

## Capítulo 31

# CAPILAROSCOPIA

*Miguel Antonio Mesa Navas  
Carlos Jaime Velásquez Franco*

### Introducción

La **capilaroscopia** es una técnica *in vivo* que, utilizando un instrumento de magnificación óptica, permite el estudio de la microcirculación<sup>1</sup>. Si bien puede realizarse en cualquiera de las localizaciones anatómicas en las cuales los capilares terminales toman una orientación paralela a la piel (conjuntiva ocular, región periareolar y mucosa labial), son los capilares del lecho ungueal de las manos los que, por su accesibilidad, son estudiados de forma rutinaria; por este motivo esta técnica se denomina: **capilaroscopia de lecho ungueal (CLU)**<sup>2,3</sup>. Para este procedimiento se pueden utilizar diferentes instrumentos ópticos como: dermatoscopio<sup>4,5</sup>, oftalmoscopio, microscopios de luz (estereoscopio) y microscopios USB; sin embargo, el más indicado es el video-capilaroscopia digital, el cual permite valorar las anomalías microvasculares de forma dinámica con un aumento óptico adecuado (200x), así como el estudio computarizado de los distintos parámetros capilares<sup>6-13</sup>.

### Recuento histórico

La historia de la capilaroscopia se remonta a 1663 cuando Johan Christophorus Kolhaus fue el primero en utilizar un microscopio primitivo para observar los pequeños vasos sanguíneos que rodeaban las uñas. A mediados del siglo XIX, el físico italiano Giovanni Rasori (1766–1837) mostró la relación entre una conjuntiva inflamada y las anormalidades capilares usando un lente con aumento y fue descrito como “un nudo inextricable de asas capilares”<sup>14</sup>. Por último, a principios del siglo XX, Hutchinson logró diferenciar un fenómeno de Raynaud primario de uno secundario basado en los cambios microvasculares encontrados<sup>15</sup>.

En 1911, Lombard descubrió que al colocar una gota de aceite de inmersión en la región periungular se permitía una fácil visualización de los capilares humanos, este hallazgo influenció a Weiss quien, en 1916, estandarizó la técnica de capilaroscopia y produjo las primeras imágenes utilizando una cámara primitiva. Para 1925, Brown y O'Leary utilizaron los análisis de capilaroscopia para mostrar las anomalías de la microvasculatura en el fenómeno de Raynaud asociado a esclerosis sistémica (ES), permitiendo vincular la capilaroscopia del lecho ungueal a las enfermedades reumáticas <sup>14,15</sup>.

Luego de un hiato de varias décadas, se retomó el interés en 1973, cuando Maricq y LeRoy publicaron los patrones específicos en la capilaroscopia de la ES <sup>16</sup>. Entre 1980 y 1990, distintos autores continuaron con el esfuerzo investigativo incluyendo el uso de fluoresceína<sup>17</sup>, la utilización de otros sitios anatómicos para la realización de capilaroscopia<sup>18</sup> e integración de otros medios diagnósticos como el láser Doppler <sup>19</sup>. Finalmente, en el 2000, Cutolo y cols. redefinieron los patrones de progresión capilaroscópica de la ES, generando un nuevo patrón de clasificación que revolucionó esta área del conocimiento y sentó las bases del estudio de la microcirculación en las EA <sup>20</sup>.

## Técnica

La CLU debe realizarse en una habitación que se encuentre entre 20-22 °C; el paciente debe estar en reposo por, al menos, 15 minutos, sin exponerse a temperaturas extremas o lavarse las manos para evitar que se presenten zonas avasculares secundarias a vasoconstricción por el frío, hecho que puede generar falsos positivos. Adicionalmente, se debe evitar la manipulación de la cutícula entre 15 días a un mes previos al procedimiento, pues este trauma puede generar hemorragias y al recoger la cutícula se distorsiona la arquitectura <sup>21</sup>.

La posición adecuada para realizar la CLU es con el paciente sentado y con la mano examinada a la altura del corazón. El examen se realiza en todos los dedos, empezando en el quinto dedo de la mano derecha y terminado en el quinto dedo la mano izquierda. En el examen se excluyen los pulgares, así como aquellos dedos con infecciones activas o traumas recientes del lecho

angular, ya que se pueden alterar el patrón normal y porque el pulgar es el dedo que presenta hallazgos menos específicos<sup>22,23</sup>. Pevio al procedimiento se debe aplicar una gota de aceite de inmersión, de cedro o almendras (estos dos últimos último dan mejor visibilidad) para aumentar la transparencia de la epidermis. Desde el punto de vista técnico, el dedo medio y anular de la mano derecha ofrecen ventajas, debido a que la piel en éstos tiene una mayor transparencia y, en estudios observacionales, se ha demostrado que aportan mayor información de posibles alteraciones microvasculares<sup>23</sup>.

La adquisición de las imágenes debe realizarse idealmente con una herramienta que provea al menos 60x de aumento para caracterizar de forma adecuada los patrones de alteración vascular e, idealmente, que permita capturar las imágenes para el análisis posterior. Con respecto a las diferencias encontradas con los diferentes aumentos, los aumentos que son menores a 100x permiten una visión más panorámica, mientras que los superiores permiten evaluar las características morfológicas de cada capilar. En la actualidad, el aumento más frecuentemente usado es el de 200x, aumentos superiores (hasta de 600x) pueden incluso observarse el paso individual de los eritrocitos por el asa capilar; no obstante, estos lentes se usan principalmente en investigación y no son comunes en la práctica diaria<sup>21</sup>.

A la hora de definir la herramienta a utilizar es importante considerar las características intrínsecas del instrumento de observación (Tabla 31.1), dependiendo de las necesidades, en muchas oportunidades un instrumento simple como el dermatoscopio, pues se han encontrado resultados comparables entre éste y el videocapilaroscopio, con altos coeficientes de correlación para la detección de los diferentes patrones capilares, siendo particularmente útiles para una evaluación rápida en la consulta para definir si el paciente se beneficia de estudios más completos con VLU<sup>24,25</sup>.

**Tabla 31.1. Características de los distintos elementos para realización de capilaroscopia de lecho ungular**

Aparato	Ventajas	Desventajas
<b>Oftalmoscopio</b>	Disponible de forma generalizada Entrenamiento mínimo	Aumento 60X Angulo de visión estrecho No permite análisis computarizado
<b>Dermatoscopio</b>	Costo medio Portátil Visión panorámica que permite ver la totalidad del lecho ungular Permite modificar el ángulo de observación Entrenamiento mínimo	No permite análisis computarizado No permite evaluación de los capilares individuales Un solo aumento
<b>Estereomicroscopio</b>	Costo medio Permite diferentes grados de aumento Permite visión panorámica	Posición fija que no permite el fácil transporte No permite análisis computarizado Dificultades técnicas para realizar el procedimiento en pacientes con contracturas Requiere entrenamiento medio
<b>Microscopio USB</b>	Bajo costo Permite aumento de 200x Permite variar el ángulo de observación	Corta vida media No permite análisis computarizado No estandarizado Requiere entrenamiento
<b>Videocapilaroscopia</b>	Permite evaluación tanto del patrón capilar general como de las características individuales Aumento variable (con distintos lentes) Permite evaluación computarizada	Alto costo Requiere entrenamiento

Modificada de referencia (14), con permiso de los autores.

## Indicaciones

No hay un consenso acerca de las indicaciones de la VLU; luego de revisar la literatura, podrían proponerse las siguientes:

**Evaluación del fenómeno de Raynaud (FR):** El FR es un síntoma vascular frecuente, con una prevalencia que oscila entre 3-21% de la población general; en un 20% este fenómeno puede ser secundario a enfermedades sistémicas, siendo las más frecuentes las autoinmunes, especialmente esclerosis sistémica<sup>26</sup>. La VLU permite asegurar, en un alto porcentaje, que el FR es primario si hay ausencia de anormalidades vasculares<sup>27</sup>; por el contrario, en caso de encontrarse alguna anormalidad microvascular, en conjunto con otros hallazgos clínicos y ciertos autoanticuerpos, puede hacerse el diagnóstico temprano de una enfermedad autoinmune sistémica<sup>28-30</sup>; en un estudio transversal de un servicio de capilaroscopia del noroccidente colombiano donde se evaluaron pacientes con FR, se encontró una frecuencia de 19.2% de enfermedad autoinmune sistémica en la primera sesión de capilaroscopia<sup>31</sup>.

**Diagnóstico de esclerosis sistémica:** La VLU es crucial en dos contextos en ES: el primero es el diagnóstico muy temprano de esclerosis sistémica (VEDOSS por sus siglas en inglés), donde el fenotipo clínico es el de sujetos con FR, edema difuso de manos; si en estos individuos se encuentra un megacapilar en la VLU y hay presencia de anticuerpos específicos, como anti-Scl70 y anticentrómero, se confirma el diagnóstico<sup>28</sup>. El otro contexto es en los criterios clasificatorios ACR/EULAR de 2013 de esclerosis sistémica, donde se requiere un puntaje igual o mayor a 9; los hallazgos capilaroscópicos representan dos puntos, dada la presencia de megacapilares y/o pérdida de éstos con o sin hemorragias pericapilares en el lecho unguar o en la cutícula<sup>32</sup>.

**Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo:** Este es un escenario clínico común en donde hay signos o síntomas compatibles con enfermedad autoinmune sistémica, pero que no se cumplen criterios clasificatorios para una enfermedad específica; en este grupo de pacientes, especialmente si cursan con FR, la VLU puede ayudar en el diagnóstico diferencial<sup>33, 34</sup>. En un estudio retrospectivo de 98 pacientes en un centro de referencia, con un seguimiento de  $11 \pm 3$  años, un 14% de los individuos desarrollaron una enfermedad específica del tejido conectivo; encontraron que una VLU alterada

en la evaluación basal y durante el seguimiento se asociaba a esta transición (OR: 6.63 [1.70-25.87];  $p=0.007$ )<sup>35</sup>.

**Seguimiento de hallazgos inespecíficos:** Es frecuente, en hallazgos capilaroscópicos, encontrar hallazgos microvasculares no específicos o que no hagan parte de un patrón de ES. Es importante seguir a estos pacientes por, al menos, seis meses, durante tres años ya que, hasta en un 20%, puede encontrarse una enfermedad del tejido conectivo<sup>36</sup>. Los parámetros que, en un estudio prospectivo, tuvieron valor predictivo en esta transición fueron: la presencia de megacapilares, de microhemorragias y la variación en el número de capilares<sup>37</sup>.

### Que medir: La definición de la normalidad

Normalmente, en el lecho ungular, se visualizan de seis a 14 asas capilares por milímetro (mm); éstas se encuentran dispuestas en forma de peine<sup>3</sup>. Al observar estos capilares de forma individual, tienen forma de horquilla o de "U" invertida, presentándose de uno a cuatro por papila dérmica. Cada horquilla está compuesta por una rama de arteriola aferente de 6-19  $\mu\text{m}$ , cuya túnica media presenta hasta dos capas de músculo y una venosa eferente de 8-20  $\mu\text{m}$ , la cual no contiene células musculares, que se unen distalmente conservando una relación vena: arteria no mayor de 2:1. Estas ramas son simétricas, con morfología homogénea y pueden medir entre 200 a 250  $\mu\text{m}$  de longitud<sup>38</sup> (Figura 31.1).

Por debajo de varias filas de capilares pueden verse unos vasos de mayor tamaño que representan el plexo venoso subpapilar, visible hasta en un 60% de la población normal, el cual se visualiza gracias a la mayor transparencia de la piel y se aprecia, con mayor frecuencia, en niños y en sujetos caucásicos<sup>14</sup>.

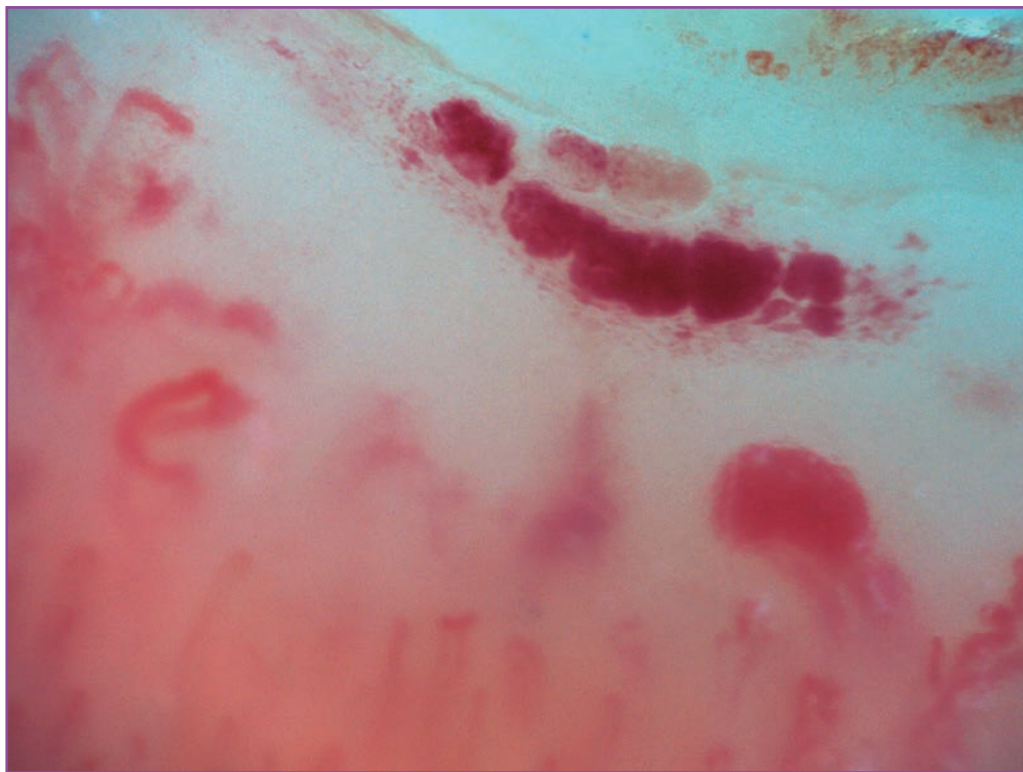
Existen numerosas formas capilares inusuales pero que no son indicativas de enfermedad: los capilares que se entrecruzan (tortuosos), capilares con mayor longitud de la usual (alargados), capilares con formas inusuales (desorganización capilar) y la presencia de edema capilar reflejando la presencia de plasma en el espacio intersticial dando la imagen de "niebla" entre los capilares<sup>39</sup>.



**Figura 31.1.** Se observan capilares normales, con distribución en forma de peine. Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x. Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.

La presencia de sangre fuera de los capilares corresponde a las hemorragias capilares; éstas, generalmente, pueden tener dos configuraciones: las traumáticas, que se observan como una lesión única, y las microhemorragias por daño capilar que tienden a conformar una imagen en fumarola, secundaria al daño capilar sucesivo (Figura 31.2) o la presencia de hemorragias *in situ*<sup>14</sup> (Figura 31.3). Otras alteraciones inusuales son las zonas avasculares, secundarias a la pérdida capilar que dan imagen de área desértica en medio del “bosque capilar”<sup>14</sup> (Figura 31.4). Posterior a esta pérdida vascular se produce un proceso de revascularización que no logra recuperar la arquitectura normal, dando paso a una gran heterogeneidad de formas con capilares de formas extrañas y en ocasiones con una revascularización tan intensa que da la forma de un árbol o capilar arborescente<sup>14</sup> (Figura 31.5).

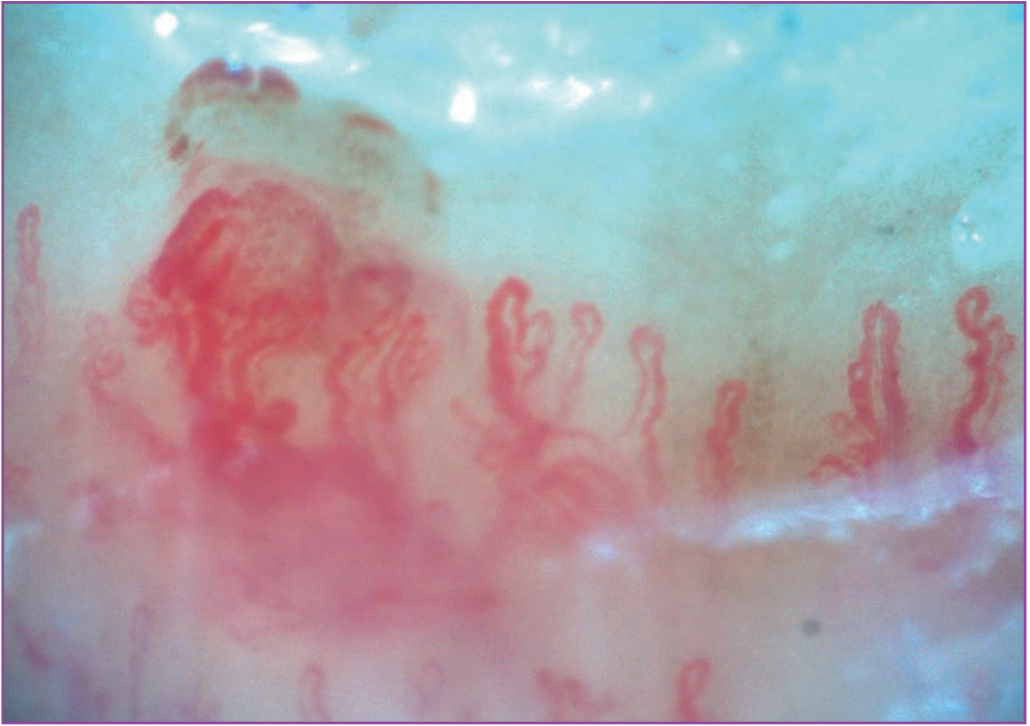




**Figura 31.2.** Se observan múltiples microhemorragias, en el contexto de un patrón activo de esclerosis sistémica. Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x. Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.

Finalmente, la alteración más importante para el evaluador son los capilares dilatados con un diámetro de asa superior a 50 micrómetros; éstos son denominados megacapilares y son los marcadores del daño microvascular de la esclerosis sistémica por antonomasia <sup>20</sup> (Figura 31.6); éstos no deben confundirse con las dilataciones segmentarias capilares o con la dilatación de una sola de las asas, hallazgos comúnmente encontrado en la hipertensión arterial y la diabetes mellitus <sup>40</sup>.





**Figura 31.3.** Nótese la presencia de hemorragia in situ generándose de los capilares del extremo izquierdo en un patrón capilaroscópico inespecífico. Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x. Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.

No todas las alteraciones en la morfología capilar observables indican enfermedad, algunas como por ejemplo los capilares tortuosos o alargados son encontrados frecuentemente en personas sanas. Se estima que sólo 40% de la población sana tiene capilares completamente normales, 50% tiene anomalías menores y sólo 5% tiene alguna anomalía que revista alguna importancia clínica significativa <sup>14</sup>. Estudios en población sana han encontrado al menos tres patrones de normalidad: El patrón “perfectamente normal” donde todos los capilares tienen forma y configuración adecuada; el patrón “normal” en el que se toleran hasta dos asas capilares tortuosos y el patrón “inusual normal” en el que se puede encontrar al menos un capilar arborescente, una microhemorragia o más de cuatro capilares tortuosos <sup>38</sup>.



**Figura 31.4.** Se observa patrón de desertificación típico de los patrones tardíos avanzados de esclerosis sistémica. Nótese como sólo se observa el plexo venoso subpapilar dando la impresión de “desierto”. Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x. Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.

Teniendo en cuenta la gran variedad de presentaciones que pueden encontrarse en población sana, debe tenerse cuidado a la hora de interpretar estas alteraciones.

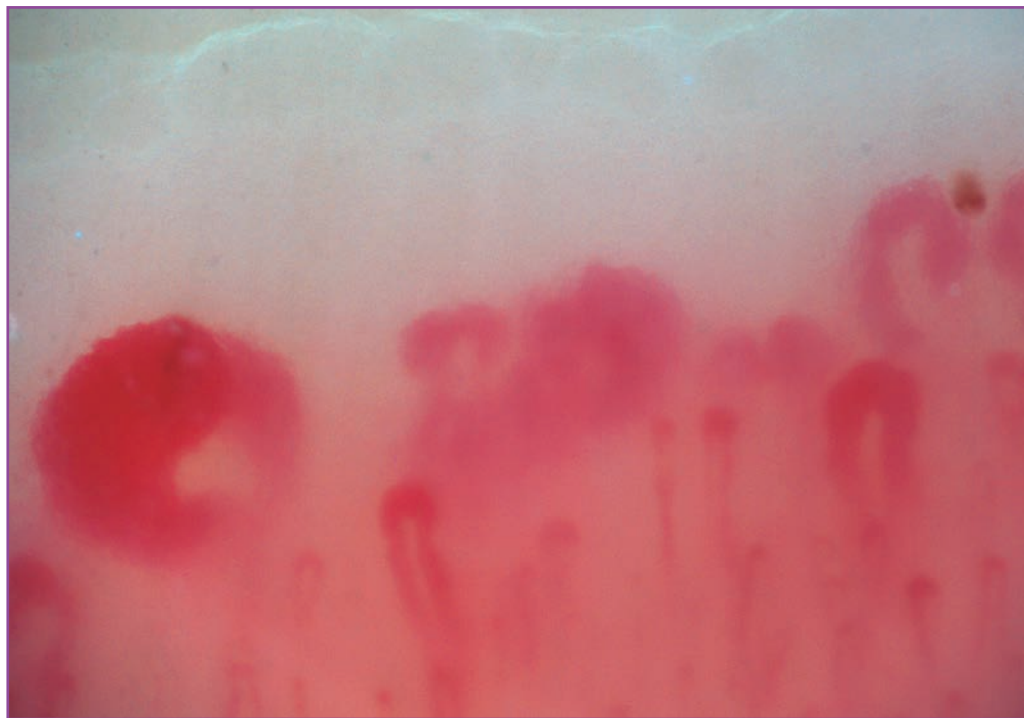
Con respecto a los cambios con la edad, el patrón capilaroscópico en peine normal puede detectarse a partir de los dos años; la arquitectura capilar de un adulto se adquiere generalmente al terminar la niñez <sup>41</sup>; las principales diferencias con el patrón capilaroscópico pediátrico son: menor densidad capilar, mayor heterogeneidad (especialmente capilares de formas inusuales en un 36%) y mayor visibilidad del plexo venoso subpapilar <sup>42</sup>. En los adultos mayores, es difícil definir un patrón capilaroscópico normal, en parte, por la dificultad para encontrar una población control sana; no obstante, es claro que en este grupo etario se observa alargamiento y aumento en la tortuosidad de los capilares, así como dilatación apical secundaria, posiblemente, a un mayor historial de microtraumas, así como a una disminución del gasto cardiaco con aumento de la resistencia vascular periférica. Finalmente se puede observar también con mayor facilidad el plexo venoso subpapilar por el adelgazamiento de la piel y por la congestión de vénulas y capilares relacionado con el aumento en la apertura de las anastomosis arteriovenosas secundario a cambios microangiopáticos seniles <sup>1,14</sup>.



**Figura 31.5.** Se observa capilar con una neovascularización extensa, compatible con un capilar arborescente. Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x. Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.

### Cambios capilaroscópicos observados en esclerosis sistémica

El daño microvascular es uno de los pilares fisiopatológicos de la ES y como tal ha sido clasificado en patrones que permiten darse una idea del grado de afección generado por la enfermedad. Inicialmente, Maricq y cols. clasificaron los patrones de ES en dos grupos: uno lento, el cual presenta, al menos, dos capilares tortuosos o megacapilares con mínima disminución en su número en, al menos, dos de 10 dedos evaluados; y otro grupo activo, el cual presenta una pérdida moderada o grave de los capilares<sup>43</sup>. Estos patrones capilaroscópicos se correlacionaban con los subtipos de la ES descritos en 1988 por LeRoy y cols.<sup>44</sup>; en consecuencia, el patrón lento se correlacionaba con la forma limitada y el patrón activo con la forma generalizada<sup>45</sup>.

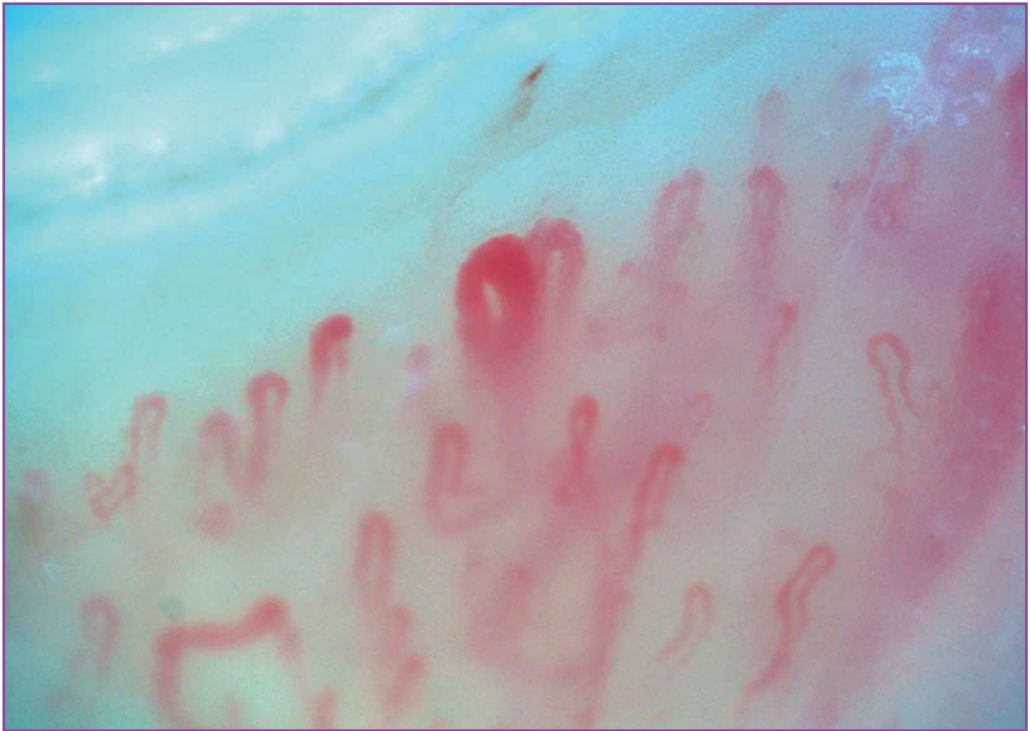


**Figura 31.6.** Presencia de megacapilar característico en el extremo izquierdo en un patrón activo de esclerosis sistémica. Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x. Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.

Posteriormente Cutolo y colaboradores describieron tres patrones asociados con ES, que reflejaban la progresión del daño microvascular en esta enfermedad. Este sistema tiene como *conditio sine qua non* la presencia de al menos un capilar gigante (que mide 50  $\mu\text{m}$ ), el cual representa, como se mencionó previamente, la primera alteración clara del daño microvascular asociado a ES <sup>20</sup>.

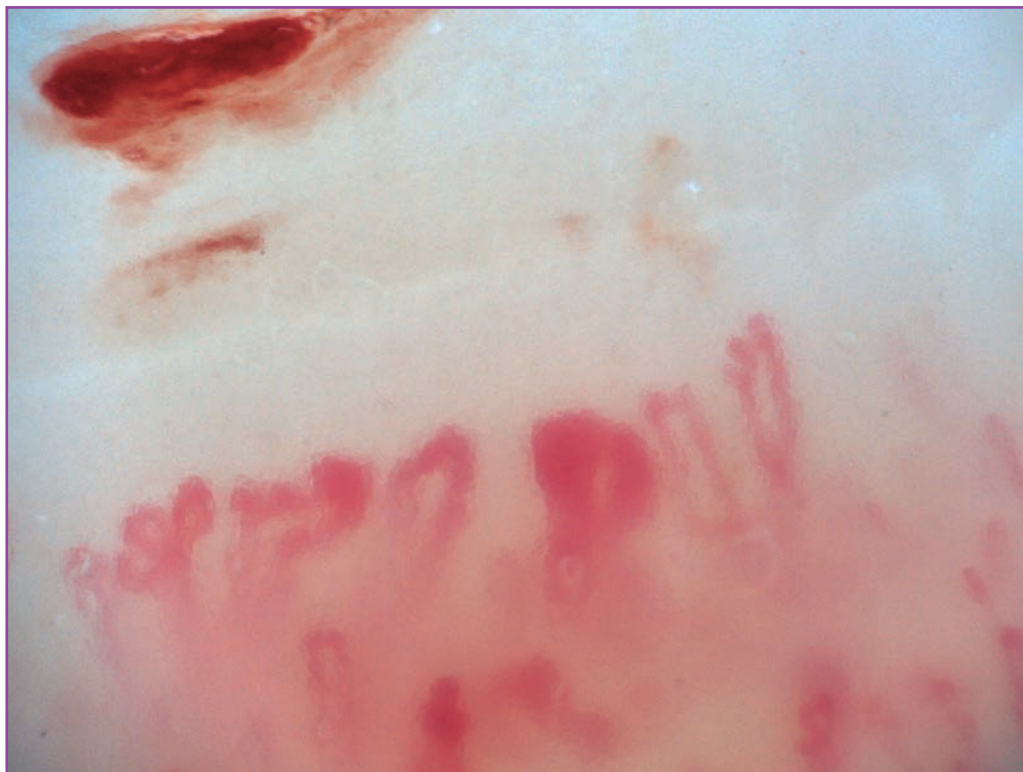
Los patrones descritos por Cutolo y cols. reflejan el proceso fisiopatológico propio de esta patología: la hipoxia sostenida en el tiempo lleva a una modificación de los capilares, neoangiogénesis dirigida por varios factores de crecimiento (VEGF, PDGF, entre otros) en el contexto como de un ambiente profibrótico secundario a la activación de los fibroblastos <sup>46</sup>.

Este proceso es dinámico y abarca un continuo que va desde la aparición de megacapilares; posteriormente se produce la pérdida de continuidad de éstos, generando las microhemorragias (patrón temprano) (Figura 31.7) y el aumento de ambas anormalidades (patrón activo) (Figura 31.8) y posterior colapso y desaparición (pérdida capilar) que progresa hasta la aparición de "áreas desérticas" capilares y finaliza en un proceso de neovascularización reactiva con una pérdida de la arquitectura microvascular normal (patrón tardío) (Figura 31.9). La capilaroscopia del lecho ungular muestra hallazgos característicos de la enfermedad en un 80-95% de los casos <sup>47</sup>.



**Figura 31.7.** Se observa patrón capilaroscópico temprano, con presencia de dos megacapilares en el centro; el número y características de los demás capilares de la última línea están conservados. Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x. Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.





**Figura 31.8.** Se observa patrón activo de esclerosis sistémica. Nótese la disminución en el número de capilares, hemorragias en "fumarola" y megacapilares. Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x. Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.

Si bien los pacientes pueden progresar en el tiempo, esto no es una condición universal; en algunos sujetos, en especial con ES variedad limitada, no se presentan cambios de patrón capilaroscópico en el tiempo. En los pacientes que sí presentan esta progresión, el tiempo de progresión de un estadio temprano a uno activo y de uno temprano a uno tardío es  $28 \pm 20$  meses vs.  $36 \pm 29$  meses, respectivamente; igualmente, los síntomas clínicos progresan junto con los cambios capilares en un 60%<sup>48</sup>. Es importante tener en cuenta que los pacientes que tienen una progresión rápida (menos de un año) de un estadio temprano a uno activo, la evidencia muestra que se en-

cuentran en riesgo de avanzar rápidamente a un estadio tardío de microangiopatía y se asocian con mayor frecuencia con el subtipo difuso de ES <sup>49</sup>.



**Figura 31.9.** Patrón tardío de esclerosis sistémica. Nótese la disminución importante en el número de capilares y la neovasculización desorganizada, Videocapilaroscopia Optilia Instruments AB. Sollentuna, Suecia. Aumento 200x.  
Servicio de Capilaroscopia Clínica Universitaria Bolivariana.

## Conclusión

La videocapilaroscopia del lecho ungueal, dada la evidencia actual, se constituye en un biomarcador en reumatología; es una herramienta que permite la evaluación adecuada del fenómeno de Raynaud primario y secundario y facilita la detección de enfermedades autoinmunes sistémicas de manera temprana, previniendo así el desarrollo de vasculopatía irreversible y el daño orgánico acumulado ulterior.



## Referencias

1. Grassi W, Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(12):2009–16.
2. Restrepo JP, Gutiérrez M, De Angelis R, Bertolazzi Ch, Grassi W. Utilidad de la video-capillaroscopia de lecho ungular en el diagnóstico de enfermedades reumáticas. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2009;17(3):154-61.
3. Lin K-M, Cheng T-T, Chen C-J. Clinical Applications of Nailfold Capillaroscopy in Different Rheumatic Diseases. *J Intern Med Taiwan.* 2009; 20(3):238–47.
4. Baron M, Bell M, Bookman A, Buchignani M, Dunne J, Hudson M, et al. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clinical Rheumatol.* 2007; 26(8): 1268–74.
5. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Di Lernia V, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatol Clin.* 2013; 31(4):679–94.
6. Beltrán E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol.* 2007; 156(5):892–8.
7. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol.* 2003 Aug;139(8):1027–30.
8. Mazzotti NG, Bredemeier M, Brenol C V., Xavier RM, Cestari TF. Assessment of nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis by different optical magnification methods. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39 (2):135–41.
10. Sekiyama JY, Camargo CZ, Eduardo L, Andrade C, Kayser C. Reliability of widefield nailfold capillaroscopy and video capillaroscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65(11):1853–61.
11. Anders HJ, Sigl T, Schattenkirchner M. Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(4):407–9.
12. Muroi E, Hara T, Yanaba K, Ogawa F, Yoshizaki A, Takenaka M, et al. A portable dermatoscope for easy, rapid examination of periungual nailfold capillary changes in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2011; 31(12):1601–6.
13. Vasdev V, DS B, Bhayana A, Kamboj P. Nailfold capillaroscopy: A cost- effective practical technique using digital microscope. *Indian J Rheumatol.* 2011; 6(4):185–91.
14. Colmenares LM, Velásquez-Franco CJ, Mesa M. Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* 2016; 23 (4): 250-8.

15. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(6):1093–1108.
16. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by “wide-field” microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973; 16(5):619–28.
17. Moneta G, Vollenweider U, Dubler B, Bollinger A. Diagnostic value of capillaroscopy with and without fluorescent dyes to detect early connective tissue disease. *Vasa.* 1986; 15(2):143–9.
18. Grassi W, Core P, Carlino G, Blasetti P, Cervini M. Labial capillary microscopy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52(8):564–9.
19. Carpentier PH. New techniques for clinical assessment of the peripheral microcirculation. *Drugs.* 1999; 58 Spec No:17–22.
20. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000; 27(1):155-60.
21. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27(2):237–48.
22. Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;2015:974530.
23. Dinsdale G, Roberts C, Moore T, Manning J, Berks M, Allen J et al. Nailfold capillaroscopy-how many fingers should be examined to detect abnormality? *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58(2):284-88.
24. Dinsdale G, Peytrignet S, Moore T, Berks M, Roberts C, Manning J et al. The assessment of nailfold capillaries: comparison of dermoscopy and nailfold videocapillaroscopy. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(6):1115-1111.
25. Moreau J, Dupond AS, Dan N, Untereiner T, Vidal C, Aubin F. Comparative evaluation of dermoscopy and capillaroscopy in Raynaud’s phenomenon. *Ann Dermatol Venereol.* 2017; 144(5):333-40.
26. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud’s phenomenon. *Vasa.* 2017; 46(6):413-23.
27. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Fernandes TM, de Araújo Fontenele SM et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv Rheumatol.* 2019; 59(1):5.

28. Gallucci F, Russo R, Buono R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. *Adv Med Sci.* 2008;53(2):149-57.
29. Avouac J, Fransen J, Walker U, Ricciari V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(3):476-81.
30. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(12):3902-12.
31. Facio-Lince A, Velásquez-Franco CJ, Zapata-Castellanos AL, Rodríguez-Padilla LM, Mesa M. Características de la videocapilaroscopia del lecho ungular y de los anticuerpos antinucleares en una cohorte de pacientes con enfermedad autoinmune sistémica con fenómeno de Raynaud. *Rev Colomb Reumatol.* 2018; 25(3):169-76.
32. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(11):1747-55.
33. Wu P-C, Huang M-N, Kuo Y-M, Hsieh S-C, Yu C-L. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112(8):482-8.
34. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21(6):1093-1108.
35. García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35(5):739-45.
36. Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(1):62-8.
37. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis Rheum.* 2008; ;58(7):2174-82.

38. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C, Bertolazzi C, Gutierrez M, Boracchi P, et al. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy. *Microvasc Res*. 2013; 90:90–5.
39. Smith V, Beeckman S, Herrick AL, Decuman S, Deschepper E, De Keyser F et al. EULAR study group on microcirculation. An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(5):883-90.
40. Maldonado G, Guerrero R, Paredes C, Ríos C. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. *Microvasc Res*. 2017; 112:41-46.
41. Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, Southwood TR. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(5):444–9.
42. Ingegnoli F, Herrick AL. Nailfold capillaroscopy in pediatrics. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(9):1393–1400.
43. Maricq HR. Capillary abnormalities, Raynaud’s phenomenon, and systemic sclerosis in patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol*. 1992 128(5):630–2.
44. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202–5.
45. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Oct;46(10):1566–9.
46. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(7):753-64.
47. Shenavandeh S, Haghghi MY, Nazarinia MA. Nailfold digital capillaroscopic findings in patients with diffuse and limited cutaneous systemic sclerosis. *Reumatologia*. 2017;55(1):15-23.
48. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(3):821–5.
49. Sulli A, Ruaro B, Smith V, Pizzorni C, Zampogna G, Gallo M et al. Progression of nailfold microvascular damage and antinuclear antibody pattern in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013; 40(5):634-9.

