

# Fenomeno di Raynaud e sclerosi sistemica: ruolo della capillaroscopia

Silvana Zeni  
Paolo Beltrametti  
Massimiliano Limonta  
Francesca Ingegnoli  
Divisione e Cattedra di Reumatologia  
dell'Università degli Studi di Milano  
Istituto Ortopedico Gaetano Pini  
Milano

La diagnosi deve mirare innanzitutto a distinguere il fenomeno primitivo dai corsi secondari a malattie sistemiche, privilegiando metodiche poco costose e scarsamente invasive.

Il fenomeno di Raynaud (fR) consiste in una crisi acroasfittica e realizza la classica triade di impallidimento cereo (fase ischemica), cianosi (vasoparalisi) e arrossamento (ripresa della normale circolazione). Generalmente la crisi è scatenata dall'esposizione al freddo, ma può essere indotta anche da fattori emotivi. Benché la localizzazione più classica sia alle dita delle mani il fenomeno di Raynaud può interessare anche quelle dei piedi e, meno frequentemente, la punta del naso, le orecchie e la lingua.

Il fenomeno di Raynaud è un'affezione abbastanza comune e colpisce soprattutto le donne (F:M= 5:1) fra la seconda e la quarta decade di vita. La sua prevalenza non è ben nota ma si ritiene che possa manifestarsi nel 3-10% della popolazione generale; tale frequenza aumenta se si considerano solo le giovani donne nelle quali il fenomeno può presentarsi nel 20-30% dei casi. Nella maggior parte dei casi (50-90%) il fenomeno è primitivo e, come tale, è una patologia benigna che non richiede trattamenti particolari se non sintomatici e di rassicurazione della paziente, in altri casi esso può essere secondario ad una malattia, anche allo stato clinico latente. Il nostro sforzo diagnostico deve quindi mirare a individuare, nell'ambito del fenomeno di Raynaud, gli elementi che ci consentono di etichettarlo come primitivo e di riconoscere i casi di fR secondari a malattie sistemiche, fra le quali fanno spicco le connettiviti reumatiche,

**Tab. 1 - Patologie associate al fenomeno di Raynaud**

■ Sindrome dello sbocco toracico	■ Sindrome del tunnel carpale	■ Sclerosi sistemica
		■ Connettivite mista
■ Distrofia simpatico-riflessa	■ Diabete mellito	■ Lupus eritematoso sistemico
■ Coagulazione intravascolare disseminata	■ Batteriemie	■ Dermato/polimiosite
■ Farmaci (β-bloccanti, bleomicina, ergotamina)	■ Tromboangiopatia obliterante	■ Artrite reumatoide
■ Attività lavorative (strumenti vibranti, microtraumi)	■ Vasculopatia ipertensiva, aterosclerosi	■ Crioglobulinemia
		■ Vasculiti. Cirrosi biliare primitiva

patologie vascolari o neurologiche (tabella 1). Il fR infatti costituisce il sintomo d'esordio pressoché costante della sclerosi sistemica, e può precedere anche di molti anni il manifestarsi dei primi sintomi della malattia, e si osserva anche in numerose altre connettiviti, sempre con le caratteristiche di sintomo inaugurale o di accompagnamento (tabella 2). Date queste premesse è logico pensare che di fronte ad un fenomeno di Raynaud che si presenti "isola-

to", ovvero senza altri segni o sintomi evocatori o diagnostici di una patologia, debbano essere messe in atto una serie di indagini che consentano o escludano di inquadrare il sintomo nell'ambito di una patologia, ovvero che permettano di stabilire la primitività o la secondarietà del fenomeno.

Fra le procedure diagnostiche iniziali di una malattia di regola va data la preferenza a tecniche poco costose, facilmente ripetibili e scarsamente invasive, sulla scorta delle quali procedere eventualmente ad indagini più sofisticate.

La capillaroscopia del letto periungueale possiede le caratteristiche richieste a tali tecniche di screening diagnostico e si sta affermando sempre più come esame irrinunciabile nell'inquadramento diagnostico del fenomeno di Raynaud e delle connettiviti reumatiche, sia di quelle che fanno parte dello "scleroderma spectrum" (sclerosi sistemica, connettivite mista, dermato/polimiosite e connettiviti indifferenziate), con quadri capillaroscopici pressoché patognomonici, sia delle altre, con quadri molto evocatori o compatibili (tabella 3).

**Tab. 2 - Frequenza del fenomeno di Raynaud nelle connettiviti**

■ Sclerosi sistemica	>95%
■ Connettivite mista	>90%
■ Lupus eritematoso sistemico	40%
■ Dermato/polimiosite	20-30%
■ Artrite reumatoide	10%

**Tab. 3 - Patologie reumatiche nel cui sospetto diagnostico è indicata la capillaroscopia**

••••	Sclerosi sistemica
•••	Dermato/polimiosite
••	Lupus eritematoso sistemico
••	Connettivite mista
•	Crioglobulinemia
•	Fascite eosinofila
•	Artrite reumatoide
•	Artrite psoriasica
•	Fibromialgia

- Quadro diagnostico
- Quadro pressoché diagnostico
- Quadro molto suggestivo
- Quadro compatibile

**Tab. 4 - Principali anomalie osservabili alla capillaroscopia**

- Anse tortuose (a caduceo, a cavatappi, a "8")
- Anse ramificate (a candelabro, a foglia di felce, a corna di cervo, a cactus)
- Anse arborescenti (a cespuglio, a matassa, a gomitololo)
- Anse allungate
- Anse nane
- Anse dilatate (≤4x)
- Anse allargate (>4x ≤10x)
- Anse giganti (≤10x)
- Rarefazione dei capillari
- Aree avascolari
- Visibilità del plesso venoso subpapillare
- Alterazioni di flusso



Fig. 1 - Quadro capillaroscopico normale. Buona visibilità del plesso venoso subpapillare (100 X).

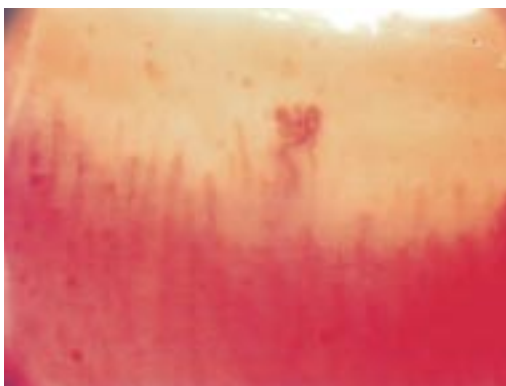


Fig. 2 - Nell'ambito di un pettine capillare sostanzialmente conservato spicca un'ansa a gomitololo (100 X).

## Tecnica capillaroscopica

I capillari meglio esplorabili con la capillaroscopia sono quelli della plica periungueale delle dita delle mani; altre sedi meno comunemente studiate comprendono la congiuntiva bulbare, la lingua, il labbro, la gengiva, la regione zigomatica, il dorso del piede e la gamba.

Lo strumento maggiormente utilizzato è lo stereomicroscopio anche se attualmente si sta diffondendo l'uso del videocapillaroscopio a sonda ottica che consente, grazie a maggiori ingrandimenti, una migliore visione dei dettagli morfologici e reologici del microcircolo.

Abitualmente si osservano tutte le dita delle mani poiché le alterazioni iniziali possono comparire anche su un solo dito, con particolare attenzione al 4° e 5° dito dell'arto non dominante, meno soggetti a traumatismi. Nell'esecuzione dell'esame l'osservatore deve tenere conto della numerosità e della morfologia dei capillari (anse normali, tortuose, ramificate, arborescenti, dilatate, megacapillari), dei parametri emodinamici (flusso continuo, intermittente, granulare), degli aspetti morfologici extravasali (fondo trasparente, effetto "flou", emorragie) e della visibilità del plesso venoso subpapillare (tabella 4) (fig. 1-9) (5,9-12).

Lesame deve essere stereotipato e minuzioso e completato da una documentazione fotografica, eventualmente archiviabile con gli attuali sistemi di informatica.

Nel soggetto normale i capillari del letto periungueale hanno un aspetto a forcina per capelli, con branca afferente più sottile di quella efferente (rapporto 1:2, 1:3), essi sono di uguale lunghezza e sono disposti a pettine; il fondo è rosato e trasparente e il flusso ema-

**Tab. 5 - Capillaroscopia nel soggetto adulto normale**

- Disposizione regolare a pettine
- Anse a forcina, rettilinee, di diametro regolare, parallele tra loro e l'asse del dito
- Densità dei capillari: 10-15 anse/mm
- Lunghezza dell'ansa: 200-500  $\mu$
- Branca afferente: 8-10  $\mu$  di diametro
- Branca efferente: 10-14  $\mu$  di diametro
- Flusso ematico continuo
- Fondo trasparente
- Rare anomalie morfologiche minori (anse tortuose 10-20%)

**Tab. 6 - Capillaroscopia con lievi anomalie (borderline)**

- Pettine capillare un po' disordinato
- Anse di lunghezza differente
- Anse tortuose (>20%)
- Alcune anse ramificate ed allungate
- Alterazioni di flusso

**Tab. 7 - Capillaroscopia con gravi anomalie**

- Pettine capillare molto disordinato
- Anomalie in oltre il 50% dei capillari (tortuosi, ramificati, arborescenti, dilatati)
- Flusso ematico molto alterato, con arresti di corrente
- Emorragie

**Tab. 8 - Scleroderma pattern**

- Pettine capillare totalmente sovertito
- Megacapillari
- Ectasie irregolari
- Anse arborescenti
- Aree avascolari
- Emorragie
- Effetto flou

**Tab. 9 - Criteri di Allen e Brown (1932) per la diagnosi di fenomeno di Raynaud primitivo**

- Pettine capillare totalmente sovertito
- Megacapillari
- Ectasie irregolari
- Anse arborescenti
- Aree avascolari
- Emorragie
- Effetto flou

**Tab. 10 - Criteri classificativi del fenomeno di Raynaud primitivo (LeRoy e Medsger, 1992)**

- Crisi acroasfittiche episodiche
- Polsi arteriosi validi e simmetrici
- Assenza di pitting, ulcere o gangrena dei polpastrelli
- Capillaroscopia normale
- Anticorpi anti-nucleo negativi
- VES normale

tico è continuo; possono essere presenti alcune anomalie morfologiche minori (anse tortuose) o lievi alterazioni di flusso (corrente granulare) (2, 5) (tabella 5).

Non esistono a tutt'oggi criteri univoci per classificare il quadro capillaroscopico.

Noi abitualmente classifichiamo i reperti capillaroscopici in quattro tipi: normale, lievemente alterato (borderline), gravemente alterato e scleroderma pattern.

Nel pattern normale le anse hanno morfologia e disposizione regolari, in quello borderline (tabella 6) il pettine capillare appare lievemente disordinato per disparità di lunghezza delle anse che, in piccola quota, possono essere tortuose o ramificate; il flusso è alterato con corrente granulare, rallentata o intermittente; il pattern con gravi anomalie (tabella 7) presenta un più spiccato disordine architetturale; oltre la metà delle anse mostra alterazioni morfologiche (anse tortuose, ramificate, arborescenti, dilatate), il flusso è marcatamente alterato e si può rinvenire una modesta, ma uniforme, riduzione numerica dei capillari; non devono essere presenti megacapillari, effetto flou ed aree avascolari. Lo scleroderma pattern (tabella 8) è caratterizzato da un completo sovertimento del pettine capillare costituito, quasi esclusivamente da anse patologiche con netta predominanza di anse ectasiche e di megacapillari. La riduzione numerica delle anse è costante ma variabile, potendo portare alla formazione di aree avascolari di estensione minima, per perdita di più di due anse consecutive limitatamente a 1 o 2 aree, di estensione moderata, per coinvolgimento di più di 2 aree, o grave con scomparsa di oltre il 50% delle anse, fino a realizzare un aspetto desertico della plica (9); possono concomitare effetto flou ed emorragie (9, 13).

Tab. 11 - Scleroderma pattern "aggressivo"

- Aspetto anarchico del pettine capillare
- Riduzione numerica delle anse
- Aree avascolari di variabile grandezza, a rapida estensione verso l'aspetto finale di plica desertica
- Capillari ecstasici con atipie morfologiche polimorfe, megacapillari
- Spiccato effetto "flou"
- Emorragie scarse o assenti

Tab. 12 - Scleroderma pattern "non aggressivo"

- Aspetto armonico del pettine capillare
- Riduzione numerica dei capillari
- Aree avascolari assenti o scarsamente estese
- Megacapillari uniformemente ingranditi con aspetto "a palloncino"
- Numerose emorragie a sede apicale
- Effetto flou assente

Tab. 13 - Scleroderma pattern della dermatopolimiosite

- Aspetto armonico del pettine capillare
- Riduzione numerica delle anse
- Capillari giganteschi, talora ampiamente ramificati
- Anse a festone
- Fondo vivacemente colorato, liliaceo
- Emorragie

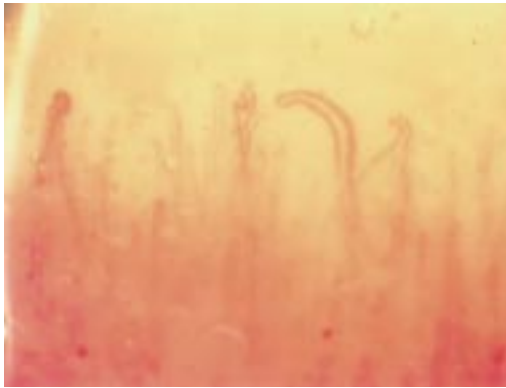
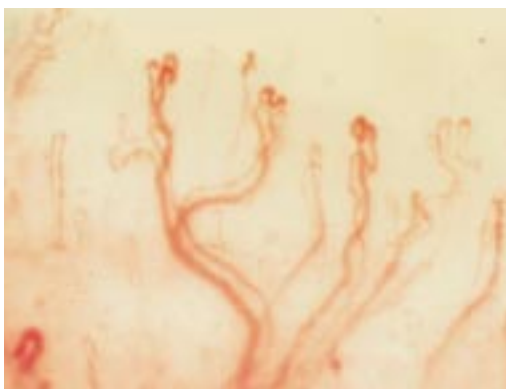


Fig. 3 - Capillaroscopia con lievi anomalie, presenza di anse tortuose e allungate (100 X).



Fig. 4 a, b - Anse allungate e ramificate; il diverso grado di riempimento dei capillari determinato dalle alterazioni di flusso condiziona la diversa morfologia e visibilità delle anse nelle due riprese (200 X).



## La capillaroscopia nel fenomeno di Raynaud

Negli ultimi anni la capillaroscopia è stata molto rivalutata nello studio del fenomeno di Raynaud, soprattutto quando il sintomo si presenta isolato, in assenza di altra sintomatologia clinica (12,13); il riscontro di uno scleroderma pattern orienta verso malattie ad impronta sclerodermica, mentre pattern borderline o gravemente alterati sono più suggestivi per una malattia ad estrinsecazione su un "versante lupico" e, comunque non sclerodermico (13, 14, 15). In una casistica personale di 160 casi di fR "isolato" e di 235 casi fR secondario a connettiviti reumatiche (sclerosi sistemica, connettivite mista, lupus eritematoso sistemico, dermatopolimiosite) la capillaroscopia risultava normale nel 60% dei casi di fR isolato e nel 4% dei casi di fR secondario (grafico 1). Se i casi di fenomeno di Raynaud isolato venivano sud-

divisi in due gruppi in base alla positività o alla negatività degli anticorpi anti-nucleo (ANA), la capillaroscopia risultava normale nell'80.2% dei casi di fenomeno di Raynaud isolato associato a negatività degli ANA e solo nel 20.4% dei casi di fR isolato con ANA positivi (grafico 2). La frequenza di riscontro di anomalie capillaroscopiche nei soggetti con fenomeno di Raynaud associato a positività degli ANA

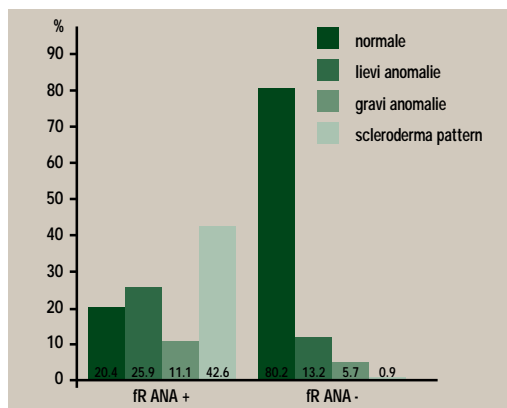
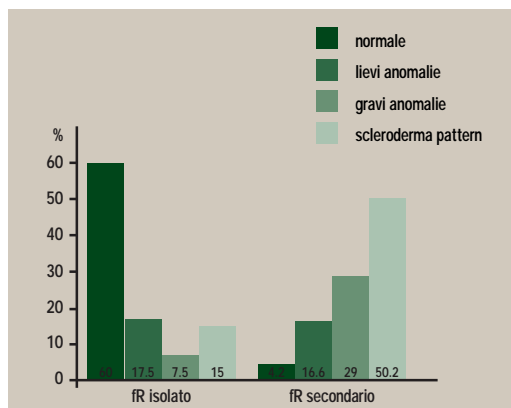


Grafico 1 - Reperti capillaroscopici nel fenomeno di Raynaud isolato (160 casi) e nel fenomeno di Raynaud secondario (235 casi).

Grafico 2 - Reperti capillaroscopici nel fenomeno di Raynaud isolato con ANA positivi (54 casi) e nel fenomeno di Raynaud isolato con ANA negativi (106 casi).

era quindi molto simile a quella osservata nel fR secondario.

La capillaroscopia, unitamente alla esecuzione degli anticorpi anti-nucleo (ANA) e ad un attento esame clinico, consente quindi di differenziare il fenomeno di Raynaud primitivo da quello secondario oppure di individuare una categoria di pazienti a rischio di evoluzione verso una connettivite caratterizzata dalla presenza di alterazioni capillaroscopiche e/o positività per gli ANA (fenomeno di Raynaud "sospetto") (13, 14).

Anche in base alla nostra personale esperienza riteniamo quindi che i criteri diagnostici di fenomeno di Raynaud primitivo proposti nel 1932 da Allen e Brown (1) (tabella 9) siano attualmente superati in quanto non annoveravano né il dato capillaroscopico né la determinazione degli anticorpi anti-nucleo (ANA), scoperti in epoca successiva; attuali appaiono pertanto i criteri proposti da LeRoy e Medsger la cui rispondenza richiede la negatività degli ANA e la normalità della capillaroscopia (8) (tabella 10).

#### La capillaroscopia nella sclerosi sistemica

Già nelle fasi iniziali della malattia anche quando è presente come unico sintomo il fenomeno di Raynaud si possono apprezzare alterazioni tipiche alla capillaroscopia: il riscontro di anomalie tipiche associate ad ANA caratteristici individua infatti gli stadi presclerodermici. Anche i criteri di classificazione della scleroderma proposti da LeRoy et al nel 1988 (7) tengono conto del dato capillaroscopico, ovvero dello scleroderma pattern suddiviso in "active" (aggressivo) e "slow" (non aggressivo), come proposto

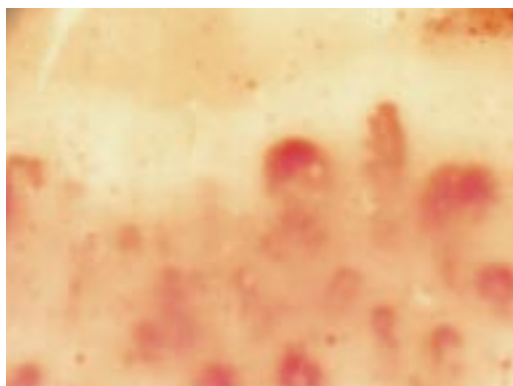
Fig. 5 - Scleroderma pattern "slow".

Anse giganti ed allargate nel contesto di un pettine capillare di morfologia sostanzialmente conservata. Armonica riduzione numerica dei capillari senza aree avascolari (100 X).



Fig. 6 - Scleroderma pattern "active".

Marcata disorganizzazione e rarefazione del pettine capillare costituito da anse giganti. Aree avascolari ed effetto "flou" (100 X).



da Mariq et al (10). Nella forma diffusa della malattia, a più squisita impronta fibrotica, rapidamente evolutiva, con precoce e significativa incidenza di fibrosi polmonare, impegno renale, gastrointestinale e miocardico, la capillaroscopia riflette il carattere di aggressività del subset che si manifesta con gravi e polimorfe atipie dei capillari che tendono ad una rapida riduzione associata a marcato effetto flou (tabella 11). Nella variante limitata della scleroderma, in cui prevale il danno vascolare e che appare risparmiata da complicanze viscerali, se si esclude l'insorgenza tardiva di ipertensione polmonare su base vascolare, la capillaroscopia evidenzia un quadro più benigno, scarsamente evolutivo, caratterizzato da un certo ordine del letto capillare con armonica riduzione numerica delle anse quasi tutte sostituite da capillari di taglia gigante ed uniformemente ingrossati (aspetto a palloncino) e numerose emorragie, verosimilmente espressione del cedimento della barriera endoteliale (tabella 12).

La capillaroscopia può anche rivelarsi utile nella diagnostica differenziale fra le varie malattie dello scleroderma spectrum, soprattutto nelle fasi iniziali quando sono apprezzabili clinicamente solo il fenomeno di Raynaud e l'edema delle dita a salsicciotto che spesso le accomuna sul piano clinico.

L'esame infatti può rivelare le alterazioni tipiche della scleroderma, aspetti di confine o di sovrapposizione con quelli del lupus eritematoso sistemico, che possono orientare verso una connettivite mista o una sindrome "overlap" (11) ed anche quadri molto evocativi per una dermatopolimiosite (3). In molti casi di dermatopolimiosite, infatti, si riscontrano anomalie capillaroscopiche peculiari costituite dalla presenza di anse gigantesche, alcune provviste di estese ramificazioni, e di anse a festone; il fondo è trasparente e spesso vivacemente colorito con sfumatura liliacea (tabella 13).

#### Considerazioni conclusive

La capillaroscopia si propone fra gli esami irrinunciabili non solo nell'inquadramento diagnostico del fenomeno di Raynaud ma anche nell'individuazione dei subset della scleroderma e delle malattie dello "scleroderma spectrum". A fronte di una non invasività e di un basso costo dell'indagine si pongono problematiche legate alla lettura del dato morfologico che sono condizionate dall'esperienza del capillaroscopista e dalla sua capacità di osservare e al contempo di interpretare le immagini. Un buon capillaroscopista infatti deve necessariamente conoscere la clinica e la storia naturale delle malattie che è chiamato a indagare. Egli deve in prima istanza essere un clinico, conscio che un referto di scleroderma pattern "active" costituisce un dato rilevante nella diagnosi di una sclerosi sistemica diffusa. La refertazione capillaroscopica di un pattern aggressivo infatti riveste un significato clinico quasi pari e responsabilizzante della positività degli anticorpi anti-Scl 70. Con ciò non vogliamo significare che la capillaroscopia sia più diagnostica o predittiva degli ANA o de-

gli anticorpi anti-ENA (antigeni nucleari estraibili), ma solamente che il suo risultato abitualmente è conforme all'assetto autoanticorpale e che risultati contrastanti devono stimolare una revisione critica o un approfondimento diagnostico.

## Bibliografia

1. Allen EV, Brown GE: Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932; 183:187-200
2. Carpentier PH, Franco A: La capillaroscopie périunguëale. Deltacom: Paris, 1981.
3. Casademont J, Grau JM, Estruch R. Relationship between capillary and muscle damage in dermatomyositis. *Int J Dermatol* 1990; 29: 117-120:
4. Fitzgerald O, Hess EV, O'Connor GT, Spencer-Green G. Prospective study of the evolution of Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1988; 84:718-26.
5. Grassi W, Core P, Carlino G. Microcirculation in systemic sclerosis. The role of "in vivo" capillary microscopy. CESI: Roma, 1991.
6. Kimby E, Fagrell B, Björkholm M, Holm G, Mellsted H, Norberg r. Skin capillary abnormalities in patients with Raynaud's phenomenon. *Acta Med Scand* 1984; 215: 127-34:
7. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R, Jablonska S, Kreig T, Rowell N, et al. Scleroderma (systemic sclerosis). Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202-5
8. LeRoy EC, Medsger TA jr. Raynaud's phenomenon. A proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 485-8.
9. Maricq HR. Widefield capillary microscopy: technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1159-65.
10. Mariq 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.
11. Mariq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 455-78
12. Priollet P, Yeni P, Vayssairat M, Segond P, Tallon F, Housset E. Bilan étiologique minimum des phénomènes de Raynaud. *Presse Méd* 1985; 14: 1999-2003.
13. Zeni S. La capillaroscopia nel fenomeno di Raynaud. Atti XII Seminario Nazionale di Studi Reumatologici, Ancona 8-10 maggio 1992.
14. Zeni S. Inquadramento diagnostico del fenomeno di Raynaud. *Medico e paziente* 1989; 15:48-56.
15. Zeni S, Limonta M, Fantini F. La

capillaroscopia nella sclerodermia. In: Atti della giornata di studio: la valutazione e la programmazione terapeutica del paziente con sclerodermia, Milano, 20 sett 1996, CELI Ed, Milano, 1996.

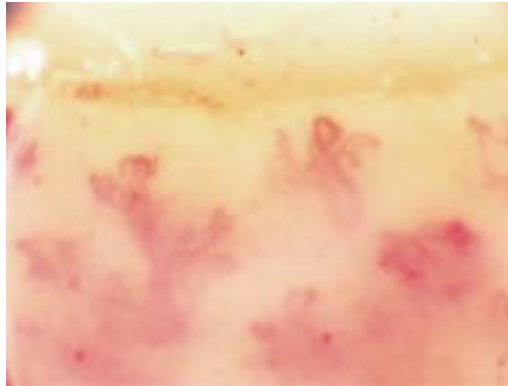


Fig. 7 - Scleroderma pattern della dermato/polimiosite. Marcata disorganizzazione e rarefazione del pettine capillare i cui elementi sono costituiti da anse ampiamente ramificate (100 X).



Fig. 8 - Aspetto desertico della plica ungueale con papille dermiche disabitate da capillari (200 X).



Fig. 9 a, b - Differenti aspetti delle emorragie osservabili alla capillaroscopia:

a. i depositi di emosiderina sono grossolani e disposti come una tettoia che sovrasta vari capillari; la morfologia del pettine è conservata;

b. le emorragie si distaccano dall'apice dei capillari creando un'immagine a "collana di perle sfilata" che si sgrana verso la cuticola ungueale.

