

La videocapillaroscopia ungueale nel monitoraggio del fenomeno di Raynaud e nella diagnosi precoce della sclerosi sistemica

The role of nailfold videocapillaroscopy in Raynaud's phenomenon monitoring and early diagnosis of systemic sclerosis

M. Cutolo, C. Pizzorni, M. Meroni, G. Zampogna, C. Ferrone, E. Alessandri, F. Ravera, A. Sulli

Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia

SUMMARY

Several connective tissue diseases, in particular systemic sclerosis (SSc), have Raynaud's phenomenon (RP) as their first clinical manifestation. Primary RP represents a benign condition often observed in otherwise healthy subjects, especially women: it is due to an exaggerated response to the physiological cold-induced vasospasm, whereas the secondary form of RP is typically associated with connective tissue diseases, especially SSc.

Nailfold videocapillaroscopy (NVC), particularly after the recent technological advances, is a safe and reliable method to observe the microvascular structure and its early changes, especially during the transition from primary to secondary RP. In case of SSc, by considering validated patterns and scoring systems, NVC is the main tool that rheumatologists can rely on, besides the presence of specific auto-antibodies, to perform a very early diagnosis of the disease. This implies the possibility of early treatment of SSc, with an eye of predicting and preventing its major clinical complications.

Reumatismo, 2010; 62(4):237-247

INTRODUZIONE

Il fenomeno di Raynaud (FR) è una condizione patologica di vasospasmo in risposta al freddo o ad uno stimolo emotivo. Esso è tipicamente composto da tre fasi: le dita divengono bianche (fase ischemica), poi blu (fase ipossica) ed infine rosse (fase della riperfusione). Qualora lieve, il FR è fastidioso, ma non ha ripercussioni sulla qualità della vita del paziente: è il caso del cosiddetto FR primario o idiopatico (FRP) (1). Diversamente, il FR può degenerare in un danno tissutale irreversibile, con ulcere e gangrena: ciò avviene in una significativa percentuale di pazienti affetti da malattia del

connettivo, specialmente di tipo sclerodermico (2) (Fig. 1).

Due problematiche risultano attualmente ancora aperte: è possibile individuare i pazienti con FRP a rischio evolutivo di ischemia digitale irreversibile? Se sì, vi è qualche forma di trattamento precoce che possa prevenire questa evoluzione? Su quest'ultimo punto vi è incertezza, ma recenti esperienze suggeriscono che vi potrebbe essere una risposta definitiva nei prossimi anni, grazie a studi clinici specificamente disegnati.

Questo articolo illustrerà le ultime acquisizioni per una miglior interpretazione del FR e la possibilità di diagnosticare precocemente una connettivite tramite l'esame capillaroscopico del letto capillare periungueale. Si tratterà anche di come lo studio dell'ambiente microvascolare ed i progressi terapeutici degli ultimi anni consentano una più precisa diagnosi delle complicanze delle connettiviti, svolgendo un ruolo fondamentale nel processo di prevenzione e cura di queste ultime (3).

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Maurizio Cutolo
Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
Università degli Studi di Genova
Viale Benedetto XV, 6 - 16132 Genova
E-mail: mcutolo@unige.it



Figura 1 - Classico fenomeno di Raynaud secondario in presenza di sclerosi sistemica (puffy fingers).

IL PERCHÉ DEL FENOMENO DI RAYNAUD

Il Raynaud è un *fenomeno*, non una patologia in sé e per sé. Il fenomeno riconosce diverse cause, tra cui le malattie dello scleroderma spectrum, le ostruzioni vascolari estrinseche (come nella sindrome della costa cervicale), una protratta esposizione dell'arto superiore a vibrazioni intense, paraproteinemie, ed alcune intossicazioni da farmaci o sostanze chimiche (4). Il FR può infatti essere il risultato comune di diversi processi fisiopatologici. Può infatti consistere in una manifestazione clinica a sé stante ed occasionale, in assenza di chiare alterazioni fisiopatologiche: in questo caso si ha un fenomeno di Raynaud, per così dire, "isolato", in assenza di patologie concomitanti. Il FRP è invece attribuibile ad un difetto funzionale di regolazione del microcircolo, a causa di una suscettibilità individuale non altrimenti circostanziabile, o dovuta a fattori fisiologici: ne è un esempio il FRP che si osserva nel sesso femminile, legato all'azione degli estrogeni. Nel caso di fenomeno di Raynaud secondario ad un'altra causa, esso può essere distinto in due grandi gruppi: il fenomeno di Raynaud secondario a cause diverse dalle connettiviti, come avviene nelle crioglobulinemie ed in alcuni linfomi, a causa dell'aumentata viscosità ema-

tica; nelle manifestazioni secondarie all'uso di taluni farmaci, come i beta-bloccanti; in alcune altre condizioni patologiche, come in presenza di crioaagglutinine. Questa rassegna analizza il FR in corso di connettiviti ad impronta sclerodermia, così come il FRP, dal momento che la patogenesi dell'ischemia digitale rappresenta uno dei principali campi di ricerca in ambito reumatologico. L'importanza del FRP consiste nel fatto che non progredisce verso un'ischemia digitale irreversibile: per questo, da reumatologi, ci interessa comprendere cosa distingue il FRP dal Raynaud associato alla sclerosi sistemica.

Nel FR il meccanismo vasocostrittivo prevale su quello vasodilatativo. Contribuiscono a tale processo le anomalie della parete vasale, il controllo neurovegetativo del tono vascolare e l'azione di mediatori circolanti (tra cui i fattori piastrinici, l'endotelina-1 ed i fattori prodotti dallo stress ossidativo) (5).

FENOMENO DI RAYNAUD PRIMARIO O SECONDARIO?

La prima domanda che il reumatologo si pone quando ha di fronte un paziente con il FR riguarda l'origine del fenomeno stesso. Se il paziente presentasse un FRP potrebbe essere semplicemente rassicurato e rimandato al curante con una serie di raccomandazioni sulla sua gestione pratica, senza che sia necessario un vero e proprio follow-up specialistico. Il reumatologo, dunque, deve innanzitutto escudere la natura secondaria del FR.

Gli studiosi LeRoy e Medsger hanno per primi proposto i criteri per stabilire la primitività del FR (6): attacchi occasionali di pallore o cianosi acrale, polsi periferici simmetrici e validi, assenza di lesioni ungueali (pitting) o cutanee digitali, normale architettura capillare a livello periungueale, negatività degli ANA (titolo inferiore a 1:80), assenza di flogosi (VES). La metodica per accertare la "normale architettura capillare" non è tuttavia specificata. A tutt'oggi, molti reumatologi non effettuano la capillaroscopia peri-ungueale, ma esaminano il letto ungueale solo ad occhio nudo. Si spiegherà qui di seguito l'importanza della videocapillaroscopia peri-ungueale (VCP), data dal fatto che la presenza di FR, associata al riscontro di anomalie capillari, è sufficiente per porre la diagnosi di sclerosi sistemica (SSc), o quantomeno di una connettivite nell'ambito degli "scleroderma spectrum disorders" (7). Recentemente, l'EULAR Scleroder-

ma Trial and Research Group (EUSTAR) ha proposto altri criteri (in corso di validazione) per la diagnosi precoce di SSc (8). I criteri maggiori ai fini della diagnosi sono tre: la presenza di FR; la positività di uno tra ANA, anti-centromero ed anti-topoisomerasi I; una capillaroscopia suggestiva. Sebbene quest'ultima debba essere accompagnata dall'anomalia di almeno un altro reperto clinico o laboratoristico per la diagnosi di SSc, la VCP riveste un ruolo centrale nella diagnosi precoce di questa connettivite.

Tenendo a mente questi criteri, il punto fondamentale del percorso diagnostico consiste nel chiedersi se il paziente ha mai presentato ulcere digitali (1); (Fig. 2) (nel qual caso il FR non è primario) e se vi è qualche caratteristica comune ad altre connettiviti o malattie sistemiche. L'esame obiettivo deve concentrarsi sulle dita (alla ricerca di pitting, ulcerazioni, sclerodattilia, modificazioni patologiche del letto ungueale) e sulle caratteristiche dei polsi periferici. L'anamnesi, ovviamente, ha un ruolo fondamentale nell'evocare l'even-

tuale sospetto di malattia sistemica. La presenza di anemia, di VES elevata o di positività degli ANA (superiore a 1:80) suggeriscono la natura secondaria del FR. Una lastra del torace dovrebbe essere richiesta al fine di escludere la presenza di una costa cervicale, nel caso in cui il FR coinvolga solo le estremità superiori.

Il dilemma clinico consiste nel fatto che alcuni pazienti con FR, pur in assenza di segni o sintomi suggestivi di concomitante malattia sistemica, sviluppano successivamente una malattia del connettivo. Diversi autori hanno condotto studi prospettici a questo riguardo, ed in una metanalisi risalente al 1998 (9), che comprende l'osservazione di 639 pazienti con FRP (per un totale di 2.531 pazienti/anno), il 12,5% di essi (3% pazienti/anno) ha sviluppato una connettivite.

Risultati simili sono stati riportati in un recente studio (10) riguardante 236 pazienti inizialmente considerati affetti da FRP: per il 2% di essi (ogni anno) la diagnosi è divenuta di "sospetto FR secondario" e, per l'1%, addirittura di "FR secondario".

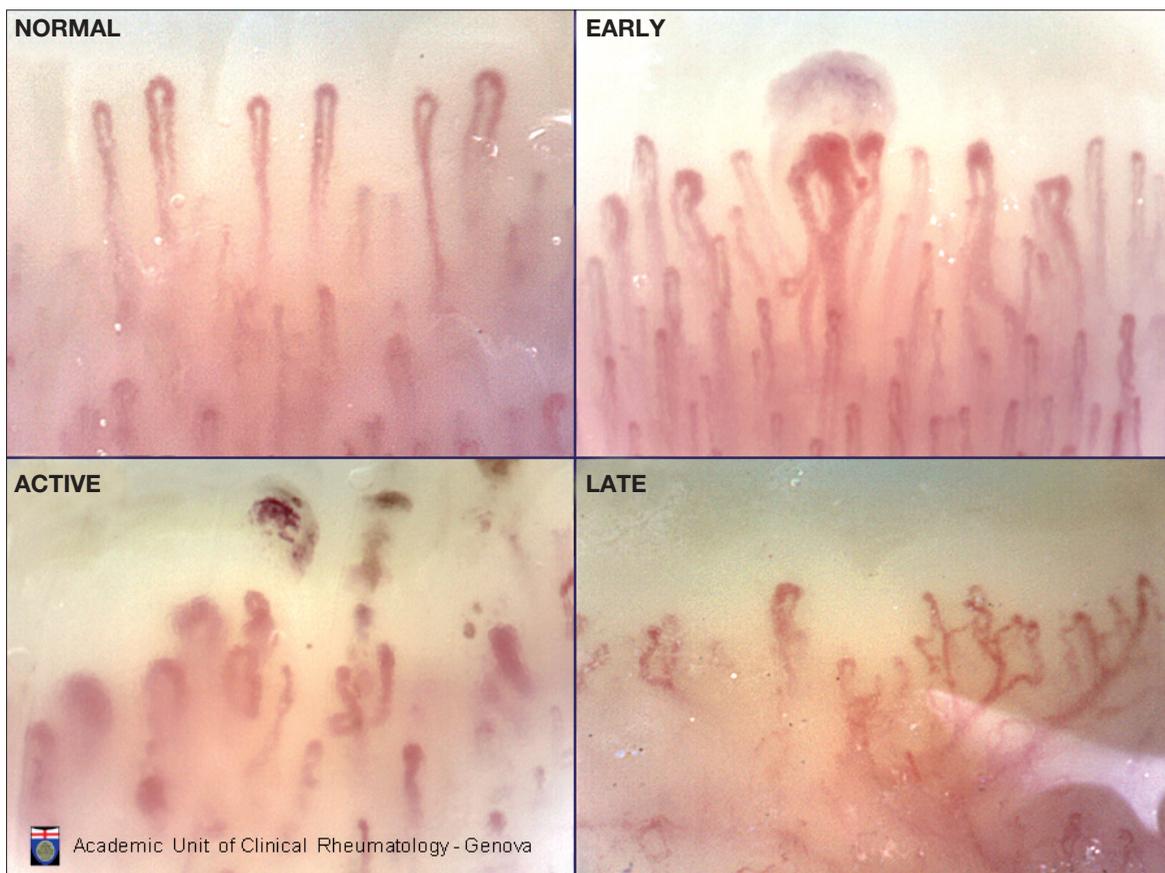


Figura 2 - I tre pattern capillaroscopici che caratterizzano lo scleroderma pattern (early, active, late) a confronto con un quadro capillaroscopico normale (ingrandimento x200).

In altre parole, per oltre il 20% dei pazienti con FRP, questa condizione si rivela solo transitoria, se osservati per un periodo di almeno 10 anni (10). Questi dati suggeriscono che la distinzione tra FR primario e secondario non è assoluta, come proposto in uno studio che riporta lievi modificazioni dei capillari nei pazienti con FRP (11). Il FRP può essere dunque considerato come espressione di una forma frusta di connettivite ad impronta sclerodermica, od almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di questa. La domanda successiva è dunque: vi sono metodiche che hanno valore predittivo della presenza di una connettivite sottostante? In questo editoriale ci concentreremo sulla VCP, come metodica che comporta un concreto beneficio clinico per quei pazienti il cui FR ha carattere evolutivo. Una domanda distinta, ma strettamente collegata è se, nel novero dei pazienti con una diagnosi recente di connettivopatia, il grado di anomalie riscontrate in corso di VCP sia collegato alla prognosi, in termini di comparsa di ulcere vascolari digitali.

IL RAZIONALE PER UNA DIAGNOSI PRECOCE DI FENOMENO DI RAYNAUD SECONDARIO

Fino ad una decina di anni fa, le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'SSc erano piuttosto limitate. Le prostacicline allora commercializzate non consentivano un'ottimale gestione del paziente sclerodermico; la risposta clinica all'utilizzo della ciclofosfamida era limitata; i calcio-antagonisti, pur attenuando l'intensità del FR, non modificavano la progressione di malattia; un'arma importante nella prevenzione della crisi renale sclerodermica sono risultati invece il perfezionamento e l'uso crescente degli ACE-inibitori. Tali farmaci non permettono di "guarire" l'SSc, ma va ad essi riconosciuta l'importanza di averne talvolta arginato la progressione, e di avere permesso ad alcuni pazienti di approdare a trattamenti più efficaci ad oggi disponibili. Sebbene non esista ancora un trattamento che modifichi radicalmente l'andamento dell'SSc, infatti, molti farmaci attualmente in commercio esercitano un effetto sul rimodellamento vascolare: gli stessi ACE-inibitori (12), i prostanoïdi (13) e gli antagonisti del recettore per l'endotelina-1 (14). In due studi recenti sono stati descritti miglioramenti del quadro capillaroscopico in seguito al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (15, 16): questo suggerisce che an-

che una marcata immunosoppressione abbia un effetto sul rimodellamento vascolare.

Nei pazienti con variante cutanea limitata di SSc, la comparsa del FR precede spesso la diagnosi con un lasso variabile di tempo (17). Questo sottolinea l'importanza dei trials clinici che includano pazienti con FR, incluso il FRP, nell'individuare i pazienti che sono predisposti a sviluppare un quadro di connettivite o di SSc iniziale mediante uno stretto monitoraggio capillaroscopico dell'ambiente microvascolare. L'ottimizzazione della tecnica capillaroscopica rende possibile questa opzione.

LA CAPILLAROSCOPIA RILEVA LE ALTERAZIONI MICROVASCOLARI PRECOCI CHE SONO PREDITTIVE DI FENOMENO DI RAYNAUD SECONDARIO

La VCP, perfezionamento di una tecnica iniziale più ampia, è certamente il metodo più valido, economico e sicuro per individuare le alterazioni sia iniziali, sia avanzate, indicative di microangiopatia sclerodermica: megacapillari, microemorragie, diminuzione del numero complessivo di capillari, neovascolarizzazione ed aree avascolari (18, 19). Un indubbio vantaggio della VCP, in rapporto alla precedente tecnica a largo raggio, consiste nel maggiore potere di ingrandimento (200-600x). Ciononostante, alcuni reumatologi continuano ad utilizzare la tecnica più antiquata. Le anomalie dei capillari sono ben riconoscibili tramite VCP, anche quando il dato obiettivo si limita al FR (20).

Le alterazioni microvascolari visibili alla VCP sono state recentemente raggruppate da Cutolo et al. in tre categorie: il pattern iniziale (alcuni megacapillari, alcune microemorragie, nessuna evidente diminuzione del numero di capillari ed un'architettura capillare relativamente ben conservata); il pattern attivo (frequenti megacapillari, frequenti microemorragie, modesta riduzione del numero complessivo di capillari, capillari ramificati rari o assenti, modesta disorganizzazione dell'architettura capillare); ed il pattern avanzato (megacapillari ed emorragie pressoché assenti, diminuzione importante del numero totale di capillari con vaste zone avascolari, capillari ramificati frequenti e totale disorganizzazione dell'architettura capillare) (21). Da questo si deduce che l'aumento del calibro delle anse capillari (ed in particolare la comparsa di capillari giganti) è la caratteristica tipica del FR secondario in fase iniziale. In particolare, il riscontro di capillari allargati o giganti, in associa-

zione con lo stravasamento ematico (emorragia) nel letto capillare, rappresenta il segno morfologico iniziale dell'alterazione microcircolatoria tipica dell'SSc.

L'aspetto dei capillari ingranditi è molto eterogeneo, ma i megacapillari con un ispessimento omogeneo (diametro maggiore di 50 μm) sono un segno patognomonico di pattern sclerodermico di tipo precoce (iniziale) (22, 23).

Poiché il processo fisiopatologico dell'SSc evolve verso la fibrosi, l'esame capillaroscopico riflette gli effetti dell'ipossia a carico dei tessuti: distruzione capillare massiva con aumento delle zone prive di capillari e aumento del numero di capillari ramificati che indica neoangiogenesi. Questo stadio progredito di SSc è caratterizzato da un pattern capillaroscopico tipico (24). È tuttavia possibile che i pazienti con un pattern capillaroscopico di tipo precoce abbiano sofferto di FR per molti anni: il termine "precoce" è stato scelto perché questi cambiamenti tendono a verificarsi inizialmente ed in pazienti con una storia di malattia più breve che in quelli con quadro attivo ed avanzato. Ciononostante, è importante sottolineare che questi quadri capillaroscopici sono descrittivi, che vi è un'inevi-

tabile sovrapposizione tra di essi, e che sono necessari ulteriori studi per una definizione più puntuale di queste alterazioni.

Per quantificare il danno vascolare è stato messo a punto un pratico sistema di punteggio delle alterazioni capillaroscopiche proprie dell'SSc, da poco validato (25, 26) (Fig. 3). Lo sviluppo di un sistema di punteggio è un prerequisito essenziale per studi longitudinali: sono in corso studi prospettici che analizzano le modificazioni capillaroscopiche nel tempo, anche in risposta ad un trattamento.

Il legame tra alterazioni capillaroscopiche e progressione di malattia è apparso chiaro quando si è notato che il danno microvascolare del FR che evolve in SSc (misurato con stereomicroscopio con ingrandimento di 8-50x) è dinamico e sequenziale, e che gli anticorpi specifici per l'SSc sono associati all'andamento clinico ed al tipo di anomalia capillaroscopica (27). In questo studio, durato 20 anni e comprendente 586 pazienti per un totale di 3.197 pazienti/anno, la presenza di alterazioni del quadro capillaroscopico al tempo zero, unitamente alla presenza di anticorpi specifici per SSc, indicava un'altissima probabilità di sviluppare una vera e propria SSc; la loro assenza, per contro, esclude-

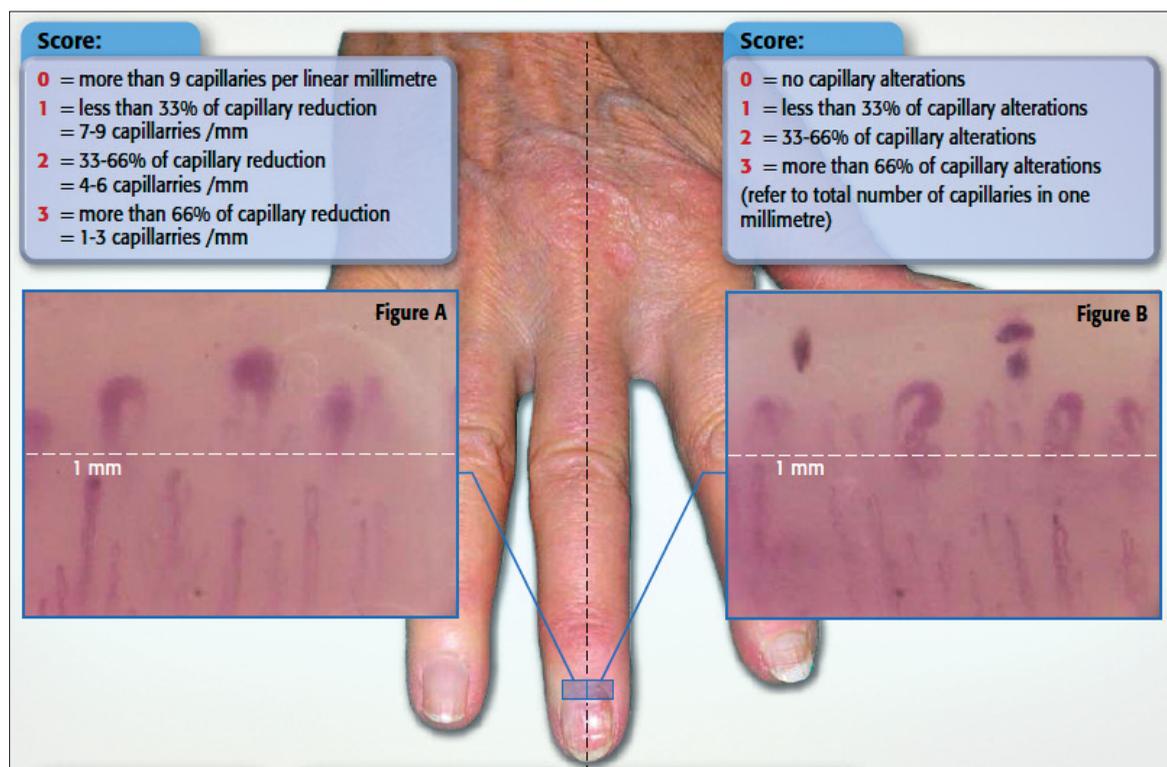


Figura 3 - Criteri per la quantificazione del danno microvascolare capillaroscopico in paziente affetto da sclerosi sistemica (immagine tratta da Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, September 2010 Elsevier).

rebbe questo sviluppo (27). La trasformazione del FR primario in FR secondario, considerando solo la presenza alla VCP di markers capillaroscopici tipici dell'SSc, si attesta al 14,6% in un periodo d'osservazione di 29,4 mesi (28).

L'ESAME CAPILLAROSCOPICO CORRELA CON GLI ESAMI DI LABORATORIO NELLA SCLEROSI SISTEMICA

Dato l'uso crescente della VCP nella diagnosi differenziale del FR e per il follow-up dell'SSc, numerosi studi hanno affrontato l'argomento del possibile legame tra il danno microvascolare e la presenza di markers di laboratorio specifici.

Uno dei primi studi ad affrontare l'argomento ha rivelato una correlazione tra i livelli sierici di E-selectina e la rarefazione capillare nei pazienti con stadio iniziale di malattia (meno di 48 mesi dalla diagnosi), suggerendo che i livelli di questa molecola siano un marker biologico utile nel misurare l'attività dell'SSc (29).

I livelli sierici di callicreina tissutale, che ha una funzione di angiogenesi a livello microcircolatorio, sono più elevati nei pazienti con pattern capillaroscopico iniziale ed attivo, rispetto a quelli con pattern avanzato (30). Le concentrazioni plasmatiche maggiori di endotelina-1, invece, sono state rilevate negli stadi più tardivi di microangiopatia sclerodermica, specialmente nel pattern avanzato, caratterizzato da una perdita di capillari e da una fibrosi aumentata: questo fatto supporta l'ipotesi che l'endotelina-1 sia coinvolta nella progressione verso la fibrosi del danno microvascolare in corso di SSc (31). L'endotelina-1 esercita dunque un ruolo fondamentale nel causare proliferazione delle cellule endoteliali, vasocostrizione, ipertrofia della muscolatura liscia vasale, rimodellamento vascolare irreversibile a livello polmonare e promozione della sintesi di fibroblasti e di fibronectina dal collagene I e III mediante un meccanismo recettore-dipendente (32).

In un altro studio, in cui si valuta la concentrazione di F₂-isoprostani come markers dello stress ossidativo, è emersa una stretta correlazione tra i livelli di 8-isoprostaglandina-F₂ ed i pattern capillaroscopici "attivo" ed "avanzato" (33).

La rilevanza clinica degli anticorpi anti-cellule endoteliali (AECA), descritti in corso di SSc, non è nota, anche se uno studio recente dimostra come gli AECA siano significativamente più frequenti nei pazienti sclerodermici con pattern capillaroscopi-

co "avanzato" rispetto a quelli con pattern "precoce" ed "attivo" ($p < 0,05$) (34). Questi dati suggeriscono che gli AECA possono avere un ruolo nella progressione del danno endoteliale in corso di SSc e che la loro presenza ed il loro titolo dovrebbero essere considerati un fattore di rischio aggiuntivo per una forma patologica più severa.

Vi sono altri anticorpi tipicamente riscontrabili in corso di SSc: gli anti-topoisomerasi I (anti-Scl70) e gli anti-centromero (ACA). Gli anti-Scl70 si trovano più spesso nei pazienti affetti da SSc con quadro capillaroscopico di tipo "attivo" ed "avanzato", mentre gli ACA si trovano maggiormente nel quadro "avanzato" (35).

In uno studio più recente, la presenza di megacapillari, di rarefazione capillare e di autoanticorpi specifici per SSc sono fattori di rischio indipendenti per una diagnosi definitiva di SSc (27). Gli autori descrivono inoltre un'associazione tra alcune alterazioni dei capillari e la presenza di autoanticorpi specifici. Gli anti-CENP-B e gli anti-Th/To sono predittivi della comparsa di megacapillari; gli stessi, come anche gli anti-RNAP III sono associati alla diminuzione del numero complessivo di capillari. Sorprendentemente, ogni singolo anticorpo correla con una fase ben specifica del danno microvascolare. Al follow-up, il 79,5% dei pazienti positivi per uno di questi anticorpi, o portatori di alterazioni capillaroscopiche al tempo zero, ha successivamente sviluppato una SSc conclamata (27). I pazienti che presentavano invece entrambi i fattori di rischio (capillaroscopia patologica più anticorpi specifici per SSc) avevano un rischio 60 volte più alto di sviluppare un'SSc.

Sono molti i parametri di laboratorio associati ai diversi pattern capillaroscopici, ed è per questo necessario continuare ad analizzare la patogenesi di questa connettivite. Studi più ampi, di tipo trasversale o longitudinale, sono attesi per il futuro.

L'ESAME CAPILLAROSCOPICO HA VALORE PREDITTIVO DELLE COMPLICANZE IN CORSO DI SSc

Negli ultimi tempi, un elevato numero di studi ha valutato l'associazione tra quadri capillaroscopici e dati clinici o demografici in corso di SSc. Nella pressoché totalità di essi, si è riscontrata un'associazione tra danno microangiopatico e tipo e severità delle complicanze vascolari periferiche, cutanee e polmonari; i pazienti con pattern "avanzato" mostrano un maggior rischio di manifestare una

malattia attiva e di sviluppare un coinvolgimento cutaneo o viscerale diffuso, rispetto ai pazienti con quadro "iniziale" od "attivo" (36).

Le ulcere cutanee sono una complicanza vascolare frequente in corso di SSc, e paiono ora collegate al pattern capillaroscopico "avanzato", caratterizzato da aree avascolari. È stata descritta (e definita da un punteggio semiquantitativo) anche l'associazione tra lesioni trofiche e rarefazione capillare (37). Quest'ultima è determinante nel causare ipossia tissutale: nei pazienti con comparsa recente di FR, una perdita del numero complessivo di capillari molto rapida può costituire il primo segno capillaroscopico di una grave SSc, con distruzione dei piccoli vasi (38). In uno studio da poco pubblicato, tra 130 pazienti arruolati e seguiti per 20 mesi, il fenotipo di SSc cutaneo diffuso con presenza alla capillaroscopia di aree avascolari ha rappresentato, più di ogni altro fattore (ad esempio più dell'aumento di IL-6) il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di ulcere (39). Dal momento che l'individuazione precoce dei pazienti sclerodermici che presentano un alto rischio di sviluppare ulcere digitali può comportare un trattamento preventivo di queste complicanze, con una significativa riduzione della morbilità e dei costi, uno studio recente ha proposto l'adozione di un indice capillaroscopico di rischio per lo sviluppo di ulcere cutanee (CSURI) che consentirebbe di predire l'insorgenza di nuove ulcere digitali partendo dall'esame capillaroscopico dei pazienti affetti da SSc (40). Questo indice, tuttavia, pone alcune perplessità e richiede ancora di essere validato. Sarebbe dunque necessario disporre di un metodo più idoneo, che potrebbe presto essere disponibile, per effettuare questa previsione.

La presenza di ulcere digitali è stata associata ad una ridotta velocità di circolazione del sangue all'esame Doppler dei vasi digitali (41): i pazienti affetti da SSc che presentano un quadro capillaroscopico di tipo "attivo" ed "avanzato", infatti, presentano una diminuzione della velocità circolatoria del sangue (rispettivamente, del 65,5 e del 66,2%) significativamente associata alla presenza di capillari ramificati (Fig. 4). Sarebbe opportuno che gli studi futuri considerassero l'associazione tra pattern capillaroscopici e ulcere digitali acrali od ulcere digitali della superficie estensoria (che spesso sottendono a contratture muscolari) separatamente, come è stato fatto nel lavoro di Alvernini et al. (39). Sebbene tanto l'ischemia che la fibrosi contribuiscano all'eziologia delle ulcere sclerodermiche, infatti, la componente ischemica è di soli-



Figura 4 - Ulcera digitale infetta in paziente sclerodermico.

to considerata preponderante nella genesi delle ulcere acrali.

Riguardo al valore predittivo della VCP nel coinvolgimento viscerale, uno studio del 1998 ha mostrato come una diminuzione importante della densità capillare in pazienti sclerodermici portatori di ipertensione polmonare (PAH) accertata, possa avere un significato patogenetico, e permettere la diagnosi di questa patologia (in circa il 20% dei casi) in uno stadio precoce della sua evoluzione (42). In uno studio più recente, si rileva come l'immagine polmonare "a vetro smerigliato" sia fortemente associata alla presenza di aree avascolari nei pazienti sclerodermici con storia di malattia maggiore o uguale a 5 anni (43). In particolare, in questi pazienti, l'immagine polmonare "a vetro smerigliato" era diffusa in 14/19 soggetti con pattern sclerodermico "avanzato", ma assente in tutti gli altri soggetti (n=8) che presentavano lievi o nulle alterazioni del quadro capillaroscopico ($p < 0,001$) (42).

Ci si è dunque interrogati su quali differenze vi siano nelle alterazioni capillaroscopiche dei pazienti sclerodermici con e senza PAH. Per comprenderlo, è stato disegnato un vasto studio comprendente entrambe le tipologie di pazienti, unitamente a soggetti affetti da PAH idiopatica (IPAH) (44). La densità capillare era minore nei pazienti sclerodermici con PAH, rispetto a quelli senza PAH ($p = 0,001$), ma le dimensioni delle anse erano sovrapponibili. In confronto ai pazienti con IPAH, i pazienti con SSc e PAH avevano una ridotta densità capillare ($p < 0,001$) ma anse di dimensioni maggiori ($< 0,001$). La densità capillare dei soggetti sani era significativamente maggiore rispetto ai

soggetti con SSc e PAH, ai soggetti con SSc senza PAH, ed anche ai soggetti con IPAH. La densità capillare, sorprendentemente, correlava negativamente con la pressione media dell'arteria polmonare a riposo nei pazienti con SSc e PAH ($p=0,039$) e nei pazienti con IPAH ($p=0,001$) (44). La ridotta densità capillare alla VCP (tipica del pattern "avanzato"), tra l'altro, correla con la gravità della PAH, sia nei soggetti sclerodermici, che in quelli con IPAH. In questo lavoro, del gruppo di Hofstee (44), si sono misurate la densità e le dimensioni dei capillari tramite un riferimento computerizzato a livello del letto ungueale (45), consentendo per questo una correlazione precisa ed oggettiva tra variabili continue. Oltre al valore che rivestono i markers di laboratorio, saranno tuttavia necessari studi trasversali e longitudinali al fine di meglio comprendere l'associazione tra i quadri capillaroscopici e gli altri parametri di malattia.

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Le terapie oggi disponibili per il FR sono sovente inefficaci. La più grande sfida per i medici che si occupano di FR, e specialmente del FR secondario alla SSc che spesso comporta un danno tissutale irreversibile, consiste nell'individuare un farmaco che prevenga la progressione del FR o, meglio ancora, prevenga le anomalie microvascolari, che comportano ipoperfusione tissutale ed ipossia.

La VCP ha, per questo, un ruolo fondamentale (Fig. 5). Come prima menzionato, molti dei farmaci disponibili sul mercato non hanno in realtà un effetto decisivo sul rimodellamento vascolare. Oltre a questo, molte delle nuove strategie terapeutiche, come ad esempio quelle che agiscono sulla traduzione del segnale coinvolta nel vasospasmo indotto dal freddo, necessitano di ulteriori verifiche. Per questo motivo, sebbene i prostanoidi endovenosi siano efficaci nel FR associato alla SSc (46, 47), e gli inibitori dell'endotelina-1 prevengano le ulcere digitali (48), ci gioveremmo di sapere come agire *precocemente* con un farmaco che, impedendo il rimaneggiamento tissutale, eviti la progressione di malattia. In altre parole, come individuare un agente che agisca sulla storia naturale del danno vascolare efficace nello stadio precoce della patologia? Tramite la diffusione della VCP sarebbe possibile identificare i pazienti che hanno diversi gradi di compromissione vascolare digitale (compresa la forma precoce) per reclutarli in trials clinici dove si consideri l'evoluzione dei quadri ca-



Figura 5 - Moderno apparato per videocapillaroscopia digitale e stampa a colori delle immagini.

pillaroscopici come unica (o principale) misura del risultato. I tempi sono maturi per questo tipo di studio in quanto:

1. i diversi farmaci attualmente disponibili potrebbero essere testati nei trials clinici;
2. crescerebbe la rete internazionale di medici che si occupano di FR, come accaduto di recente nei trials multicentrici su larga scala (48-50);
3. ci si potrebbe avvalere di metodi qualitativi, quantitativi e semiquantitativi per monitorare costantemente i cambiamenti del quadro capillaroscopico (25, 45, 51). La facoltà di scambiare le immagini tra i centri in via informatica permetterebbe un'analisi standardizzata.

Crediamo che sia ora possibile disegnare dei trials clinici per l'individuazione ed il trattamento precoce del FR secondario a SSc, e che ciò sia grandemente facilitato dalla diffusione internazionale della VCP.

Nonostante i recenti progressi della tecnica capillaroscopica, possibili grazie all'ingrandimento ottenibile (che non solo consente un'analisi dettagliata dei capillari periungueali, ma permette anche di conservarne le immagini), la VCP non è ancora accessibile a tutti i reumatologi. I capillari periungueali possono essere visualizzati, anche se meno dettagliatamente, con un oftalmoscopio (52) od un dermatoscopio (53), entrambi maneggevoli e per questo pratici da usare al di fuori dell'ospedale. Il gruppo di Baron ha verificato che entrambi gli strumenti consentono di rilevare, con un'affidabilità che va da media ad ottima, capillari dilatati e megacapillari (54). In uno studio più recente, si rilevava che il dermatoscopio ha una buona affidabilità inter ed intra-osservazionale, se si usa una scala di punteggio che va da 0 a 3 per capillari normali, mediamente anormali/sospetti, decisamente anormali e grossolanamente anormali (55). Questi dispositivi maneggevoli, però, possono essere usati nella pratica clinica per identificare i pazienti con capillari dilatati, ma non arrivano ad essere utili

nell'ambito della ricerca e nel follow-up di pazienti per cui un reperto dettagliato e la quantificazione del danno microvascolare sono indispensabili. Sono necessari ulteriori studi per stabilire la sensibilità e la specificità di questi dispositivi portatili in confronto alla VCP.

CONCLUSIONI

Il FR è spesso il precocissimo segno clinico di un'anomala microcircolazione digitale e può essere considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di malattia del connettivo. La VCP rileva precocemente le anomalie microvascolari che caratterizzano il FR secondario, e tali anomalie sono quantificabili. L'efficacia della VCP nella diagnosi precoce di FR secondario, il suo valore predittivo delle complicanze cliniche in corso di SSc ed il suo potenziale nel monitorare l'andamento della ma-

lattia e la sua risposta al trattamento la rendono uno strumento non invasivo fondamentale per il clinico ed il ricercatore. Oltre a questo, i recenti progressi delle terapie mirate per l'SSc indicano che, mediante trials clinici appositamente disegnati, potremo individuare un farmaco che modifichi la storia naturale della malattia.

L'esperienza sui reumatologi in formazione dimostra come anche chi ne è digiuno possa apprendere, tramite un programma intensivo di auto-addestramento e sotto la supervisione di un esperto, come usare il videomicroscopio per l'esecuzione della VCP (56). Il fatto che una buona conoscenza della tecnica possa essere rapidamente acquisita (i corsi EULAR sono disponibili da diversi anni, e nel 2010 è stato creato presso l'American College of Rheumatology un nuovo gruppo di studio sull'argomento) conferisce ulteriore rilievo al fatto che la VCP sia uno strumento fondamentale nella pratica clinica e nella ricerca.

RIASSUNTO

Molte connettiviti ed in particolare la sclerosi sistemica (SSc) esordiscono clinicamente con il Fenomeno di Raynaud (FR). Il FR primario è una condizione funzionale presente specialmente in giovani donne e correlato all'esposizione al freddo, mentre il FR secondario è tipicamente associato appunto a connettiviti, specie la SSc.

La videocapillaroscopia periungueale (NVC) è una metodica noninvasiva e attendibile per l'analisi del microcircolo e permette di osservare danni microvascolari caratteristici che contraddistinguono il passaggio del FR da primario a quello secondario.

Nella SSc avendo identificato e quantizzato caratteristici patterns della malattia, la NVC permette insieme alla rilevazione di autoanticorpi specifici, di fare diagnosi molto precoce di SSc. Tale possibilità diagnostica implica anche la possibilità di un trattamento precoce della SSc con un potenziale predittivo e preventivo delle maggiori complicazioni della malattia.

Parole chiave - Videocapillaroscopia, fenomeno di Raynaud, sclerosi sistemica, microangiopatia, monitoraggio.

Key words - Nailfold videocapillaroscopy, Raynaud phenomenon, systemic sclerosis, microvascular damage, monitoring.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932; 183: 187-200.
2. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 120-3.
3. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-30.
4. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 357: 2042-8.
5. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 587-96.
6. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 485-8.
7. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.
8. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, Tyndall A, Müller-Ladner U, Denton C, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) community, It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1377-80.

9. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon. A meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998; 158: 595-600.
10. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter H-P, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1974-81.
11. Bukhari M, Herrick AL, Moore T, Manning J, Jayson MIV. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1127-31.
12. Chrysant SG. Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1998; 135: S21-30.
13. Fishman AP. Pulmonary hypertension - beyond vasodilator therapy. *N Eng J Med* 1998; 338: 321-2.
14. Kirchengast M, Munter K. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in cardiovascular remodeling. *PSEBM* 1999; 221: 312-25.
15. Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, Thalhammer C, Gratwohl A, Matucci-Cerinic M, et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1057-9.
16. Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, Rogai V, Fiori G, Cinelli M, et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 94-8.
17. Hudson M, Thombs B, Baron M. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2009; 61: 274-8.
18. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-28.
19. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 1093-108.
20. Carpentier P, Franco A, Béani JC, Reymond JL, Amblard P. Value of periungual capillaroscopy in the early diagnosis of systemic scleroderma. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 11-20.
21. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-60.
22. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 405-10.
23. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 397-402.
24. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-60.
25. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 885-7.
26. Smith V, Pizzorni C, De Keyser F, Decuman S, Van Praet J, Deschepper E, et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a bi-centre study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1092-6.
27. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3902-12.
28. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2102-3.
29. Valim V, Assis LS, Simões MF, Trevisani VF, Pucinelli ML, Andrade LE. Correlation between serum E-selectin levels and panoramic nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1423-7.
30. Del Rosso A, Distler O, Milia AF, Emanuelli C, Ibbamanneschi L, Guiducci S, et al. Increased circulating levels of tissue kallikrein in systemic sclerosis correlate with microvascular involvement. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 382-7.
31. Sulli A, Soldano S, Pizzorni C, Montagna P, Secchi ME, Villaggio B, et al. Raynaud's phenomenon and plasma endothelin: Correlations with capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1235-9.
32. Soldano S, Montagna P, Villaggio B, Parodi A, Gianotti G, Sulli A, et al. Endothelin and sex hormones modulate the fibronectin synthesis by cultured human skin scleroderma fibroblasts. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 599-602.
33. Volpe A, Biasi D, Caramaschi P, Mantovani W, Bambara LM, Canestrini S, et al. Levels of F2-isoprostanes in systemic sclerosis: correlation with clinical features. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 314-20.
34. Ricciari V, Germano V, Alessandri C, Vasile M, Caccarelli F, Sciarra I, et al. More severe nailfold capillaroscopy findings and anti-endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 992-7.
35. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 719-26.
36. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1566-9.
37. Smith V, Pizzorni C, De Keyser F, Decuman S, Van Praet J, Deschepper E, et al. Validation of the qualitative and semiquantitative assessment of the scleroderma spectrum patterns by nailfold videocapillaroscopy: preliminary results. *Arthritis Rheum* 2009; 60: S164-S5.
38. Beyer C, Schett G, Gay S, Distler O, Distler JH. Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 220-7.

39. Alivernini S, De Santis M, Tolusso B, Mannocci A, Bosello SL, Peluso G, et al. Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 426-35.
40. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'amico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: A new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 688-94.
41. Mugii N, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Tanaka C, Kaji K, Komura K, et al. Reduced red blood cell velocity in nail-fold capillaries as a sensitive and specific indicator of microcirculation injury in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 696-703.
42. Ong YY, Nikoloutsopoulos T, Bond CP, Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. Decreased nailfold capillary density in limited scleroderma with pulmonary hypertension. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 81-6.
43. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 286-94.
44. Hofstee HM, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 191-5.
45. Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerised nailfold video capillaroscopy - a new tool for the assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2005; 32: 841-8.
46. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
47. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
48. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al for the RAPIDS-1 Study Group. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-93.
49. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton CP, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a randomised controlled trial of the ACE-inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3837-46.
50. Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, Baron M, Shanahan J, Sule S, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 870-7.
51. Moore TL, Vail A, Herrick AL. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 363-4.
52. 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.
53. Bergman R, Sharony L, Shapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1027-30.
54. Baron M, Bell M, Bookman A, Buchignani M, Dunne J, Hudson M, et al. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1268-74.
55. Moore TL, Roberts C, Murray AK, Helbling I, Herrick AL. Reliability of dermoscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 542-7.
56. De Angelis R, Cutolo M, Salaffi F, Restrepo JP, Grassi W. Quantitative and qualitative assessment of one rheumatology trainee's experience with a self-teaching programme in videocapillaroscopy. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 651-3.