

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE
XVIII Ciclo – 2002 - 2006

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

Tesi di Dottorato

STUDIO DELLE ALTERAZIONI MORFOLOGICO-FUNZIONALI DEL
MICROCIRCOLO IN PAZIENTI CON FENOMENO DI RAYNAUD PRIMITIVO
E SECONDARIO A MALATTIE REUMATICHE TRAMITE LA
VIDEOCAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE

TUTORE

Chiar.mo
Prof. Raffaele Scarpa

CANDIDATA

Dott.(ssa) Gabriella Loi

INDICE

Capitolo 1

Introduzione pag. 3

Capitolo 2

Il microcircolo pag. 7

Capitolo 3

Tecnica d'esame pag. 11

3.1 Semeiotica capillaroscopica pag. 14

Capitolo 4

Fenomeno di Raynaud: indicazioni capillaroscopiche pag. 19

Capitolo 5

Scopo dello studio pag. 33

5.1 Pazienti e metodi pag. 33

5.2 Risultati pag. 36

5.3 Discussione e conclusioni pag. 40

Bibliografia pag. 43

Fotografie pag. 55

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

La capillaroscopia è una metodica d'indagine incruenta che consente lo studio “ in vivo” delle caratteristiche morfologiche e funzionali del microcircolo.

La storia della capillaroscopia partì dall'osservazione di un fisico italiano, Giovanni Rasori, che descrisse la relazione tra l'infiammazione congiuntivale e la presenza di un “inestricabile groviglio di anse capillari, attraverso una lente.

Durante gli inizi del 20° secolo, Brown e O'Leary, utilizzarono l'esame capillaroscopico per osservare in dettaglio le anomalie che caratterizzavano l'interessamento del microcircolo durante il Fenomeno di Raynaud nella Sclerosi Sistemica. Nel 1973 Maricq e collaboratori pubblicarono un articolo descrivendo per primi l'esistenza di patterns

specifici nella Sclerosi Sistemica Progressiva così come le modificazioni del flusso ematico durante l'esposizione al freddo, nei pazienti con Fenomeno di Raynaud primitivo e secondario.

Solo negli anni '80, la capillaroscopia ha conquistato un ruolo di primo piano nel campo di studio delle microangiopatie.

Dalla primitiva applicazione della "lente d'ingrandimento" di Pukynè, l'introduzione successiva della microscopia ottica ha portato alla realizzazione della "capillaroscopia classica", in campo diagnostico. (56). Questa era basata sull'impiego di un microscopio ottico a piccolo ingrandimento con una sorgente luminosa angolata di 45° lateralmente e dall'alto, oppure di un microscopio a luce riflessa tipo Ortolux-Leitz, in cui la luce veniva convogliata dall'alto attraverso un anello circondante l'obiettivo ed angolata di 45° rispetto al piano focale. (54,56).

I limiti di questa metodica erano:

- Caratteristiche ottiche della strumentazione
- Limitata possibilità di spostamenti del sistema sulle superfici cutanee o mucose

- Caratteristiche anatomo-strutturali dell'epidermide (spessore dello strato corneo, trasparenze degli strati superficiali, profondità ed orientamento dei microvasi del derma o della congiuntiva)
- Necessità di nozioni di microscopia

In seguito, lo sviluppo della “capillaroscopia dinamica”, secondo Bollinger e Fagrell, metodica che consente di misurare con l'utilizzo della fluoresceina, la velocità di scorrimento delle emazie nei capillari, il microematocrito e la permeabilità capillare, ha in parte consentito di superare i limiti della metodica classica. (54,56).

Attualmente viene utilizzata la videocapillaroscopia a sonda ottica (VCSO) con luce polarizzata ad ingrandimenti variabili, con la visualizzazione dei capillari direttamente su un monitor. Tale tecnica consente di analizzare i parametri fondamentali del microcircolo, rivedere le immagini sia statiche che dinamiche, calcolare la velocità della corrente ematica, determinare il numero di capillari per mm² di cute. (54).

L'apparato per la videocapillaroscopia è costituito da una videocamera fissa PAL color, equipaggiata con lenti a contatto da 100X fino a 1000X. La sorgente luminosa può essere a luce calda o fredda, mono o policromatica, diretta o incidente al campo di osservazione. Si preferisce una luce incidente che esaltando la profondità del campo, offre un quadro tridimensionale, ma che sia anche fredda, il che consente di fornire quadri più dettagliati e non determina iperemia reattiva. (54).

Le immagini vengono osservate su un monitor a colori ad alta definizione, stampate direttamente da una stampante PAL e memorizzate nel PC. (54).

CAPITOLO 2

IL MICROCIRCOLO

Di fondamentale importanza, per meglio capire i limiti e l'utilità della capillaroscopia, è descrivere quelli che sono gli elementi anatomici e fisiologici del microcircolo. La classica unità capillare, oggi nota come "unità microvascolare", appare costituita da:

- Componente arteriosa
- Componente capillare
- Componente venosa
- Componente anatomica arterioso-venulare
- Componente perivascolare

COMPONENTE ARTERIOSA

Corrisponde alla porzione terminale di un ramo arterioso periferico di piccolo calibro e presenta una parete di spessore estremamente sottile e i pochi

elementi miocellulari che si trovano costituiscono gli sfinteri precapillari.

COMPONENTE CAPILLARE

Rappresentata da microvasi maggiormente coinvolti negli scambi trofico-metabolici fra sangue e tessuti. Ogni capillare, malgrado non presenti miociti parietali, non si comporta in modo rigido e statico, ma modifica il proprio calibro in funzione di una intrinseca motilità, legata probabilmente alla presenza di aree mucopolisaccaridiche, in funzione di esigenze emodinamiche e di trofismo tissutale.

COMPONENTE VENOSA

Si distinguono 2 tipi di venule: 1) le post-capillari che costituiscono una riserva della funzione capillare, cui l'organismo ricorre in caso di aumento di necessità di scambi trofici tra sangue e tessuti; 2) le collettrici che hanno un diametro progressivamente crescente ed una parete più ricca di cellule muscolari lisce.

COMPONENTE ANASTOMOTICA

Si distinguono le anastomosi di tipo I, dirette o “a ponte” ed un tipo II costituite da un ulteriore segmento interposto tra quello arterioso e quello venoso, configurante un aspetto pseudoglomerulare. Tali organoidi glomerulari svolgono funzione termoregolatrice, probabilmente barocettiva, partecipando solo collateralmente agli scambi trofico-metabolici. Gli shunts-preterminali costruiscono la parte più importante perché è a questo livello che avvengono gli scambi fra tessuti e sangue, che coprono il fabbisogno basale. E' quindi evidente l'esistenza di un distretto capillare con funzioni nutrizionali, impegnato nei momenti di intensa attività metabolica, ed uno non nutritivo, perfuso in condizioni basali. (65).

COMPONENTE PERIVASCOLARE

Prevalentemente costituita dai mastociti e prende legami con il sistema peri-linfatico dai capillari linfatici; è importante nel regolare gli scambi fra

sangue e tessuti e nell'assicurare una funzione di drenaggio. (65).

Contrariamente a quanto a lungo ritenuto, il microcircolo non presenta una monotona, ripetitiva organizzazione strutturale, ma una marcata variabilità inter ed intra-individuale. E' stato, infatti, ampiamente documentato con la capillaroscopia, come le diverse regioni cutanee e mucose differiscano fra loro per posizione, forma, calibro e microangiotettonica. (65).

CAPITOLO 3

TECNICA D'ESAME

La capillaroscopia congiuntivale presenta le maggiori difficoltà esecutive, per i movimenti dell'occhio e la scarsa tollerabilità dell'illuminazione diretta della congiuntiva.

La capillaroscopia della mucosa orale è poco agevole per la difficoltà a mantenere un corretto posizionamento del capillaroscopio.

La capillaroscopia della mucosa labiale può essere utile nei pazienti con Sclerosi sistemica progressiva in cui, per la presenza di edema interstiziale e per la ridotta trasparenza cutanea, non è possibile effettuare la capillaroscopia periungueale.

Comunque la tecnica di più largo impiego per lo studio "in vivo" del microcircolo è la capillaroscopia periungueale, che può essere effettuata con strumenti ottici di vario tipo (oftalmoscopio, microscopio ottico, stereomicroscopio). (54,56,59).

Tuttavia essa è la più soggetta a variabilità inter ed intraindividuale. Infatti le condizioni microvascolari locali possono venire alterate nella donna dall'uso di smalto e traumi per i lavori domestici, mentre nell'uomo per traumatismi legati all'attività professionale e manuali. (54,56,59).

L'esame si esegue con il paziente in posizione seduta, con il palmo della mano appoggiato sul piano di osservazione. Sulla cute periungueale si applica una goccia di olio diafanizzante (in genere cedro o paraffina), per ridurre al minimo i riflessi luminosi e migliorare la visualizzazione senza interferire con le proprietà ottiche della luce. (54,56,59).

L'esame va effettuato a livello di tutte le dita, con particolare riguardo al IV dito della mano non dominante, perché nelle fasi iniziali di alcune patologie del connettivo, le alterazioni morfologiche, possono risultare limitate ad alcune dita. (54,56,59).

Il paziente viene posto in un ambiente a temperatura costante (20-22°C), per 15 minuti in maniera da equilibrare la temperatura cutanea con quella ambientale. (54,56,59).

La scelta dell'ottica utilizzata è di fondamentale importanza. Si preferisce quella da 200X che consente di rilevare il flusso sanguigno, i fenomeni di aggregazione eritrocitaria ed i capillari o venule in cui il flusso è rallentato o fermo. (54,56,59).

La videocapillaroscopia trova indicazione in tutte le malattie la cui patogenesi riconosce un'anomalia anatomica e/o funzionale del microcircolo, che può presentare alterazioni sia quantitative, sia qualitative. (54,56,59).

I grandi vantaggi sono la non invasività, la notevole sensibilità, la facilità, la rapidità di esecuzione e nel possibile valore predittivo sulla estensione ed evoluzione della malattia in studio. (54,56,59).

I limiti sono la scarsa specificità, lo essere operatore dipendente, la variabilità estrema del pattern normale. (54,56,59).

3.1 SEMEIOTICA CAPILLAROSCOPICA (54,56).

I parametri rilevabili in corso di esame capillaroscopico sono distinti in:

- **morfologici o statici:** distinti a loro volta in *descrittivi* (visibilità del plesso venoso sub-papillare, morfologia, orientamento, tortuosità delle anse, neoangiogenesi) e *misurabili* (lunghezza e diametro delle anse, ectasie, megacapillari, aree avascolari, microemorragie)
- **funzionali o dinamici:** caratteristiche del flusso

1) **Plesso venoso sub-papillare (PVSP):** è visibile in circa il 30% della popolazione sana, con predilezione per l'età pre-puberale e le persone anziane. La classificazione più utilizzata è quella di Maricq, che attribuisce un punteggio da zero a quattro in base alla sua visibilità (0= PVSP non visibile, 1= PVSP appena visibile, in qualche distretto, 2= PVSP visibile solo in alcuni tratti dell'area periungueale, 3= PVSP visibile su tutta

l'area, senza estensione prossimale, 4= PVSP visibile su tutta l'area con estensione prossimale.

2) **Morfologia delle anse:** per il decorso parallelo dei capillari rispetto alla superficie cutanea, a livello periungueale, la conformazione più usuale è quella ad "U rovesciata"; nelle altre sedi, dove il decorso è perpendicolare, l'aspetto comune è a punto o a virgola. Tuttavia possono essere riscontrate diverse atipie (anse tortuose, anse ramificate, anse arborescenti). La morfologia inoltre può variare in funzione della sede di osservazione, in funzione dell'età del soggetto (nella prima infanzia ad esempio i capillari hanno un aspetto a cupola con simmetria fra la branca afferente ed efferente, mentre in età post-puberale si assiste ad un progressiva trasformazione nella morfologia adulta. Per poter definire normale un quadro capillaroscopico, tali atipie non devono superare il 20% delle anse capillari esaminate.

3) **Densità capillare:** si definisce in questo modo il numero di anse per unità di superficie. Ancora oggi non si è trovato un accordo per poter stabilire con precisione quale sia il numero corretto, tuttavia

secondo Allegra tale parametro è compreso fra 14 e 17, mentre secondo Grassi risulta fra 10 e 15. (60).

4) **Aree avascolari:** con tale definizione si intende uno spazio $> 500\mu$, privo di capillari o la perdita di 2 capillari contigui. E' importante comunque distinguere le aree avascolari vere da quelle pseudo-avascolari, legate, queste ultime, semplicemente ad una scarsa visibilità per edema diffuso a carico del connettivo interstiziale (effetto flou di fondo). Attualmente viene utilizzata la classificazione di Lee, in base alla presenza ed alle dimensioni delle aree avascolari (0= aree avascolari assenti; 1= 1 o 2 aree avascolari di dimensioni ridotte; 2= < 2 aree avascolari di dimensioni estese; 3= aree avascolari di dimensioni estese).

5) **Lunghezza delle anse:** tale parametro è spesso difficile da definire, poiché condizionato dalla proiezione del vaso sulla superficie cutanea. Infatti se il suo decorso è parallelo rispetto alla superficie, il capillare apparirà più lungo, viceversa se il decorso sarà obliquo, il capillare apparirà più corto.

Anche in questo caso non c'è uniformità di vedute; infatti secondo Allegra è compreso fra i 100 e 300 μ , mentre secondo Grassi oscilla fra i 200 e i 500 μ . (60).

6) **Diametro delle anse:** secondo Allegra il diametro della branca afferente è di circa 8-12 μ , mentre secondo Grassi il diametro di questa è compreso fra i 5-16 μ , quello della branca efferente è compreso fra i 7-18 μ . (60). Secondo Kabasakal il diametro normale misura $> 25\mu$, mentre si parla di *anse lievemente dilatate* se il loro diametro è compreso tra 1 e 3 volte il diametro normale, *definitivamente dilatate*, quando la dilatazione è circoscritta ed asimmetrica, spesso simile a micro-aneurismi ed il loro diametro è compreso tra 4 e 10 volte il diametro normale, mentre si parla di *megacapillari* quando la dilatazione dell'ansa è omogenea e quando essa supera di 10 volte il diametro normale. (52).

7) **Presenza di microemorragie:** esse interessano in genere i capillari dell'ultima fila e presentano un tipico aspetto a "perle sfilate". Le emorragie recenti hanno confini scarsamente definiti e colorito

sfumato, differientemente da quelle inveterate che sono più organizzate ed hanno un colorito più scuro.

8) **Flusso:** esso è strettamente dipendente dall'integrità morfo-funzionale e da una stimolazione biumorale adeguata. Una iperaggregabilità degli elementi corpuscolari del sangue, determina il cosiddetto fenomeno di "Sludge", che può presentarsi come basic masses (minuti ammassi eritrocitari che conferiscono un aspetto granuloso) o come changed aggregates (numerosi macroaggregati che possono provocare arresti o inversioni del flusso).

La capillaroscopia consente di distinguere un flusso continuo o nastriforme, uno granuloso per la presenza di microaggregati eritrocitari, uno intermittente per la visualizzazione di spazi otticamente vuoti (plasma gaps). La velocità del flusso può essere determinata con l'utilizzo di un videoregistratore o attraverso la valutazione del tempo di comparsa, permanenza e scomparsa di un tracciante fluorescente. (54,56).

CAPITOLO 4

FENOMENO DI RAYNAUD: INDICAZIONI CAPILLAROSCOPICHE

E' doveroso effettuare una videocapillaroscopia in tutti i pazienti affetti da Fenomeno di Raynaud o vasospasmo acrale, per differenziare le forme primitive da quelle secondarie, in genere associate a connettiviti. (64).

Il Fenomeno di Raynaud è l'espressione clinica di una crisi di ischemia transitoria, causata da vasocostrizione delle arterie digitali, delle arteriole pre-capillari e degli shunts artero-venosi cutanei. (57, 64).

La prevalenza nella popolazione adulta è stimata tra il 4 ed il 30%, con predilezione per il sesso femminile (F:M=5:1), tra la seconda e la quarta decade di vita. (57,64).

Se in circa l'80% dei casi si esprime come un'esaltata risposta fisiologica del microcircolo alle basse temperature, esso può manifestarsi anche in

corso di svariate condizioni cliniche (malattie del connettivo, vasculiti, attività lavorative, malattie ematologiche, malattie neurologiche, uso dei farmaci). (57,64).

Si manifesta generalmente alle mani, anche se possono essere coinvolti anche i piedi, la punta del naso, le labbra, la lingua, le orecchie. (57,64).

La crisi raynaudiana è molto tipica e viene descritta in maniera concorde dai pazienti. (57,64).

Esordisce di solito ad una o due dita per poi estendersi a tutte, simmetricamente, in occasione di esposizione al freddo o per sbalzi di temperatura o per fattori emotivi. (57,64).

La temperatura che scatena la crisi non è necessariamente molto bassa e molti pazienti riferiscono un “personale” valore di temperatura in grado di innescarla. (64).

Le punte delle dita diventano bianche, ceree (cadaveriche); possono coesistere parestesie e dolore. (57,64).

Dopo la fase ischemica sopravviene quella cianotica; l'iperemia reattiva conclude la crisi, le dita

diventano rosse e riprendono calore. Nel Fenomeno di Raynaud di vecchia data, la fase ischemica può anche mancare e la crisi può esordire con la fase cianotica. (57, 64).

Di fondamentale importanza è il rilevamento dei polsi e delle loro caratteristiche. Manovre essenziali sono quella di **Adson**, positiva in caso di Sindrome dello sbocco toracico (assenza del polso radiale durante l'inspirazione profonda con il capo inclinato all'indietro e ruotato) e il **test di Allen**, positivo in caso di deficit di flusso dell'arteria radiale o ulnare (si valuta la ricomparsa di flusso alla mano dopo aver esercitato una compressione dell'arteria radiale e ulnare al polso e aver fatto contemporaneamente effettuare movimenti di apertura e chiusura della mano per esercitare una ischemia momentanea). (57).

Il Fenomeno di Raynaud rappresenta la manifestazione di una rottura dell'equilibrio omeostatico in seguito all'azione di agenti esterni (freddo o vibrazioni) o sostanze introdotte

dall'esterno e fornite di azione vasocostrittrice. (57, 64).

Tali sostanze realizzano l'apertura simultanea e massiva delle anastomosi artero-venose scatenando il fenomeno. (57,64).

Si determina quindi arresto del flusso ematico (fase sincopale), desaturazione emoglobinica del sangue, che perfonde il letto microvascolare dilatato (fase cianotica) e in una vasodilatazione reattiva (fase eritematosa). (57,64).

La patofisiologia del Fenomeno di Raynaud ipotizza che ripetute crisi vasospastiche quotidiane siano caratterizzate da una serie di situazioni di ischemia seguite da riperfusione e successiva generazione di radicali liberi dell'ossigeno, che medierebbero il danno endoteliale. (57).

Dal punto di vista anatomo-patologico, nella forma primitiva vi è integrità basale, mentre in quella secondaria, ad esempio a Sclerosi Sistemica, si ritrovano iperplasia dell'intima e fibrosi dall'avventizia, mentre in quella secondaria a Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide e

Panarterite nodosa, si osserva vasculite focale e, in alcuni casi, microtrombosi. (57).

Dal punto di vista capillaroscopico il Fenomeno di Raynaud viene distinto in primitivo o secondario a seconda che il quadro mostri carattere normale o patologico. Non esistono ancora oggi criteri univoci per classificare il quadro capillaroscopico patologico in corso di Fenomeno di Raynaud secondario.

Zeni e collaboratori distinguono i reperti capillaroscopici in 4 tipi: normale, lievemente alterato (borderline), gravemente alterato e scleroderma pattern.

QUADRO CAPILLAROSCOPICO “NORMALE”

- Disposizione regolare del pettine capillare
- Capillari periungueali con aspetto ad U rovesciata, con asse maggiore parallelo alla superficie cutanea
- Densità capillare: 9-13/mm
- Diametro branca afferente (arteriosa): 6-19 μ m, diametro branca efferente (venosa): 8-20 μ m.

- Fondo trasparente
- Isolate atipie morfologiche (tortuosità, ectasie omogenee, depositi di emosiderina)

**QUADRO CAPILLAROSCOPICO
“LIEVEMENTE ALTERATO”**

- Modesto disordine del pettine capillare
- Anse tortuose <50%, arborescenti o allungate <10%
- Flusso alterato (granuloso, intermittente, rallentato)
- Rare ectasie
- Microemorragie assenti

**QUADRO CAPILLAROSCOPICO
“GRAVEMENTE ALTERATO”**

- Pettine capillare disorganizzato
- Anse tortuose <50%, arborescenti o allungate >10%

- Flusso irregolare con arresti di corrente
- Ectasie frequenti
- Sporadiche microemorragie

SCLERODERMA PATTERN “SECONDO ZENI”

PATTERN NON AGGRESSIVO

- Aspetto armonico del pettine capillare
- Lieve riduzione del numero di capillari
- Aree avascolari assenti o scarsamente estese
- Numerose emorragie a sede apicale
- Megacapillari uniformemente ingranditi con aspetto “a palloncino”
- Modesto effetto “flou”

PATTERN AGGRESSIVO

- Aspetto anarchico del pettine capillare
- Elevata riduzione del numero di capillari
- Aree avascolari di grandezza variabile, a rapida estensione fino ad arrivare alla plica desertica

- Emorragie scarse o assenti
- Capillari ectasici con atipie morfologiche, megacapillari
- Spiccato effetto “flou”

PATTERN SCLERODERMICI SECONDO CUTOLO (63).

- **PATTERN INIZIALE:** Rari megacapillari, rare microemorragie, architettura conservata
- **PATTERN ATTIVO:** Frequenti megacapillari, frequenti microemorragie, ridotto numero di capillari, rare aree avascolari, modesta disorganizzazione dell’architettura vascolare, assenti o rare ramificazioni capillari
- **PATTERN AVANZATO:** Capillari irregolarmente dilatati, rari o assenti megacapillari, rare o assenti microemorragie, estese aree avascolari, grave sovvertimento dell’architettura vascolare

In molte malattie di interesse immuno-reumatologico, coesistono alterazioni anatomiche e

funzionali microcircolatorie, con percentuali di interessamento diverse a seconda delle statistiche riportate in letteratura. Lo studio capillaroscopico sistematico in alcune di esse, ha consentito di definire l'entità e la tipologia di queste anomalie, senza peraltro configurare quadri o pattern "specifici" così come quello codificato in corso di Sclerosi sistemica (6,19,27,28,29,32,33,44,47,58,59)

Vengono descritti in seguito i quadri più caratteristici.

QUADRO CAPILLAROSCOPICO IN CORSO DI DERMATO-POLIMIOSITE

- Scompaginamento architetonico
- Megacapillari
- Ectasie circoscritte di tipo "microaneurismatico"
- Ridotta densità capillare, fino ad arrivare alle aree avascolari
- Neoangiogenesi

Rispetto alla Sclerosi Sistemica le anomalie capillaroscopiche della dermatopolimiosite presentano una maggiore variabilità interindividuale.

QUADRO CAPILLAROSCOPICO IN CORSO DI CONNETTIVITE MISTA

Nel 50% dei casi si osservano alterazioni capillaroscopiche riconducibili allo “scleroderma pattern”; negli altri casi la morfologia dei capillari periungueali rientra nel range della normalità.

QUADRO CAPILLAROSCOPICO NELLA FASCITE EOSINOFILA

Accanto a quadri del tutto sovrapponibili a quelli dei soggetti sani, sono state descritte anomalie capillaroscopiche riconducibili in parte, o del tutto analoghe, a quelle dello “scleroderma pattern”.

QUADRO CAPILLAROSCOPICO NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

In oltre 1/3 dei casi si osserva una maggiore tortuosità dei capillari.

In alcuni casi è stata descritta una maggiore trasparenza cutanea (con conseguente maggiore visibilità del plesso venoso sub-papillare, microemorragie, ectasie capillari, aspetto eritematoso della cute periungueale)

In alcuni pazienti è stata segnalata la scomparsa pressoché completa dei capillari periungueali superficiali con conseguente accentuazione indiretta della trama venulare sub-papillare

QUADRO CAPILLAROSCOPICO NELLA SINDROME DI SJOGREN

Alterazioni capillaroscopiche evocanti quelle caratteristiche dello “scleroderma pattern” sono state riscontrate in alcuni pazienti, ma nella maggior parte dei casi il quadro capillaroscopico tende ad essere normale.

QUADRO CAPILLAROSCOPICO NELL'ARTRITE REUMATOIDE

E' descritta un'ampia gamma di anomalie capillaroscopiche: capillari sottili ed allungati, scompaginamento architettoneco, microemorragie, ridotta densità capillare, aumentata visibilità del plesso venoso sub-papillare, ectasie omogenee, tortuosità. Alcuni autori hanno proposto la definizione di "microangiopatia reumatoide" in presenza delle seguenti anomalie: anse filiformi, pallore di fondo, distrofie minori, aumentata visibilità del plesso venoso sub-papillare.

QUADRO CAPILLAROSCOPICO NELL'ARTRITE PSORIASICA

- Aumentata tortuosità delle anse, soprattutto in sede apicale (filamento di lampadina)
- Ridotta lunghezza delle anse (anse nane)
- Ridotta densità capillare

QUADRO CAPILLAROSCOPICO NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE

Non si osservano anomalie capillaroscopiche diagnostiche. Non di raro si riscontra un aumento della visibilità dei microvasi periungueali, espressione di un più elevato grado di trasparenza cutanea.

QUADRO CAPILLAROSCOPICO NELLA MALATTIA DI BEHCET

- Microemorragie
- Presenza di capillari ramificati ed anastomizzati
- Aumentata tortuosità delle anse
- Aumentata trasparenza cutanea con buona visibilità del plesso venoso sub-papillare

Tali anomalie, rilevabili in circa il 40% dei casi, non risultano correlabili con le altre espressioni cliniche e biologiche della malattia, ad esclusione di un'aftosi in atto al momento dell'osservazione.

**QUADRO CAPILLAROSCOPICO
NELL'ACROCIANOSI**

- Presenza di microemorragie
- Edema capillare
- Capillari dilatati
- Visibilità <1 megacapillare/dito

**QUADRO CAPILLAROSCOPICO NELLA
FIBROMIALGIA**

- Dilatazioni capillari
- Tortuosità lievi
- Flusso rallentato

CAPITOLO 5

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è l'analisi tramite videocapillaroscopia a sonda ottica del microcircolo in pazienti con Fenomeno di Raynaud primitivo e secondario a malattie reumatiche per poter stabilire la sua validità ed i limiti di diagnosi e classificazione.

5.1 PAZIENTI E METODI

Sono stati ammessi allo studio 508 pazienti (451 F, 57 M, età media 42,2 anni), selezionati tra quelli afferenti al Day-Hospital ed all'ambulatorio dell'Area funzionale di Reumatologia e riabilitazione reumatologica del II Policlinico di Napoli, affetti da Fenomeno di Raynaud. Essi sono stati confrontati con 52 soggetti sani, comparati per sesso ed età.

Tali pazienti sono stati ruolati nel corso di 3 anni

consecutivi, escludendo quelli con documentata esposizione a sostanze tossiche (cloruro di vinile) o a microtraumatismi a seguito di uso professionale di strumenti a vibrazione o a percussione.

La diagnosi di Fenomeno di Raynaud si è basata sull'osservazione da parte di un medico della risposta vasomotoria realizzata tramite "cold test".

Ogni soggetto è stato sottoposto a valutazione clinica (anamnesi ed esame obiettivo, evidenziando l'eventuale presenza di lesioni distrofiche acrali) e laboratoristica (parametri emo-coagulativi ed auto-immuni).

L'esame videocapillaroscopico è stato condotto seguendo tali modalità:

1. permanenza del soggetto in una stanza a temperatura costante (20-25°C) per 15 minuti
2. applicazione di olio diafanizzante sul margine periungueale
3. attrezzatura impiegata: VCSO con obiettivo 200X, collegato ad un software analizzatore di immagini
4. analisi morfologica e misurazione dei parametri sulle immagini registrate

5. durata complessiva dell'esame di circa 30 minuti (rilevazione, calcolo, fotografia).

I parametri rilevati sono stati:

- **Densità capillare (nr° anse/mm):** calcolata utilizzando la scala arbitraria (Lee-modificata) che considera normale un valore di 9-13/mm, lieve-media riduzione $6 < x < 9$ /mm, severa < 6 /mm. Lo score medio è stato ottenuto dall'analisi di tutte le 10 dita, valutando in ogni dito 4 aree adiacenti
- **Ectasie delle anse:** calcolate a livello di ogni dito e dividendo la loro somma per il numero di dita. E' stato considerato normale un diametro $< 25\mu$, ectasico un diametro compreso tra 3 e 10 volte il diametro normale, megacapillare un diametro maggiore di 10 volte il diametro normale.
- **PVSP:** utilizzando la Classificazione di Mariq che attribuisce un punteggio da 0 a 4, in base alla sua mancata o totale visibilità (0=PVSP non visibile, 1= PVSP appena visibile, 2= PVSP visibile in alcuni tratti, 3= PVSP visibile su tutta l'area senza

estensione prossimale, 4= PVSP visibile su tutta l'area con estensione prossimale).

- **Emorragie:** distinte in 3 gradi (grado 1= emorragie puntiformi < 2/dito, grado 2= emorragie puntiformi > 2/dito, grado 3= larghe aree confluenti).
- **Flusso:** distinto in normale ed alterato (intermittente, granuloso, statico).

5.2 RISULTATI

L'analisi statistica è stata condotta su 4 gruppi di studio, raggruppando in un solo gruppo rispettivamente pazienti con poliartrite e con connettivite. I risultati sono mostrati nella tabella 1.

	F.R. associato a Poliartrite (129 pz)		F.R. primitivo (160 pz)		F.R. associato Connettivite (214 pz)		a Sani (52 soggetti)	
	Nr°	%	Nr°	%	Nr°	%	Nr°	%
Ridotta densità (lieve-media)	41	32	48	30	144	67	6	11
Megacapillari	4	3	24	15	100	47	6	11
Ectasie	88	68	50	31	173	81	24	46
Emorragie	18	14	38	24	102	48	13	25
Visibilità del PSVP	55	43	18	11	30	14	16	30
Flusso	54	42	53	33	143	67	15	29

Tabella 1

La densità capillare è risultata ridotta in misura maggiore nel gruppo associato a connettiviti (67%) rispetto agli altri gruppi. Anche i megacapillari sono stati riscontrati con maggiore frequenza nella connettivite (47%), rispetto agli altri gruppi ed al gruppo di controllo. Le ectasie sono risultate frequenti in tutti i gruppi, con una percentuale più elevata nel Fenomeno di Raynaud secondario. Confrontando i soggetti con Fenomeno di Raynaud secondario a poliartrite e quelli con Fenomeno di Raynaud secondario a connettivite, le ectasie sono risultate più frequenti in quest'ultimo gruppo (81%). Anche le microemorragie sono risultate più frequenti nelle connettiviti (48%). La visibilità del PVSP è risultata più frequente nel Fenomeno di Raynaud secondario a poliartrite (43%), in accordo con i dati della letteratura. Non si sono osservate differenze significative tra i vari gruppi per quanto riguarda il flusso.

GIUDIZIO GLOBALE DELL'OPERATORE

Pattern capillaroscopico	Soggetti sani (52)		F.R. primitivo (160)		F.R. secondario (343)	
	N°	%	N°	%	N°	%
Normale	47	90	120	75	62	
Anormale	5	10	40	25	281	

Pattern capillaroscopico	F.R. secondario a poliartrite (129)		F.R. secondario a connettivite (214)	
	N°	%	N°	%
Normale	36	28	23	11
Anormale	93	72	191	89

5.3 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I dati relativi alle alterazioni capillaroscopiche sia di tipo statico che dinamico, sono stati analizzati rispetto ad un gruppo di controllo clinicamente sano.

Due parametri morfologici (megacapillari e la riduzione della densità capillare), sono risultati presenti in maniera costante nelle connettiviti. L'evidenza capillaroscopica di tali anomalie è indicativa di secondarietà del Fenomeno di Raynaud.. L'analisi dettagliata del gruppo con Fenomeno di Raynaud primitivo evidenzia una positività complessiva dei parametri considerati "patologici" (riduzione della densità capillare, lieve-media, presenza di ectasie, megacapillari) nel 36% dei casi. Tali dati contrastano in realtà con la definizione di Fenomeno di Raynaud primitivo, che necessita di un esame videocapillaroscopico negativo per poter essere definito tale. Se analizziamo il giudizio globale dell'operatore sull'anormalità o normalità del pattern capillaroscopico, notiamo che nel 10 % dei soggetti sani abbiamo un pattern "anormale", mentre nel

gruppo con Fenomeno di Raynaud primitivo il quadro risulta alterato nel 25 % dei casi. Questo dato apparentemente contrastante potrebbe essere interpretato nel senso che l'evidenza capillaroscopica precede le alterazioni laboratoristiche e cliniche indicative di una patologia allo stato silente.

Nel corso di questi anni abbiamo rivalutato dal punto di vista clinico, laboratoristico e videocapillaroscopico i pazienti con Fenomeno di Raynaud cosiddetto primitivo che mostravano ad un primo esame anomalie significative (riduzione della densità capillare, presenza di rari megacapillari). Nella maggior parte dei pazienti non abbiamo osservato variazioni mentre in 2 pazienti, valutati dopo un anno abbiamo osservato un peggioramento della sintomatologia clinica (disfagia ed indurimento della cute del volto, aumento della frequenza e durata del fenomeno di Raynaud) parallelamente ad un peggioramento del quadro capillaroscopico (aumento del numero di megacapillari e microemorragie, riduzione della densità capillare). Un altro paziente valutato dopo 2 anni ha lamentato

comparsa di dispnea, aumento del numero e della durata degli attacchi ischemici, mentre dal punto di vista capillaroscopico si è osservato un aumento dei megacapillari e delle microemorragie.

La videocapillaroscopia pertanto riveste un ruolo importante nell'identificare i soggetti “ a rischio” di sviluppare una patologia reumatologica più importante.

Se ad essa, si associa la valutazione clinico-laboratoristica (parametri autoimmunitari), la possibilità di discriminare tra primitività o secondarietà del Fenomeno di Raynaud risulta abbastanza elevata.

BIBLIOGRAFIA

- 1) I. Buchanan, D Humpston: *Nail-fold capillaries in connective tissue disorders*. Lancet 1:845-847,1968.
- 2) W. Redisch, E.J. Messina, G. Hughes, C. McEwen: *Capillaroscopic observations in rheumatic diseases*. Ann Rheum Dis 29:244.253,1970.
- 3) HR Maricq: *Wide-field photography of nailfold capillary bed and a scale of plexus visualization score (PVS)*. Microvasc Res 2:335-340,1970.
- 4) HR Maricq, RS Blume, EC LeRoy: *Widefield study of nailfold capillary bed in disorders of connective tissue*. Sixth European Conference on Microcirculation. Basel, Karger,116-122,1971
- 5) H. R. Maricq, E.C. Le Roy : *Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy*. Arthritis Rheumatism 16: 619-628, 1973.
- 6) H. R. Maricq, George Spencer Green, E. Carwille Le Roy: *Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma*

(systemic sclerosis), Raynaud' s syndrome and dermatomyositis. The American Journal of Medicine: 862-870, december 1976.

- 7) HR Maricq, AB Weinberger, EC Le Roy: *Predictive values of capillary microscopy in patients with Raynaud' phenomenon.* Arthritis Rheumatism 1980; 23: 716.
- 8) H R Maricq, EC Le Roy, WA D'Angelo, TA Jr Medsger, GP Rodnan, GC Sharp, JF Wolfe: *Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders.* Arthritis Rheum 23:183-188,1980.
- 9) PH Carpentier, A. Franco: *La capillaroscopie periungueale.* Deltacom, Paris, 1981.
- 10) Hildegard R. Maricq: *Widefield capillary microscopy.* Arthritis and Rheumatism, vol. 24, n°9 : 1159-1165, 1981.
- 11) H Maricq: *Widefield capillary microscopy: technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders.* Arthritis Rheum :1159-1165,1981.
- 12) J.G. Kenik, H.R. Maricq, G.G. Bole: *Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases.* Arthritis Rheum 24:885-891,1981.

- 13) Spencer Green G, Crowe WE, Levinson JE:
Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. Arthritis Rheum 25:954-958,1982.
- 14) F E Harper, HR Maricq, RE Turner, RW Lidman, EC Le Roy: *A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. Am J Med 72,883-889,1982.*
- 15) HR Maricq, JC Maize: *Nailfol capillary abnormalities. Clin Rheum Dis 8:455-78,1982.*
- 16) Spencer Green G, M Schleslinger, KE Bove, JE Levinson, JG Schaller, V Hanson, WE Crowe:
Nailfold capillary abnormalities in childhood rheumatic diseases. J Pediatr 102: 341-346,1983.
- 17) HR Maricq, FE Harper, MM Khan, EM Tan, EC Le Roy: *Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subset in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. Clin Exp Rheumatol 1983; 1:195-205.*
- 18) Peter Lee, Frances-k Leung, Catherine Alderice, Sara K. Armstrong: *Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessmant. The Journal of Rheumatology 1983; 10: 6, 930-938.*

- 19) W Grassi, M Felder, U Thyring-Vollenweider, A Bollinger: *Microvascular dynamics at the nailfold in rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol 7:47-53,1984.
- 20) E Kimby, B Fagrell, M Bjirkholm G Holm, H Mellsted, R Norberg: *Skin capillary abnormalities in patients with Raynaud's phenomenon*. Acta Med Scand 215,127-34,1984.
- 21) M. Lovy, D Mac Carter, JD Steigerwald: *Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis*. Arthritis and Rheumatism 1985; 28: 496-501.
- 22) D D Gerbracht, V D Steen, G L Ziegler, T A Medsger, G P Rodnan: *Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud' disease) to connective tissue disease*. Arthritis and Rheumatism 1985; 28: 87-92.
- 23) P M Houtman, CGM Kallenberg, A Wouda: *Decreased nailfold capillary density in Raynaud' phenomenon: a reflection of immunologically mediated local and systemic vascular disease*. Ann Rheum Dis 44,603-609,1985.
- 24) Françoise Granier, Michel Vayssairat, Pascal Priollet, Edward Housset: *Nailfold capillary*

- microscopy in mixed connective tissue disease. Arthritis and Rheumatism, vol. 29, n°2 : 189-195, february 1986.*
- 25) P. Lee, J Sarkozi, A Bookman, E. Keystone, SK Armstrong: *Digital blood flow and nailfold capillary microscopy in Raynaud's phenomenon. J Rheumatol 14:564-9,1986.*
- 26) HR Maricq: *Comparison of quantitative and semiquantitative estimate of nailfold capillary abnormalities in scleroderma spectrum disorders. Microvascular Res, 32,271,1986.*
- 27) NW Mc Gill, PJ Gow: *Nailfold capillaroscopy: a blinded study of its discriminatory value in scleroderma, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. Aust NZ J Med 1986; 16: 457-460.*
- 28) B N Statham, NR Rowell: *Quantification of the nailfold capillary abnormalities in systemic sclerosis and Raynaud' syndrome. Acta Derm Venerol 1986; 66: 139-143.*
- 29) F Granier, M Vayssairat, R Pascal, e Housset: *Nailfold capillary mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 29,189-195,1986.*

- 30) PM Houtman, CGM Kalleberg, V Fidler, A A Vouda: *Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. An analysis of patterns discriminating patients with and without connective tissue disease.* J Rheumatol., 13, 556-563,1986.
- 31) F Lefford, JCW Edwards: *Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis.* Ann Rheum Dis.45: 741-749,1986.
- 32) T. Frodin, A. Bengtsson, M. Skogh: *Nailfold capillaroscopy findings in patients with primary fibromyalgia.* Clinical rheumatology, 1988, 7, n°3: 384-388.
- 33) M. Lynn Ganczarczyk, Peter Lee, Sara K. Armstrong: *Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis.* Arthritis and Rheumatism, vol. 31, n° 31: 116-119, 1988.
- 34) O. Fitzgerald, EV Hess, GT O' Connor, G Spencer-Green: *Prospective study of the evolution of Raynaud' phenomenon.* Am J Med 84: 718-726, 1988.
- 35) G Arpaia, C Cimminiello, M Milani, M Aloisio, F Rossi, SC Curri, G Bonfardecci: *A new*

capillaroscopic assessmet of microvascular damage vs Maricq classification in patients with isolated Raynaud phenomenon.
Angiology,3,129-133,1988.

- 36) EC Le Roy, CM Black, R Fleishmajer, S. Jablonska, T. Kreig, N. Rowell: Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 202-5.
- 37) W. Grassi, M. Felder: *Microvascular dynamics at the nailfold in rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol 1989; 7:47-53.
- 38) A Bollinger, B Fagrell. *Clinical capillaroscopy, a guide to its use in clinical research and practice.* Toronto: Hsgrafe and Huber Publishers,1990.
- 39) J Csademont, JM Grau, R.Estruch: *Relationship between capillary and muscle damage in dermatomyositis.* Int J Dermatol 29,117-120, 1990.
- 40) Ludwig Caspary, Carsten Schmees, Isa Schoetensack, Klaus Hartung, Sabine Stannat, Helmut Deicher, Andreas Creutzig, Klaus Alexander: *Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud phenomenon in patients with systemic lupus*

erythematosus. The Journal of Rheumatology, 1991: 559-566.

- 41) A Studer, T Hunziker, O Lutof, J Schmidli, D Chen, F Mahler: *Quantitative nailfold capillary microscopy in cutaneous and systemic lupus erythematosus and localized and systemic scleroderma*. J Am Acad Dermatol 24:941-5,1991.
- 42) W Grassi, P Core, G Carlino: *Microcirculation in systemic sclerosis. The role of "in vivo" capillary microscopy*. C.E.S.I.Ed Roma,1991.
- 43) P. Zufferey, M. Depairon, A.M. Chamot, M.Monti: *Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six year follow-up study*. Clinical rheumatology, 1992, 11, n°4, 536-541.
- 44) W Grassi, P. Core, C Cervini: *Nailfold capillary permeability in psoriatic arthritis*. Scand J Rheumatol 21:226-230,1992.
- 45) S.Zeni: *La capillaroscopia nel fenomeno di Raynaud*. Atti XII Seminario Nazionale di Studi Reumatologici, Ancona 8-10 Maggio 1992.

- 46) W Grassi, P. Core, G .Carlino, P Blasetti, M Cervini: *Labial capillary microscopy in systemic sclerosis*. Ann Rheu Dis 52:564-569,1993.
- 47) R. O. Day, T. Wachter, D. Cairns, G. Connors, M. Mc Grath: *Nailfold capillary circulation in osteoarthritis*. British Journal of Rheumatology 1993, 32: 1062-1065.
- 48) W Grassi, C Core, G Carlino, C Cervini: *Effects of peripheral cold exposure on microvascular dynamics in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum 37:384-390,1994.
- 49) Mannarino, L Pasqualini, F Fedeli, V Scricciolo, S Innocente: *Nailfold capillaroscopy in the screening and dignosis of Raynaud's phenomenon*. Angiology 45,1:37-42,1994.
- 50) Cutolo, A Sulli, M Briata, B Serio, S Accardo: *Videocapillaroscopia periungueale e Sclerosi Sistemica Progressiva: proposta di classificazione tra differenti quadri microangiopatici*. Reumatismo 212:48-53,1996.
- 51) D. Blockmans, G. Beyens, R. Verhaeghe: *Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue disease*. Clinic Rheumatol 1996; 15: 148-153.

- 52) Kabasakal Y, D.M. Elvins, E.F.J. Ring, N.J. Mc Hugh: *Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls*. Annals of Rheumatic diseases 1996, 55: 507-512.
- 53) C. Cervini, W. Grassi: *Raynaud's Phenomenon*. Rheumatology in Europe 1996; 25/3: 111-113.
- 54) G. Guzzo, M. Senesi, N. Giordano, M. Montagnani: *La capillaroscopia in medicina*. Collana medico scientifica 1996.
- 55) S. Zeni, P. Beltrametti, M. Limonta, F. Ingegneroli: *Fenomeno di Raynaud e sclerosi sistemica: ruolo della capillaroscopia*. Cenesthesia 1997;4-9.
- 56) Stefania Seidenari: *Diagnostica non invasiva in dermatologia*. Collana medico scientifica 1998.
- 57) S. Todesco, P.F.Gambari: *Malattie Reumatiche*, 1998.
- 58) Atti del convegno: *La Sclerodermia: malattia orfana?*,1999.
- 59) Maurizio Cutolo, Alberto Sulli, Carmen Pizzorni, Silvano Accardo: *Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in Systemic sclerosis*.

The Journal of Rheumatology 2000; 27: 155-160.

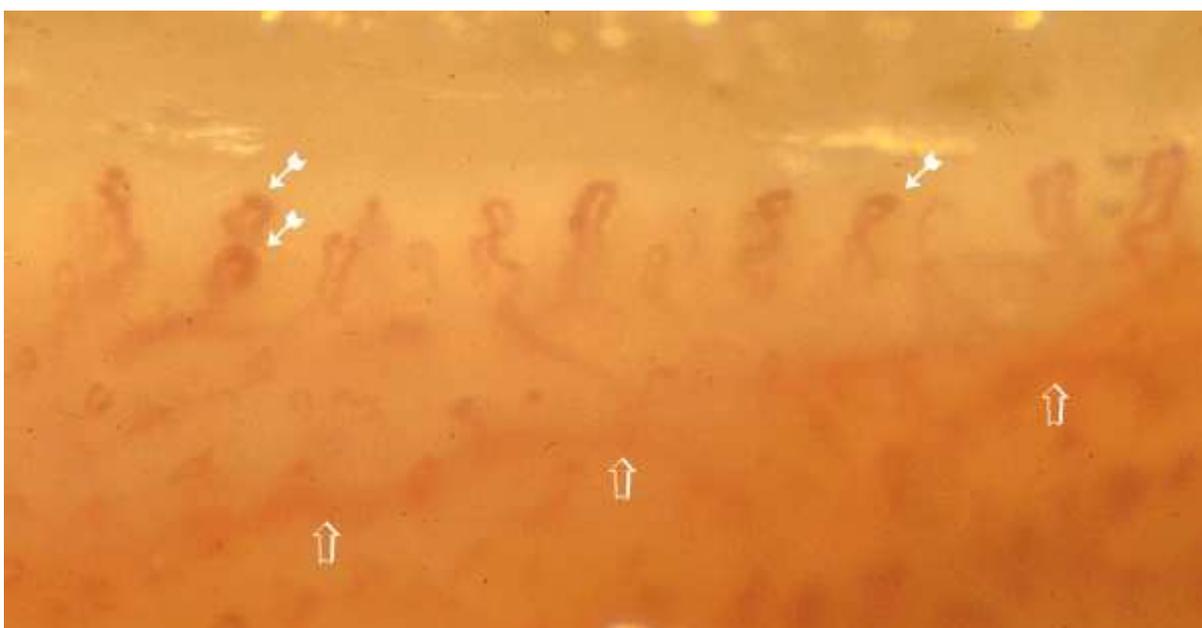
- 60) Walter Grassi, PD Medico, F Izzo, C. Cervini: *Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings* . Semin Arthritis Rheum.2001;30.397-402
- 61) C. Pizzorni, A. Sulli, C. Craviotto, M. Tuccio, B. Serio, M. Cutolo: *Prospettive diagnostiche nelle vasculopatie reumatologiche: l'impiego della videocapillaroscopia*. Reumatismo, 2002; 54(2):99-104.
- 62) M. Cutolo, W.Grassi, M.Matucci Cerinic. *Raynaud's Phenomenon and the role of capillaroscopy*.Arthritis and rheumatism 2003, 3023-3030.
- 63) M. Cutolo, C. Pizzorni, M.Tuccio, A. Burrioni, C.Craviotto, M. Basso: *Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis*. Rheumatology 2004;43:719-726.
- 64) S.Zeni, F.Ingegnoli. *Il fenomeno di Raynaud*. Reumatismo, 2004; 56 (2): 77-81.
- 65) G.A. Scardina, F.Carini, P.Messina. *L'esame capillaroscopico orale: una nuova metodica diagnostica*. Reumatismo, 2005; 57(4):295-304.

66) M.Cutolo, A. Sulli, M.E.Secchi, S.Paolino and C. Pizzorni. Nailfold capillaroscopy is used for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A futur tool for the analysis of microvascular heart involvement? Rheumatology 2006; 45:iv43-iv46.

Fotografie



1) Quadro capillaroscopico normale.



2) Artrite Psoriasica: Anse tortuose e di lunghezza ridotta.



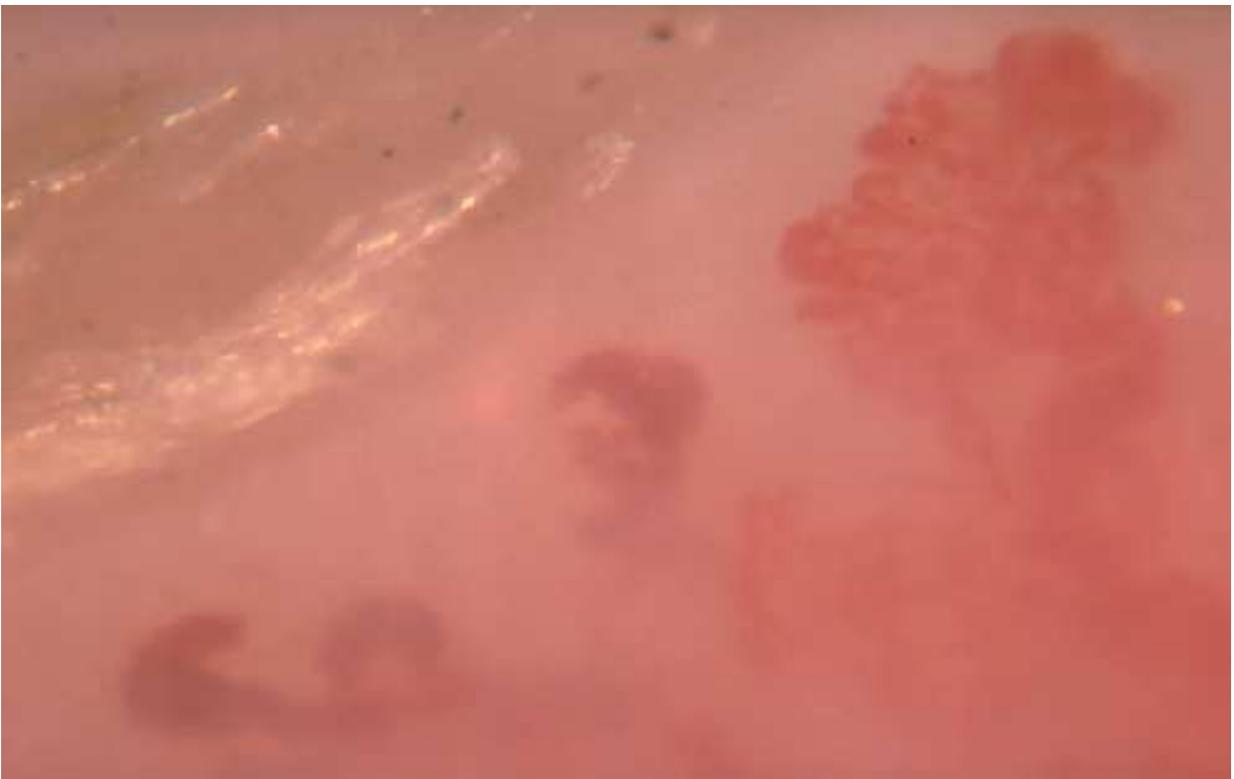
3) Artrite reumatoide: anse sottili ed allungate; visibilità del plesso venoso subpapillare.



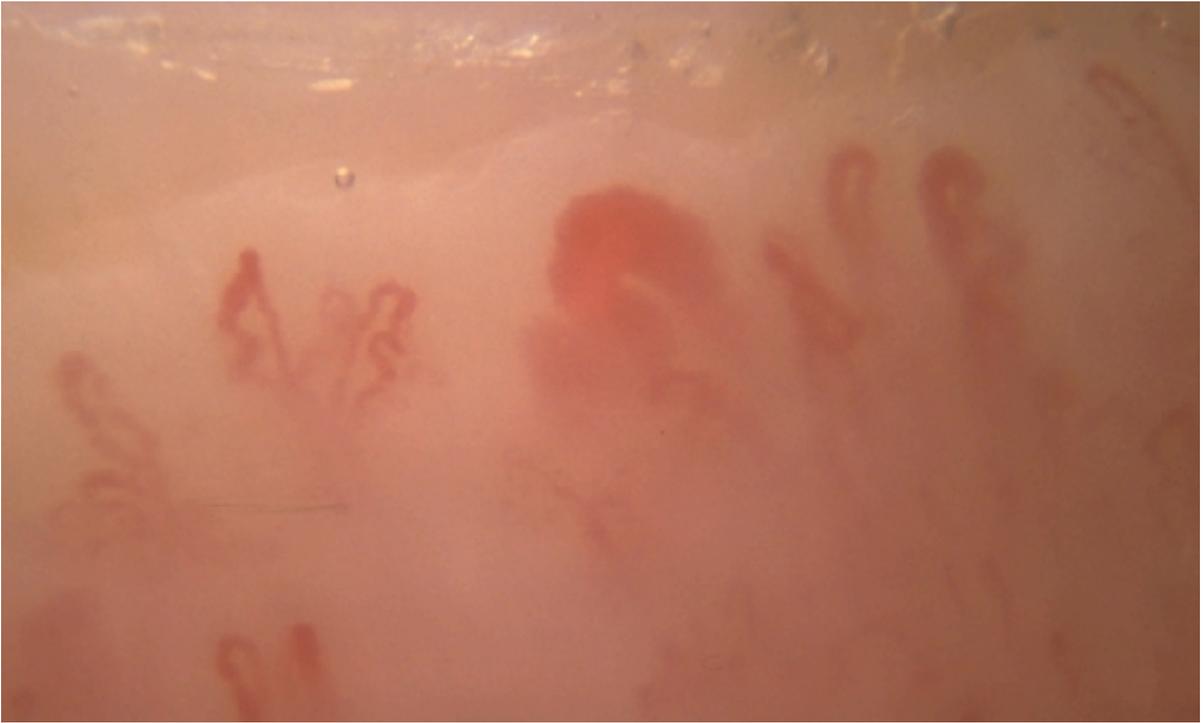
4) Lupus eritematoso sistemico: megacapillari ed anse irregolarmente ectasiche.



5) Dermatomiosite: disordine del pettine capillare.



6) Dermatomiosite: scleroderma pattern con anse arborescenti.



- 7) Sclerosi sistemica progressiva: presenza di megacapillari, ridotta densità, neoangiogenesi, scompaginamento architettettonico.



- 8) Sclerosi sistemica progressiva: presenza di megacapillari, ectasie irregolari.



9) Sclerosi sistemica progressiva: aree avascolari.