clinicopatológicas: dermatomiositis, polimiositis, miositis necrotizante autoinmune y miositis por cuerpos de inclusión, existe un quinto subtipo que está siendo reconocido llamado miositis overlap[44].

El primer estudio de patrones capilaróscopicos en pacientes con DM/PM fue realizado por Ganczarczyk y observó capilares dilatados en 21% y capilares arborificados en 56% además de una disminución de la densidad capilar[48]. Selva-O'Callaghan analizó la serie más grande de miopatías inflamatorias y observó que los capilares dilatados y microhemorragias eran más comunes en los pacientes con DM, no encontró relación con cambios neoplásicos, presencia de anti-sintetasa, anticuerpo PM-Scl o duración de la enfermedad. Otros estudios demuestran cambios capilaroscópicos en 100% de los pacientes con DM y 27% en PM[46].

La prevalencia de Fenómeno de Raynaud en DM/PM es del 10-60% y las úlceras digitales son infrecuentes[50], un estudio reciente realizado por Mercer en pacientes con miopatías inflamatorias demostró que existe dilatación capilar en un 79%, capilares arborificados en 83% y disminución de la densidad capilar en un 67% y están relacionados a la presencia de anticuerpos anti-Jo-1, demostrando que la capilaroscopia es una herramienta útil

para la evaluación de compromiso vascular en las miopatías inflamatorias[48].

Mugii estudió la asociación entre los hallazgos capilaroscópicos y la actividad de la enfermedad en pacientes con dermatomioisitis y observó que el 74% de los pacientes presentaron patrón SD de ellos el 24% estaban en fase temprana, 46% en fase activa y 4% en fase tardía. La disminución de la densidad capilar se asoció a una actividad de la enfermedad mayor y la presencia de hemorragias a compromiso cutáneo[49]

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

El Síndrome de Sjögren Primario es una exocrinopatía autoinmune que compromete principalmente las glándulas lagrimales y salivales, puede estar asociada a disfunción vascular como el Fenómeno de Raynaud (10-30%), vasculitis y anticuerpos anti-Ro(SS-A) y anti-La(SS-B)[50].

Existen pocos estudios que describen los hallazgos capilaroscópicos en SSp, sin embargo existe una relación de las alteraciones capilaroscópicas con la presencia de Fénomeno de Raynaud en estos pacientes[51]. Los pacientes con SSp que presentan Fenómeno de Raynaud tienen mayor frecuencia de anormalidades capilaroscópicas que aquellos que no lo presentan y el patrón scleroderma-like está asociado a la presencia de anticuerpos anti-endotelio-celular (AECAs) y que además se relacionan con el daño vascular y actividad de la enfermedad[52].

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

El síndrome antifosfolipídico (SAF) se define como un desorden de trombosis vascular recurrente que se asocia a abortos espontáneos y elevación de anticuerpos antifosfolipídicos[53], los hallazgos capilaroscópicos más frecuentes son microhemorragias y cambios en el diámetro capilar[54,57], Sulli demostró que la presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG/IgM se asocia con una mayor prevalencia de microhemorragias y depósitos de hemosiderina[56].

ARTRITIS REUMATOIDEA

La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, que afecta en su mayoría a personas en edad productiva de vida, caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico[57].

Zaric propusó un patrón reumatoide, que consistía en la pre- sencia de visibilidad del plexo venoso subpapilar, aumento del número de capilares, elongación de los capilares, flujo elentecido y microhemorragias[58], actualmente esa teoría no está vigente ya que se ha demostrado que puede estar presente o no según el curso de la enfermedad[16]. Altomonte estudió los cambios capilaroscópicos en 32 pacientes con AR y evidenció mayor visibilidad del plexo venoso subpapilar en pacientes con anticuerpos antinucleares positivos, se cree que es debido la expresión del daño endotelial inducido por los anticuerpos que están en la pared del vaso, además no se encontró relación entre los patrones capilaroscópicos y el factor reumatoideo[67].

ARTRITIS PSORIÁTICA

La artritis psoriática se define como una artritis inflamatoria asociada a psoriasis cutánea[60], Redisch fue el primero en observar cambios capilaroscópicos en pacientes con APs, los hallazgos más frecuentes fueron capilares tortuosos y entrecruzados formando ovillos cerrados cortos y numerosos[37]. Zaric demostró que la disminución de la densidad, capilares tortuosos formando ovillos cerrados y cortos son indicativos de APs[58].

Se ha encontrado disminución de la densidad capilar en pacientes con afectación ungueal independientemente de la presencia o ausencia de artritis de interfalángicas distales en comparación con los controles sanos, en pacientes con compromiso articular y daño ungueal concomitante se presenció la disminución del diámetro capilar.

Un estudio realizado por Bhushan observó una disminución significativa de la densidad capilar y no encontró relación significativa entre los cambios morfológicos y las lesiones ungueales como pitting[61]. Graceffa estudió la microarquitectura capilar de pacientes con psoriasis cutánea y artritis psoriática y observó una disminución de la densidad capilar, capilares tortuosos y arborificados y no hubieron diferencias capilarascópicas con los pacientes con diagnóstico de psoriasis[62].

VALOR PREDICTIVO DE LA CAPILAROSCOPIA

Blockmans estudió el valor predictivo de la capilaroscopia en el diagnóstico de colagenopatías y concluyó que la sensibilidad de aparición de megacapilares en esclerodermia es del 100%, esclerosis cutánea limitada 73%, enfermedad mixta del tejido conectivo 56% y dermatopolimiositis 85%, el valor predictivo positivo de la presencia de megacapilares en enfermedades de patrón esclerodermia fue de 63.5% y valor predictivo negativo de capilaroscopia normal fue del 96.7%, es decir la capilarscopia puede ser utilizada para descartar posible enfermedades de espectro esclerodermia[63].

Wu analizó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la capilaroscopia en esclerodermia con Fenómeno de Raynaud y reportó una sensibilidad de 84.62% y especificidad del 75% con un valor predictivo positivo de patrón SD para esclerodermia del 68.75% y valor predictivo negativo del 88.24%[64].

La capilaroscopia es un método de fácil realización, sencillo no invasivo que permite evaluar el estado vascular de pacientes con sospecha de una colagenopatía, una de las mayores ventajas que los reumatólogos pueden tener con el uso de la técnica es su alto valor predictivo negativo para enfermedades del tejido conectivo (>90%) en pacientes con Fenómeno de Raynaud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. Rheumatol. 2005;5(587):96.
2. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter H, Kundi M. Identification of transition from primary Raynaud ' s phenomenon to secondary Raynaud ' s phenomenon by nailfold videocapillaroscopy. Arthritis Rheum. 2006;54(1974):81.
3. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a metanalysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. Arch Intern Med. 1998;(595-600).
4. Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice. BMJ. 1990;301(590):2.
5. Harvey W, Whitteridge G. An Anatomical Disputation Concerning the Movement of the Heart and Blood in Living Creatures. Blackwell Scientific. Oxford: Lippincott; 1976.
6. Duryee A, Wright I. Study of human capillaries. Am J Med Sci. 1993;185:664-73.
7. Hutchinson H. Raynaud Phenomenon. Press Med. 1901;71:403-5.
8. Lombard W. The blood pressure in the arterioles, capillaries, and small veins of the human skin. Am J Physiol. 1911;29:355-62.
9. Weiss W. Demonstration von Haut kapillary eraenderugen bei akuter. Nephritis Med BI Landerver. 1916;LXXXVI:383.
10. Waller A. Microscopic examination of some of the principal tissues of the animal frame, as observed in the tongue of the living frog, toad. Edinburgh Dublin Philos Mag. 1846;271-87.
11. Brown G, O'Leary P. Skin capillaries in scleroderma. Arch Intern Med. 1965;36:73-88.
12. Maricq H, Leroy E. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by «wide-field» microscopy. Arthritis Rheum. 1973;16:619-28.
13. Restrepo JP, R MG, Angelis R De, Grassi W. El papel de la capilaroscopia del lecho ungueal en reumatología. 2008;15(3):187-95.
14. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir M, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nailfold capillaroscopic instrument. Arch Dermatol. 2003;139(1027):30.
15. Bollinger A, Fagrell B. Clinical capillaroscopy - a guide to its use in clinical research and practice. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers; 1990. 1-123 p.
16. Grassi W, Del Medico P. Atlas of Capillaroscopy. Milan: Edra Medical Publishing & New Media; 2004.
17. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud ' s Phenomenon and the Role of Capillaroscopy. 2003;48(11):3023-30.
18. Grassi W, De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. Clin Rheumatol. 2007;26:2009-16.
19. Herrick A. Diagnosis and management of scleroderma peripheral vascular disease. Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:89-114.
20. Kabasakal Y, Elvins D, Ring E, McHugh N. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. Ann Rheum Dis. 1996;55(507):12.
21. Hu Q, Mahler F. New system for image analysis in nailfold capillaroscopy. Microcirculation. 1999;6:227-35.
22. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. Best Pr Res Clin Rheumatol. 2005;3(437-52).
23. Grassi W, Del Medico P, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. Semin Arthritis Rheum. 2001;30:397-402.
24. Maricq H. Widefield capillary microscopy technique and Rating Scale for abnormalities seen in Scleroderma and Related Disorders. Arthritis Rheum. 1981;9:1159-65.
25. Cutolo M, Sulli A, Sechi M, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capilla roscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. Best Pr Res Clin Rheumatol. 2007;21:1093-108.
26. Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004;28(65):8.
27. Lopez V, Chamoux A, Tempier M, Thiel H, Ughetto S, Trousselard M, et al. The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer circulation: a cross-sectional study 15 years after retirement. BMJ Open. 2013;
28. Barragán-Martínez C, Speck-Hernández C, Montoya-Ortiz G, Mantilla R, Anaya J. Organic Solvents as Risk Factor for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2012;12(7).
29. Cooke RA. Hypothenar hammer syndrome : a discrete syndrome to be distinguished from hand – arm vibration syndrome. 2003;320-4.
30. Maricq H, LeRoy E, D'Angelo W, Medsger TJ, Rodnan G, Sharp G. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. Arthritis Rheum. 1980;23(183):9.
31. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma [letter]. Arthritis Rheum. 2001;44(735):6.
32. LeRoy E, Medsger TJ. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol. 2001;28(1573):6.
33. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2000;27(155-60).
34. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst D. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Rheum. 2013;65(3194):201.
35. Gladman D, Urowitz M. Clinical features SLE. Rheumatology. Third edit. London: Elsevier; 2003. p. 1359-80.
36. Kuryliszyn–Moskal A, Adrian Klimiuk P, Sierakowski S, Ciołkiewicz M. Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, systemic organ manifestation, and nailfold capillaroscopic abnormalities. Arch Immunol Ther Exp. 2007;55:179-85.
37. Redisch W, Messina E, Hugues G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 1970;29:244-53.
37. Furtado R, Puccinelli M, Cristo V. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. Lupus. 2002;11:35-41.

39. Block J, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. Semin Lancet. 2001;357(2042):8.
40. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Vujasinovi Stupar N, Marcetic D, Sefik-Bukilica M, Petrovic R. Is there a difference in systemic lupus erythematosus with and without Raynaud's phenomenon? Rheumatol Int. 2013;33(856):65.
41. Riccieri V, Sparado A, Ceccarelli F, Scrivo R, Germano V, Velesini G. Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity and autoantibody profile. Lupus. 2005;14(521):5.
42. Von Muhlen C, Tan E. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases [review]. Semin Arthritis Rheum. 1995;24:323-58.
43. Sharp G, Irwin W, May C. Asssociation of autoantibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. N Eng J Med. 1976;29:1149-54.
44. De Holanda Malfado D, Bonfá E, Fuller R, Correia Caleiro M. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. Lupus. 2007;17(254):8.
45. Maricq H, Leroy E, D'Angelo W. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. Arthritis Rheum. 1980;23:183-9.
46. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue damage. Arthritis Rheum. 1986;29(2):189-95.
47. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. N Eng J Med. 2015;372(1735):47.
48. Ganczarczyk M, Lee P, Armstrong S. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum. 1988;31(116):9.
49. Ohtsuka T. Quantitative analysis of nailfold capillary abnormalities in patients with connective tissue diseases. Int J Dermatol. 1999;38(757):64.
50. Parodi A, Caproni M, Marzano A, De Simone C, La Placa M, Quaglino P. Dermatomyositis in 132 patients with different clinical subtypes: cutaneous signs constitutional symptoms and circulationg antibodies. Acta Derm Venereol. 2002;82:48-51.
51. Mercer L, Moore T, Chinoy H, Murray A, Wail A, Cooper R, et al. Quantitative nailfold video capillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathy. Rheumatology. 2010;49:1699-705.
52. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Horie S, Yahata T, et al. Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. Rheumatology. 2011;50:1091-6.
53. Tzioufas A, Moutsopoulos HM. Sjögren Syndrome. Third Edit. London: Elsevier; 1431-1443 p.
54 Riccieri V, Sciarra I, Ceccarelli F, Alessandri C, Croia C, Vasile M, et al. Letters to the editor: Nailfold capillaroscopy abnormalities are associated with the presence of anti-endothelial cell antibodies in Sjogren's syndrome. Rheumatology. 2009;48:704-7.
55. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. Rheumatology. 1999;38(826):30.
56. Ohtsuka T. Nailfold capillary abnormalities in patients with Sjögren syndrome and systemic lupus erithematosus. Br J Dermatol. 1997;136(94):6.
57. Capobianco KG, Xavier RM, Bredemeier M, Restelli VG, Brenol JCT. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren' s syndrome: clinical and serological correlations. Clin Exp Rheumatol. 2005;23:789-94.
58. Harris E, Khamashta A. Antiphospholipid syndrome. Third edit. London: Elsevier; 2003. 1445-1453 p.
59. Lin K, Cheng T, Chen C. Clinical Applications of Nailfold Capillaroscopy in Different Rheumatic Diseases. J Int Med Taiwan. 2009;20:238-47.
60. Vaz J, Dancour M, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). Rheumatology. 2004;43:1025-7.
61. Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol. 2000;27:1574-6.
62. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Doumas M, Triantafyllou A, Chatzimichailidou S, Zamboulis C. Association of capillaroscopic microhemorrheages with clinical and immunological antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheum. 2011;29:307-9.
63. Bongard O, Bounameaux H, Miescher P, De Moerloose P. Association of anticardiolipin anti- bodies and abnormal nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 1995;4:142-4.
64. Candela M, Pansoni A, De Carolis S. Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipid syndrome. Recent progresssi Med. 1998;89:444-9.
65. Maldonado JA CG. Reumatología. 1era. Edic. Azurras; 2010.
66. Zaric D, Worm A, Sthal D, Clemmensen O. Capillary microscopy of the nailfold in psoriatic and rheumatoid arthritis. Scand J Rheum. 1981;10:249-52.
67. Altomonte L, Zoli A, Galossi A, Mirone L, Tulli A, Martone F, et al. Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheuma
60. Vaz J, Dancour M, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). Rheumatology. 2004;43:1025-7.
61. Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol. 2000;27:1574-6.
62. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Doumas M, Triantafyllou A, Chatzimichailidou S, Zamboulis C. Association of capillaroscopic microhemorrheages with clinical and immunological antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheum. 2011;29:307-9.
63. Bongard O, Bounameaux H, Miescher P, De Moerloose P. Association of anticardiolipin anti- bodies and abnormal nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 1995;4:142-4.
64. Candela M, Pansoni A, De Carolis S. Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipid syndrome. Recent progresssi Med. 1998;89:444-9.
65. Maldonado JA CG. Reumatología. 1era. Edic. Azurras; 2010.
66. Zaric D, Worm A, Sthal D, Clemmensen O. Capillary microscopy of the nailfold in psoriatic and rheumatoid arthritis. Scand J Rheum. 1981;10:249-52.
67. Altomonte L, Zoli A, Galossi A, Mirone L, Tulli A, Martone F, et al. Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 1995;13 (1)(83):6.
68. Bernard P, Arnaud M, Tabaraud F. Intérêt de la capillaroscopie péri-unguéale dans la polyarthrite rheumatoide. Etude critique d'une série de 52 cas et revue de la littérature. Rev Rhum. 1987;54:413-6.
69. Moll J. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3:555-78.
70. Bhushan M, Moore T, Herrick A, Griffiths C. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis. Br J Dermatol. 2000;136 (6) (1171):6.
71. Graceffa D, Amorosi B, Maiani E, Bonifati C, Chimenti M, Perricone R, et al. Capillaroscopy in Psoriatic and Rheumatoid Arthritis: A Useful Tool for Differential Diagnosis. Arthritis. 2013;
72. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. Clin Rheumatol. 1996;15(148):53.
73. Wu P, Huang M, Hsieh S, Yu C. Diagnostic value of nailfold capillaroscopy to systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon : a preliminary study. Formos J Rheumatol. 2009;23:37-42.
74. Ong Y, Nikoloutsopoulos T, Bond C, Smith M, Ahern M, Roberts-Thomson P. Decreased nailfold capillary density in limited scleroderma with pulmonary hypertension. Asian Pac J Allergy Immunol. 1998;16(81):6.
75. Grassi W, Del Medico P, Izzo F, Cervini C. Microvascular involve- ment in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. Semin Arthritis Rheum. 2001;30:397-402.