

... dalla
Ricerca

La capillaroscopia è la tecnica di più largo impiego nello studio "in vivo" della microcircolazione. La capillaroscopia periungueale, in particolare, trova elettiva indicazione nello studio delle microangiopatie di interesse reumatologico.

Anomalie capillaroscopiche di rilevante valore diagnostico si osservano in oltre il 90% dei pazienti con sclerosi sistemica. Alterazioni morfo-funzionali del microcircolo periungueale si rilevano in altre affezioni quali la dermatopolimiosite, la connettivite mista, il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide.

Nei pazienti con fenomeno di Raynaud, la capillaroscopia riveste un rilevante valore pratico potendo consentire un'affidabile valutazione predittiva del rischio evolutivo verso uno "scleroderma-spectrum disorder"

La capillaroscopia in reumatologia

Walter Grassi, Paolo Core,
Claudio Cervini
Università degli Studi di Ancona
Clinica Reumatologica

La capillaroscopia è una metodica di indagine incruenta, che consente lo studio "in vivo" delle caratteristiche morfologiche e funzionali del microcircolo. L'indagine capillaroscopica può essere effettuata a livello di vari distretti (cute periungueale, congiuntiva bulbare, lingua, pomelli, mucosa labiale, mucosa gengivale). La *capillaroscopia periungueale* è attualmente la tecnica di più largo impiego per lo studio "in vivo" della microcircolazione, in virtù del fatto che i capillari, a livello della plica ungueale, sono orientati parallelamente rispetto alla superficie cutanea.

La *capillaroscopia congiuntivale* presenta maggiori difficoltà di tipo tecnico ed esecutivo rispetto a quella periungueale.

I problemi principali sono rappresentati soprattutto dai movimenti dell'occhio e dalla scarsa tollerabilità della illuminazione diretta della congiuntiva. Il principale vantaggio della capillaroscopia congiuntivale è quello di consentire l'esplorazione non solo dei capillari, ma anche delle arteriole, delle vene e delle anastomosi arteriolo-venulari.

Lo studio "in vivo" del microcircolo a livello della congiuntiva bulbare può fornire, pertanto, utili rilievi, che integrano quelli ottenibili con la capillaroscopia periungueale.

Anche la *capillaroscopia della mucosa orale* risulta meno agevole di quella periungueale.

I problemi sono prevalentemente legati alla difficoltà di ottenere un corretto posizionamento del capillaroscopio, in modo da garantire le migliori condizioni di visualizzazione e di stabilità dei campi da esaminare.

La peculiare complessità tecnica ed esecutiva della capillaroscopia della mucosa orale ne ha circoscritto sinora l'impiego al solo ambito sperimentale.

La *capillaroscopia della mucosa labiale* può risultare utile nell'iter diagnostico della sclerosi sistemica in pazienti che presentino una scarsa visibilità della rete microvasale periungueale, legata ad una ridotta trasparenza cutanea (aumentato spessore dello strato corneo in soggetti che svolgono lavori manuali pesanti) e/o alla presenza di edema interstiziale (frequente nelle fasi di esordio della malattia). La *capillaroscopia periungueale* può essere effettuata con strumenti ottici di vario tipo (oftalmoscopio, apparati di macrofotografia, microscopio ottico "convenzionale", stereomicroscopio, apparati a sonda ottica in epiluminescenza).

La capillaroscopia si esegue con il paziente in posizione seduta o distesa, con il palmo della mano appoggiato sul piano di osservazione. Sulla cute periungueale si applica una goccia di olio di cedro, indispensabile per garantire le migliori condizioni di visibilità della rete microvasale cutanea.

Per l'illuminazione del campo di osservazione si può ricorrere a sorgenti luminose di vario tipo. Di particolare utilità risultano le lampade a fibre ottiche, che consentono di modificare l'angolazione del fascio luminoso rispetto al piano della cute o delle mucose. Ciò evita la formazione di riflessi, che disturbano sia l'osservazione diretta e, ancor più, la ripresa fotografica. Specie per la valutazione degli aspetti dinamici del microcircolo cutaneo potrebbe essere necessario il ricorso a filtri capaci di "raffreddare" il fascio luminoso.

La capillaroscopia periungueale consente una valutazione accurata e riproducibile della morfologia dei capillari, della densità vasale e del flusso ematico. Fra i principali parametri valutabili all'indagine capillaroscopica figurano: trasparenza cutanea, visibilità del plesso venoso sub-papillare, struttura architettonica della rete microvasale, densità e distribuzione spaziale dei capillari, morfologia dei capillari, diametro del tratto afferente (o "arteriolare"), diametro del tratto efferente (o "venulare"), rapporto fra il diametro del tratto afferente e diametro del tratto efferente, caratteristiche del flusso ematico.

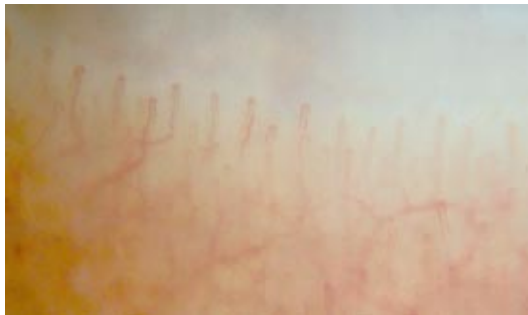


Fig. 1 - Quadro capillaroscopico periungueale in un soggetto sano. L'aspetto "ad U rovesciata", l'orientamento perpendicolare rispetto al bordo periungueale, l'omogeneità morfologica dei capillari, costituiscono le espressioni più caratteristiche del quadro capillaroscopico "normale"



Fig. 2 - Scleroderma pattern. Fra le anomalie capillaroscopiche rilevabili nella microangiopatia sclerodermica figurano:

- una spiccata disomogeneità morfologica dei capillari;
- la presenza di megacapillari e di irregolari ectasie;
- i depositi di emosiderina legati al succedersi di microemorragie o microtrombosi capillari

Il quadro capillaroscopico periungueale nel soggetto sano

Nel soggetto sano, i capillari periungueali presentano un aspetto "ad U rovesciata" o "a forcina di capelli" con asse maggiore parallelo alla superficie cutanea (Fig. 1). Questa particolare caratteristica è legata al fatto che le papille dermiche assumono un orientamento parallelo alla superficie cutanea, in corrispondenza della plica ungueale. All'interno di ciascuna papilla sono normalmente presenti 1-3 capillari. Il numero di capillari per millimetro oscilla mediamente tra 10 e 15.

In caso di elevata trasparenza cutanea, in direzione prossimale rispetto all'ultima linea di capillari, si apprezza il plesso venoso sub-papillare, che appare come una rete di vasi di maggior calibro, con asse maggiore perpendicolare a quello dei capillari. Il plesso venoso sub-papillare risulta visibile in circa un terzo dei soggetti sani.

Le caratteristiche del quadro capillaroscopico sono largamente condizionate dalla trasparenza cutanea. L'ampia variabilità inter-individuale è legata a numerosi fattori quali il terreno costituzionale, l'attività lavorativa, l'età, il sesso. Il quadro capillaroscopico periungueale presenta, inoltre, una discreta variabilità intraindividuale (specie confrontando i quadri del II e del V dito). A livello dell'indice, i capillari appaiono più corti ed il plesso venoso sub-papillare si osserva solo in una esigua percentuale di soggetti. Al contrario, a livello dell'anulare e del mignolo i capillari hanno una lunghezza maggiore ed il plesso venoso sub-papillare risulta ben visibile in una elevata quota di casi.

Nei capillari periungueali si distinguono un *tratto arteriolare* (o afferente), un *tratto intermedio* ed uno *venulare* (o efferente). Il diametro medio del tratto afferente si aggira mediamente sui 10-11 micron, con un range che va dai 6 ai 19 micron. Il tratto ve-

nulare ha un diametro medio leggermente superiore rispetto a quello afferente. I valori del diametro dei capillari corrispondono in realtà quelli dello spessore della colonna ematica nei diversi tratti dell'ansa e, pur riflettendo con un accettabile grado di accuratezza le reali dimensioni dei microvasi, non comprendono lo spessore dello strato plasmatico periferico e quello della parete. Uno studio più accurato, capace di consentire un'analisi quantitativa esatta del diametro del lume capillare, può essere effettuato con l'ausilio di una particolare tecnica fluorangiografica introdotta da Bollinger e collaboratori, che si basa sulla iniezione in bolo endovenoso di verde di indocianina. Con tale procedura è possibile la visualizzazione (all'esame videomicroscopico, con sorgente luminosa fluorescente) anche dello strato plasmatico. Misurato con l'ausilio della predetta tecnica, il diametro del lume dei capillari periungueali risulta mediamente più ampio di 4 - 4.5 micron rispetto a quello calcolato sulla base dell'osservazione capillaroscopica tradizionale.

Nei soggetti sani, le caratteristiche architettoniche del microcircolo periungueale e la morfologia dei capillari tendono a mantenersi costanti nel tempo. In età pediatrica, la morfologia dei capillari presenta un più elevato grado di disomogeneità, rispetto all'adulto. Con l'avanzare dell'età, si osservano modificazioni talora assai nette del quadro capillaroscopico, con comparsa di capillari di aspetto tortuoso e di maggior calibro. Occorre sottolineare, tuttavia, che nell'anziano risulta ancora più ardua che nel giovane e nell'adulto la caratterizzazione di un pattern capillaroscopico "normale" per l'ovvia difficoltà di delimitare la popolazione di "anziani sani".

I quadri capillaroscopici nelle malattie e sindromi di interesse reumatologico

L'impegno del microcircolo nelle malattie e sindromi di interesse reumatologico può assumere espressioni diverse sotto il profilo istopatologico e clinico. La capillaroscopia periungueale ha confermato il suo ruolo di tecnica di indagine elettiva per la precoce individuazione di tale impegno. I rilievi capillaroscopici possono consentire una migliore comprensione dei complessi aspetti fisiopatologici delle microangiopatie e, in alcuni casi, possono essere valorizzati ai fini diagnostici, per la stadiazione di malattia e per la precoce individuazione di subset di pazienti a più elevato rischio di complicanze viscerali.

Sclerosi sistemica

Alterazioni morfo-funzionali del microcircolo sono rilevabili in ogni stadio della sclerosi sistemica e si osservano in oltre il 90% dei casi. A livello cutaneo, le

anomalie morfo-funzionali dei microvasi sono già documentabili prima ancora della comparsa di sclerodattilia ed acrosclerosi, quando l'espressività clinica della malattia si limita al solo fenomeno di Raynaud. Le alterazioni vascolari, che riguardano l'intera "unità microcircolatoria", oltre ad essere precoci sono anche diffuse, essendosi rilevate a livello di tutti i distretti esplorati: muscolo, occhio, cute, miocardio, polmone, rene, esofago, mucosa orale. Le espressioni capillaroscopiche della microangiopatia sclerodermica sono di vario tipo e possono coesistere o manifestarsi isolatamente. La definizione dello "scleroderma-pattern" capillaroscopico si deve a Maricq e collaboratori, che con tale espressione hanno indicato la combinata presenza di una serie di anomalie caratteristiche della sclerosi sistemica (Figura 2):

- *sovertimento architettonico della rete microvasale periungueale;*
- *edema interstiziale;*
- *megacapillari;*
- *ectasie irregolari;*
- *neoangiogenesi (capillari "a cespuglio", "a gomito");*
- *riduzione del numero di capillari fino alla comparsa di aree avascolari.*

Negli stadi iniziali è frequente il rilievo di una netta *riduzione della trasparenza cutanea*. I capillari possono essere visibili talora a livello di un solo dito (generalmente l'anulare o il mignolo). Le anse appaiono sfocate (aspetto "flou"). L'edema interstiziale, secondario all'aumentata permeabilità dei capillari, può risultare così marcato da impedire l'osservazione dei capillari.

Il *sovertimento architettonico della rete microvasale periungueale* costituisce una espressione pressoché costante della microangiopatia sclerodermica. Esso è la risultante di una variegata gamma di anomalie a carico di singole anse e della loro irregolare distribuzione. Le caratteristiche del disordine architettonico variano in relazione con lo stadio evolutivo della microangiopatia. Nelle fasi precoci, esso si caratterizza soprattutto per l'alternarsi di capillari normali con anse ectasiche, tortuose, disomogeneamente distribuite.

Nelle forme più aggressive di microangiopatia sclerodermica, le aree avascolari e l'anarchica neoangiogenesi accentuano ancor più il disordine architettonico, realizzando un quadro che può ritenersi caratteristico della sclerosi sistemica (Figura 3).

L'*aumento del diametro dei capillari* è un'espressione pressoché costante della microangiopatia sclerodermica. Le *ectasie dei capillari* possono essere di tipo omogeneo (diametro relativamente costante nei diversi tratti dell'ansa) e raggiungere dimensioni tali da giustificare la definizione di "*megacapillari*" (diametro superiore a 50 micron). I *megacapillari* e le *ectasie irregolari di tipo microaneurismatico*, pur rilevabili anche in pazienti con lunga durata di malattia, costituiscono le espressioni più caratteristiche delle fasi iniziali della sclerosi sistemica. La presenza di megacapillari in condizioni diverse dalla sclerosi sistemica è così infrequente che *in pazienti*



con fenomeno di Raynaud "isolato" anche un singolo megacapillare merita di essere considerato quale non trascurabile indizio di una microangiopatia sclerodermica all'esordio.

Espressioni polimorfe di neoangiogenesi sono di frequente osservazione. I capillari neoformati presentano spesso un aspetto ramificato (anse "a candelabro", "a festone") o convoluto (capillari "a cespuglio" o "a gomitolino").

Le aree avascolari costituiscono l'espressione più caratteristica delle forme più aggressive di microangiopatia sclerodermica e la loro presenza riveste pertanto anche valore prognostico, potendo individuare un "subset" di pazienti a più elevato rischio di impegno viscerale.

I capillari degli sclerodermici hanno una "vita media" nettamente inferiore rispetto a quelli dei soggetti sani. Microemorragie si osservano più spesso a livello dei capillari ectasici, mentre aspetti di "microtrombosi" si manifestano soprattutto a carico dei piccoli capillari neoformati. La loro presenza si può scorgere anche ad occhio nudo e costituisce una espressione di una maggiore "fragilità" capillare, sia intrinseca (fattori endoteliolesivi), sia estrinseca (maggiore vulnerabilità delle anse ectasiche ai microtraumi).

La distribuzione disomogenea delle anomalie capillaroscopiche rientranti nell'ambito dello scleroderma pattern impone, specie nelle fasi iniziali della malattia, di estendere l'osservazione "in vivo" del microcircolo cutaneo a tutte le dita delle mani.

Solo in una quota limitata di casi di pazienti (inferiore al 5%) non si rilevano le caratteristiche espressioni capillaroscopiche dello "scleroderma pattern". Ciò si registra soprattutto nei pazienti con sclerodermia diffusa rapidamente evolutiva e ad esordio clinico "esplosivo".

In base alle peculiari caratteristiche del pattern capillaroscopico periungueale si è valorizzata la possibilità di un utile ruolo dello studio "in vivo" del microcircolo ai fini di una valutazione predittiva del decorso della malattia. La presenza di alterazioni del calibro dei capillari (ectasie "microaneurismatiche", megacapillari) senza aree avascolari sarebbe tipica delle forme ad impronta scarsamente evolutiva ("slow pattern"). Le aree avascolari caratterizzerebbero, invece, le varianti più aggressive della malattia ("active pattern").

I megacapillari e le ectasie irregolari vanno distinti dalle teleangiectasie (visibili ad occhio nudo), che rappresentano l'espressione macroscopica della dilatazione delle venule post-capillari.

Anomalie capillaroscopiche riconducibili a quelle



Fig. 3 - Scleroderma pattern. La combinata presenza di ectasie dei capillari e di aree avascolari ("active pattern") caratterizza le forme più aggressive della microangiopatia sclerodermica. La presenza di estese aree avascolari individua un «subset» di pazienti, che presentano un maggior rischio di impegno viscerale

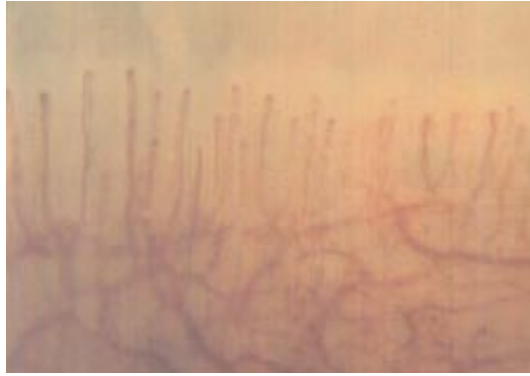


Fig. 4 - Dermatomiosite dell'adulto. Espressioni morfologiche di rigogliosa neoangiogenesi (capillari "a cespuglio") caratterizzano il quadro capillaroscopico in alcuni pazienti con dermatopolimiosite

Fig. 5 - Artrite reumatoide. La lunghezza dei capillari periungueali risulta mediamente superiore rispetto a quella dei controlli. Occorre sottolineare, peraltro, che nell'artrite reumatoide vi è un'umentata trasparenza cutanea che comporta una migliore visualizzazione della rete microvasale

della microangiopatia sclerodermica possono rilevarsi anche in altre condizioni (sclerodermia localizzata, connettivite mista, dermatopolimiosite, lupus eritematoso sistemico, fascite eosinofila, malattia da policloruro di vinile).

Dermato-polimiosite

In una variabile quota di pazienti con dermatopolimiosite si possono rilevare anomalie morfo-strutturali del microcircolo periungueale riconducibili, almeno in parte, a quelle della sclerosi sistemica (scompaginamento architetonico, megacapillari, ectasie circoscritte di tipo "microaneurismatico", ridotta densità di capillari, aree avascolari, neoangiogenesi).

In alcuni pazienti con dermatomiosite, la neoangiogenesi può assumere aspetti particolarmente rigogliosi, che nettamente predominano sulle altre anomalie (Figura 4). Le anomalie dei microvasi periungueali sono risultate particolarmente frequenti nella dermatopolimiosite dell'infanzia.

Le anomalie capillaroscopiche della dermatopolimiosite presentano una maggiore variabilità interindividuale rispetto a quanto si osserva nella sclerosi sistemica.

Analogamente a quanto riscontrato nella sclerosi sistemica, le caratteristiche anomalie morfolologiche dei microvasi non si limitano al solo distretto periungueale, potendosi osservare anche a livello labiale e gengivale.

Connettivite mista

Alterazioni capillaroscopiche riconducibili allo "scleroderma-pattern" sono rilevabili nel 50% dei pazienti con connettivite mista; negli altri casi la morfologia dei capillari periungueali rientra nel range della normalità.

Fascite eosinofila

Nella fascite eosinofila, accanto a quadri del tutto sovrapponibili a quelli dei soggetti di controllo sono state descritte anomalie capillaroscopiche riconducibili in parte, o del tutto analoghe, a quelle dello "scleroderma pattern".

Fenomeno di Raynaud

Lo studio "in vivo" del microcircolo periungueale è di rilevante valore diagnostico in presenza di un fenomeno di Raynaud "isolato".

I pazienti con fenomeno di Raynaud e quadro capillaroscopico rientrante nel range di normalità possono ritenersi a basso rischio nei confronti di una possibile evoluzione verso le affezioni che rientrano nell'ambito dei cosiddetti "scleroderma spectrum disorders" (sclerosi sistemica, connettivite mista, dermatomiosite). Viceversa, anche in presenza di anomalie isolate di tipo sclerodermico appaiono indicati un vigilante monitoraggio clinico ed ulteriori indagini (ricerca degli anticorpi anti-nucleo, studio della capacità di diffusione polmonare).

Alterazioni capillaroscopiche di tipo sclerodermico sono state rilevate nel 10-20% dei pazienti con fenomeno di Raynaud apparentemente isolato. Nella maggior parte dei casi descritti si sono osservate ectasie capillari, senza la presenza di aree avascolari.

Lupus eritematoso sistemico

Anomalie capillaroscopiche di diverso tipo possono rilevarsi in una quota variabile di pazienti con lupus eritematoso sistemico. Una maggiore tortuosità dei capillari si osserva in oltre un terzo dei casi. Fra le altre anomalie aspecifiche figurano un'umentata 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 subpapillare. Le alterazioni del quadro capillaroscopico possono modificarsi nel decorso della malattia. Maricq e LeRoy, a seguito di controlli capillaroscopici ripetuti, hanno dimostrato la scomparsa delle anomalie capillaroscopiche nelle fasi di remissione clinica della malattia. *Anomalie del quadro capillaroscopico sono state rilevate anche a livello del letto capillare congiuntivale* (ectasie irregolari delle venule congiuntivali, rallentamento del flusso, aggregazione intravasale degli eritrociti).

Sindrome di Sjögren

Alterazioni capillaroscopiche evocanti quelle caratteristiche dello "scleroderma pattern" sono state descritte in alcuni pazienti con sindrome di Sjögren

"primaria". Si tende attualmente a ritenere che in tali casi va considerata la possibilità di una sclerosi sistemica "sine scleroderma".

Artrite reumatoide

Nell'artrite reumatoide si è descritta un'ampia gamma di anomalie capillaroscopiche di vario tipo: capillari sottili ed allungati (Fig. 5), scompaginamento architettone, microemorragie, ridotta densità dei capillari, aumentata visibilità del plesso venoso sub-papillare, ectasie omogenee, tortuosità.

Autori francesi 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. Occorre sottolineare, tuttavia, che tali anomalie sono relativamente aspecifiche e possono rilevarsi anche in altre affezioni (artrite psoriasica, spondilite anchilosante).

Artrite psoriasica

Alterazioni microvasali di vario tipo sono rilevabili anche a livello di cute clinicamente integra nei pazienti con psoriasi. A livello delle lesioni psoriasiche si osserva una spiccata dilatazione dei capillari con aumento del flusso. Tali anomalie sono reversibili, potendo regredire progressivamente con la scomparsa delle lesioni psoriasiche. La remissione della dermatosi si associa, infatti, ad un riduzione di volume delle papille dermiche ed al concomitante "accorciamento" delle anse per riassorbimento delle cellule endoteliali neofornate.

La capillaroscopia periungueale può rivelare una serie di anomalie aspecifiche:

- aumentata visibilità del plesso venoso sub-papillare;
- microemorragie sporadiche;
- riduzione della lunghezza dei capillari (anse "nane").

Spondilite anchilosante

Nei pazienti con spondilite anchilosante in diverso stadio evolutivo non si rilevano anomalie capillaroscopiche meritevoli di essere valorizzate ai fini diagnostici. Così come si osserva in altri reumatismi infiammatori cronici, è di non raro riscontro un aumento della visibilità dei microvasi periungueali, espressione di un più elevato grado di trasparenza cutanea.

Malattia di Behçet

Nella malattia di Behçet sono state descritte una serie di anomalie capillaroscopiche aspecifiche:

- aumentata trasparenza cutanea con buona visibilità del plesso venoso subpapillare
- aumentata tortuosità delle anse

- presenza di capillari ramificati ed anastomizzati
- microemorragie

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'afiosi in atto al momento della osservazione.

Sindrome fibromialgica

Frödin et al., in uno studio capillaroscopico condotto in 10 pazienti con sindrome fibromialgica hanno rilevato la presenza di lievi anomalie di calibro dei capillari periungueali. La presenza di tali alterazioni è stata confermata da Biasi et al.

Malattia da utensili vibranti

Numerose anomalie capillaroscopiche sono state descritte nei pazienti con malattia da utensili vibranti. Tra queste figurano: riduzione del numero delle anse, edema periungueale, microemorragie. Le alterazioni del pattern capillaroscopico precedono l'esordio della sintomatologia. La loro precoce individuazione può consentire l'identificazione dei soggetti a rischio.

Acrocianosi

L'acrocianosi è un'angioneuropatia cronica caratterizzata da cianosi uniforme, simmetrica e persistente delle mani e dei piedi. La capillaroscopia periungueale rivela una caratteristica tendenza alla dilatazione del tratto efferente delle anse.

Artrosi

Anomalie capillaroscopiche aspecifiche (ridotta densità dei capillari, ectasie, microemorragie) sono state rilevate da Day e collaboratori (1994) in pazienti con noduli di Heberden.

Bibliografia

Biasi G, Cataldi V, Fattorini L, et al. La capillaroscopia nella sindrome fibromialgica. *Reumatismo* 43: 173-177, 1991

Bollinger A, Fagrell B: *Clinical capillaroscopy*. Toronto: Hogrefe & Huber Publ, 1990

Carpentier P, Franco A: *La capillaroscopie périunguéale*. Paris: Deltacom, 1981

Cervini C, Grassi W: Periunguale Kapillarmikroskopie bei Patienten mit Chronischer Polyarthritits und Psoriasis arthropathica. *Z Rheumatol* 43:311-313, 1984

Cervini C, Grassi W: *Reumatologia: dall'immagine alla diagnosi*. Torino: UTET, 1991

Cervini C, Scuppa L, Breschi L, Grassi W, Piergiacomi G:

La fasciite à éosinophiles. Description d'un cas clinique avec syndrome de Sjögren et syndrome du tunnel carpien. *Rev Rhum* 50:71-73, 1983

Chen Z-Y, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR: Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 77:812-822, 1984

Grassi W, Core P, Carlino G: *Microcirculation in systemic sclerosis. The role of "in vivo" capillary microscopy*. Un vol di pagg 100, Roma:CESI ed, 1991

Grassi W, Felder M, Thüring-Vollenweider U, Bollinger A: Microvascular dynamics at the nailfold in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 7:47-53, 1989

Grassi W, Gasparini M, Adamo V, Pietropaolo N, Cervini C: L'analisi morfometrica computerizzata nello studio delle microangiopatie: Recenti progressi. *Acta Cardiol Medit* 3:129-136, 1986

Grassi W, Gasparini M, Cervini C: Nailfold capillary microscopy in eosinophilic fasciitis-report in two cases. *Conn Tiss Dis* 3:29-33, 1984

Grassi W, Gasparini M, Cervini C: Nailfold computed videomicroscopy in morpho-functional assessment of diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol Lat* 22:223-228, 1985

Grassi W, Gasparini M, Cristofanelli P: I quadri capillaroscopici nelle malattie e sindromi di interesse reumatologico: significato diagnostico, prognostico, valutativo-terapeutico. *Clin Ter* 108:11-26, 1984

Kenik JG, Maricq HR, Bole GG: Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 24:885-891, 1981

Maricq HR: Widefield capillary microscopy: technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 24:1159-1165, 1981

Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC: Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1:195-205, 1983

Maricq HR, Harper FE, LeRoy EC: Nailfold capillary abnormalities in scleroderma-spectrum disorders redefined. *Arthritis Rheum* 24: S103, 1981

Maricq HR, Johnson MN, Whetstone CL, LeRoy EC: Capillary abnormalities in polyvinyl chloride production workers - Examination by in vivo microscopy. *JAMA* 236:1368-1371, 1976

Maricq HR, LeRoy EC: Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 16:619-628, 1973

Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, Wolfe JF: Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 23:183-189, 1980

Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE: Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 25:954-958, 1982

Vayssairat M, Priollet P: *Atlas pratique de capillaroscopie*. Paris: Revue de Médecine, 1982