

## LAVORO ORIGINALE

# La videocapillaroscopia periungueale nella sclerosi sistemica: parametri diagnostici e di follow-up della malattia e correlazione con il tipo di impegno cutaneo e con gli autoanticorpi specifici\*

## *Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis: diagnostic and follow-up parameters and correlation with both specific serum autoantibodies and subsets of skin involvement*

A. Sulli, A. Burroni, M. Tuccio, C. Pizzorni, C. Craviotto, M. Ghio<sup>1</sup>, M. Basso<sup>1</sup>, B. Seriola, M. Cutolo

Divisione e Laboratorio di Reumatologia e Divisione di Medicina Interna<sup>1</sup>,  
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova,  
Azienda Ospedaliera San Martino e Cliniche Universitarie Convenzionate, Genova

### SUMMARY

**Introduction:** *The aim of the present study was to demonstrate, by nailfold videocapillaroscopy (NVC), the existence of diagnostic and follow-up parameters of microvascular damage in systemic sclerosis (SS) (grouped in the "early", "active" and "late" NVC patterns). The presence of the different subsets of skin involvement (limSS and difSS), as well as the role of some specific serum autoantibodies in the expression of the NVC parameters were investigated.*

**Methods:** *245 consecutive SS patients were recruited and clinical data assessed. Antinuclear (ANA), antitopoisomerase I (Scl70) and anticentromere (ACA) antibodies were investigated in all patients.*

**Results:** *Giant capillaries and hemorrhages were confirmed to be the earliest NVC finding in SS (diagnostic parameters). The loss of capillaries, along with ramified capillaries and vascular architectural disorganization were validated as parameters of progression of SS microangiopathy. Really, both Raynaud's phenomenon (RP) and SS duration were detected longer in patients with the "late" than in those with the "active" or the "early" NVC pattern. Patients affected by limSS were found to have shorter disease duration, as well as showed more frequently the "early" or the "active" NVC patterns. Conversely, patients affected by the difSS showed longer disease duration and mostly the presence of the "active" or "late" NVC pattern. The Scl70 positivity was lower in the patients showing the "early" than in those with the "active" and the "late" NVC patterns, whereas no significant correlation was found between the Scl70 presence and both RP and SS duration. The ACA positivity was higher in patients showing the "early" NVC pattern, as well as in patients with longer disease duration.*

**Conclusions:** *This study confirms that the identification of distinct NVC patterns may be useful to evaluate the severity and the stage of the SS microvascular damage. The presence of the Scl70 antibodies seems related to a more rapid progression of the SS microangiopathy. On the contrary, the presence of the ACA seems to be related to a slower progression of the SS microvascular damage. The SS peripheral microangiopathy is similar as in patients with limSS, as in those affected by difSS.*

Reumatismo, 2004; 56(1):34-45

### INTRODUZIONE

La patogenesi della sclerosi sistemica (SS) è complessa e multifattoriale (1-4). Il danno microvascolare rappresenta verosimilmente uno dei fattori chiave già nelle fasi iniziali della malattia e, a questo proposito, rivestono un ruolo importante sia le interazioni delle cellule umorali con l'endotelio vascolare, sia le alterazioni della reattività va-

\*Lavoro premiato al XXXIX Congresso SIR, Bari 2002

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Alberto Sulli  
Divisione di Reumatologia,  
Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Genova  
Viale Benedetto XV 6, 16132 Genova, I  
e-mail: albertosulli@unige.it

sale, come pure lo squilibrio funzionale del sistema fibrinolitico (5-10).

La microangiopatia sembra essere il miglior fattore predittivo valutabile per lo sviluppo della SS, potendo precedere gli altri sintomi e segni della malattia anche di molti anni (11-14). La microangiopatia sclerodermica è caratterizzata da alterazioni strutturali dei capillari, con progressiva riduzione della numerosità capillare. Inoltre, sono apprezzabili capillari ectasici e capillari giganti (megacapillari), microemorragie, capillari ramificati, con sovvertimento dell'architettura vascolare stessa (11, 15-19). Già nelle sue fasi iniziali, la microangiopatia sclerodermica può essere facilmente evidenziata mediante la capillaroscopia periungueale, una tecnica non invasiva e di alto valore sia diagnostico, sia prognostico, anche in presenza di un fenomeno di Raynaud (FR) isolato (17, 20-24). Pochi studi hanno descritto mediante capillaroscopia periungueale, gli aspetti morfologici del danno vascolare in pazienti con SS, valutando le anomalie capillari in relazione alle caratteristiche cliniche della malattia (11, 18-19, 23, 25-26). Recentemente, mediante videocapillaroscopia periungueale (VCP), abbiamo classificato la microangiopatia sclerodermica in tre differenti pattern capillaroscopici ("iniziale", "attivo" ed "avanzato"), che risultano correlati con la durata del FR e della SS, riproducendo quindi l'evoluzione della microangiopatia sclerodermica stessa (27).

Lo scopo dello studio attuale era quello di confermare, su una più ampia casistica di pazienti sclerodermici, la presenza dei tre pattern microangiopatici e di valutare i possibili rapporti tra questi pattern e la presenza degli autoanticorpi specifici, nonché le varianti cliniche del coinvolgimento cutaneo.

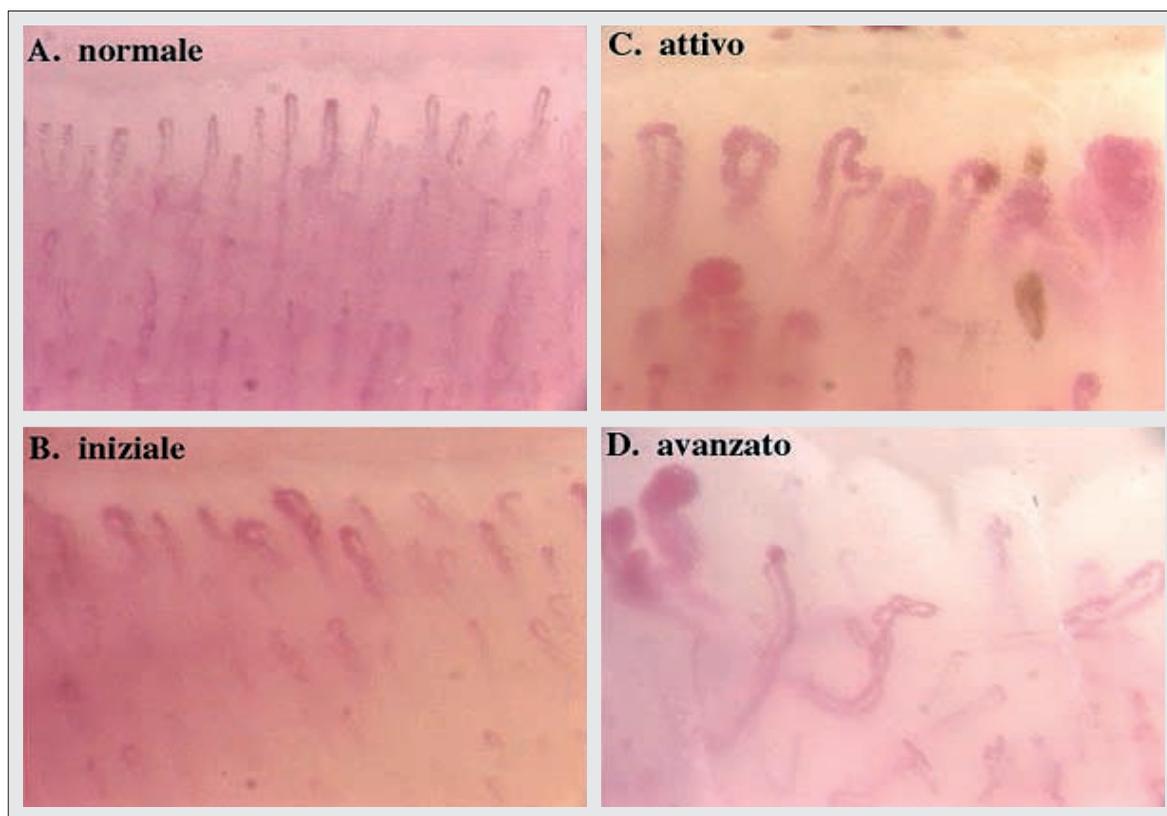
## PAZIENTI E METODI

**Pazienti.** Sono stati arruolati 245 pazienti consecutivi, 231 donne (età media  $58 \pm 15$  anni) e 14 uomini (età media  $56 \pm 18$  anni), affetti da SS, secondo i criteri ACR (28, 29), afferenti al nostro Servizio di Videocapillaroscopia Periungueale per lo studio e la diagnosi delle malattie vascolari e del tessuto connettivo, durante un periodo di quattro anni. Tali pazienti afferivano per la prima volta alla nostra Unità Operativa. 150 pazienti (61%) (età media  $57 \pm 15$  anni) risultavano affetti da SS con impegno cutaneo limitato (limSS) (coinvolgimento cutaneo delle mani, degli avambracci, dei piedi,

delle gambe, del collo e della faccia) e 95 (39%) (età  $56 \pm 14$  anni) presentavano una SS cutanea diffusa (difSS) (coinvolgimento cutaneo esteso anche a braccia, cosce, torace, addome e dorso), secondo la classificazione di LeRoy (29, 30). Tutti i pazienti riferivano la presenza del FR.

In 24 pazienti (10%), affetti da FR isolato e che non presentavano positività per gli anticorpi antinucleo (età  $50 \pm 16$  anni), la diagnosi iniziale di SS è stata suggerita dal risultato dell'esame videocapillaroscopico e successivamente confermata da ulteriori valutazioni di laboratorio e/o strumentali (es: manometria esofagea). Questi pazienti presentavano una lieve sclerodattilia e sono stati classificati come affetti da limSS. L'età d'insorgenza e la durata del FR e della SS sono state indagate in tutti i pazienti. La durata del FR e della SS, al momento della valutazione VCP, è stata calcolata in base ai dati anamnestici e clinici disponibili. In particolare, la durata della SS è stata calcolata dal momento di inizio dei segni o sintomi clinici chiaramente correlati con la SS (es: fibrosi cutanea, disfagia, ecc) e/o dalla data delle indagini strumentali o di laboratorio, che confermavano la diagnosi di SS (es: VCP, manometria esofagea, autoanticorpi sierici). Nessun paziente assumeva o aveva precedentemente assunto D-penicillamina, prostacicline, immunosoppressori. Tra i farmaci assunti dai pazienti risultavano vasodilatatori (buflomedil), antiipertensivi (diuretici, calcioantagonisti), antiinfiammatori non steroidei, ed, in alcuni casi, bassi dosaggi di prednisone ( $\leq 5$  mg/die). Nessun paziente presentava altre patologie importanti oltre la SS. **Autoanticorpi.** In tutti i pazienti sono stati ricercati gli anticorpi antinucleo (ANA), antitopoisomerasi (Scl70) ed anticentromero (ACA). Gli ANA sono stati valutati mediante immunofluorescenza indiretta, impiegando cellule HEP-2 come substrato (Euroimmun, Luebeck, Germania). Gli Scl70 e gli ACA sono stati ricercati mediante tecnica ELISA (Euroimmun, Luebeck, Germania). I valori sono stati espressi come positivi o negativi.

**Videocapillaroscopia periungueale.** La VCP è stata effettuata utilizzando un videocapillaroscopio a sonda ottica, equipaggiato con obiettivi da 100x e 200x e collegato con un software analizzatore di immagini (Videocap, DS MediGroup, Milano). Gli esami VCP sono stati eseguiti sempre dagli stessi operatori, senza conoscere le condizioni cliniche dei pazienti. Il margine periungueale del 2°, 3°, 4° e 5° dito bilateralmente è stato esaminato in ogni paziente previa apposizione di una goccia di olio diafanizzante, per migliorare la risoluzione. Le di-



**Figura 1** - Rappresentazione del pattern videocapillaroscopico periungueale normale (A) e dei tre pattern sclerodermici (B, C, D). Il pattern “iniziale” è caratterizzato dalla presenza di una architettura e densità capillare conservate e dalla presenza di capillari ectasici, capillari giganti e microemorragie. Il pattern “attivo” è caratterizzato da frequenti capillari giganti e microemorragie, da moderata perdita di capillari e lieve sovvertimento dell’architettura vascolare, con assenti o scarsi capillari ramificati. Il grave sovvertimento dell’architettura capillare con perdita di capillari ed aree avascolari, caratterizza il pattern “avanzato” (ingrandimento 200x).

ta sottoposte a recente traumatismo non sono state analizzate.

In accordo con precedenti osservazioni capillaroscopiche sono stati considerati i seguenti parametri: capillari ectasici, capillari giganti (megacapillari), microemorragie, riduzione del numero di capillari, sovvertimento dell’architettura vascolare, capillari ramificati (11, 17-19, 27).

Sulla base delle anomalie VCP, i pazienti sono stati distribuiti nel pattern VCP appropriato, come precedentemente riportato (27). I pattern includevano:

- 1) Pattern VCP “Iniziale”: pochi capillari ectasici o giganti, poche emorragie capillari, architettura capillare relativamente ben conservata, non evidente perdita di capillari;
- 2) Pattern VCP “Attivo”: frequenti capillari giganti, frequenti emorragie capillari, moderata perdita di capillari, modesto sovvertimento dell’architettura vascolare, assenti o saltuari capillari ramificati;

- 3) Pattern VCP “Avanzato”: irregolare dilatazione dei capillari, pochi o assenti capillari giganti, rare o assenti microemorragie, severa perdita di capillari con estese aree avascolari, sovvertimento della normale architettura capillare, frequenti capillari ramificati (Fig. 1).

Per quantizzare i singoli parametri è stata adottata una scala di valutazione semiquantitativa, come in studi precedenti (punteggio da 1 = cambiamenti minimi a 3 = i cambiamenti massimi) (11,27). Il punteggio medio per ogni parametro, in ogni soggetto, è stato ottenuto dall’analisi del secondo, terzo, quarto e quinto dito, valutato su entrambe le mani.

In ogni gruppo, le caratteristiche cliniche dei pazienti (età, età di inizio e durata del FR e della SS), la presenza di ANA, Scl70 ed ACA e l’impegno cutaneo della malattia limSS o difSS sono state successivamente correlate con i tre pattern videocapillaroscopici.

*Analisi statistica.* L’analisi statistica è stata con-

dotta con tecniche non parametriche (ANOVA, Kruskal-Wallis e Mann-Whitney U test) e con il test del Chi Quadro. È stato considerato statisticamente significativo un valore di p inferiore a 0.05.

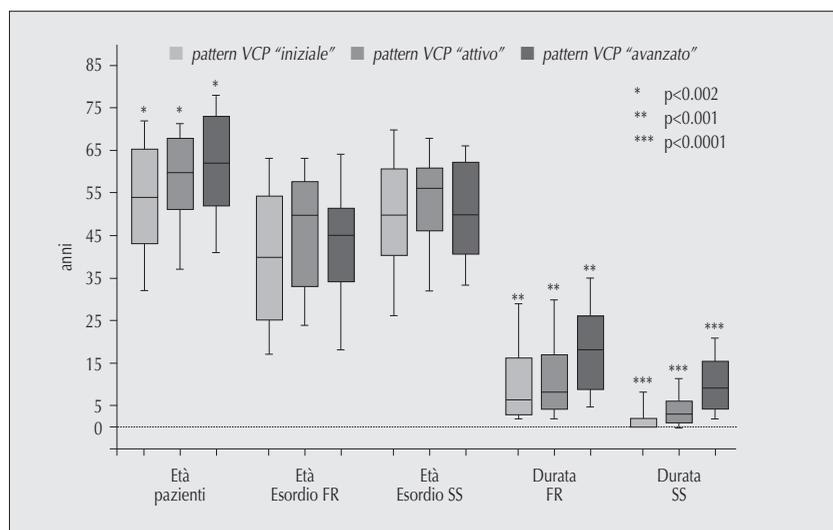
## RISULTATI

Il pattern VCP di tipo “iniziale” è stato osservato in 82 pazienti (34%), il pattern VCP “attivo” in 91 pazienti (37%) ed il pattern VCP “avanzato” in 72 pazienti (29%).

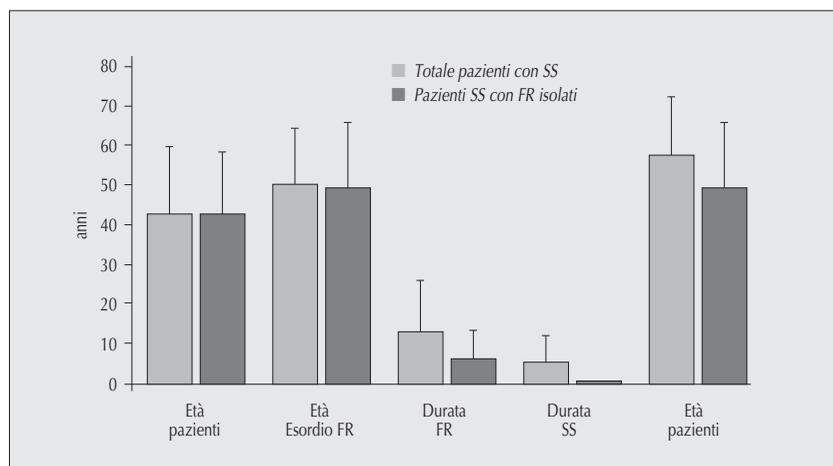
L'età media dei pazienti, l'età d'esordio e la durata del FR e della SS, nei singoli pattern, sono riportate in figura 2. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i pattern VCP per l'età d'esordio del FR e della SS. La du-

rata del FR e della SS risultava significativamente maggiore nei pazienti con pattern VCP “avanzato” rispetto a quelli con pattern VCP “attivo” ed “iniziale” ( $p < 0.001$  e  $p < 0.0001$ , rispettivamente). Inoltre, i pazienti con pattern VCP “avanzato” presentavano una età maggiore rispetto a quelli con pattern VCP “attivo” ed “iniziale” ( $p < 0.001$ ).

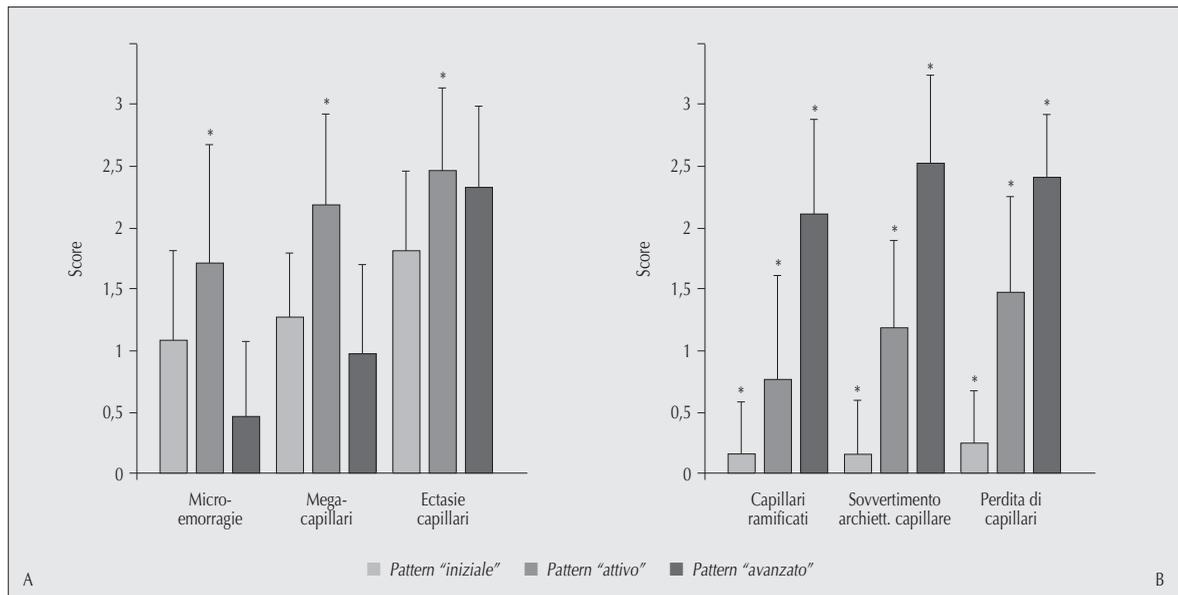
Ventiquattro pazienti affetti da FR isolato, con autoanticorpi negativi ed esame VCP espressivo di pattern sclerodermico, presentavano un'età media e una durata del FR e della SS significativamente inferiore a quella degli altri pazienti sclerodermici. Al contrario, l'età d'esordio del FR e della SS risultava simile in entrambi i gruppi di pazienti (Fig. 3). Il quadro capillaroscopico di questi pazienti risultava di tipo “early” (16 pazienti) o “active” (8 pazienti).



**Figura 2** - Età media dei pazienti, età d'esordio e durata del fenomeno di Raynaud (FR) e della sclerodermia (SS) nei tre pattern videocapillaroscopici.



**Figura 3** - Età media dei pazienti, età d'esordio e durata del fenomeno di Raynaud (FR) e della sclerodermia (SS) nei 245 pazienti sclerodermici, comparati con quelli che presentano solo un FR isolato.



**Figura 4** - Frequenza dei parametri morfologici nei tre pattern videocapillaroscopici (n = 245 pazienti). Capillari ectasici, megacapillari e microemorragie (parametri diagnostici della microangiopatia) rappresentano i reperti più precoci nella microangiopatia sclerodermica (pattern VCP iniziale). Queste alterazioni microvascolari risultano molto evidenti nei pazienti sclerodermici che presentano un pattern VCP "attivo", mentre nel pattern VCP "avanzato" queste anomalie diventano rare (Fig. 4A). \* $p < 0.0001$ .

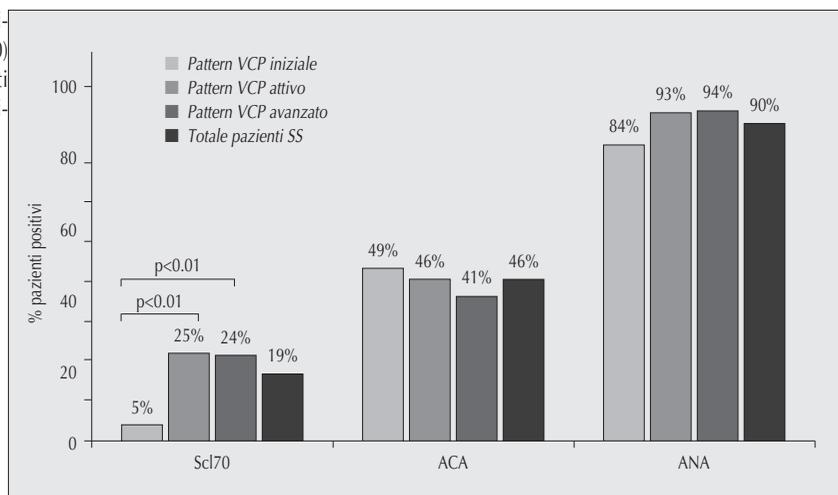
La riduzione del numero di capillari, i capillari ramificati ed il sovvertimento dell'architettura vascolare (parametri di progressione della microangiopatia) sono parametri che aumentano progressivamente nei tre pattern VCP (iniziale, attivo ed avanzato) (Fig. 4B). \* $p < 0.0001$ .

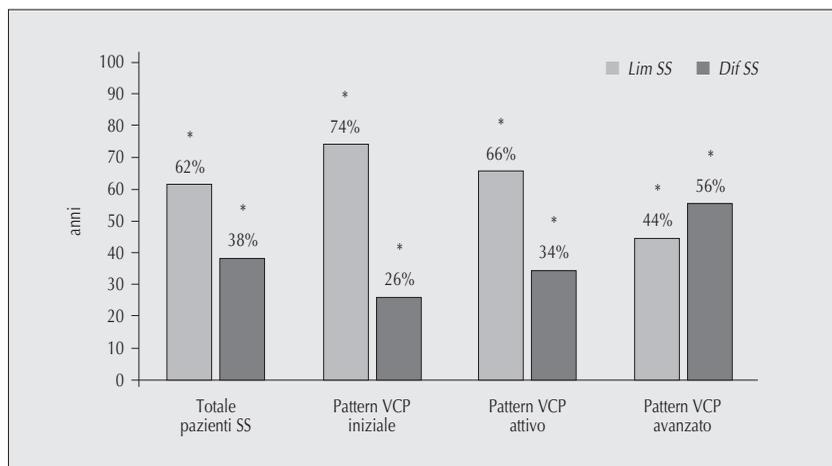
I megacapillari e le microemorragie si ritrovano più frequentemente nel pattern VCP attivo rispetto ai pattern VCP "iniziale" ed "avanzato" ( $p < 0.0001$ ) (fig. 4a). La riduzione del numero di capillari, la disorganizzazione dell'architettura vascolare ed i capillari ramificati appaiono più frequenti nel pattern VCP "avanzato" rispetto a quello "attivo" ed "iniziale", e nel pattern VCP "atti-

vo" rispetto a quello "iniziale" ( $p < 0.0001$ ) (figura 4b).

Gli ANA sono risultati positivi in 84%, 93% e 94% dei pazienti sclerodermici, con il pattern VCP "iniziale", "attivo" ed "avanzato", rispettivamente (totale: 90% dei pazienti con SS) (Fig. 5). I pazienti con positività per gli ANA presentavano una durata di malattia significativamente più lunga di quel-

**Figura 5** - Frequenza degli anticorpi anti-nucleo (ANA), antitopoisomerasi (Scl70) ed anticentromero (ACA), nei pazienti sclerodermici (n = 245) e nei tre pattern videocapillaroscopici.



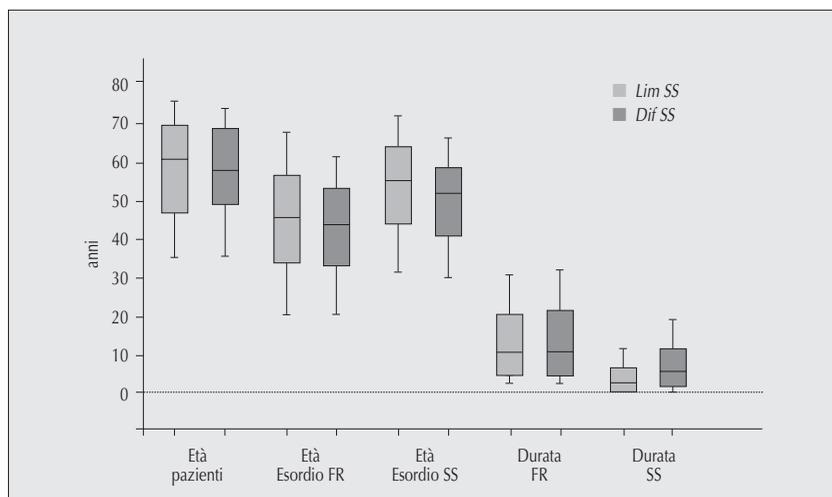


**Figura 6** - Frequenza delle varianti di scleroderma limitata (limSS) e diffusa (difSS) nel totale dei pazienti (n = 245) e nei tre pattern videocapillaroscopici. \*= $p < 0.001$  pattern iniziale vs attivo vs avanzato.

li con ANA negativi ( $p < 0.03$ ). Gli Scl70 sono risultati positivi nel 5%, 25% e 24% dei pazienti con pattern VCP “iniziale”, “attivo” ed “avanzato”, rispettivamente (totale: 19% dei pazienti con SS). In particolare, la presenza degli Scl70 risultava significativamente più bassa nei pazienti con pattern VCP “iniziale”, rispetto a quelli con pattern VCP “attivo”, ed a quelli con pattern VCP “avanzato” ( $p < 0.01$ ) (Fig. 5). Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata osservata tra la presenza degli Scl70 e la durata sia del FR sia della SS. Gli ACA erano presenti nel 49%, 46% e 41% dei pazienti con il pattern VCP “iniziale”, “attivo” ed “avanzato”, rispettivamente (totale: 46% dei pazienti con SS) (Fig. 5). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata tra i tre pattern e la presenza degli ACA. Al contrario, una correlazione statisticamente significativa è stata osser-

vata tra la presenza degli ACA e la durata sia del FR sia della SS ( $p < 0.03$ ).

I pazienti con pattern VCP “iniziale” o “attivo” risultavano più frequentemente affetti da limSS, rispetto ai pazienti con pattern VCP “avanzato” che, al contrario, presentavano più spesso una difSS ( $p < 0.001$ ). In particolare, 74%, 66% e 43% dei pazienti con pattern VCP rispettivamente “iniziale”, “attivo” e “avanzato” erano affetti da limSS (Fig. 6). Inoltre, i pazienti con difSS presentavano una durata di malattia più lunga di quelli con limSS ( $p < 0.001$ ). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece osservata tra limSS e difSS riguardo l’età dei pazienti, l’età d’esordio del FR e della SS e la presenza di autoanticorpi (Fig. 7). Gli ANA risultavano positivi nel 89% e 94% dei pazienti con limSS e difSS, rispettivamente. Gli Scl70 risultavano positivi nel 15% e



**Figura 7** - Età media dei pazienti, età d’esordio e durata del FR e della SS nei pazienti con limSS e difSS.

**Tabella 1** - Frequenza degli ANA, anti-Scl70 ed ACA nei pazienti con limSS e difSS.

	Scl70 positività (%)	ACA positività (%)	ANA positività (%)
limSS (150 pazienti)	15	52	89
difSS (95 pazienti)	25	37	94
limSS vs difSS	p=0.09	p=0.06	p=n.s.

25% dei pazienti con limSS e difSS, rispettivamente ( $p = 0.09$ ) e gli ACA nel 52% e 37% dei pazienti con limSS e difSS, rispettivamente ( $p = 0.06$ ) (Tab. I).

Infine, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra pazienti di sesso maschile e femminile per quanto riguarda l'età d'esordio e la durata del FR e della SS, la frequenza dei parametri di interesse VCP nei diversi pattern, il coinvolgimento cutaneo sclerodermico e la presenza degli autoanticorpi.

## DISCUSSIONE

Sono stati proposti da diversi autori alcuni criteri per definire l'attività e la severità della SS anche per quanto riguarda l'impegno del microcircolo (27, 31-34).

Il presente studio trasversale conferma su un grande numero di pazienti affetti da SS l'identificazione di caratteristici pattern videocapillaroscopici che possono essere utili per la diagnosi e per la valutazione della progressione della microangiopatia sclerodermica. Questi tre pattern microangiopatici, infatti, correlando positivamente con la durata del FR e della SS, sembrano riflettere l'evoluzione del danno microvascolare a livello periferico (27). D'altra parte, era già stato osservato che pazienti sclerodermici con una grave riduzione del numero di capillari presentano una durata di malattia più lunga rispetto a quelli in cui la perdita di capillari risulta più limitata (35).

Inoltre, il presente studio conferma che la riduzione del numero di capillari, la presenza di capillari ramificati ed il sovvertimento dell'architettura vascolare sono anomalie rare negli stadi iniziali della microangiopatia sclerodermica (pattern VCP "iniziale"), mentre le medesime aumentano pro-

gressivamente nei pattern VCP di tipo "attivo" e "avanzato". Tali parametri risultano pertanto utili nel monitoraggio della microangiopatia sclerodermica. I megacapillari e le microemorragie, sono invece i reperti più precoci della microangiopatia sclerodermica (pattern VCP "iniziale") (11, 16, 27). Queste anomalie risultano fortemente evidenti nei pazienti con pattern VCP "attivo", mentre sono più rare nel pattern VCP "avanzato". Di solito la presenza di più di un capillare gigante è patognomonica per lo scleroderma-pattern (17, 36). Pertanto, le ectasie capillari, i megacapillari e le microemorragie si possono considerare parametri diagnostici per lo scleroderma-pattern. Va ricordato che quadri capillaroscopici uguali o simili allo scleroderma-pattern si osservano anche in altre patologie, quali la dermatomiosite, la connettivite mista ed il lupus eritematoso, in quest'ultimo caso soprattutto in presenza di anticorpi anti-U1RNP (17, 37-38).

Ventiquattro su 245 pazienti (10%) presentavano un FR isolato. Come noto, il FR può essere il primo segno clinico del coinvolgimento vascolare nella SS e può precedere gli altri sintomi di alcuni anni (11-14, 39-41). In questi pazienti, gli ANA, Scl70 ed ACA risultavano negativi, mentre l'esame VCP dimostrava la presenza dello scleroderma-pattern e la diagnosi di SS veniva confermata successivamente da altri esami strumentali (es: manometria esofagea). In questo sottogruppo di pazienti, l'età media e la durata del FR e della SS risultavano inferiori quando confrontate con quelle degli altri pazienti sclerodermici. Quindi, la VCP si conferma uno strumento appropriato per la diagnosi differenziale tra FR primario e FR secondario, attraverso il precoce riconoscimento dello scleroderma-pattern di tipo "iniziale" (42).

Nel presente studio, i pazienti con durata di malattia più lunga risultavano più frequentemente positivi per gli ANA; tuttavia, non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa per la frequenza degli ANA tra i tre pattern videocapillaroscopici. La positività per gli Scl70 risultava significativamente maggiore nei pazienti con pattern VCP "avanzato" rispetto a quelli con pattern VCP "attivo" o "iniziale", ma nessuna correlazione significativa è stata trovata tra la presenza degli Scl70 e la durata del FR e della SS. Quindi, la presenza degli Scl70 potrebbe essere collegata ad una progressione più rapida del danno microvascolare. Al contrario, gli ACA risultavano positivi più frequentemente nei pazienti con pattern VCP di tipo "iniziale" rispetto ai pazienti con agli altri due pat-

tern. Inoltre, la presenza degli ACA risultava significativamente più elevata nei pazienti con durata di malattia più lunga. Pertanto, sembrerebbe che la presenza degli ACA sia un evento precoce e potrebbe essere collegata ad una progressione più lenta della microangiopatia sclerodermica, come già in parte suggerito da precedenti studi (11, 43). Nella nostra casistica, nessun paziente presentava una doppia positività, per gli Sc170 e gli ACA contemporaneamente, benché l'espressione simultanea di questi due autoanticorpi sia stata descritta in alcuni casi (<1% dei pazienti con SS) (44).

I pazienti affetti da limSS presentavano una durata di malattia più breve e più frequentemente un pattern VCP di tipo "iniziale" o "attivo". Al contrario, i pazienti con difSS presentavano una durata di malattia più lunga e prevalentemente la presenza del pattern VCP di tipo "avanzato". Queste osservazioni concordano con quanto suggerito anche da altri autori, che gli autoanticorpi specifici della SS (Sc170 e ACA) potrebbero influenzare e/o modulare la velocità di progressione del danno microvascolare nella SS, compresi i possibili effetti sull'espressione del coinvolgimento cutaneo limi-

tato o diffuso (45-50). In accordo con gli studi precedenti, nel presente studio gli Sc170 sono stati riscontrati più frequentemente nei pazienti con difSS e gli ACA nei pazienti con limSS, anche se al limite della significatività statistica ( $p = 0.06$ ).

In conclusione, la VCP si conferma uno strumento idoneo ed efficace per la diagnosi precoce della microangiopatia sclerodermica, mediante il riconoscimento dello scleroderma-pattern di tipo "iniziale". Inoltre, l'identificazione di distinti pattern videocapillaroscopici, che sembrano riflettere l'evoluzione della microangiopatia periferica, risulta utile per la stadiazione della SS e il monitoraggio della progressione della microangiopatia stessa. Gli autoanticorpi specifici (Sc170 e ACA) non sembrano influenzare l'espressione dei singoli pattern videocapillaroscopici. Tuttavia, essi sembrano correlare con la velocità di progressione del danno microvascolare sclerodermico e con l'espressione delle varianti di malattia limSS e difSS.

Ulteriori studi longitudinali a lungo termine sono necessari per correlare i pattern VCP con le altre manifestazioni cliniche della malattia, come già parzialmente riportato (51-54).

## RIASSUNTO

**Introduzione:** Lo scopo di questo studio è stato quello di dimostrare mediante videocapillaroscopia periungueale (VCP) l'esistenza di parametri diagnostici e di follow-up della microangiopatia sclerodermica (raggruppati nei pattern di tipo "iniziale", "attivo" ed "avanzato", come già riportato in un nostro precedente lavoro).

**Metodi:** Sono stati esaminati 245 pazienti affetti da sclerosi sistemica (SS). Sono stati valutati tutti i parametri d'interesse videocapillaroscopico con il loro score, i parametri clinici, nonché ricercata la presenza degli anticorpi antinucleo (ANA), antiSc170 (Sc170) ed antiCentromero (ACA).

**Risultati:** 82 pazienti presentavano un pattern VCP di tipo iniziale, 91 di tipo attivo e 72 di tipo avanzato, che correlavano con la durata del fenomeno di Raynaud (FR) e della SS. Le ectasie capillari, i megacapillari e le microemorragie sono confermate quali parametri diagnostici della microangiopatia sclerodermica (MS). La riduzione del numero di capillari, il sovvertimento dell'architettura vascolare e le ramificazioni capillari possono invece essere utilizzati quali parametri di progressione della MS. La presenza degli Sc170 risultava significativamente più elevata nei pazienti con pattern VCP "avanzato" rispetto a quelli con pattern VCP "attivo" e "iniziale", ma nessuna correlazione era evidente tra la presenza degli Sc170 e la durata del FR e della SS. Al contrario, gli ACA erano maggiormente presenti sia nei pazienti con pattern VCP "iniziale, sia nei pazienti con una più lunga durata di malattia. I pazienti affetti da limSS presentavano una durata di malattia più breve, nonché presentavano più frequentemente un pattern VCP di tipo "iniziale". Invece, i pazienti affetti da difSS presentavano una durata di malattia più lunga e più spesso la presenza di un pattern VCP di tipo "avanzato".

**Conclusioni:** La VCP si conferma una indagine strumentale sensibile ed indispensabile nella diagnosi e nel follow-up della MS. La presenza dei singoli autoanticorpi specifici non sembra influenzare l'espressione della MS. Tuttavia, la presenza degli Sc170 sembra collegata ad una progressione più rapida della MS, mentre la presenza degli ACA sembra correlata ad una progressione più lenta della MS stessa. Le caratteristiche della MS non differiscono nei pazienti affetti da limSS rispetto a quelli con difSS.

**Parole chiave** - Sclerosi sistemica, capillaroscopia, scleroderma-pattern, fenomeno di Raynaud, microangiopatia, anti centromero, anti topoisomerasi.

**Key words** - Systemic sclerosis, capillaroscopy, scleroderma-pattern, Raynaud's phenomenon, microangiopathy, anti-centromere antibodies, antitopoisomerase antibodies.

## BIBLIOGRAFIA

1. Herrick AL, Worthington J. Genetic epidemiology: systemic sclerosis. *Arthritis Res* 2002; 4: 165-8.
2. Black CM. Systemic Sclerosis 'State of the Art' 1995. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 194-6.
3. Sapadin AN, Esser AC, Fleischmajer R. Immunopathogenesis of scleroderma-evolving concepts. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 233-42.
4. Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor-beta and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 505-11.
5. Renaudineau Y, Grunebaum E, Krause I, Praprotnik S, Revelen R, Youinou P, et al. Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in systemic sclerosis-increased sensitivity using different endothelial cell substrates and association with other autoantibodies. *Autoimmunity* 2001; 33: 171-9.
6. Andersen GN, Mincheva-Nilsson L, Kazzam E, Nyberg G, Klintland N, Petersson AS, et al. Assessment of vascular function in systemic sclerosis: indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1324-32.
7. Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Battaglini B, Angotti C, Conforti ML, et al. High prevalence of polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 2002; 112: 540-4.
8. Pearson JD. The endothelium: its role in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1996; 50: 633-8.
9. Black CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis. *J Intern Med* 1993; 234: 3-8.
10. Della Bella S, Molteni M, Mocellini C, Fumagalli S, Bonara P, Scorza R. Lymphocyte-endothelium interaction in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 647-54.
11. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subset in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1: 195-205.
12. Fitzgerald O, Hess EV, O'Connor GT, Spencer-Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988; 84: 718-26.
13. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987; 83: 494-8.
14. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 87-92.
15. Blann AD, Illinworth K, Jayson MIV. Mechanisms of endothelial damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993; 20: 1325-30.
16. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 75-91.
17. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 148-53.
18. Maricq HR. Widefield capillary microscopy: technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1159-65.
19. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EFJ, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 507-12.
20. Von Bierbrauer AF, Mennel HD, Schmidt JA, Von Wichert P. Intravital microscopy and capillaroscopically guided nailfold biopsy in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 305-10.
21. Chandran G, Smith M, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. A study of scleroderma in South Australia: prevalence, subset characteristics and nailfold capillaroscopy. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 688-94.
22. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994; 45: 37-42.
23. Maricq HR, Le Roy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 183-9.
24. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.
25. Andrade LEC, Gabriel AJr, Assad RL, Ferrari AJL, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 21-31.
26. Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 407-9.
27. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27(1): 155-60.
28. Masi AT, Medsger TA, Rodnan GP, Fries JP, Altman RD, Brown BW, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
29. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.
30. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis); classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
31. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-8.

32. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2159-67.
33. Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MI, Herrick AL. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology* 2000; 39: 506-12.
34. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2410-20.
35. Lovy M, Mac Carter D, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 496-501.
36. Maricq HR, LeRoy EC. Progressive systemic sclerosis-disorders of the microcirculation. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 81-101.
37. Michoud E, Poensin D, Carpentier PH. Digitized nailfold capillaroscopy. *Vasa* 1994; 23: 35-42.
38. Furtado RN, Pucinelli ML, Cristo VV, Andrade LE, Sato EI. 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. Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lidman RW, LeRoy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Am J Med* 1982; 72: 883-8.
40. Kahaleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Disregulation neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1-4.
41. Bollinger A, Fagrell B. Collagen vascular disease and related disorders. In *Clinical capillaroscopy*. Hogrefe & Huber Publ. 1990; 121-43.
42. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 735-6.
43. Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984; 77: 812-22.
44. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, et al. Coexistence of anti-topoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 121-7.
45. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 709-35.
46. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
47. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 75-83.
48. Weiner ES, Earnshaw WC, Senecal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 378-85.
49. Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2001; 40: 1135-40.
50. Schachna L, Wigley FM, Morris S, Gelber AC, Rosen A, Casciola-Rosen L. Recognition of Granzyme B-generated autoantigen fragments in scleroderma patients with ischemic digital loss. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1873-84.
51. Nobili F, Cutolo M, Sulli A, Castaldi A, Sardanelli F, Accardo S, et al. Impaired quantitative cerebral blood flow in scleroderma patients. *J Neurol Sci* 1997; 152: 63-71.
52. Sulli A, Savarino V, Cutolo M. Lack of correlation between gastric *Helicobacter pylori* infection and primary or secondary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1820-21.
53. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faeli F, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology* 2000; 39: 1366-1373.
54. Filaci G, Cutolo M, Basso M, Murdaca G, Derchi L, Gianrossi R, et al. Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. *Rheumatology* 2001; 40: 259-60.