



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Actualización en capilaroscopia

La capilaroscopia en la esclerodermia, dermatomiositis/polimiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo

Emma Beltrán Catalán* y José Andrés Román Ivorra

Servicio de Reumatología, Hospital Dr. Peset y Hospital La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Capilaroscopia
Esclerodermia
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Polimiositis
Dermatomiositis

RESUMEN

La capilaroscopia es un técnica de gran valor para estudiar la microcirculación. La capilaroscopia tiene un papel muy importante en el diagnóstico de la esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis y dermatomiositis. En el caso de la esclerosis sistémica se detectan anomalías en un 90% de los pacientes: pérdida capilar, áreas avasculares, capilares dilatados y megacapilares. Los cambios en la capilaroscopia de pacientes con polidermatomiositis, dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo pueden ser similares.

© 2010 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Capillaroscopy in scleroderma, dermatomyositis/polymyositis and mixed connective tissue disease

ABSTRACT

Capillaroscopy is a valuable study method for early microcirculation abnormalities. Capillaroscopy plays a prominent role in the diagnostic approach to scleroderma, mixed connective tissue disease, polymyositis and dermatomyositis. Capillary abnormalities can be detected in more than 90% of systemic sclerosis, namely capillary loss, avascular areas and enlarged capillary loops and megacapillars. Capillary changes in patients with polymyositis, dermatomyositis and mixed connective tissue disease may be quite similar to scleroderma.

© 2010 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Capillaroscopy
Scleroderma
Mixed Connective Tissue Disease
Polymyositis
Dermatomyositis

Introducción

La detección de cambios in vivo en el plexo vascular del pliegue periungueal mediante microscopia en pacientes con enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo se realiza desde hace más de 30 años.

La capilaroscopia del lecho ungueal es una técnica cuya principal utilidad es diferenciar el fenómeno de Raynaud primario (RP) del fenómeno de Raynaud secundario (RS). Además, contribuye a facilitar

el diagnóstico de las enfermedades autoinmunitarias y puede ofrecer información sobre el grado de actividad y severidad de éstas, así como de su respuesta a los diferentes tratamientos, como reportan varios grupos en estudios recientes¹⁻⁴.

La técnica de capilaroscopia más utilizada se basa en una observación directa del lecho capilar con un microscopio óptico adaptado a una cámara y con una fuente de iluminación de luz fría externa con ángulo de incidencia de 45°. Habitualmente, aumentos de 30-60x son suficientes para valorar aspectos morfológicos del asa capilar.

En la actualidad esta técnica nos permite realizar una valoración cualitativa y, en algunas ocasiones, dependiendo de los accesorios utilizados, también semicuantitativa de las alteraciones en la microcirculación. Cada vez aparecen más trabajos que apoyan la evaluación semicuantitativa mediante la utilización de varios índices y es-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emmabeltran76@gmail.com (E. Beltrán).

calas de medida, pero de momento no existe todavía un consenso en la utilización de éstos⁵⁻⁷. La primera escala de medición semicuantitativa fue establecida por Maricq en 1981⁸.

Técnicas más sofisticadas, como la videocapilaroscopia con sonda óptica y lentes intercambiables de diferentes aumentos (20x, 50x, 100x, 200x) conectada a un monitor, permiten, con un *software* específico, realizar una valoración cuantitativa, que a su vez puede ser manual o computarizada, además de almacenar, procesar y comparar las imágenes para realizar un seguimiento evolutivo de las alteraciones en la microvasculatura. Estas técnicas se utilizan principalmente en los ensayos clínicos y la investigación médica, dado que cuentan con el inconveniente de que consumen demasiado tiempo en la práctica clínica diaria.

Se describen alteraciones morfológicas en la capilaroscopia características y altamente específicas de la esclerosis sistémica (ES) y otras enfermedades que se pueden clasificar dentro del espectro de ésta (enfermedades relacionadas con la ES), como son la dermatomiositis/polimiositis (DM, PM), la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y algunos síndromes de superposición. El patrón de esclerodermia fue inicialmente descrito en 1973⁹ por Hildegard Maricq y Carwile LeRoy, con posteriores modificaciones por el grupo de Cutolo et al, como describiremos a lo largo de este capítulo.

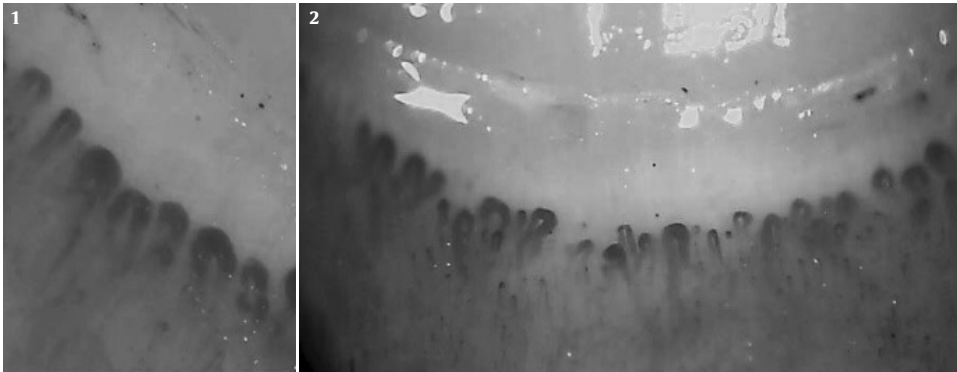
Las dilataciones y los megacapilares, la disminución de la densidad capilar y áreas avasculares, las hemorragias, las ramificaciones o neoangiogénesis y el aspecto desestructurado del lecho capilar son los hallazgos capilaroscópicos más frecuentemente encontrados en la ES y enfermedades relacionadas con la esclerodermia (ERE) que nos ocupan en este capítulo^{8,10}.

Parámetros evaluados en la capilaroscopia de pacientes con esclerosis sistémica y enfermedades relacionadas

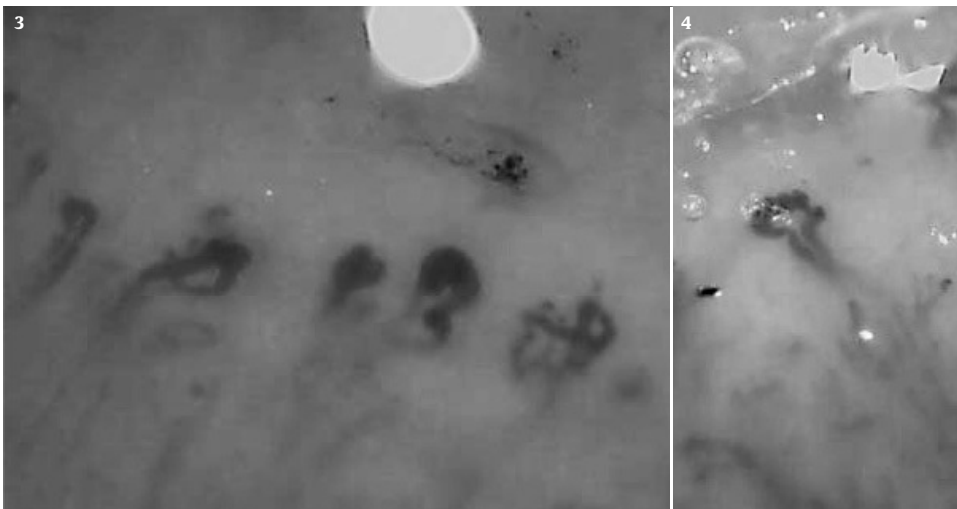
Dilataciones y megacapilares

Las dilataciones y los megacapilares son las alteraciones más características y las que encontramos con mayor frecuencia en el fenómeno de RS y en estadios más tempranos de los pacientes con ES y ERE. Se definen como dilataciones globales, homogéneas y simétricas de toda el asa capilar, tanto de la rama aferente arterial, de la rama eferente venosa como de la zona más distal que forma la curva o "asa" del capilar (figs. 1 y 2). En ocasiones, la dilatación de la pared puede ser irregular, formando pequeños microaneurismas que traducen daño de la pared arterial (morfología en rosario) (figs. 3 y 4).

No existe, por el momento, un único consenso en cuanto al tamaño en micras de los capilares dilatados. En la revisión de la literatura científica, fue Maricq¹¹ quien, en 1983, primero propuso una graduación para definir la dilatación capilar y los megacapilares como sigue: grado I: sin dilataciones; grado II: dilatación moderada de 2 a 4 veces el calibre capilar normal, y grado III: dilatación extrema o megacapilar de 5 a 10 veces el calibre capilar normal. Otros autores los denominan megacapilares cuando superan más de 10 veces el calibre capilar normal¹². Existen otras clasificaciones (variables según autores) que se basan en el tamaño del diámetro total del asa capilar en micras del capilar: capilar normal < 20 micras, capilar dilatado > 35 micras y megacapilar > 50 micras. Hay otros autores que los denominan megacapilares, cuando el diámetro es > 100 micras^{7,13}. Estudios recientes demuestran que los megacapilares son predictores independientes de la evolución a ES. Los megacapilares se observan de



Figuras 1 y 2. Dilataciones y megacapilares.



Figuras 3 y 4. Capilares dilatados con morfología irregular.

manera característica en el patrón “lento” o “precoz” de la ES, definidos por Maricq¹ y Cutolo et al^{14,15}, así como en los pacientes con dermatomiositis/polimiositis.

Microhemorragias y edema

Traducen la presencia de daño endotelial endógeno con pérdida de continuidad de la pared vascular, extravasación de hematíes y plasma. Esto es lo que le da a la papila dérmica el aspecto edematoso que presenta en algunas ocasiones. Las hemorragias son muy fáciles de visualizar en el lecho ungueal. De manera aislada, son frecuentes en sujetos sanos con antecedente conocido o no de microtraumatismo. Normalmente, en estos casos la morfología, la densidad y la distribución de los capilares subyacentes y circundantes es normal y no presenta ninguna de las alteraciones características de la ES. Son alteraciones de la capilaroscopia que se encuentran frecuentemente en pacientes con ES y enfermedades relacionadas. Con mayor frecuencia, en estos casos la afección es difusa y bilateral y se acompaña, además, de otras alteraciones morfológicas de los capilares, como la presencia de megacapilares o zonas de disminución de densidad capilar. La morfología de las hemorragias puede ser muy variable, así como su color, que está relacionado con los diferentes estadios de degradación de la hemoglobina. Existen varias formas de clasificación de las hemorragias; se pueden clasificar en patrones según su morfología y así aparecen 3 patrones¹⁶:

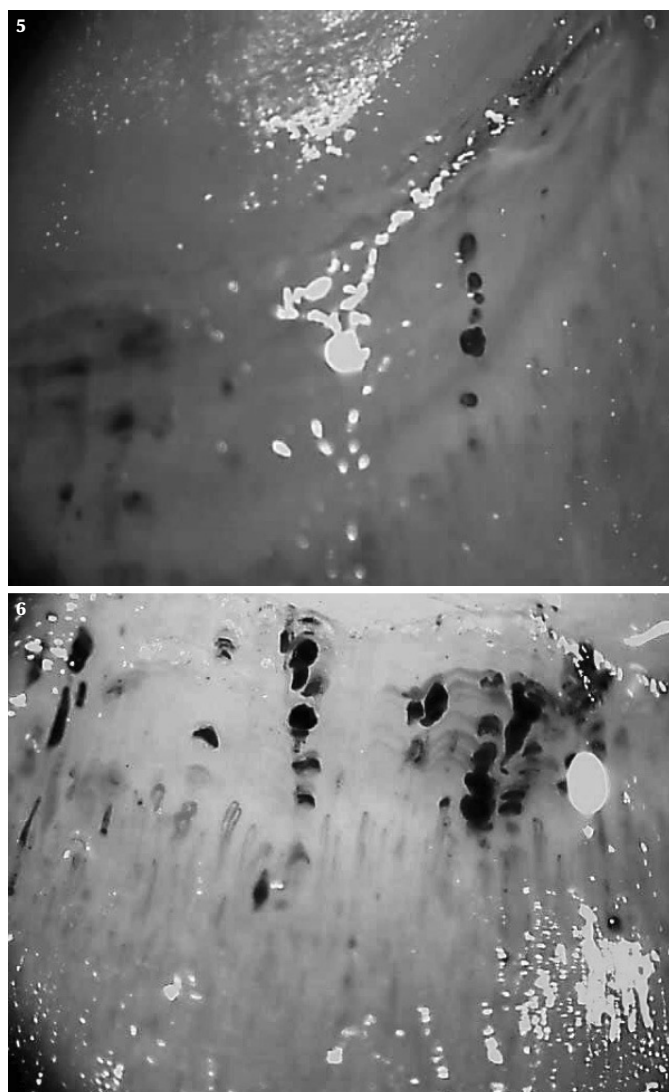
1. Patrón en gotas o en perlas enfiladas, definido por Davis¹⁷ en 1964.
2. Patrón en bandas donde la disposición de las hemorragias es en bandas lineales paralelas entre sí y al lecho ungueal.
3. Patrón mixto que supone una combinación de los anteriores (figs. 5 y 6).

Otra clasificación propuesta para las hemorragias es en grados¹²: grado 1: escasas hemorragias puntiformes, menos de 2 por dedo; grado 2: presencia de un mayor número de hemorragias puntiformes, más de 2 por dedo, y grado 3: áreas hemorrágicas extensas y confluentes. Las hemorragias se observan de manera característica en el patrón “activo” de la ES definidos por Maricq y Cutolo et al, y también en los pacientes con dermatomiositis/polimiositis.

Pérdida de densidad capilar (áreas avasculares)

La reducción de la densidad capilar es consecuencia de un daño endotelial extenso y mantenido. Es frecuente en estadios avanzados de la ES y ERE, con un comportamiento clínico agresivo y una mayor afección sistémica y visceral. Si la pérdida capilar no va asociada a una neoangiogénesis es cuando aparecen las denominadas áreas avasculares (figs. 7 y 8). Las áreas avasculares se observan de manera característica en los patrones “activo” y “tardío” de la ES definidos por Maricq y Cutolo et al. Existen varias formas, escalas y clasificaciones para medir la densidad capilar y la presencia de áreas avasculares. Una clasificación en grados propuesta por Lee et al^{12,18}: grado 0: ausencia de áreas avasculares; grado 1 (leve): 1 o 2 áreas avasculares de dimensiones reducidas discontinuas; grado 2 (moderado): más de 2 áreas avasculares de dimensiones reducidas; grado 3 (severo): áreas avasculares extensas y confluentes. Estudios recientes han demostrado que la densidad capilar medida en la fila distal de capilares del lecho ungueal se relaciona con el diagnóstico de fenómeno de RS asociado a ES o ERE^{8,18}. Además, se postula que la pérdida capilar coincide en el tiempo con el diagnóstico definitivo de ES¹⁹. Revisando la bibliografía hemos constatado que se considera que el número de capilares por milímetro no debería ser < 7-9 capilares/mm lineal; el número varía según diferentes autores y estudios^{5,7,19,20}.

Algunos estudios revisados asocian la presencia de una menor densidad capilar y áreas avasculares a un fenómeno de Raynaud más

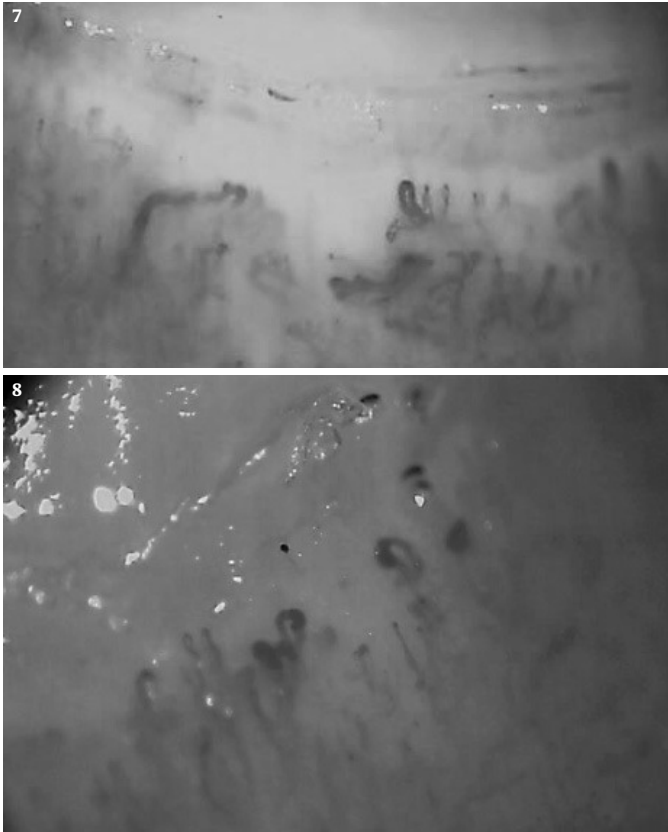


Figuras 5 y 6. Patrón hemorrágico en gotas y bandas.

severo y una mayor frecuencia de úlceras digitales²¹⁻²³; también a una afección cutánea más severa y extensa, así como a una mayor frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial²⁴ y a la presencia y gravedad de la hipertensión pulmonar asociada a ES²⁵.

Neoformación de capilares

La neoangiogénesis es una alteración capilaroscópica típica y que se encuentra con frecuencia en los pacientes con ES y especialmente con dermatomiositis/polimiositis. Algunos autores defienden que en la ES la neoangiogénesis aparece en respuesta a la destrucción y pérdida de capilares y, por tanto, se asocia a fases avanzadas de la enfermedad. Se considera como la traducción de un esfuerzo desesperado de compensación a la progresiva reducción de la densidad capilar que, a su vez, puede ser indicadora de un daño endotelial generalizado. Su forma de presentación es polimorfa y variable; así aparecen formas de vascularización aberrante como capilares neoformados tortuosos, ramificados, arboriformes de distintas morfologías y tamaños que no siguen un orden en el lecho ungueal paralelos ni simétricos entre sí. Estos capilares a su vez pueden presentar dilataciones homogéneas o heterogéneas y alternar con otros de diámetro normal (figs. 9 y 10). Como es de suponer, la densidad y la distancia intercapilar también se encuentran alteradas. En ocasiones, podemos obser-



Figuras 7 y 8. Disminución de la densidad capilar y áreas avasculares.

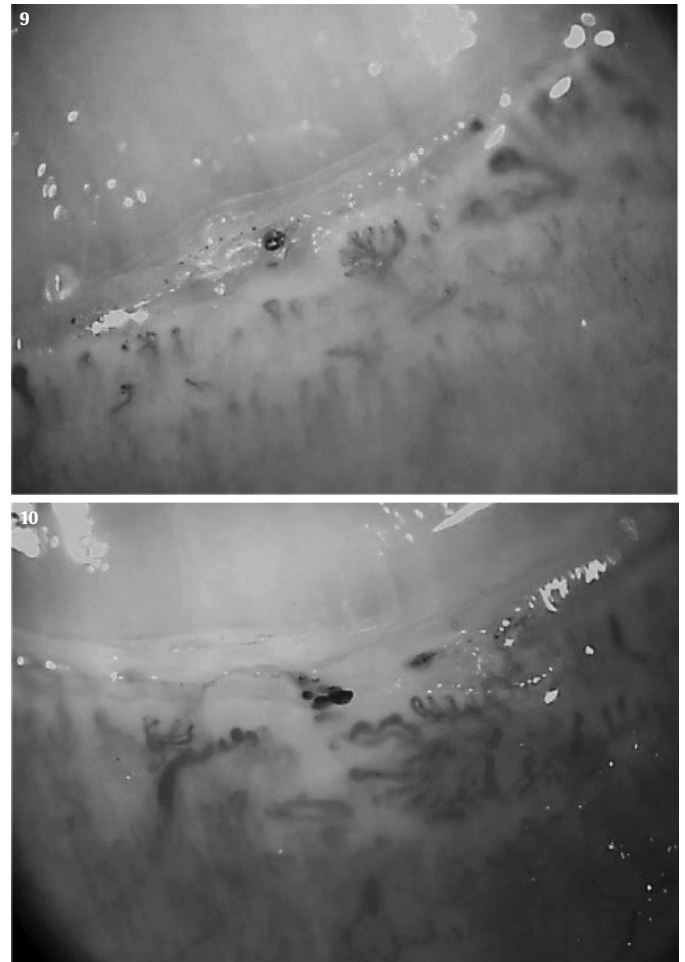
var 4 o más capilares dentro de una misma papila. Todo ello otorga al lecho vascular ungueal un aspecto desordenado y caótico (fig. 11). Este patrón de neoformación vascular es particularmente visible en pacientes con dermatomiositis/polimiositis, donde podría traducir la microangiopatía asociada a dicha enfermedad^{15,26,27}.

Patrones de capilaroscopia en la esclerodermia, dermatomiositis/polimiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo

El patrón capilaroscópico de esclerodermia consiste en un conjunto de alteraciones morfológicas, estructurales y de número en los capilares del lecho ungueal. El daño microvascular se caracteriza por alteraciones dinámicas en los capilares y tiende hacia una progresiva pérdida de la densidad capilar.

Este patrón tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de esclerodermia, con un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo negativo del 98%^{28,29}. Sin embargo, la presencia de estas alteraciones no es patognomónica de esta enfermedad y puede aparecer también, como hemos descrito previamente, en otras enfermedades que se pueden clasificar dentro del espectro de ésta (enfermedades relacionadas con la ES), como son la dermatomiositis/polimiositis, la enfermedad mixta del tejido conectivo y algunos síndromes de superposición.

El patrón de esclerodermia fue descrito inicialmente en 1973 por Maricq y LeRoy⁹; en ese momento, se clasificó como patrón vascular de esclerodermia y dermatomiositis, morfológicamente se valoraba la dilatación capilar, los megacapilares, las áreas avasculares, la visibilidad del plexo venoso subpapilar y la presencia de hemorragias. Posteriormente, en 1981⁸ y basado en estudios previos, se definió como tal el “patrón de esclerodermia”, donde se incluía la valoración de la dilatación, la tortuosidad, la presencia de áreas



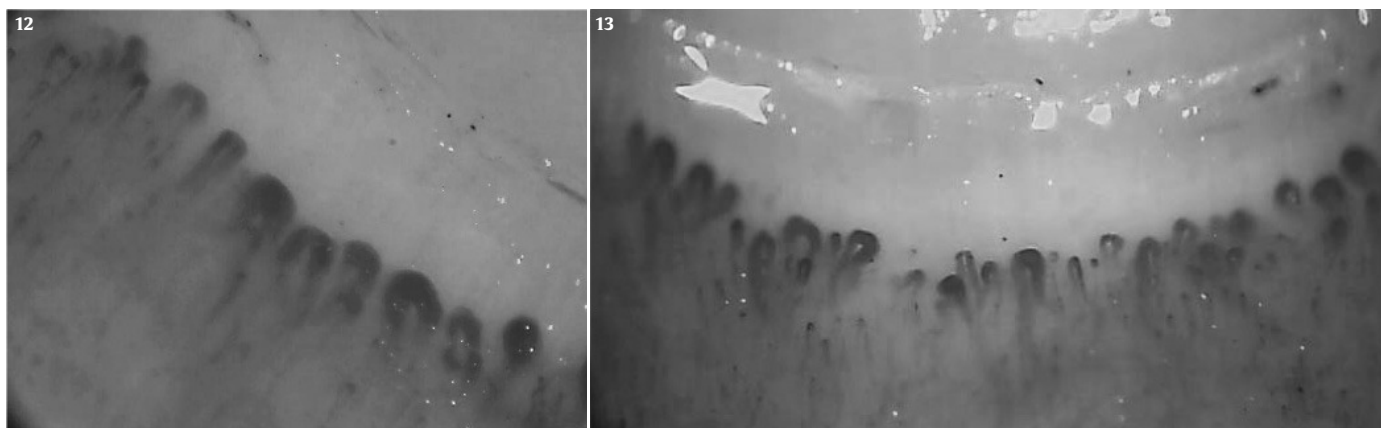
Figuras 9 y 10. Formas de neoangiogénesis capilar



Figura 11. Desestructuración del lecho capilar ungueal.

avasculares y la desestructuración y desorganización global del lecho capilar.

Fue en 1983¹¹ cuando se realizó, por Maricq et al, la subclasificación inicial en 2 grandes patrones capilaroscópicos²⁷: el patrón lento (*slow capillary pattern*) y el patrón activo (*active capillary pattern*). El patrón lento se caracteriza por la presencia de capilares extremadamente dilatados, sin claras zonas avasculares. Este patrón es característico de una evolución clínica lentamente progresiva. El patrón ac-



Figuras 12 y 13. Patrón precoz.

tivo presenta una extensa pérdida de capilares con áreas avasculares confluyentes y una desorganización global del lecho capilar normal. Puede asociarse la presencia de neocapilares dilatados y desestructurados como traducción de una neoangiogénesis. Este patrón se considera característico de una enfermedad activa y con una evolución clínica más rápida y agresiva.

En el año 2000, Cutolo et al^{14,15} redefinieron los patrones capilaroscópicos de la esclerodermia en tres patrones que consideraron evolutivos, los denominados “precoz”, “activo” y “tardío”. El patrón precoz se caracteriza por la presencia de dilataciones y megacapilares aislados, escasas microhemorragias, sin evidencia de pérdida capilar y con una relativa conservación de la distribución de los capilares en el lecho ungueal. En la actualidad, este patrón se considera de suma importancia, ya que contribuye al diagnóstico temprano de la esclerodermia y otras enfermedades relacionadas en el espectro de ésta (figs. 12 y 13). En el patrón activo es frecuente encontrar megacapilares y microhemorragias acompañados de una pérdida moderada de capilares. No es frecuente encontrar capilares ramificados ni neoangiogénesis y la distribución de los capilares en el lecho ungueal se encuentra bastante conservada (fig. 14). El patrón tardío se caracteriza por la presencia dilataciones capilares irregulares y heterogéneas, con escasos o ningún megacapilar, con pocas o ninguna microhemorragia y por una pérdida marcada de capilares que se traduce en extensas áreas avasculares confluyentes y una neoangiogénesis aberrante de capilares ramificados y arboriformes. Todo ello deriva en una severa alteración de la distribución normal de los capilares y da un aspecto caótico al lecho capilar ungueal (figs. 15 y 16). Otra alteración capilaroscópica valorable en estos pacientes es el edema que, en ocasiones, se objetiva alrededor de las asas capilares en la papila dérmica. Este edema le puede conceder un aspecto “turbio” y “desenfocado” a la imagen de capilaroscopia y se considera que se debe al aumento de la permeabilidad capilar por lesión vascular y a la extravasación de plasma dentro de la papila dérmica, donde existe un aumento de la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. Este edema puede estar presente en todos los patrones descritos, pero se objetiva se forma más en el patrón activo.

El grupo de Cutolo et al^{14,15} propone que existe una evolución dinámica en la capilaroscopia de los pacientes con ES a lo largo de la evolución de la enfermedad y a través de los tres patrones: precoz, activo y tardío.

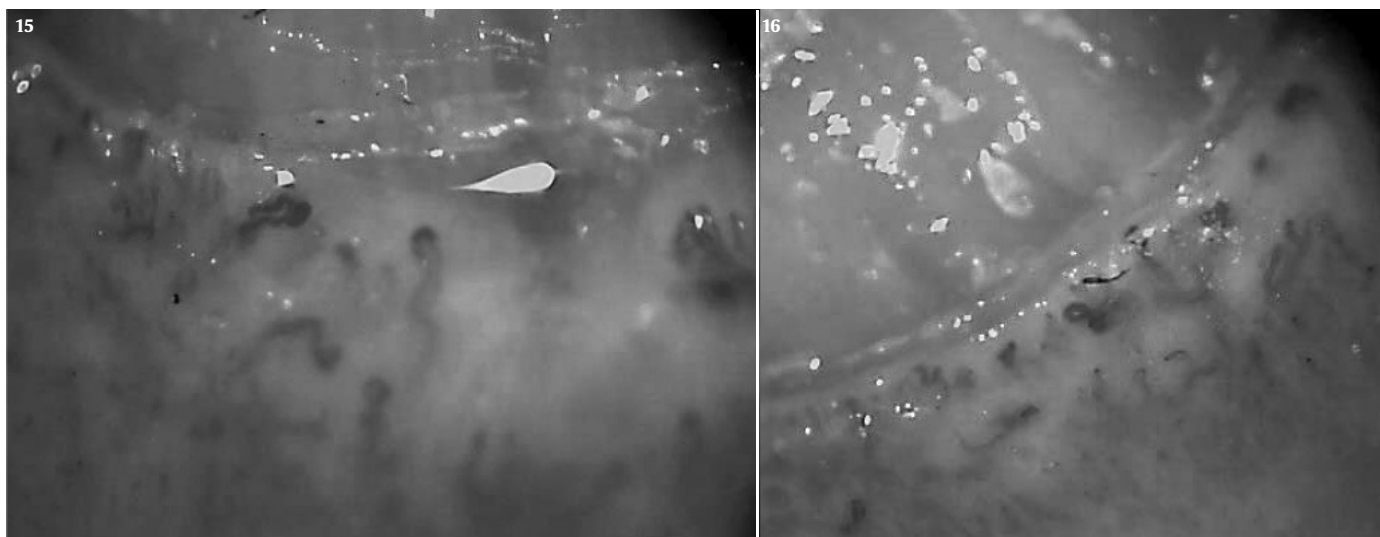
En 2008, Koeing et al²⁰ demostraron la existencia de una secuencia característica en los cambios objetivados en la microvasculatura valorada por capilaroscopia de los pacientes con ES o ERE. Así, definen que la primera alteración que se evidencia es la presencia de capilares dilatados y megacapilares, seguida por la pérdida de densidad capilar y áreas avasculares. En este trabajo demuestran que el



Figura 14. Patrón activo.

diagnóstico definitivo de ES coincide con la aparición de la pérdida de capilares y las áreas avasculares.

En los pacientes con dermatomiositis existe un patrón de capilaroscopia^{30,31} bien definido que asocia similitudes con el patrón de esclerodermia y se presenta con mayor frecuencia cuando asocian un fenómeno de Raynaud clínico. Por ello, algunos autores lo conocen como patrón de “esclerodermia-dermatomiositis”. Las alteraciones que pueden objetivarse son la presencia de dilataciones y megacapilares, con disminución de la densidad capilar y áreas avasculares. Es frecuente la aparición de microhemorragias y neoformaciones vasculares con capilares ramificados, arboriformes y tortuosos que se supone representan un intento de revascularización de las áreas isquémicas³². Estas alteraciones se consideran significativas cuando aparecen al menos dos al mismo tiempo y en al menos 2 dedos^{31,32}. Algunos autores han demostrado la correlación entre la actividad y la severidad de la enfermedad inflamatoria con un mayor número de alteraciones en la capilaroscopia. La presencia de FR también se ha visto asociada a un mayor número de alteraciones en la capilaroscopia, pero no con la densidad capilar³³. En un estudio reciente³⁴ donde comparan 24 pacientes con miopatía inflamatoria con 35 controles sanos concluyen que la densidad capilar era menor y las alteraciones capilares mayores (dilataciones, megacapilares, microhemorragias y ramificaciones) en pacientes con DM que en aquellos con PM, como ya se había descrito previamente en la literatura científica³². Estos autores refieren también que la presencia del anticuerpo anti-Jo-1 se asocia a una menor densidad capilar³⁵. En la miositis paraneoplásica se observa una severa desestructuración del lecho capilar³⁵.



Figuras 15 y 16. Patrón tardío

Los hallazgos en la capilaroscopia de pacientes con EMTC pueden variar desde la normalidad o algunas alteraciones inespecíficas hasta un patrón similar al de la ES (según los estudios revisados alrededor de un 50%), con la presencia de dilataciones y megacapilares, pérdida de densidad capilar con áreas avasculares y neoangiogénesis con formación de capilares tortuosos, arboriformes y ramificados. La presencia de dilataciones y áreas avasculares se asocian a una mayor frecuencia a enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar³⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Herrick AL, Moore TL, Murray AK, Whidby N, Manning JB, Bhushan M, et al. Nailfold capillary abnormalities are associated with anti-centromere antibody and severity of digital ischaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1776-82.
- Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, Bambara LM, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1566-9.
- Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port*. 2009;34:219-27.
- Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 4:iv43-6.
- Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis Rheum*. 2008;58:2174-82.
- Smith V, Pizzorni C, De Keyser F, Decuman S, Van Praet JT, Deschepper E, et al. Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1092-6.
- 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.
- Maricq HR. Widefield Capillary Microscopy. *Arthritis Rheum*. 1981;24:1159-65.
- Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger Capillary abnormalities in connective tissue Disease by "Wide-Field" Microscopy. *Arthritis Rheum*. 1973;16:619-28.
- Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo TA, Medsger Jr G, Rodnan GC. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1980;23:183.
- Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1:195-205.
- Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EF, 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.
- Andrade LE, Gabriel Júnior A, Assad RL, Ferrari AJ, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:21-31.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27:155-60.
- Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3023-30.
- Maeda M, Kachi H, Takagi H, Kitajima Y. Hemorrhagic patterns in the cuticles distal to the proximal nailfolds of the fingers of patients with systemic scleroderma. *Eur J Dermatol*. 1997;7:191-6.
- Davis E. Capillary microscopy with special reference to capillary petechiae. *Am J Med Sci*. 1964;212:192-6.
- Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Biganzoli EM, Zeni S, Lubatti C, et al. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:797-805.
- 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.
- Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C, Zahalkova L, Meani L, Boracchi P, et al. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:289-95.
- Beltrán E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol*. 2007;156:892-8.
- Alivernini S, De Santis M, Toluoso 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Grassi W, Del Medico P, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:397-402.
- Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:1093-108.
- Knobel H, Vilardell M, Marquet R, Ordi J. La capilaroscopia del lecho ungueal en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. *Med Clin (Barc)*. 1987;89:533-6.
- Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:514-20.
- Klysz T, Bogenschütz O, Jünger M, Rassner G. Microangiopathic changes and functional disorders of nail fold capillaries in dermatomyositis. *Hautarzt*. 1996;47:289-93.
- Ganczarczyk ML, Lee P, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:116-9.

32. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol*. 2003;139:1027-30.
33. Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, Trallero-Araguás E, Martínez-Gómez X, Simeon-Aznar CP, Labrador-Horrillo M, et al. Nailfold capillary microscopy in adults with inflammatory myopathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:398-404.
34. De Holanda Mafaldo Diógenes A, Bonfá E, Fuller R, Correia Caleiro MT. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2007;16:254-8.
35. Mercer LK, Moore TL, Chinoy H, Murray AK, Vail A, Cooper RG, et al. Quantitative nailfold video capillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1699-705.