

CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Daniela G Petry,* Maria T Terreri,** Cláudio A Len,* Maria O Hilário**

Resumo

A capilaroscopia periungueal (CPU) é um método diagnóstico simples, não invasivo e de baixo custo, que permite o estudo *in vivo* do estado funcional e morfológico da rede capilar através da visualização direta da fileira distal de capilares da região periungueal dos dedos das mãos. Tem sido usada para auxílio diagnóstico em doenças como esclerodermia, dermatomiosite, lupus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo, para diferenciar doença ativa e inativa, principalmente na dermatomiosite, e para distinguir o fenômeno de Raynaud primário do secundário. A maioria dos relatos de CPU tem sido qualitativa e semi-quantitativa. Trabalhos com métodos quantitativos (video-capilaroscopia) são raros na infância. Os autores fizeram uma revisão de literatura utilizando as bases de dados *Medline*, *Lilacs* e *Pubmed*, usando as palavras-chaves: capilaroscopia periungueal, colagenoses, Raynaud, crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Capilaroscopia Periungueal; Raynaud; Crianças; Adolescentes; Doenças Reumáticas.

Abstract

Nailfold capillaroscopy is a simple, noninvasive and inexpensive method which allows a functional and morphological study of the capillary network through direct visualization of the distal row of periungueal capillaries of the fingers. This method has been used as a diagnostic auxiliary in diseases such as scleroderma, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. It has also been used to differentiate between active and non active diseases, especially

dermatomyositis, and to distinguish between primary and secondary Raynaud's phenomenon. Most reports of nailfold capillaroscopy are qualitative and semi-quantitative. Manuscripts describing quantitative methods (video-capillaroscopy) are scarce, particularly in childhood. The authors did a literature review based on Medline, Lilacs and Pubmed data using the keywords: nailfold capillaroscopy, colagenosis, Raynaud, children and adolescents.

Keywords: Capillaroscopy; Raynaud's Phenomenon; Colagenosis; Children; Adolescents.

Introdução

A capilaroscopia periungueal (CPU) é um método diagnóstico simples, não invasivo e de baixo custo, que permite o estudo *in vivo* do estado funcional e morfológico da rede capilar através da visualização direta da fileira distal de capilares da região periungueal dos dedos das mãos. Tem um papel importante como método diagnóstico nas doenças do tecido conjuntivo (colagenoses) que apresentam alterações estruturais vasculares. A sua fácil execução e aplicabilidade, o fato de não ser traumática e o baixo custo fazem deste método uma opção no auxílio diagnóstico e acompanhamento destas doenças. A CPU também é usada para distinguir o fenômeno de Raynaud (FR) primário do secundário, como preditor de prognóstico para as colagenoses [principalmente para a esclerose sistêmica (ES)] e para diferenciar doença ativa e inativa [como na dermatomiosite (DM)].^{1,2}

Metodologia

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura dos últimos 30 anos utilizando as ba-

*Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

**Departamento de Pediatria, UNIFESP, São Paulo, SP.

ses de dados *Medline*, *Lilacs* e *Pubmed*. As palavras-chave utilizadas foram capilaroscopia periungueal (*nailfold capillaroscopy*), colagenoses (*colagenosis*), Raynaud, crianças (*children*) e adolescentes (*adolescents*). Utilizaram-se como estratégia de busca no período de 1978 a 2008 as seguintes palavras: CPU × colagenoses × crianças e adolescentes (41 artigos), CPU × Raynaud × crianças e adolescentes (12 artigos), CPU × Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) × crianças e adolescentes (6 artigos), CPU × AIJ × crianças e adolescentes (nenhum artigo), CPU × DM × crianças e adolescentes (21 artigos), CPU × ES × crianças e adolescentes (9 artigos) e CPU × Doença Mista do Tecido Conjuntivo × crianças e adolescentes (nenhum artigo). Foram excluídos os artigos que incluíam amostra apenas de população adulta, dermatomiosite amiopática, LES cutâneo, e artigos repetidos, sendo selecionados 45 artigos para esta revisão. Publicações realizadas em população adulta foram referidas quando havia escassez de trabalhos na infância e adolescência.

Capilaroscopia periungueal em crianças e adolescentes saudáveis

A padronização de CPU em crianças e adolescentes saudáveis foi realizada por alguns autores.^{1,2} No estudo de Terreri e col. com 329 crianças e adolescentes saudáveis de 2,1 a 16,7 anos de idade de ambos os sexos, foi observado que o número de capilares por milímetro variou de 5 a 9 e que a dismorfia capilar ocorreu em 36% dos casos, sendo que a maioria constou de capilares bizarros.² Ectasia capilar foi observada em apenas 9% dos casos e áreas de deleção foram detectadas em apenas 2% com grau de deleção de até 0,3. Além disso, crianças mais jovens apresentaram maior *score* de plexo venoso subpapilar e menor número de capilares por milímetro. Estas informações sobre a normalidade da CPU são importantes para a avaliação diagnóstica de doentes com doenças reumáticas auto-imunes.² A Figura 1 mostra uma CPU normal.

Capilaroscopia periungueal em crianças e adolescentes com doenças reumáticas

A CPU tem seu papel no diagnóstico de doenças com envolvimento capilar. O comprometimento microvascular representa uma das primeiras alte-



Figura 1. Capilaroscopia periungueal normal. Observam-se capilares dispostos paralelamente sem dismorfias capilares ou ausência de áreas de deleção.

rações em várias doenças auto-imunes. A CPU tem-se mostrado muito útil no diagnóstico de doenças do espectro da esclerodermia, que apresentam alterações microvasculares caracterizadas por desorganização da rede capilar distal, representada por desvascularização, resultando em diminuição da densidade capilar e alargamento capilar (ectasia). O padrão de esclerodermia (SD), caracterizado por ectasia de alças capilares e regiões avasculares (deleção vascular), resultando em diminuição do número de capilares, é encontrado em cerca de 80% dos doentes com ES, mas também pode ser visto em doentes com DM e doença mista do tecido conjuntivo³ (Figura 2). Num estudo prospectivo que envolveu 41 crianças com colagenoses, as maiores alterações na CPU foram observadas nos doentes com DM juvenil, ES e doença indiferenciada do tecido conjuntivo e constaram de densidade capilar diminuída e aumento da largura da alça capilar.⁴

Além de sua utilidade no diagnóstico das doenças reumáticas, a CPU também é útil para diferenciar doença ativa e inativa (principalmente na DM), para distinguir o FR primário do secundário e como preditor de prognóstico para as colagenoses (ES).^{5,6}

Dermatomiosite juvenil

A DM é caracterizada por uma inflamação vascular de pequenos vasos da pele, do músculo e eventualmente de órgãos internos, como o intestino.⁷ Nestes doentes a CPU geralmente revela diminuição da densidade capilar, ectasia capilar e presença de capilares em «arbustos» (Figura 3). O padrão SD está presente em cerca de 60% dos casos.⁸ Embora geralmente indistinguível das alterações encontradas na esclerodermia, a microangio-

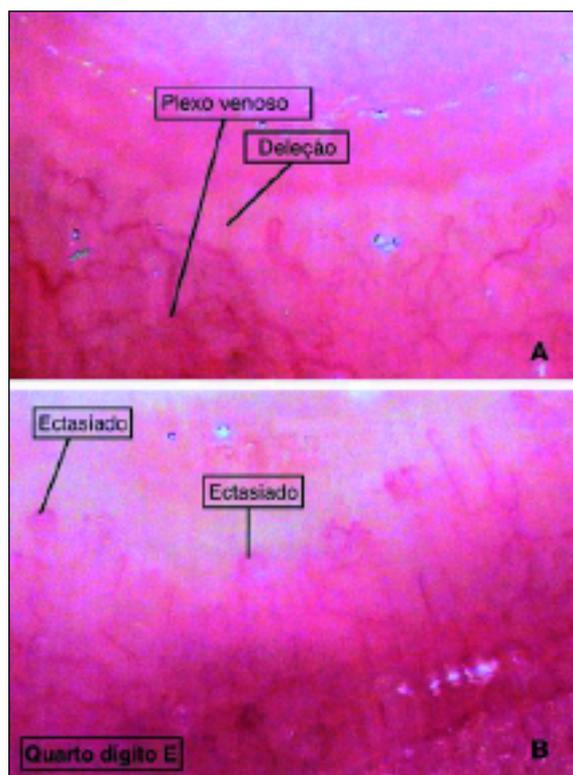


Figura 2. Capilaroscopia periungueal mostrando padrão esclerodérmico com deleção (A) e ectasia capilares (B). Aumento de 16x.

patia da DM apresenta maior freqüência de capilares em «arbusto», com ramificações exuberantes. Além disso, as alterações vistas na DM costumam ter um caráter mais dinâmico que na esclerodermia, podendo regredir rapidamente com o controle da doença. A polimiosite, pelo contrário, não costuma apresentar alterações na CPU.

Em um estudo com 9 doentes com DM juvenil, Silver e Maricq observaram que o grau de alterações morfológicas na CPU se correlacionou com o curso clínico da doença.⁹ Spencer-Green e col. relataram alterações na CPU em 11 de 19 crianças com DM juvenil e correlacionaram as alterações capilares com as formas mais graves da doença.¹⁰ Complicações ulcerativas, calcinose e evolução mais grave se correlacionaram com as alterações capilares.^{9,11} A perda de capilares em fileira terminal e a formação de capilares em «arbusto» foram associadas com as manifestações cutâneas e com a maior duração dos sintomas até o início do tratamento, em um estudo com 60 doentes com DM juvenil.¹² Nascif e col. observaram uma correlação entre a atividade da doença e as alterações capila-



Figura 3. Capilares em «arbustos», sugestivos de dermatomiosite.

rosópicas, indicando que este método é adequado para monitorar a evolução da doença.¹³ Adicionalmente, alterações na CPU têm sido correlacionadas com achados histopatológicos de biópsia muscular.¹⁴ A CPU poderá ser, portanto, uma alternativa não invasiva para a biópsia, tanto para o diagnóstico como para a evolução do grau de vasculopatia da DM juvenil. No entanto, um estudo publicado em 2008 mostrou que a persistência de alterações na CPU se relaciona com a presença de manifestações cutâneas em doentes não tratados, mas não tem relação com a atividade muscular. Estes achados sugerem que as vasculopatias cutânea e muscular têm diferentes mecanismos fisiopatológicos.¹⁵

Esclerodermia

A ES é caracterizada por alterações auto-imunes, anormalidades microvasculares e fibrose da pele e dos órgãos internos. São descritos dois subtipos: a limitada (síndrome CREST – com anticorpo anti-centrômero) e a difusa (frequentemente associada ao anticorpo anti-topoisomerase/Scl-70). O diagnóstico precoce e a distinção de manifestações que traduzam atividade de doença nem sempre são fáceis de obter e a CPU representa um método que possibilita detectar precocemente as alterações microvasculares.¹⁶⁻¹⁹

Em 5 de 8 crianças com ES foi observado o padrão SD com densidade capilar diminuída, alças capilares com comprimento irregular, capilares em «arbustos» e megacapilares, hemorragias patológicas e áreas avasculares.¹⁷ Estas alterações se mostraram progressivas em todos os doentes.¹⁷

A combinação de alterações da CPU quantitativa e positividade de anticorpo anti-nuclear apresenta uma grande sensibilidade e especificidade

para prever o desenvolvimento de ES.^{18,19}

A CPU possibilita a monitorização da progressão da doença microvascular e a avaliação da gravidade da doença. Alterações capilares relacionam-se com aumento da resistência da artéria pulmonar e com hipertensão arterial pulmonar, assim como com FR, úlceras digitais, hipomotilidade esofágica e baixa temperatura dos dedos.²⁰⁻²³

A escleroderma localizada (cutânea) não costuma acarretar alterações na CPU.^{20,24} Em 27 adultos com escleroderma localizada os únicos 2 doentes que apresentaram alterações na CPU tipo padrão SD, evoluíram para ES.^{20,24}

Doença mista do tecido conjuntivo

É uma doença heterogênea caracterizada por FR, edema de dedos, artrite, auto-anticorpo específico (anti-RNP) e sinais e sintomas de outras colagenoses como miosite, envolvimento pulmonar e esclerodactilia. A CPU mostra o padrão SD em cerca de 60% dos casos.^{25,26} Não foram encontrados estudos em crianças.

Lupus Eritematoso Sistêmico

As lesões vasculares são o marcador patológico do LES desta doença e podem ser caracterizadas por hemorragias, infartos digitais e lesões cutâneas. Alterações como alças alongadas, tortuosas e enoveladas, são descritas em cerca de 30% dos casos e são independentes da presença de FR.^{26,27} Densidade capilar diminuída e maior diâmetro de alça capilar ocorrem mais frequentemente nos indivíduos com FR.²⁸ O padrão SD é raro e em um terço dos casos não se observam alterações.²⁸

Alguns estudos têm demonstrado que cerca de 36% dos doentes adultos e adolescentes com LES podem ter uma grande variedade de anormalidades capilares na CPU, porém sem apresentarem um padrão específico.²⁹ Entretanto, ainda não está claro se estas alterações são precoces. A lesão em janela, visível na superfície extensora das falanges, que se caracteriza por desvascularização circunscrita de capilares das papilas dérmicas e extensa visibilidade do plexo venoso subpapilar subjacente, é uma alteração característica. Em um estudo com crianças e adultos o índice de atividade de doença (SLEDAI) e a presença de anticorpos anti-RNP foram associados a alterações na CPU.^{17,30}

Artrite idiopática juvenil

Não há descrição de padrão SD e a rede capilar periungueal apresenta configuração normal na artrite idiopática juvenil.¹⁷ Apenas alterações não específicas como tortuosidade e alongamento capilar, aumento da visibilidade do plexo venoso subpapilar e micropetéquias podem ser encontradas. Estas alterações são observadas mais frequentemente em doentes com o subtipo poliarticular com fator reumatóide e anticorpo anti-nuclear positivos.^{17,30}

Fenômeno de Raynaud

O FR é um distúrbio vascular caracterizado por ataques episódicos e reversíveis de vasoespasmos com palidez de extremidades seguido por cianose e hiperemia, desencadeados pela exposição ao frio ou por estresse emocional. O FR pode ser classificado como primário ou idiopático, ou secundário. O FR primário ou idiopático constitui até cerca de 90% dos casos e caracteriza-se por ataques simétricos, ausência de necrose tecidual, ulceração ou gangrena, ausência de causa secundária (avaliada pela anamnese e exame físico), de anticorpos anti-nucleares, provas de fase aguda normais e presença de CPU sem alterações.³¹

Excluindo o FR de causa ocupacional, a principal causa de Raynaud secundário são as colagenoses (ES, doença mista do tecido conjuntivo, entre outras). Este sinal/sintoma pode ser a manifestação inicial em um número grande de doentes. A frequência de doentes adultos com FR que desenvolveram colagenose pode variar entre 4 e 60%.^{27,32-36} Em nosso meio Higashi e col. estudaram 19 adultos com FR e encontraram alterações capilares e evolução para escleroderma em 3.³⁷ Duffy e col. estudaram 27 crianças com FR (67% com FR secundário) e concluíram que a CPU pode distinguir entre o fenômeno de Raynaud primário e o secundário a colagenoses.³⁸ Navon e col. avaliaram 11 crianças com FR, sendo que as 2 que apresentaram padrão SD na CPU desenvolveram posteriormente manifestações de ES.³⁹ Capilares gigantes, áreas avasculares e arquitetura irregular foram observados em adultos com FR que desenvolveram doenças do tecido conectivo durante um seguimento de 6,5 anos.⁴⁰ Cerca de 15 a 20% dos doentes com FR que têm auto-anticorpos e/ou alterações na CPU e porém não preenchem critérios para uma colagenose, desenvolverão a doença

dentro de 2 anos.⁴¹ Estes fatores preditivos não foram estudados em crianças.

Em um estudo prospectivo com tempo de seguimento médio de 2 anos foram avaliados 250 crianças e adolescentes até 20 anos de idade com FR. A maioria apresentou CPU normal ou achados inespecíficos (apenas 4% com padrão SD). Cerca de 13% preencheram critérios para colagenose (esclerodermia em 5,2% dos doentes, LES em 3,6%, artrite idiopática juvenil em 2,4 % e artrite reumatóide em 1,6%). Cerca de 60% das crianças e dos adolescentes que desenvolveram doenças do grupo da esclerodermia apresentavam padrão SD 6 meses antes do início da doença mostrando o valor prognóstico das alterações na CPU para o desenvolvimento de colagenoses.³⁰

Métodos quantitativos (videocapilaroscopia-VCP)

Trabalhos com métodos quantitativos, baseados em contagens manuais e análise por computador têm sido publicados.^{21,42,43} A VCP é considerada uma extensão da CPU tradicional e permite o armazenamento de dados mais acurados, bem como análise e quantificação das alterações capilares. A grande vantagem consiste no fato de ser um método de boa sensibilidade e por ter um possível valor preditivo para a extensão, gravidade e evolução da doença. Por outro lado, a VCP tem algumas limitações como a baixa especificidade, a variação inter-observador do padrão microvascular considerado normal e o tempo maior para execução.^{17,18,21,29,42-44} Trabalhos de VCP em crianças e adolescentes ainda são escassos e com casuísticas pequenas.^{29,45}

A VCP é a evolução mais recente da CPU para o estudo dinâmico e para a aquisição instantânea das imagens observadas (pela fotografia eletrônica), e apesar do seu custo mais elevado é provável que traga novos subsídios para o diagnóstico e evolução das doenças reumáticas.⁴²

Conclusão

A CPU é um método útil para diagnóstico e evolução das doenças reumáticas e fenômeno de Raynaud na faixa etária pediátrica. A VCP é um exame que está sendo utilizado esporadicamente ainda com poucos trabalhos na infância e adolescência.

Correspondência para

Maria Teresa Terreri
Rua Loefgreen, 2381/141, Vila Clementino
CEP 04040-004 . São Paulo, SP – Brasil
E-mail: teterreri@terra.com.br

Referências

- Martino F, Agolini D, Aprigliano D, Guido F, Placanica G, Giardini O. Nailfold capillaroscopy in normal children between 0 and 16 years of age. *Minerva Pediatr* 1997;49:197-201
- Terreri MT, Andrade LE, Puccinelli ML, Hilario MO, Goldenberg J. Nail fold capillaroscopy: normal findings in children and adolescents. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:36-42
- von Bierbrauer AF, Mennel HD, Schmidt JA, von Wichert P. Intravital microscopy and capillaroscopically guided nail fold biopsy in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1996;55:305-310
- Dolezalova P YSP, Bacon PA, Southwood T R. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:444-449
- Joyal F, Choquette D, Roussin A, Levington C, Senecal JL. Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients. *Angiology* 1992;43:203-210
- Lovy MMD, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;28:496-501
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-347
- Carpentier P, Jeannoel P, Bost M, Franco A. Peri-ungual capillaroscopy in pediatric practice. *Pediatrics* 1988;43:165-169
- Silver RM, Maricq HR. Childhood dermatomyositis: serial microvascular studies. *Pediatrics* 1989;83:278-283
- Spencer-Green G, Crowe WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1982;25:954-958
- Ramanan AV, Feldman BM. Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:658-662
- Smith RL, Sundberg J, Shamiyah E, Dyer A, Pachman LM. Skin involvement in juvenile dermatomyositis is associated with loss of end row nailfold capillary loops. *J Rheumatol* 2004;31:1644-1649
- Nascif AK, Terreri MT, Len CA, Andrade LE, Hilario MO. Inflammatory myopathies in childhood: correlation between nailfold capillaroscopy findings and clinical and laboratory data. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:40-45
- Spencer-Green GCW, Bove K, Levinson J. Correlation of muscle angiopathy with nailfold capillary abnormalities in childhood dermatomyositis. 11th European Conference. In: *Proceedings of the 11th European Conference on Microcirculation*. *Biblio Anat* 1981;20:702-707
- Christen-Zaech SSR, Sundberg J, Paller AS, Pachman LM. Persistent association of nailfold capillaroscopy

- changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2008;58:571-576
16. Russo RA, Katsicas MM. Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatr Rheumatol Online J* 2007;5:6
 17. Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:905-911
 18. Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-Green G. The evolution of Raynaud's phenomenon: a long-term prospective study. *J Rheumatol* 1995;22:2226-2232
 19. Weiner ES, Hildebrandt S, Senecal JL et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1991;34:68-77
 20. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004;31:286-294
 21. Ohtsuka T. Quantitative analysis of nailfold capillary abnormalities in patients with connective tissue diseases. *Int J Dermatol* 1999;38:757-764
 22. Ohtsuka T, Tamura T, Yamakage A, Yamazaki S. The predictive value of quantitative nailfold capillary microscopy in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Br J Dermatol* 1998;139:622-629
 23. Ohtsuka T, Ishikawa H. Statistical definition of nail fold capillary pattern in patients with systemic sclerosis. *Dermatology* 1994;188:286-289
 24. Maricq HR. Capillary abnormalities, Raynaud's phenomenon, and systemic sclerosis in patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1992;128:630-632
 25. Weinrich MC, Maricq HR, Keil JE, McGregor AR, Diat F. Prevalence of Raynaud phenomenon in the adult population of South Carolina. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1343-1349
 26. Wigley FM. When is scleroderma really scleroderma? *J Rheumatol* 2001;28:1471-1473
 27. Priollet P, Vayssairat M, Housset E. How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases. *Am J Med* 1987;83:494-498
 28. Caspary L, Schmees C, Schoetensack I et al. Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:559-566
 29. Ingegnoli F, Zeni S, Meani L, Soldi A, Lurati A, Fantini F. Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2005;11:295-298
 30. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov N, Ostojic P et al. The prognostic value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary Raynaud phenomenon: a follow-up study of 250 patients. *Pediatr Dermatol* 2006;23:437-442
 31. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485 - 488
 32. Harper FE, Maricq HR, Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. A five-year report. *Am J Med* 1982;72:883-888
 33. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985;28:87-92
 34. Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of anti-nuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988;47:634-641
 35. Wollersheim H, Thien T, Hoet MH, Van Venrooy WJ. The diagnostic value of several immunological tests for anti-nuclear antibody in predicting the development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon. *Eur J Clin Invest* 1989;19:535-541
 36. Gentric A, Blaschek MA, Le Noach JF et al. Serological arguments for classifying Raynaud's phenomenon as idiopathic. *J Rheumatol* 1990;17:1177-1181
 37. Higashi VS, Kayser C, Andrade LEC. Serial Nailfold Capillaroscopy (NFC) as a Tool for Prospective Evaluation of Patients with initial Isolated Raynaud's Phenomenon (RP) or Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD). *Rev Bras Reumatol* 2005;45:351-356
 38. Duffy CM, Laxer RM, Lee P, Ramsay C, Fritzler M, Silverman ED. Raynaud syndrome in childhood. *J Pediatr* 1989;114:73-78
 39. Navon P, Yarom A, Davis E. Raynaud's features in childhood. Clinical, immunological and capillaroscopic study. *J Mal Vasc* 1992;17:273-276
 40. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2006;25:153-158
 41. Zufferey P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 1992;11:536-541
 42. Pizzorni C, Sulli A, Craviotto C, Tuccio M, Serio B, Cutolo M. Diagnostic perspectives in the rheumatologic vasculitis: the role of video-capillaroscopy. *Reumatismo* 2002;54:99-104
 43. Scheja A, Elborgh R, Wildt M. Decreased capillary density in juvenile dermatomyositis and in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1999;26:1377-1381
 44. Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerized nailfold video capillaroscopy: a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 2005;32:841-848
 45. Atzeni F, Bardoni A, Cutolo M et al. Localized and systemic forms of scleroderma in adults and children. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:36-45