

LAVORO ORIGINALE

Correlazione di uno score quantitativo capillaroscopico con lo sviluppo di ulcere ischemiche digitali nei pazienti con sclerosi sistemica*

Correlation of a quantitative videocapillaroscopic score with the development of digital skin ulcers in scleroderma patients

M. Sebastiani, A. Manfredi, M. Colaci, D. Giuggioli, R. La Sala, N. Elkhaldi, A. Antonelli, C. Ferri

U.O. e Cattedra Reumatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

SUMMARY

Background: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by fibrosis of the skin and visceral organs. The microangiopathy is early detectable in the course of the disease by nailfold videocapillaroscopy (NVC), a non-invasive technique with a high diagnostic value.

Objective: Aim of our study was to evaluate the feasibility of a quantitative score and its correlation with the digital skin ulcers, which frequently complicate SSc microangiopathy.

Methods: We retrospectively analysed the NVC of 65 SSc patients, performed by 200x videocapillaroscopy connected to image analyse software (Videocap; DS MediGroup, Milan, Italy). The analysis of NVC images included: total number of capillaries in the distal row (N), maximum diameter (D) and number of giant capillaries (M), M/N ratio and percentage of M, presence/absence of micro-haemorrhages and tortuosity.

Results: 21/65 SSc patients experienced digital ulcers within three months after the NVC examination. The N, D, M/N, and percentage of M significantly correlated with the appearance of ischemic ulcers. A multiple regression analysis showed a statistically significant correlation for N, M/N and D, while sensitivity and specificity of these parameters were unsatisfactory. A capillaroscopic score, according to the formula $D \cdot M/N^2$, showed a high specificity and sensitivity (93.2% and 85.7% respectively; area under ROC curve: 0.918) to predict the appearance of digital ulcers.

Conclusions: This capillaroscopic score may represent a feasible and simple tool in SSc patients' assessment. The routinely use of this parameter might permit to recognize and to preventively treat SSc patients at high risk to develop digital ulcers.

Reumatismo, 2008; 60(3):199-205

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

INTRODUZIONE

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia cronica del connettivo, caratterizzata da alterazioni del sistema immunitario, disfunzione endoteliale

ed accumulo di tessuto fibroso nella cute e negli organi interni (1). La microangiopatia ne rappresenta una delle principali caratteristiche istopatologiche e risulta facilmente evidenziabile già nelle fasi iniziali della malattia mediante indagini strumentali semplici e non invasive come la capillaroscopia periungueale (2).

Sebbene il suo valore diagnostico (3) e predittivo nei confronti dello sviluppo di SSc in soggetti con fenomeno di Raynaud (4) sia ormai dimostrato, l'utilità della capillaroscopia nel follow-up dei pazienti sclerodermici rimane incerta, in particolare la sua correlazione con l'attività di malattia e con

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Clodoveo Ferri
 UO Reumatologia
 Azienda Policlinico di Modena
 Via del Pozzo 71 - 44100 Modena
 E-mail: clferri@unimo.it

la gravità delle complicanze viscerali della SSc (5-11).

Solo recentemente alcuni Autori italiani hanno evidenziato un'associazione fra diverse tipologie di pattern sclerodermico (early, active, late), la presenza di autoanticorpi e i subset cutanei della SSc e, nonostante alcuni limiti, questo tipo di classificazione rappresenta uno dei primi tentativi di quantificare la microangiopatia e di correlarla con l'attività della malattia (10).

Poiché le lesioni di natura trofica sono fra le principali conseguenze della microangiopatia (12-14) abbiamo cercato di valutare, mediante un'indagine retrospettiva, la fattibilità di uno score capillaroscopico quantitativo che correlasse il danno microangiopatico con l'insorgenza di ulcere ischemiche digitali.

PAZIENTI E METODI

Venivano valutate retrospettivamente le alterazioni capillaroscopiche di 65 pazienti affetti da SSc afferenti presso il nostro centro fra giugno 2005 e marzo 2007 (Tab. I).

Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri preliminari ACR per la classificazione della SSc (15) ed avevano eseguito la capillaroscopia nel corso dei controlli periodici per la malattia di base. Mediante le cartelle cliniche o tramite contatto telefonico, abbiamo ricercato l'insorgenza di ulcere ischemiche digitali entro i 3 mesi successivi all'esecuzione dell'esame.

L'indagine veniva effettuata mediante videocapillaroscopia a sonda ottica, equipaggiato con obiettivo 200x, e collegato ad un software analizzatore di immagini (Videocap, DS MediGroup, Milano). In ogni paziente veniva esaminato il margine periungueale del 2°, 3°, 4° e 5° dito bilateralmente do-

po un adeguato periodo di adattamento ad una temperatura di circa 20-22 gradi centigradi.

Di ogni capillaroscopia 2 operatori esperti analizzavano in cieco tutte le immagini salvate, rivalutando il diametro massimo capillare (D), il numero di megacapillari (M), il numero totale di capillari (N), la percentuale dei megacapillari (P), il rapporto fra megacapillari e numero totale di capillari (M/N), la presenza di tortuosità e di microemorragie.

Al fine di ottenere un'adeguata ripetibilità e ridurre la dipendenza dall'operatore, veniva posta particolare attenzione alla definizione dei parametri studiati:

- megacapillare: qualsiasi capillare di diametro maggiore o uguale a 50 micron a qualsiasi livello dell'ansa capillare. Fanno eccezione i microaneurismi (dilatazioni sacciformi delimitate dal capillare di origine da un colletto ben identificabile), a livello dei quali non deve essere effettuata la misurazione;
- numero di capillari: il numero normale di capillari varia nel soggetto sano da 9 a 13 per mm. Devono essere conteggiati tutti i capillari della fila più distale, cioè la prima fila rispetto al bordo periungueale, anche nel caso la prima fila si trovi su livelli diversi rispetto al bordo periungueale stesso (Fig. 1);
- arborescenze: in corso di SSc i capillari assumono spesso forme bizzarre con aspetti a cactus, a gomito, ecc, oppure andamento trasversale. Ai fini del nostro scopo è importante definire come queste alterazioni morfologiche debbano essere definite numericamente. In particolare, un megacapillare arborescente deve essere conteggiato come 1 nel computo del conteggio dei megacapillari, il numero dei capillari totali deriva invece dal numero di papille dermiche occupate dal megacapillare arborescente (Fig. 1);

Tabella I - Caratteristiche clinico-sierologiche e capillaroscopiche di 65 pazienti con sclerosi sistemica.

Età (anni±DS)	56,3±13,3	Range 19-85
Sesso	9 maschi/56 femmine	
Durata malattia (mesi±DS)	113,7±73,1	Range 1-280
Forma cutanea	54 L; 7 D; 4 I	
Autoanticorpi	17 Scl70; 30 ACA; 13 ANoA	
Diametro massimo	81,05±29,55	Range 50-208
Numero megacapillari	2,37±1,38	Range 1-7
Rapporto M/N	0,31±0,23	Range 0,08-1
Numero capillari	8,5±3	Range 1-14

L: limitata; D: diffusa; I: intermedia; scl70: anti-topoisomerasi 1; ACA: anticentromero; ANoA: anti-nucleolare; M/N: megacapillari su numero totale di capillari

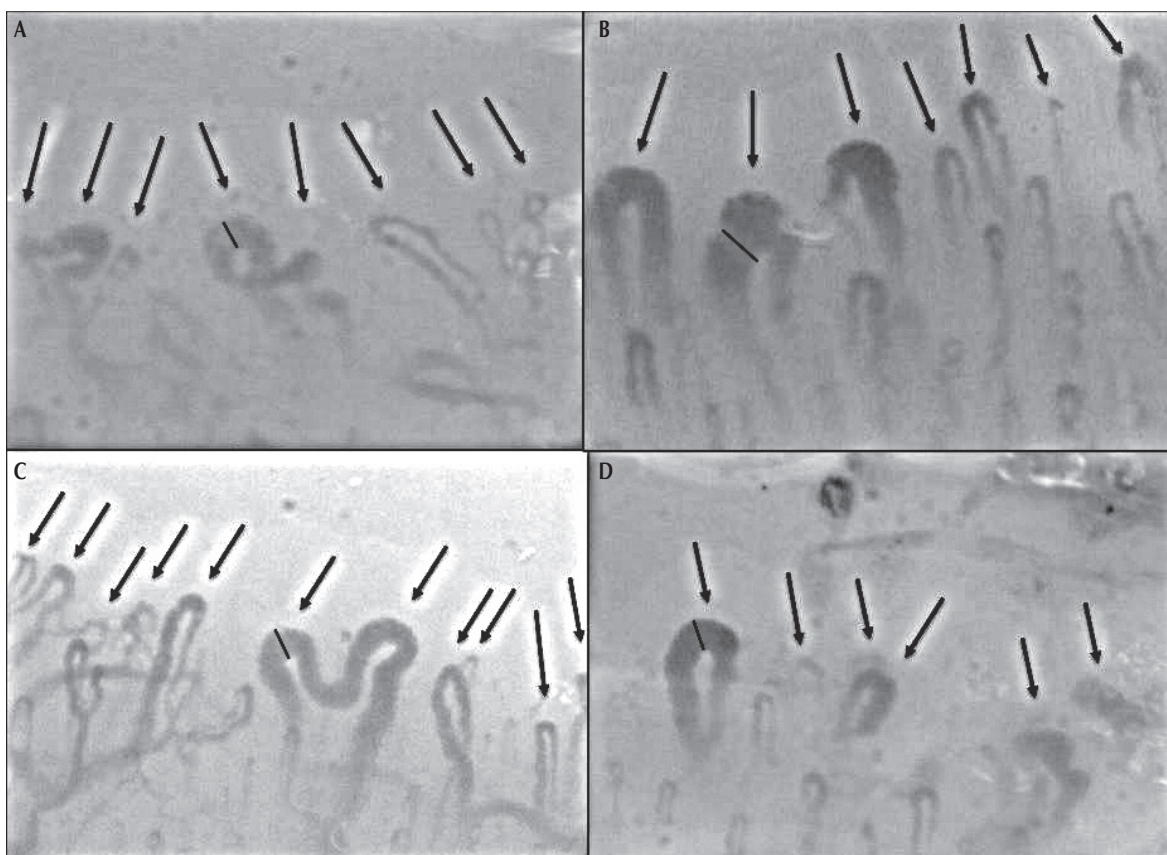


Figura 1 - Esempi di misurazione dei parametri capillaroscopici. **A** - 8 capillari, 2 megacapillari (2 arborescenze che occupano entrambe 2 papille dermiche). **B** - 7 capillari, 3 megacapillari (la misurazione del diametro capillare non viene effettuata a livello del microaneurisma). **C** - 11 capillari, 1 megacapillare (1 megacapillare arborescente che viene conteggiato come 2 nel computo dei capillari totali, vengono conteggiati tutti i capillari posti nella prima fila rispetto al margine periungueale). **D** - 6 capillari, 4 megacapillari (vengono conteggiati tutti i capillari posti nella prima fila rispetto al margine periungueale).

- Microemorragie e tortuosità: rispettivamente, i depositi di emosiderina e gli incroci artero-venosi. Una loro quantificazione non è agevole, per cui venivano conteggiati semplicemente come presenza/assenza.

L'immagine da analizzare veniva selezionata, nell'ordine, in base alla minore densità capillare e al maggior numero di megacapillari. Tale decisione derivava dalla presenza in letteratura di alcune osservazioni su una correlazione diretta fra la densità capillare e lo sviluppo di ulcere digitali e aggressività di malattia (5, 6, 9, 10, 13).

La valutazione statistica veniva eseguita mediante i software Medcalc® e Statview® e prevedevano il t test di Student, il test di Fischer, il test di regressione multipla e l'analisi di sensibilità e specificità mediante curva ROC (receiver operator characteristics) (16) per lo studio della specificità e della sensibilità. Veniva considerato statisticamente significativo un valore di $p \leq 0,05$.

RISULTATI

Le caratteristiche capillaroscopiche dei pazienti indagati sono riassunte nella tabella I. Entro 3 mesi dall'esecuzione della capillaroscopia 21/65 pazienti (32,3% del totale) avevano presentato ulcere ischemiche digitali. Se si comparavano i pazienti con ulcere (gruppo 1) rispetto a quelli che non ne sviluppavano (gruppo 2) si osservavano differenze significative per tutti i parametri capillaroscopici studiati, eccetto che per la presenza di microemorragie e di tortuosità capillari ($p > 0,05$, dati non riportati) (Tab. II).

Realizzazione dello score

Uno studio di regressione multipla (metodo Forward), veniva utilizzato per evidenziare quali variabili contribuivano maggiormente alla comparsa di ulcere ischemiche digitali, con risultati statisticamente significativi per N, M/N e D.

Tabella II - Caratteristiche capillaroscopiche e cliniche nei pazienti sclerodermici che presentavano (gruppo 1) o non presentavano (gruppo 2) ulcere digitali.

	Gruppo 1	Gruppo 2	p	Coeff. di regressione	p	Curva ROC		
						Area sotto la curva	sensibilità	specificità
Età	54,1±12,5	57,3±13,7	ns	-	-	-	-	-
Durata malattia (mesi)	127,7±84,1	107,1±67,3	ns	-	-	-	-	-
Forma cutanea	5 D; 4 I; 35 L	2 D; 19 L	-	-	-	-	-	-
Autoanticorpi	5 Scl70; 12 ACA; 4 ANoA	12 Scl70; 18 ACA; 9 ANoA	-	-	-	-	-	-
Numero megacapillari	2,86±1,7	2,14±1,15	0,05	-	-	-	-	-
Diametro massimo (m)	99,7±39,5	72,1±17,8	0	0	0,01	0,73	71,40%	81,80%
Rapporto M/N	0,50±0,30	0,22±0,11	<0,0001	0,55	0,02	0,83	61,90%	93,20%
Numero totale	5,9±2,0	9,8±2,0	<0,0001	-0,63	0	0,87	90,50%	72,70%
Score	17,37±20,02	1,89±1,49	<0,0001	-	-	0,92	93,20%	85,70%

L: limitata; D: diffusa; I: intermedia; scl70: anti-topoisomerasi 1; ACA: anticentromero; ANoA: anti-nucleolare; M/N: megacapillari su numero totale di capillari.

Per ognuno di questi parametri era possibile costruire una curva di ROC nei confronti della comparsa di ulcere digitali (Fig. 2). L'area sotto la curva era progressivamente crescente se venivano considerati D, M/N o N (Tab. II) ed anche la sensibi-

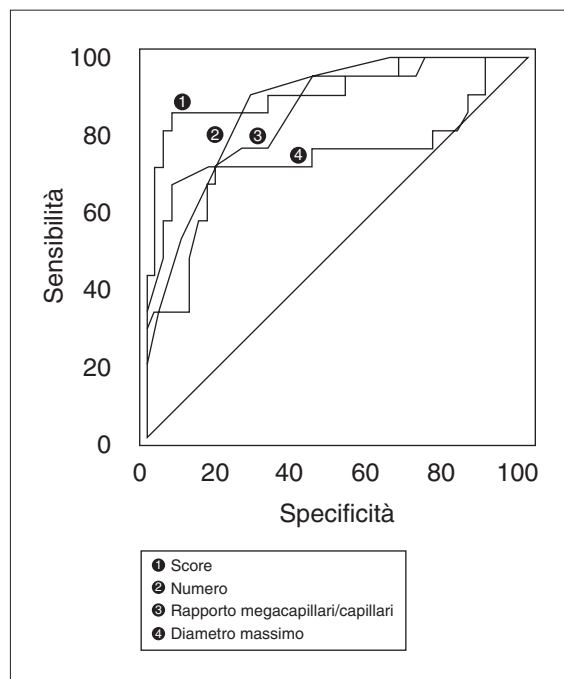


Figura 2 - Comparazione delle curve ROC basate sul numero di capillari, sul diametro massimo, sul rapporto megacapillari/capillari totali M/N o sullo score capillaroscopico.

lità e la specificità variavano sensibilmente in rapporto al parametro utilizzato (Tab. II).

Poiché tutti i parametri studiati permettevano una correlazione con la comparsa di ulcere digitali senza ottenere però valori di sensibilità e specificità ottimali, abbiamo combinato i 3 parametri in modo da ottenere una formula: $D \times (M/N)/N$, che può a sua volta essere semplificata in $D \times M/N^2$. Tale formula, da noi definita "score capillaroscopico", permette di ottenere valori di specificità e sensibilità rispettivamente di 93,2 e 85,7 (cut off 3,67, area sotto la curva di 0,918) (Tab. II) (Fig. 2).

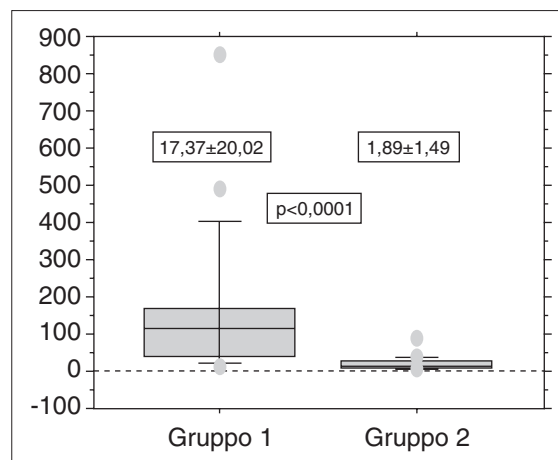


Figura 3 - Rappresentazione mediante box plot dello score capillaroscopico nei pazienti che presentavano (gruppo 1) o non presentavano (gruppo 2) ulcere ischemiche digitali ($p < 0,0001$).

Lo score medio da noi osservato era di $6,55 \pm 13,15$ DS (range 0,34-85,0), statisticamente più elevato nei pazienti con ulcere digitali rispetto ai pazienti che non sviluppavano lesioni ischemiche ($17,37 \pm 20,02$ DS vs $1,89 \pm 1,49$ DS; $p < 0,0001$) (Fig. 3).

La variabilità interoperatore, seppur presente, non incideva in maniera significativa (t-student $p = 0,0622$; comparazione curve di ROC: $p = 0,631$).

Lo score capillaroscopico non correlava né con la durata della malattia (coefficiente di correlazione $r = 0,1015$; $p = 0,42$), né con la durata del fenomeno di Raynaud ($r = 0,2323$; $p = 0,063$).

Alla luce dei risultati ottenuti e delle premesse dello studio poteva infine essere stabilito che l'immagine capillaroscopica da utilizzare ai fini del calcolo debba essere quella in cui è possibile ottenere il valore di score più elevato.

CONCLUSIONI

La videocapillaroscopia è una metodica non invasiva, rapida e di semplice esecuzione, di particolare rilievo nella diagnosi precoce della SSc. Nonostante sia ormai utilizzata da oltre venticinque anni, non è stato sinora possibile correlare il danno capillaroscopico con l'attività di malattia o con l'impegno d'organo in corso di SSc. Il limite principale della metodica è infatti rappresentato dall'elevata operatore-dipendenza e dalla scarsa possibilità di quantificare i parametri osservabili (2, 10, 17-22). Nonostante siano state segnalate associazioni fra densità capillare, numero dei megacapillari e alcune caratteristiche della malattia (11), questi fattori non sono particolarmente sensibili per essere utilizzati come criteri discriminanti nella scelta diagnostica e terapeutica (23). Cutolo et al. hanno recentemente individuato alcuni sottotipi di pattern sclerodermico con implicazioni prognostiche rilevanti (10, 24). Il limite di questo tipo di classificazione deriva dal fatto che si basa comunque su criteri semiquantitativi, permane un'elevata operatore-dipendenza e, seppur di estremo interesse nell'inquadramento dei pazienti sclerodermici, la sua utilità nel follow up non è ancora completamente definita.

Poiché la lesione ischemica è una conseguenza diretta della microangiopatia (12) abbiamo ipotizzato la possibilità di individuare alterazioni capillaroscopiche predittive della comparsa dell'ulcera. Tutte le variabili analizzate, eccetto le tortuosità e le microemorragie, mostravano una correlazione statistica con la comparsa di ulcere digitali, ma nes-

suno di tali parametri da solo poteva essere considerato uno strumento adatto ai nostri scopi. Infatti, se si escludevano i quadri estremi, francamente patologici o ai limiti della normalità, rimaneva un'ampia area intermedia in cui un singolo parametro non forniva alcuna indicazione discriminante nei confronti della comparsa di ulcere.

A conferma di ciò si può osservare come l'analisi complessiva delle curve ROC ottenute con i diversi parametri studiati non evidenziasse differenze significative rispetto allo score, raggiungendo la significatività statistica solo comparando score e diametro massimo ($p = 0,005$). Analizzando però i dati nel dettaglio si evince che tutti i pazienti con 3 o meno capillari per campo presentavano ulcere digitali (4 casi), mentre non si osservava nessun caso fra coloro che presentavano un numero di capillari sostanzialmente normale (≥ 11 ; 16 pazienti). Allo stesso modo nessuna lesione ulcerativa si repertava nei pazienti con $M/N \leq 0,13$ (12 pazienti), mentre risultavano positivi tutti i casi con rapporto $\geq 0,71$ (7 pazienti). All'interno di questi intervalli il singolo parametro non sembra però fornire alcuna indicazione predittiva nei confronti dell'ulcera. È pertanto ipotizzabile che la massima utilità nell'applicazione dello score si trovi non tanto nei casi estremi, quanto nelle forme intermedie, in cui diviene necessaria la combinazione di diversi fattori prognostici. A supporto ulteriore se si analizzano mediante curva ROC solo quei casi con N compreso fra 4 e 10 e quelli con M/N compreso fra $\leq 0,13$ e $\geq 0,71$ e comparando le curve con quelle ottenute con lo score per gli stessi pazienti, si ottengono valori di p sensibilmente più bassi (rispettivamente di 0,073 e di 0,086), anche se, verosimilmente per il basso numero di soggetti coinvolti, non si raggiunge la significatività.

È anche ipotizzabile che l'utilizzo di più variabili permetta di ridurre l'incidenza della dipendenza dall'operatore. Per tale motivo è stata dedicata particolare importanza alla definizione dei vari parametri da misurare e, anche se in alcuni casi (es. il conteggio del numero dei capillari o la valutazione delle arborescenze) la nostra scelta può apparire arbitraria e scarsamente rappresentativa della realtà anatomica e funzionale del microcircolo, l'obiettivo primario è di ridurre al minimo le possibilità di interpretazione dell'immagine capillaroscopica.

Uno score, perché possa acquisire un'utilità pratica, deve infatti garantire risultati ripetibili, essere di semplice esecuzione ed acquisizione, non richiedere strumentazioni ulteriori rispetto agli at-

tuali videocapillaroscopi ed essere facilmente eseguibile anche con un banale calcolatore.

La scelta di selezionare una sola immagine e non ricercare valori medi rappresentativi di tutto il microcircolo deriva dalla volontà di individuare il rischio massimo di ulcera, che può realizzarsi anche a livello di un solo dito, come pure è verosimile che fattori concomitanti (come diabete, arteriopatia obliterante, ecc.) possano estrinsecarsi solo distrettualmente.

La qualità delle immagini rappresenta al momento il principale limite del nostro score; infatti non tutti i videocapillaroscopi disponibili in commercio presentano la stessa definizione d'immagine e il salvataggio e in parte la qualità dell'immagine stessa rimangono operatore-dipendenti. La possibilità di utilizzare ottiche a minor ingrandimento (50-100x) potrebbe almeno in parte ovviare a questo problema, permettendo l'osservazione di sezioni di letto periungueale più ampie, più rappre-

sentative del microcircolo, e in cui piccole variazioni nella conta dei capillari da parte dell'operatore risulterebbero senz'altro di minore rilevanza. Il nostro score rappresenta uno dei primi tentativi di definire numericamente la microangiopatia sclerodermica (24), anche se necessita di conferme in casistiche più ampie e soprattutto nel corso di studi prospettici.

In tal caso la capillaroscopia potrebbe assumere un'importante rilevanza nel follow up oltre che nella diagnosi della SSc, fino a divenire parte integrante della visita reumatologica. Si potrebbe inoltre ipotizzare un uso preventivo dei prostanoidi, solitamente utilizzati in presenza di lesioni ischemiche (25), ma non scevri da rischi (26). La disponibilità di un mezzo strumentale di semplice e rapida esecuzione, che fornisca però un supporto oggettivo alla scelta terapeutica potrebbe permettere una migliore selezione dei pazienti da trattare e un utilizzo più razionale di questi farmaci.

RIASSUNTO

La microangiopatia rappresenta una delle principali caratteristiche istopatologiche, della sclerosi sistemica (SSc) e già nelle sue fasi iniziali può essere evidenziata mediante la videocapillaroscopia periungueale VCP.

Attraverso un'indagine retrospettiva veniva valutata la fattibilità di uno score capillaroscopico quantitativo e la sua correlazione con l'insorgenza di ulcere digitali, una delle principali complicanze della microangiopatia sclerodermica. L'indagine veniva effettuata mediante un videocapillaroscopio a sonda ottica, equipaggiato con obiettivo 200x. In 65 pazienti affetti da SSc venivano esaminati il numero totale di capillari (N) e di megacapillari (M), il diametro massimo capillare (D), il rapporto fra megacapillari e capillari totali (M/N), la presenza o l'assenza di microemorragie e tortuosità. 21/65 pazienti presentavano ulcere digitali nei 3 mesi successivi. Differenze significative si evidenziavano per D, N, M/N, M fra i pazienti che sviluppavano o meno ulcere digitali, mentre uno studio di regressione multipla confermava una significatività per N, M/N e D. Anche se ognuno di questi parametri correlava in maniera significativa con la comparsa di ulcere digitali uno studio delle rispettive curve ROC mostrava valori di specificità e sensibilità scarsamente soddisfacenti. L'associazione di questi parametri, secondo la formula $D \times (M/N)/N$ consentiva invece una stretta correlazione con la comparsa di ulcere (coefficiente di correlazione 0,6183) ed elevati valori di specificità (93,2%) e sensibilità (85,7%).

Questo tipo di score, anche se estremamente semplice, rappresenta uno dei primi tentativi di quantificare la microangiopatia sclerodermica e se sarà confermato potrebbe consentire una valutazione prospettica della microangiopatia, permettendo un utilizzo preventivo dei prostanoidi nei soggetti a maggior rischio ischemico.

Parole chiave - Videocapillaroscopia, score quantitativo, ulcere digitali, sclerosi sistemica, scleroderma.

Key words - Videocapillaroscopia, quantitative score, digital ulcers, systemic sclerosis, scleroderma.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 139-53.
2. Houtman PM, Kallenberg CG, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1986; 13: 556-63.
3. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1159-65.
4. Wong ML, Highton J, Palmer DG. Sequential nailfold capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 53-61.
5. Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR. Association between fluorescent anti-nuclear antibodies, capillary patterns, and clinical fea-

- tures in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984; 77: 812-22.
6. Lovy M, MacCarter D, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 496-501.
 7. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-30.
 8. Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MI, Herrick AL. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video-capillaroscopy. *Rheumatology* 2000; 39: 506-12.
 9. 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.
 10. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 719-26.
 11. 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.
 12. Ferri C, Giuggioli D, Sebastiani M, Colaci M. Treatment of severe scleroderma skin ulcers with recombinant human erythropoietin. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 287-90.
 13. Airò P, Rossi M, Scarsi M, Danieli E, Grotto A, Zambuni A. Disease-modifying effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis. A retrospective analysis and comparison with a control group. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 722-7.
 14. Tiso F, Favaro M, Ciprian L, Cardarelli S, Rizzo M, Tonello M, et al. Digital ulcers in a cohort of 333 scleroderma patients. *Reumatismo* 2007; 59: 215-20.
 15. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
 16. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 1939: 561-77.
 17. Statham BN, Rowell NR. Quantification of the nailfold capillary abnormalities in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 139-43.
 18. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 75-91.
 19. Lefford F, Edwards JCW. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 741-9.
 20. Scheja A, Akesson A, Niewierowicz I, Wallin L, Wildt M, Wollheim FA. Computer based quantitative analysis of capillary abnormalities in systemic sclerosis and its relation to plasma concentration of von Willebrand factor. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 52-6.
 21. Michoud E, Poensin D, Carpentier PH. Digitized nailfold capillaroscopy. *Vasa* 1994; 23: 35-42.
 22. Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerized nailfold videocapillaroscopy. A new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2005; 32: 841-8.
 23. 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 [Epub ahead of print].
 24. 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.
 25. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 503-8.
 26. Colaci M, Sebastiani M, Giuggioli D, Manfredi A, Rossi R, Ferri C. Cardiovascular risk and prostanoids in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 333-6.