

LAVORO ORIGINALE

Ruolo della videocapillaroscopia periungueale nella identificazione precoce della progressione del fenomeno di Raynaud da primario a secondario nella sclerosi sistemica*

Role of videocapillaroscopy in early detection of transition from primary to secondary Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis

M.E. Secchi, A. Sulli, M. Grollero, C. Pizzorni, M. Parodi, S. Paolino, B. Serio, M. Cutolo
U.O.C Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

SUMMARY

Patients initially diagnosed as having primary Raynaud's phenomenon (PRP) may shift to secondary (SRP) during the follow-up. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is a tool that allows to distinguish between PRP and SRP through the identification of the "early" scleroderma-pattern of microangiopathy. The aim of this study was to evaluate the transition from PRP to SRP in an Italian cohort of patients during their follow-up.

129 patients with PRP were identified and followed-up for 2721 months. The diagnosis of PRP was achieved as suggested by LeRoy. The NVC diagnosis of scleroderma-pattern was based on the presence of specific "early" capillary abnormalities (i.e. giant capillaries, microhaemorrhages, and/or slight reduction of capillary density).

Based on the identification of the "early" scleroderma-pattern by NVC, 14% of patients changed from PRP to SRP during the follow-up. Interestingly, 4.6% of these patients showed at baseline a fully normal NVC pattern (transition from normal to scleroderma NVC pattern in 3427 months), and 10% showed slight and not-specific nailfold capillary abnormalities (i.e. dystrophic capillaries and/or enlarged capillaries) at baseline (transition to scleroderma NVC pattern in 2515 months).

Following a careful NVC analysis, we showed the progression from PRP to SRP in 14% of the analyzed patients. We suggest the capillaroscopic analysis twice a year in presence of PRP, in order to early detect the transition to SRP in patients showing at the beginning a normal pattern or not-specific nailfold capillary abnormalities, as assessed by NVC.

Reumatismo, 2008; 60(2):102-107

INTRODUZIONE

Il fenomeno di Raynaud (FR) consiste in una vasostrizione episodica delle piccole arterie ed arteriole delle dita delle mani o dei piedi provoca-

ta, generalmente, dall'esposizione al freddo, da brusche variazioni di temperatura, da stimoli meccanici ripetuti (es. le vibrazioni) o anche da stress emotivi (1, 2). Esso rappresenta il sintomo d'esordio nella maggioranza dei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) come espressione dell'alterata regolazione del flusso sanguigno periferico dovuta al danno microvascolare caratteristico della malattia; si parla, in tal caso, di fenomeno di Raynaud secondario (FRS). Tuttavia, la maggior parte dei soggetti con FR isolato non sviluppa successivamente una connettivite; pertanto si parla di fenomeno di Raynaud primitivo (FRP) in tutti i casi in cui è possibile escludere una patologia sistemica associata (1). Inoltre, l'identificazione del FRP si

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Maurizio Cutolo
U.O.C Clinica Reumatologica,
Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Genova,
Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino
Viale Benedetto XV, 6 - 16132 Genova
E-mail: mcutolo@unige.it

basa sulla simmetria dell'espressione clinica, sull'assenza di ulcere digitali, di anticorpi antinucleo e di anomalie morfologiche dei capillari periungueali (3).

La capillaroscopia periungueale risulta un esame utile per la diagnosi differenziale tra FRP e FRS mediante l'identificazione dello "scleroderma-pattern" di tipo iniziale (4). Essa è una metodica semplice e non invasiva, in grado di individuare anomalie anatomiche e/o funzionali del microcircolo (5, 6).

La microangiopatia sclerodermica è caratterizzata da alterazioni morfologiche dei capillari, con progressiva riduzione della numerosità capillare; sono apprezzabili capillari ectasici e capillari giganti (megacapillari), microemorragie, capillari ramificati (espressione di neoangiogenesi) con sovvertimento dell'architettura vascolare stessa (3-4, 7). In particolare, nelle fasi iniziali della microangiopatia sclerodermica ("early" scleroderma-pattern) si osservano capillari ectasici e giganti, microemorragie capillari, nell'ambito di una architettura vascolare relativamente ben conservata, senza una evidente perdita di capillari (4, 8). Al contrario, nel FRP si osserva una regolare disposizione e morfologia dei capillari a livello periungueale, in assenza di anomalie morfologiche specifiche del microcircolo (1, 3).

È stato osservato che pazienti inizialmente inquadrati come affetti da FRP possono evolvere a FRS nel corso del follow-up (9). Pertanto, scopo di questo studio è stato quello di valutare la progressione da FRP a FRS in una coorte di pazienti afferenti al nostro Servizio di Videocapillaroscopia periungueale (VCP).

METODI

129 pazienti con diagnosi di FRP effettuata presso la nostra Unità Operativa (età mediaDS 4618 mesi, durata media del FR 79 anni) sono stati seguiti per un periodo medio di 2721 mesi (follow-up 2-5 anni).

La diagnosi di FRP è stata posta secondo i seguenti criteri: simmetria dell'espressione clinica, indici di flogosi e anticorpi antinucleo negativi, assenza di ulcere digitali e di anomalie morfologiche dei capillari periungueali, esclusione di una patologia associata (1, 3). I pazienti sono stati seguiti con visite periodiche presso i nostri ambulatori, monitorando l'eventuale insorgenza di segni e/o sintomi di connettivite e tramite VCP, eseguita ogni 6 me-

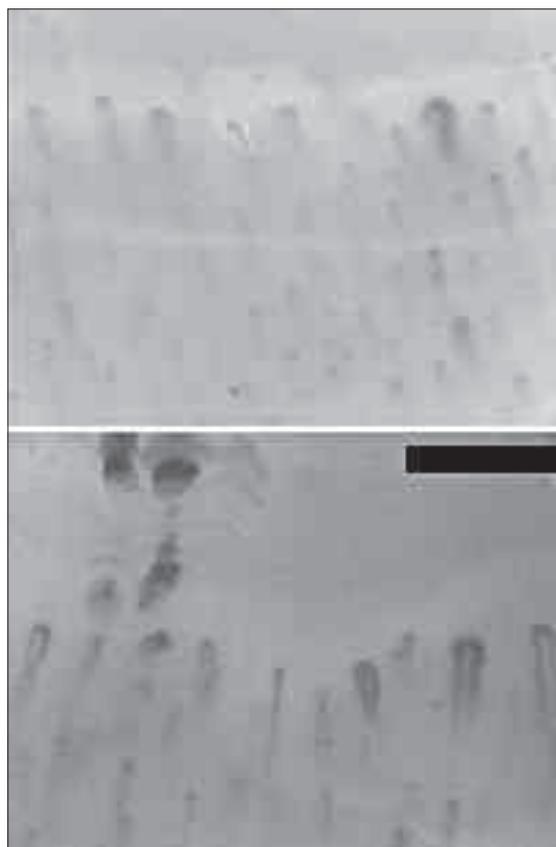


Figura 1 - Esempi di scleroderma-pattern di tipo "early". Lo scleroderma-pattern "early" è caratterizzato dalla presenza di capillari ectasici, mega-capillari e micro-depositi di emosiderina, nell'ambito di una architettura capillare ancora conservata. Può essere presente una lieve riduzione della numerosità capillare. Ingrandimento 200x.

si ad opera dello stesso operatore che ha registrato anche i dati clinici e laboratoristici di questi soggetti.

La diagnosi videocapillaroscopica di "scleroderma-pattern" di tipo "early" si è basata sulla presenza di rari capillari ectasici o giganti, poche emorragie capillari, architettura relativamente ben conservata, senza evidente perdita di capillari (4, 8) (Fig. 1). La VCP è stata effettuata mediante videocapillaroscopia a sonda ottica (obiettivo 200x) collegato ad un software analizzatore di immagini (Videocap - DS Medigroup - Milano). Prima dell'esame VCP ogni paziente si trovava all'interno della stanza da almeno 15 minuti ad una temperatura ambiente di circa 20-22°C. Il margine periungueale di tutte le dieci dita è stato esaminato, previa apposizione di una goccia di olio diafanizzante per microscopia sul margine periungueale stesso.

RISULTATI

Basandosi sull'identificazione dello "scleroderma-pattern" di tipo "early" mediante VCP, durante il periodo di osservazione, è stata osservata una progressione da FRP a FRS in 18 su 129 pazienti (14%).

Di questi soggetti, 61 (47%) presentavano al basale un quadro videocapillaroscopico completamente normale (tempo di transizione da un quadro VCP normale ad uno sclerodermico 3427 mesi), 56 (43%) mostravano anomalie capillaroscopiche non significative (es. capillari distrofici e/o ectasici) mentre 12 (9%) presentavano alterazioni maggiori (capillari tortuosi, ectasie capillari, edema pericapillare) (tempo di transizione verso un quadro VCP sclerodermico 94 mesi).

Il 3% dei soggetti con quadro VCP normale al basale è progredito verso un quadro VCP di "scleroderma-pattern" dopo un tempo di transizione di

34 ± 27 mesi, il 7% dei pazienti con alterazioni minori è evoluto verso un quadro VCP di "scleroderma-pattern" dopo un tempo di transizione di 25 ± 15 mesi, mentre tutti i 12 pazienti che presentavano un quadro capillaroscopico con alterazioni maggiori del microcircolo sono stati diagnosticati come FRS (insorgenza dello scleroderma-pattern) dopo un tempo di transizione di 9 ± 4 mesi (Fig. 2).

La durata media del FR dalla sua insorgenza alla diagnosi di secondarietà è stata di 5810 e 2910 mesi, rispettivamente per i due gruppi di pazienti.

DISCUSSIONE

I criteri accettati in letteratura per la diagnosi di FRP includono simmetria dell'espressione clinica, assenza di ulcere digitali (necrosi tissutale e/o gangrena) e di modificazioni morfologiche del microcircolo (1, 3). Inoltre risultano nella norma il

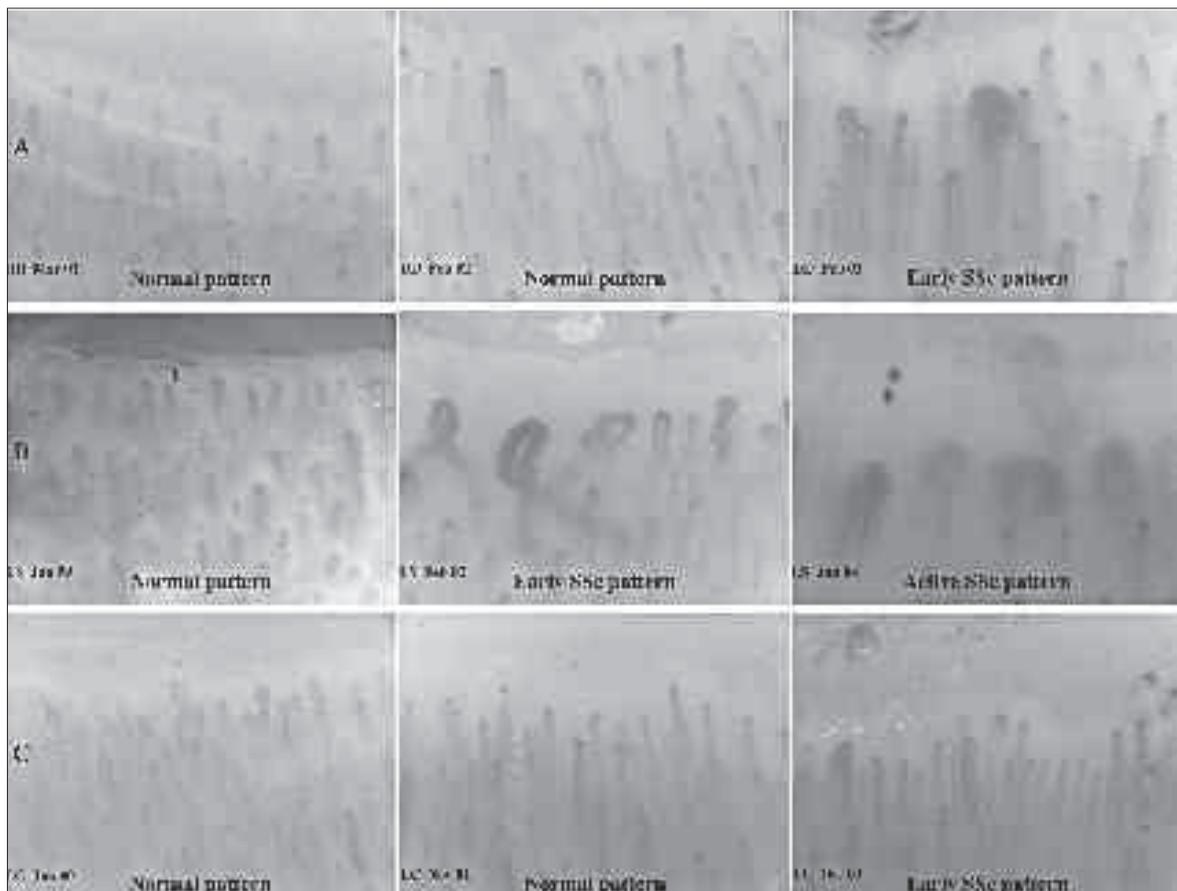


Figura 2 - Tre esempi (A, B, C) di progressione della microangiopatia sclerodermica da un quadro normale o caratterizzato da alterazioni aspecifiche della morfologia capillare (pazienti inizialmente diagnosticati affetti da fenomeno di Raynaud primitivo) ad un quadro VCP di scleroderma-pattern. Ingrandimento 200x.

profilo autoanticorpale (ANA, anti-Sc170, anti-Centromero) e gli indici di flogosi (1, 2). Di contro, il FRS ad una sottostante malattia sistemica è così definibile in presenza di segni e sintomi suggestivi di una connettivopatia: in particolare esso rappresenta spesso il primo sintomo della SSc (1). La microangiopatia, della quale il FR rappresenta la sua espressione clinica, è un evento precoce in corso di SSc: essa interessa le arterie di piccolo calibro, le arteriole ed i capillari; questi ultimi vanno inizialmente incontro a dilatazione con formazione di capillari giganti e tortuosi e, in fase avanzata di malattia, a distruzione con successiva loro rarefazione (10-12). Tali alterazioni risultano ben documentabili mediante VCP (3).

Proprio sulla base delle anomalie morfologiche dei capillari rilevate con la VCP la microangiopatia sclerodermica è stata classificata in tre differenti pattern: iniziale ("Early"), attivo ("Active"), e avanzato ("Late") (4, 8). Di particolare rilievo risulta l'identificazione dello scleroderma-pattern di tipo "early" caratterizzato dalla presenza di rari capillari ectasici o giganti, poche emorragie capillari, architettura relativamente ben conservata, senza evidente perdita di capillari. Pertanto, la VCP, mediante l'identificazione dello "scleroderma-pattern" di tipo "early", si conferma un'indagine strumentale idonea ed efficace per la diagnosi differenziale tra FRP e FRS (3).

In questo studio abbiamo osservato come pazienti inizialmente inquadrati come FRP possano evolvere a FRS durante il follow-up, valutando le caratteristiche capillaroscopiche e cliniche di una coorte di 129 pazienti afferenti al nostro Servizio di VCP. In particolare, è stata documentata una progressione da FRP a FRS in 18 di questi soggetti (14%), dei quali 2 presentavano al basale un quadro videocapillaroscopico completamente normale (1,5% del totale), 4 (3,1% del totale) mostravano anomalie capillaroscopiche non significative (es. capillari distrofici e/o ectasici) mentre 12 presentavano già al basale alterazioni maggiori del microcircolo che presupponevano una possibile evoluzione verso una diagnosi di FRS, diagnosi che è stata poi effettivamente confermata. Tutti i 12 pazienti sono infatti stati inquadrati come FRS dopo un tempo di transizione più breve rispetto agli altri gruppi (9±4 mesi). Il 3% dei soggetti con quadro VCP normale e il 7% dei pazienti con alterazioni minori è evoluto verso un quadro VCP di FRS dopo un tempo di transizione rispettivamente di 25±15 mesi e 34±27 mesi.

Il nostro studio suggerisce dunque l'importanza

della VCP effettuata periodicamente in pazienti con FRP che presentino in fase iniziale un quadro capillaroscopico normale o caratterizzato da anomalie aspecifiche del microcircolo, allo scopo di individuare precocemente la progressione di tale condizione clinica verso un FRS e conferma altresì la capacità della VCP di diagnosticare la SSc già negli stati pre-sclerodermici, in particolar modo quando il FR costituisce l'unico sintomo riferito dal paziente; la microangiopatia sembra essere infatti il miglior fattore predittivo valutabile per lo sviluppo della SSc, potendo precedere gli altri segni e sintomi della malattia anche di molti anni (4, 8, 13-16).

La valutazione esclusivamente clinica del FR è spesso insufficiente a distinguere tra le due forme cliniche. La VCP si rivela una metodica semplice e non invasiva in grado di riconoscere precocemente le forme secondarie. Alcuni autori italiani hanno utilizzato la VCP per studiare 58 pazienti presentanti un FR, dei quali 44 FRP e 14 FRS. In tutti i soggetti affetti da FRS la VCP ha confermato la presenza di uno "scleroderma-pattern". Circa la metà dei pazienti con FRP presentava un quadro capillaroscopico di normalità, 15 pazienti alterazioni aspecifiche, mentre 8 pazienti presentavano anomalie maggiori e 2 pazienti di questo gruppo sono stati poi inquadrati come sclerodermici (17). In un recente studio di Hirschl et al, volto ad individuare segni precoci, fattori di rischio e velocità di progressione da FRP a FRS, circa il 20% dei pazienti inizialmente inquadrati come FRP sono progrediti verso un FRS o sospetto FRS, quando identificato tramite la diagnosi clinica di una patologia associata, durante un periodo di follow-up della durata di oltre 10 anni (9). L'incidenza annuale della progressione verso un FRS sospetto era del 2% mentre quella della transizione verso un FRS certo dell'1%. Sebbene l'analisi capillaroscopica sia stata considerata in questo studio, la sua importanza per la diagnosi di SSc è stata parzialmente sottostimata. La prevalenza iniziale del FRS era dell'11% e nel corso del follow-up di 11,2±3,9 anni la prevalenza passava al 14,9% (9). Nel nostro studio, tramite un'attenta analisi VCP, è stata identificata una prevalenza simile (14,6%) ma dopo un follow-up molto più breve (2910 mesi verso gli 11,2±3,9 anni dell'altro studio), a riprova del fatto che i pazienti con FRP dovrebbero eseguire una VCP due volte all'anno per individuare precocemente una progressione verso il FRS. Dal confronto tra questi due studi emerge quindi il concetto della necessità di considerare sia parametri clini-

co/laboratoristici sia cambiamenti nella morfologia dei capillari per l'identificazione precoce della progressione del FR (18). Tale concetto era già stato affermato in un precedente studio del 2003 in cui veniva effettuata un'analisi retrospettiva di 12 anni su 142 soggetti (113 donne, 29 uomini) con FR; scopo di tale studio era individuare la frequenza di comparsa di connettivite in pazienti affetti da FR (19). Al basale i pazienti erano stati suddivisi in due gruppi, 109 erano stati classificati come FRP e 33 come possibili FRS. Alla fine dello studio, il 9% dei pazienti appartenenti al primo gruppo e il 30% dei pazienti del secondo gruppo erano progrediti verso un quadro connettivitico. La presenza di autoanticorpi, di sclerosi cutanea, di età elevata al momento dell'insorgenza del FR, il sesso femminile sembrano dunque essere importanti fattori predittivi per una possibile evoluzione verso una connettivopatia (19). Anche in questo lavoro, sebbene venga riconosciuta la necessità di periodici controlli clinico-laboratoristici in pazienti con FR al fine di individuare precocemente la possibile comparsa di connettivite, l'importanza della VCP nella diagnosi precoce del FRS è stata considerata solo in parte.

L'importanza dei cambiamenti nella morfologia dei

capillari, valutabile mediante VCP, quale indice prognostico per la comparsa di una successiva connettivite, è stata presa in considerazione in un interessante lavoro condotto su 250 bambini e adolescenti affetti da FR che sono stati seguiti da 1 a 6 anni dopo l'esecuzione della prima VCP. I soggetti coinvolti in questo studio sono stati sottoposti ogni 6 mesi ad uno screening completo per individuare una possibile forma di connettivopatia. Alla conclusione di questo studio, la maggior parte dei bambini e adolescenti con FR che sviluppava successivamente una SSc, presentava alla VCP un pattern di tipo sclerodermico almeno 6 mesi prima della completa espressione della malattia, dimostrando come questo tipo di indagine si riveli uno strumento idoneo per una diagnosi precoce di malattia (20).

In conclusione, nel nostro studio si vuole affermare l'importanza, già riconosciuta in letteratura, della VCP nell'ambito dello screening del FR per la sua capacità di distinguere tra FRP e FRS con le evidenti implicazioni diagnostico-terapeutiche che questo comporta e, accanto alle altre indagini strumentali, nella stadiazione della SSc, per la sua sensibilità diagnostica già nelle fasi pre-cliniche della malattia.

RIASSUNTO

Introduzione: La capillaroscopia periungueale consente di distinguere tra fenomeno di Raynaud primario (FRP) e FR secondario (FRS) mediante l'identificazione dello "scleroderma-pattern" di tipo "early". Tuttavia, pazienti inizialmente inquadrati come affetti da FRP possono evolvere a FRS nel corso del follow-up. Scopo dello studio è stato quello di valutare la progressione da FRP a FRS in una coorte di pazienti afferenti al nostro Servizio di Videocapillaroscopia periungueale (VCP).

Metodi: 129 pazienti con diagnosi di FRP sono stati seguiti per un periodo medio di 2721 mesi. La diagnosi di FRP è stata posta secondo i criteri descritti da LeRoy et al. La diagnosi videocapillaroscopica di "scleroderma-pattern" di tipo "iniziale" si è basata sulla presenza di anomalie capillari specifiche (es. capillari giganti e/o riduzione della numerosità capillare) come riportato in letteratura.

Risultati: Basandosi sull'identificazione dello "scleroderma-pattern" di tipo "early" mediante VCP, durante il periodo di osservazione, è stata documentata una progressione da FRP a FRS nel 14.6% dei pazienti. Di particolare interesse il fatto che, di questi soggetti, il 32% presentasse al basale un quadro videocapillaroscopico completamente normale (tempo di transizione da un quadro VCP normale ad uno sclerodermico 3427 mesi) e il 68% mostrasse anomalie capillaroscopiche aspecifiche (es. capillari distrofici e/o ectasici) (tempo di transizione verso un quadro VCP sclerodermico 2515 mesi). La durata media del FR dalla sua insorgenza alla diagnosi di secondarietà è stata di 5810 e 2910 mesi, rispettivamente per i due gruppi di pazienti.

Conclusioni: Mediante VCP abbiamo osservato la progressione da FRP a FRS nel 14.6% dei pazienti. Il nostro studio suggerisce l'importanza della VCP effettuata ogni 6 mesi in pazienti con FRP che presentano in fase iniziale un quadro VCP normale o caratterizzato da anomalie aspecifiche del microcircolo, allo scopo di individuare precocemente la progressione di tale condizione clinica verso un FRS.

Parole chiave - Fenomeno di Raynaud, sclerosi sistemica, capillaroscopia, microangiopatia, diagnosi precoce.

Key words - Raynaud's phenomenon, systemic sclerosis, capillaroscopy, microangiopathy, early diagnosis.

BIBLIOGRAFIA

1. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 485-8.
2. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347: 1001-7.
3. Cutolo M, Grassi W, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3023-30.
4. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43(6): 719-26.
5. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 148-53.
6. 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.
7. Grassi W, Del Medico P, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 397-402.
8. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-60.
9. Hirschl HR, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1974-81.
10. Blann AD, Illinworth K, Jayson MIV. Mechanisms of endothelial damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993; 20: 1325-30.
11. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 75-91.
12. Maricq HR. Widefield capillary microscopy: technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1159-65.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli S, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of the Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994; 45: 37-42.
18. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Oliveri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best practice & Clinical Rheumatology* 2007; vol.21, No 6, 1093-108.
19. Ziegler S, Brunner M, Eigenbauer E, Minar E. Long-term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12-year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 343-7.
20. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Ostojic P, Susic G, Stojanovic R, Gacic D, Grdinic A. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary raynaud's phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 437-42.