

LAVORO ORIGINALE

La refertazione dell'esame capillaroscopico: metodi di valutazione qualitativi e quantitativi*

Nailfold capillaroscopic report: qualitative and quantitative methods

C. Lubatti¹, F. Ingegnoli¹, R. Galtierotti¹, P. Boracchi², L. Zahalkova¹, S. Zeni¹, A. Soldi¹, F. Fantini¹

¹Dipartimento e Cattedra di Reumatologia dell'Università degli Studi di Milano, Istituto Gaetano Pini, Milano;

²Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi di Milano, Milano

SUMMARY

Nailfold capillaroscopy (NVC) is a simple and non-invasive method used for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon (RP) and in the differential diagnosis of various connective tissue diseases. The scleroderma pattern abnormalities (giant capillaries, haemorrhages and/or avascular areas) have a positive predictive value for the development of scleroderma spectrum disorders. Thus, an analytical approach to nailfold capillaroscopy can be useful in quantitatively and reproducibly recording various parameters. We developed a new method to assess patients with RP that is capable of predicting the 5-year transition from isolated RP to RP secondary to scleroderma spectrum disorders. This model is a weighted combination of different capillaroscopic parameters (giant capillaries, microhaemorrhages, number of capillaries) that allows physicians to stratify RP patients easily using a relatively simple diagram to deduce prognosis.

Reumatismo, 2008; 60(4):249-253

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

INTRODUZIONE

La videocapillaroscopia periungueale è un esame ampiamente utilizzato per lo studio morfologico del microcircolo. La sua applicazione clinico-diagnostica è fondamentale per la diagnosi differenziale del fenomeno di Raynaud (fR). Infatti, come noto, quest'ultimo costituisce uno dei più frequenti sintomi d'esordio di numerose connettiviti, e in particolare della sclerosi sistemica, potendo precedere di anni la malattia conclamata (1, 2). Nel 1992, Le Roy e Medsger proposero nuovi criteri per la diagnosi di fR idiopatico, comprendenti attacchi episodici di pallore o cianosi delle di-

ta, polsi periferici validi e simmetrici, assenza di ulcerazioni, gangrena o pitting ungueali, normali valori di VES, capillaroscopia normale e anticorpi anti-nucleo negativi (3).

Oggi è accertato che l'esame microscopico del letto periungueale, in presenza di alterazioni che rientrano nello scleroderma pattern (megacapillari, microemorragie e/o aree avascolari), ha un valore predittivo positivo (1-5), soprattutto per lo sviluppo delle malattie dello "scleroderma spectrum". Poiché si tratta di un esame semplice e non invasivo con valenze diagnostiche riconosciute è consigliabile eseguirla in tutti i pazienti che presentano fR (1-7).

Tuttavia per la definitiva affermazione dell'indagine capillaroscopica nella routine diagnostica è necessario che l'interpretazione delle immagini sia il più possibile unificata e ripetibile. A tal fine serve che l'osservazione sia il più possibile standardizzata utilizzando sia parametri qualitativi che parametri quantitativi affidabili e stabilendo i limiti di normalità. La descrizione dei quadri osservati secondo queste modalità è in grado di riassumere in modo completo le caratteristiche capillaroscopiche di un soggetto.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Chiara Lubatti

Dipartimento e Cattedra di Reumatologia

Istituto Gaetano Pini

P.za Cardinal Ferrari, 1

20122 Milano

E-mail: chiara.lubatti@virgilio.it

Parametri qualitativi

L'interpretazione della morfologia delle anse capillari è condizionata dalla sua notevole variabilità; talvolta i parametri esaminati sono risultati difficilmente riproducibili a causa dell'estrema soggettività nella descrizione (4-7). Sono stati fatti numerosi tentativi per unificare le molte descrizioni delle anomalie morfologiche (4-12).

In particolare, il quadro più frequentemente descritto nei soggetti sani è quello caratterizzato da anse con branche rettilinee chiamate "a forcina per capelli" o "a U-rovesciata" (8), da anse tortuose con branche ondulate, ma che non si incrociano (10), e da capillari con branche che si incrociano tra loro una o due volte, senza ramificazioni.

Un altro aspetto da considerare sono le dimensioni dei capillari.

Le anse sono definite allargate quando hanno un'ampiezza almeno 4 volte il normale e possono essere considerate tali valutandole in relazione alle anse vicine normali (9). I megacapillari sono definiti come anse aneurismatiche con branche ampie fino a 10 volte del normale o con una sola branca con diametro totale $>50 \mu\text{m}$ o quando le loro anse costituiscono circa il 20% dell'area analizzata (12).

Sono anche stati osservati fenomeni riconducibili a neoangiogenesi, cioè un tentativo di "ripopolare" le aree avascolari con ramificazioni delle anse. Sono espressione di tali fenomeni i capillari a cespuglio, i cui rami danno origine a piccoli e numerosi germogli (12, 13), o piccoli rami in diverse direzioni (9), le anse ramificate e quelle convolute (meandering) definite come capillari i cui rami si incrociano più volte tra loro o su se stessi (12).

Tra gli elementi che concorrono ad alterare la normale architettura della rete capillare periungueale figurano: la distribuzione dei capillari, in particolare le perdite dell'armonico andamento parallelo delle anse con presenza di anse orientate in varie direzioni e il polimorfismo morfologico delle anse, soprattutto a causa dell'angiogenesi (14).

Nel normale e nel fR primario la disposizione dei capillari dell'ultima filiera verso la cuticola è regolare e ordinata, mentre in alcune connettiviti e nella SSc è caratteristico un sovvertimento notevole dell'organizzazione.

Queste alterazioni possono essere focali, unilaterali o espresse in un singolo dito (15). Vengono definiti come "anse disorganizzate" (disarranged loops) i capillari il cui decorso devia dalla direzione principale delle altre anse (4).

Un'altra caratteristica osservabile sono le emorra-

gie, evidenti sotto forma di accumuli di emosiderina.

La presenza di emorragie isolate, legate a traumi, onicofagia o manicure, può risultare frequente nel soggetto sano.

Tale reperto, che può considerarsi patologico se non vi è una soluzione di continuità macroscopica della parete dei capillari, determina la comparsa di micro-stravasi ematici, con forma ampia e irregolare. Caratteristica delle emorragie patologiche è l'aspetto a "perle sfilate" (4).

Altri parametri osservabili sono: la trasparenza cutanea da cui dipende la facilità con cui è possibile visualizzare la fila distale di capillari (16) e che è influenzata dal colore della pelle, dall'edema, e dall'ipercheratosi.

La visibilità del plesso venoso è subordinata al grado di trasparenza cutanea (14).

Parametri quantitativi

L'evoluzione delle apparecchiature utilizzabili e in particolare l'avvento dei capillaroscopi con sonde ottiche e dei programmi di informatizzazione, grazie alla digitalizzazione delle immagini, ha facilitato l'analisi quantitativa dei capillari periungueali. In particolare, è stato possibile aumentare il numero dei parametri analizzati (1, 7, 10).

La densità capillare è determinata dal numero di anse presenti in un millimetro; in molti studi questo parametro è stato proposto per valutare il grado di devascularizzazione (1, 9, 12, 17) in quanto il valore medio del numero di capillari per mm è inversamente proporzionale alla distanza intercapillare che è una stima indiretta dello stato di vascularizzazione della cuticola. Le aree avascolari vengono definite come la perdita di più di 2 anse capillari consecutive (17), oppure come assenza di capillari per un tratto $>500 \mu\text{m}$ (14). Poiché i capillari periungueali sono distribuiti come denti di un pettine in più file, il conteggio per mm della fila distale appare più pratico e attualmente accettato (1, 9, 12, 18, 19).

Per altri Autori il valore normale di densità dei capillari periungueali nella fila distale è di 9-13 mm (1, 18) o di 7-12 mm (9, 10, 12, 17). Vengono comunque considerati patologici valori di meno di 7 capillari/mm (2, 12, 17, 20) oppure un numero di capillari <30 su un'area di 5 mm (4).

Jouanny et al hanno attribuito un punteggio alla densità dei capillari con score da 1 a 4: 1: 0-4 mm; 2: 5-7 mm; 3: 8-9 mm; 4: >9 mm (19).

La misurazione dell'ampiezza dei capillari è la misura del diametro dell'ansa capillare, utile per va-

lutare il grado di dilatazione dei capillari. È possibile considerare le anse con un colpo d'occhio qualitativamente; mentre per un'analisi più precisa è possibile misurare le dimensioni delle anse: i capillari durante l'analisi capillaroscopica appaiono come forcine per capelli costituite da tre branche: ascendente, di transizione (corrisponde alla curvatura del capillare) e discendente.

Si possono considerare l'ampiezza all'apice (1, 21, 22), l'ampiezza massima dell'ansa, misurata nel punto in cui l'ansa del capillare è più ampia (1, 7, 21-23) e l'ampiezza delle branche del capillare (1, 8, 21, 22, 24). È comunque facilmente intuibile che queste misure sono tutte correlate alla stessa variabile, ossia il calibro dell'ansa determinato dall'ampiezza della colonna di eritrociti che scorre al suo interno (22).

Vengono considerate normali anse con un'ampiezza massima <25 μm; leggermente allargate se l'ampiezza è 1-3 volte il valore normale; decisamente dilatate 4-10 volte il valore normale; giganti >10 volte il normale (10, 12, 17, 22, 25).

La misurazione della lunghezza dei capillari è alquanto variabile e non sempre agevole, essendo condizionata dal grado di trasparenza cutanea (14, 23) e determinata dall'obliquità dell'angolo che l'ansa forma con la superficie cutanea; infatti più il decorso è parallelo rispetto ai piani di superficie più il capillare appare lungo, mentre se la sua obliquità è maggiore esso appare più corto. Altre volte ancora il decorso delle branche delle anse può non essere rettilineo, ma serpiginoso per cui la distanza fra apice e base non rileva la reale lunghezza dell'ansa (22).

Secondo alcuni Autori la lunghezza è determinabile misurando la proiezione della parte visibile del capillare, dall'apice dell'ansa alla base, punto di cui molto frequentemente si perde la messa a fuoco, dando così un cut off poco definito (8, 10, 22, 23); infatti non in tutte le immagini è visibile il punto di congiungimento dell'ansa capillare con il plesso venoso subpapillare che è, invece, un utile punto di repere per una stima più accurata. Secondo altri, invece, si misura la lunghezza dell'intero decorso del capillare (7, 8).

PRINCE (PRognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination)

Negli ultimi anni sono stati apportati alcuni miglioramenti alla tecnica capillaroscopica, giungendo ad una grande esperienza in questo campo. Oggigiorno, la videocapillaroscopia periungueale viene utilizzata in modo routinario nella diagnosi dif-

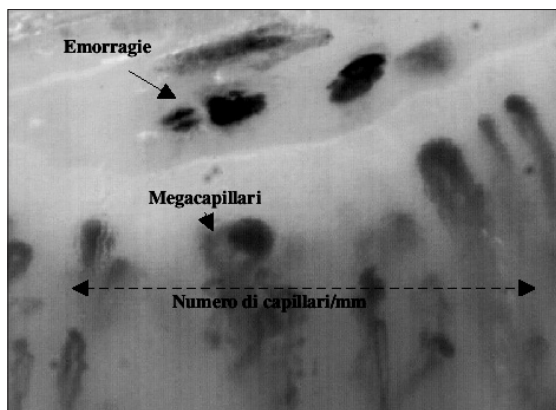


Figura 1 - Parametri capillaroscopici utilizzati per lo score prognostico.

ferenziale delle malattie del connettivo, poiché permette un'osservazione non invasiva del microcircolo.

In un nostro precedente studio abbiamo dimostrato che un approccio analitico e oggettivo della videocapillaroscopia periungueale può essere utile per la refertazione quantitativa e riproducibile di vari parametri (26).

Abbiamo infatti sviluppato un nuovo metodo di refertazione, applicabile nei pazienti con fR in fase di accertamento, basandoci sui tre parametri che hanno dimostrato un impatto prognostico significativo: megacapillari, emorragie e numero di capillari (Fig. 1) (27).

Dall'analisi di questi risultati, abbiamo proposto un algoritmo di refertazione che prevede la somma dei valori ottenuti pesando il diverso impatto prognostico dei tre parametri (27). Questo metodo prevede per i megacapillari e le emorragie l'assegnazione di un punteggio con due sole classi (0 = assente e 1 = presente) per il rispettivo coefficiente di regressione.

Il numero di capillari, invece, viene considerato come una variabile continua ed espresso come media del numero di capillari per mm nelle varie aree esaminate. Il punteggio totale deriva dalla somma dei valori ottenuti dall'analisi dei tre parametri selezionati (27).

In conclusione, dal momento che il calcolo dello score non è semplice, abbiamo riprodotto l'algoritmo con una procedura grafica che permette di ricavare un punteggio totale in funzione dei tre parametri capillaroscopici studiati (27). Dal valore ottenuto è possibile quindi ricavare la probabilità di sviluppare una malattia dello "scleroderma spectrum" in un periodo di 5 anni (27).

RIASSUNTO

La capillaroscopia periungueale è un esame semplice e non invasivo, importante per la diagnosi differenziale del fenomeno di Raynaud. Il riscontro di alterazioni che rientrano nello scleroderma pattern (megacapillari, microemorragie e/o aree avascolari) ha un valore predittivo positivo per lo sviluppo di malattie dello "scleroderma spectrum". Pertanto è necessario che l'interpretazione delle immagini ottenute sia il più possibile unificata e ripetibile, utilizzando parametri quantitativi e qualitativi affidabili. Per questo motivo, abbiamo sviluppato un nuovo metodo di refertazione, applicabile ai pazienti con fenomeno di Raynaud in fase di accertamento, che attribuisce un punteggio ai parametri più significativi (megacapillari, emorragie, numero di capillari), pesato per il loro significato prognostico. L'elaborazione dei risultati ha consentito di sviluppare un sistema grafico semplice e intuitivo che evidenzia rapidamente la probabilità di sviluppare una malattia dello "scleroderma spectrum" nel lasso di cinque anni.

Parole chiave - Capillaroscopia, fenomeno di Raynaud, connettiviti.

Key words - *Capillaroscopy, Raynaud's phenomenon, connective tissue diseases.*

BIBLIOGRAFIA

1. 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: 195-20.
2. Cutolo M, Grassi W, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-30.
3. Le Roy EC, Medsger Jr. TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 485-88.
4. Houtman PM, Kallenberg CG, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with RP: an analysis of patterns discriminating patients with and without CTD. *J Rheumatol* 1986; 13: 556-63.
5. Maricq HR, LeRoy 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.
6. Vayssairat M, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Nailfold capillary microscopy as a diagnostic tool and in follow-up examination. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 597-8.
7. Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerized Nail fold video capillaroscopy - a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2005; 32: 841-8.
8. Jones BF, Oral M, Morris CW, Ring EF. A proposed taxonomy for nailfold capillaries based on their morphology. *Transac Medical Imaging* 2001; 20: 333-41.
9. Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, Southwood TR. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 444-9.
10. Rouen LR, Terry EN, Dofit BH, Clauss RH, Redisch W. Classification and measurement of surface microvessels in man. *Microvasc Res* 1972; 4: 285-92.
11. Lee P, Sarkozi J, Bookman AA, Keystone EC, Armstrong SK. Digital blood flow and nailfold capillary microscopy in Raynaud's Phenomenon. *J Rheumatol* 1986; 13: 564-9.
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.
13. Maricq HR. Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 455-78.
14. Grassi W, Del Medico P. Atlante di capillaroscopia. Milano: EDRA, 2004.
15. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 437-52.
16. Terreri MT, Andrade LE, Puccinelli ML, Hilário MO, Goldenberg J. Nail Fold Capillaroscopy: Normal Findings in Children and Adolescents. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 36-42.
17. Lee P, Leung FY, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: A semiquantitative assessment. *J Rheumatol* 1983; 10: 930-8.
18. Grassi W, Core P, Carlino G. Microcirculation in Systemic sclerosis. The role of "in vivo" capillary microscopy. Roma: CESI edit, 1991.
19. Jouanny P, Schmidt C, Feldmann L, Schmitt J. Capillaroscopie péri-unguëale, intérêt dans le diagnostic des maladies systemiques. *Presse Méd* 1993; 22: 1256-60.
20. Brown GE. The skin capillaries in Raynaud's disease. *Arch Intern Med* 1925; 35: 56-73.
21. Miniati B, Macchi C, Molino Lova R, Catini C, Gulsano M, Contini M, et al. Descriptive and morphometric anatomy of the architectural framework of microcirculation: a Videocapillaroscopic study on healthy adult subjects. *Ital J Anat Embryol* 2001; 106: 233-8.
22. Lefford F, Edwards JCW. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 741-9.
23. Furtado RN, Pucinelli MLC, Cristo VV, Andrade LE, Sato EI. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus* 2002; 11: 35-41.
24. Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Cap-

- illaroscopic observation in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 244-53.
25. Maricq HR. Widefield capillary microscopy: Technique and rating scale for abnormalities seen in Scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1159-65.
26. 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* 2007 (in stampa).
27. 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 at high risk of developing a scleroderma spectrum disorder. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2174-82.