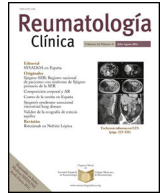




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Impacto clínico de la capilaroscopia periungueal en la práctica clínica diaria

Luis A. Torrens Cid^{a,*}, Christian Y. Soletto K^a, María Montoro-Álvarez^b, Claudia Sáenz Tenorio^a, Alicia Silva-Riveiro^a, Ana López-Cerón^a, Ana M. Anzola Alfaro^a, Liz Rocío Caballero Motta^a, Belén Serrano Benavente^a, Julia Martínez-Barrio^a, Juan G. Ovalles-Bonilla^a, Carlos M. González Fernández^a, Indalecio Monteagudo Sáez^a y Juan Carlos Nieto-González^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Pfizer, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de diciembre de 2018

Aceptado el 29 de julio de 2019

On-line el 7 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Capilaroscopia periungueal
Fenómeno de Raynaud
Práctica clínica
Esclerodermia
Anticuerpos

R E S U M E N

Introducción: La capilaroscopia periungueal (CP) es útil en la evaluación del fenómeno de Raynaud tanto primario como secundario, y en el seguimiento de los pacientes con esclerosis sistémica. Nuestro estudio evalúa el impacto de la CP en el diagnóstico, en función del motivo de solicitud y el perfil de autoanticuerpos en la práctica clínica diaria.

Material y métodos: Se incluyeron todos los pacientes con al menos una CP entre junio de 2012 y diciembre de 2017. Se revisaron las historias clínicas y se determinó de forma dicotómica (sí/no) si la CP contribuyó al diagnóstico realizado en la consulta posterior a la realización de la CP. Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio, motivo de solicitud de la CP y su relación con los patrones CP.

Resultados: De 530 pacientes con una primera CP, 266 se realizaron como estudio de un fenómeno de Raynaud. De estos, en 20 pacientes (3,8%) se realizó un diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo en la consulta posterior a la CP; 15 fueron diagnosticados de esclerosis sistémica, 4 de conectivopatía indiferenciada y uno de enfermedad mixta. Salvo un paciente diagnosticado de conectivopatía indiferenciada, el resto tenía anticuerpos antinucleares positivos y 11 de ellos, además, anticuerpos específicos (9 anticentrómero, uno anti-Scl70 y otro, anti-RNPC). La positividad de anticuerpos antinucleares se asoció con una mayor probabilidad de presentar una CP de esclerodermia, y ningún paciente diagnosticado de una enfermedad reumática tras la CP tenía un patrón normal.

Conclusión: La CP es una técnica útil, pero con impacto limitado en el diagnóstico de enfermedades del tejido conectivo. La positividad de los anticuerpos se relaciona con una mayor probabilidad de presentar patrones patológicos en la CP.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Clinical impact of nailfold capillaroscopy in daily clinical practice

A B S T R A C T

Keywords:

Nailfold capillaroscopy
Raynaud's phenomenon
Clinical practice
Scleroderma
Autoantibodies

Introduction: Nailfold capillaroscopy (NC) is useful in the evaluation of Raynaud's phenomenon, associated with some connective tissue diseases and in the follow-up of patients with systemic sclerosis. Our study evaluates the impact of NC in the diagnosis, according to the reason for the request and profile of autoantibodies in daily clinical practice.

Material and methods: All patients that undergone at least one NC between June 2012 and December 2017 were included. Clinical records were reviewed and analysed in a dichotomous way (yes/no), to see whether the NC contributed to a change of diagnosis in subsequent consultations. In addition, demographic, clinical and laboratory data were collected, and the relationship with NC patterns evaluated.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luistorrens.25@gmail.com (L.A. Torrens Cid).

Results: Of the 530 patients who had undergone at least one NC, 266 had Raynaud's phenomenon as primary indication for the technique. Of those, 20 patients (3.8%) had a diagnostic change in the post-NC consultation; 15 were diagnosed with systemic sclerosis, 4 with undifferentiated connective tissue disease and one with mixed connective tissue disease. All patients had, except for one patient diagnosed with undifferentiated connective tissue disease, positive antinuclear antibodies titres, 11 of them had disease specific antibodies (9 anti-centromere, one anti-Scl70 and other anti-RNPC). The positivity of antinuclear antibodies titres was associated with a higher probability of presenting a scleroderma pattern in the NC, and all patients with a specific rheumatological diagnosis had an abnormal NC.

Conclusion: NC is a useful technique, but with limited impact in the diagnosis of connective tissue diseases. Autoantibody positivity is associated with a greater likelihood of presenting pathological NC patterns.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La capilaroscopia periungueal (CP) es una técnica de imagen no invasiva que permite la visualización de la microcirculación a nivel de la cutícula ungueal¹. Su realización es segura, sencilla, rápida y reproducible, y su interpretación es fiable². Por todo ello es una técnica de imagen de gran utilidad y muy solicitada en la práctica clínica, especialmente para el diagnóstico y el seguimiento de enfermedades del tejido conectivo.

La principal indicación de la CP es la presencia de un fenómeno de Raynaud (FR)³. El FR es la manifestación clínica de una vasoconstricción exagerada reactiva al frío o al estrés⁴. La presencia del FR es también frecuente en enfermedades sistémicas del tejido conectivo, especialmente en la esclerosis sistémica (ES)⁵, las miopatías inflamatorias⁶ y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). La CP es de utilidad para distinguir un FR primario, sin asociación con enfermedad, y un FR secundario, asociado a enfermedades del tejido conectivo.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que un gran porcentaje de pacientes con FR y patrón capilaroscópico de esclerodermia desarrollará una ES al cabo de meses o años, mientras que de los pacientes con FR sin alteraciones capilaroscópicas, solo un 12,6% evolucionará posteriormente a una esclerodermia⁷.

En ningún caso podremos establecer el diagnóstico de esclerodermia sistémica progresiva ni de ninguna otra enfermedad sobre la base de un FR junto con un patrón determinado de esclerodermia, por muy evidente que se nos muestre⁸.

Las alteraciones que podemos apreciar en los capilares incluyen los cambios en la densidad capilar, el tamaño y forma de los capilares, fenómenos de neoangiogénesis y la presencia de depósitos de hemosiderina por microhemorragias capilares. Los únicos patrones diferenciados se asocian con la ES, pero pueden verse alteraciones similares en otras enfermedades (por ejemplo, miopatías inflamatorias o EMTC).

El *aspecto normal* del lecho ungueal presenta capilares no dilatados paralelos entre sí y perpendiculares al lecho ungueal, con 1-2 capilares por papila y en total 9-13 capilares por milímetro. Una CP normal no presenta neoangiogénesis, microhemorragias ni megacapilares. El patrón de *esclerodermia precoz* se caracteriza por la presencia de dilataciones capilares del asa aferente y eferente, además de megacapilares (> 50 µm), manteniendo una densidad capilar normal y sin microhemorragias⁶. El patrón de *esclerodermia activo* se caracteriza por la presencia de dilataciones capilares, neoangiogénesis o áreas avasculares acompañadas de microhemorragias capilares. El patrón de *esclerodermia tardío* se caracteriza por la presencia de megacapilares, disminución de la densidad capilar, áreas avasculares y neoangiogénesis⁷. Los 4 patrones descritos anteriormente se muestran en la [figura 1](#).

Los patrones capilaroscópicos de esclerodermia se han relacionado con un mayor riesgo de úlceras digitales, hipertensión pulmonar, neumopatía intersticial y calcinosis en pacientes con

ES⁹⁻¹¹. Desde 2013, los criterios de clasificación ACR/EULAR incluyen la CP como un criterio importante en la detección de esclerodermia muy precoz, por su capacidad de mostrar alteraciones de forma muy temprana en el curso evolutivo de la enfermedad^{12,13}. Sin embargo, su utilidad en otras enfermedades del tejido conectivo sigue siendo controvertido, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis, la polimiositis, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante^{6,14,15}.

Por todo ello, la CP se solicita con frecuencia en la práctica clínica, pero apenas se ha estudiado su utilidad en este ámbito¹⁶. Nuestro estudio evalúa el impacto de la CP en el diagnóstico en la práctica clínica diaria según el motivo de solicitud y el perfil de autoanticuerpos.

Material y métodos

Estudio clínico observacional, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes con al menos una CP entre junio de 2012 y diciembre de 2017. Las CP se realizaron por 2 reumatólogos expertos en la técnica (MMA y JCN) en una agenda semanal con un videocapilaroscopia de 200 aumentos (de 2012 a 2015 con USB microscopy y de 2016 a 2017 con Optopix). Tras cada exploración se emitió un informe electrónico con la descripción de los hallazgos y la conclusión con un patrón capilaroscópico.

Los posibles patrones de CP fueron: 1) patrón normal, sin alteraciones; 2) patrón con alteraciones leves inespecíficas, tortuosidades u otras variantes de la normalidad de forma ocasional; 3) patrón con alteraciones moderadas inespecíficas, tortuosidades en más del 50% de los capilares y/o dilataciones no patológicas; 4) patrones de esclerodermia precoz, activa y tardía según definiciones EULAR⁷.

Se revisaron las historias clínicas y se determinó de forma dicotómica (sí o no) si el diagnóstico o el tratamiento sistémico del paciente eran modificados en la consulta posterior a la CP. En aquellos pacientes en quienes se demostró un cambio, se recogieron cuáles fueron los diagnósticos y los cambios de tratamiento.

Se recogieron el motivo de la solicitud de la prueba, el servicio de origen y el diagnóstico si el paciente lo tenía, además de datos demográficos (edad y género), clínicos (presencia de FR y úlceras digitales) y de laboratorio (autoanticuerpos). El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro centro.

Se expresan los datos de frecuencia en porcentajes y las variables continuas en mediana y rango intercuartílico. Se aplicó la t de Student o la chi cuadrado según corresponde en la comparación de grupos. El test estadístico que se ha usado para determinar la p es el de la chi cuadrado, al tratarse de variables cualitativas.

Resultados

Se han realizado 734 exploraciones en 535 pacientes. Se eliminaron del análisis 5 pacientes en los que no se disponía de información

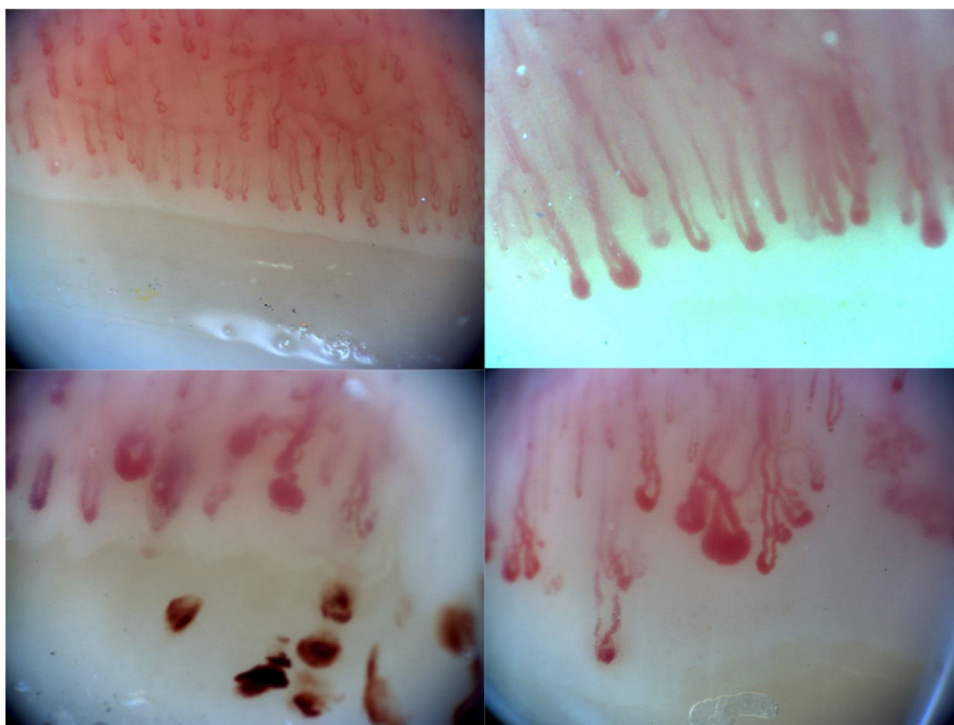


Figura 1. Ejemplos de patrones capilaroscópicos: patrón de normalidad (a), de esclerodermia precoz con dilataciones capilares de asa aferente y eferente (b), de esclerodermia activa con microhemorragias (c) y de esclerodermia tardía con áreas avasculares, dilataciones y neoangiogénesis (d).

Tabla 1

Datos demográficos de los pacientes que realizaron al menos una capilaroscopia

	Total (N = 530)
Edad (años), mediana y RIC	48 (36,8-60,4)
Género (mujer), n (%)	469 (88,5)
Motivo de solicitud, n (%)	
Fenómeno de Raynaud	266 (50,2)
Enfermedad sistémica del tejido conectivo	211 (39,8)
Otros	56 (10)
Patrón de capilaroscopia, n (%)	
Normal	172 (32,5)
Alteraciones inespecíficas	260 (49,1)
Esclerodermia	93 (17,5)
No valorables	4 (0,8)

RIC: rango intercuartílico.

demográfica ni de laboratorio. La repetición de 2 o más CP se produjo en 140 pacientes, de 3 CP o más en 44 pacientes, de 4 CP o más en 12 pacientes (todos con ES) y de 5 CP en 3 pacientes.

La **tabla 1** muestra los datos demográficos de los 530 pacientes restantes. Los pacientes provenían de reumatología en el 89,4% de los casos (474 pacientes), y el 10,6% (56 pacientes) restante, de otras especialidades, mayoritariamente medicina interna (46 pacientes). El grupo de pacientes con una enfermedad sistémica del tejido conectivo incluye personas con lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias (dermatomiositis y polimiositis), EMTC y conectivopatías indiferenciadas. De los 530 pacientes, se produjo un cambio de diagnóstico en la consulta posterior en 20 casos (3,8%) en quienes se solicitó la CP por FR.

El motivo de solicitud más frecuente fue el FR (266 pacientes), y el perfil de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares [ANA] positivos o negativos) diferencia 2 grupos distintos en relación con el resultado de la CP y los cambios de diagnóstico. La **tabla 2** muestra las características de ambos grupos. De los 20 pacientes con FR y cambio diagnóstico, 15 fueron diagnosticados de ES, 4 de

conectivopatía indiferenciada y uno de EMTC. De ellos, todos salvo un paciente tenían ANA positivos y 11 de ellos tenían anticuerpos específicos (9 anticentrómero, uno anti-Scl70 y otro, anti-RNPC). Los patrones capilaroscópicos de los pacientes con cambio diagnóstico fueron: 12 pacientes (51,7%) con patrón de esclerodermia, 8 pacientes (48,3%) con alteraciones inespecíficas y ningún paciente con CP normal. La positividad de ANA se asoció con una mayor probabilidad de presentar un patrón de capilaroscopia de esclerodermia ($p < 0,001$). Todos los pacientes que fueron diagnosticados de esclerodermia cumplen criterios de clasificación ACR/EULAR 2013¹².

Discusión

La CP es una técnica de imagen muy solicitada en la práctica clínica para el estudio de FR y enfermedades del tejido conectivo. Pese a que la mayoría de los resultados suelen ser normales o inespecíficos, la presencia de patrones patológicos puede influir en la toma de decisiones diagnósticas y de tratamiento. En nuestro estudio, la negatividad de los ANA se relacionó con una capilaroscopia normal o inespecífica en la gran mayoría de los pacientes y, en consecuencia, sin cambios en el diagnóstico de enfermedad reumatológica.

La CP es de gran utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de la ES, y su utilidad en otras enfermedades del tejido conectivo es controvertido. Sin embargo, son muchas las solicitudes de capilaroscopia en pacientes con otros diagnósticos reumatológicos en los que se solicita para valorar un FR. Se ha demostrado que la capilaroscopia no patológica, junto con la negatividad de los autoanticuerpos, tiene un valor predictivo negativo elevado que permite descartar enfermedad sistémica y, en consecuencia, nuestros resultados son coherentes con ello¹⁷.

La CP debe interpretarse en conjunto con los resultados de autoinmunidad y en ocasiones es necesario un seguimiento evolutivo que determine el cambio de patrón capilaroscópico a lo largo del tiempo, especialmente en aquellos pacientes con ANA positivos^{18,19}. En nuestro estudio, los ANA positivos se asociaron

Tabla 2
Pacientes con capilaroscopia solicitada por fenómeno de Raynaud según la positividad de anticuerpos antinucleares

	Total (N = 266)	ANA+ (n = 102)	ANA– (n = 164)	p
Edad (años), mediana y RIC	46,9 (32,8-59,9)	48,6 (36,7-63,7)	45,3 (31,7-57,1)	0,068
Género (mujer), n (%)	236 (88,7)	98 (96,1)	138 (84,1)	0,002
Patrón de capilaroscopia				
Normal o inespecífica	242 (91)	84 (82,4)	158 (96,3)	0,19
Esclerodermia	21 (7,9)	18 (17,6)	3 (1,8)	<0,001
No valorable	2 (1,1)	0	2 (1,9)	NA

ANA: anticuerpos antinucleares; NA: no aplicable; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 3
Cálculo de los valores predictivos positivo y negativo de la capilaroscopia realizada en pacientes con fenómeno de Raynaud (N = 266)

	Esclerodermia	No esclerodermia
CP patológica + ANA+	18	3
CP normal + ANA–	0	158

ANA: anticuerpos antinucleares; CP: capilaroscopia periungueal.

VPP: 0,85.

VPN: 1.

en mayor proporción con la presencia de un patrón de esclerodermia, lo que ayudó en el diagnóstico de ES en 3 de cada 4 pacientes con CP patológica ($p < 0,001$). Además, los pacientes en los que se solicitaron más de 3 CP fueron aquellos con diagnóstico de esclerodermia, siendo suficiente con 3 CP normales o inespecíficas para descartar enfermedad reumatológica. El estudio básico del FR debe incluir, por tanto, una analítica con autoinmunidad y una CP¹³.

La tabla 2 refleja aquellos pacientes a los que se les practica una CP con diagnóstico previo de FR, entre los cuales existen 11 pacientes que no disponen de determinación de ANA. Esto es debido a que en la mayoría de los pacientes a los que se practica una CP, la petición fue realizada en una primera visita, realizándose esta antes de la determinación de los autoanticuerpos.

Las alteraciones en la CP han demostrado relacionarse con una mayor afectación de órganos y tener un valor predictivo en cuanto a la evolución de la enfermedad^{20–22}. La detección precoz de alteraciones en la CP puede ayudarnos a tomar diferentes decisiones terapéuticas que en algunos casos podrían modificar el curso de la enfermedad. En la tabla 3 se calcula el valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de esclerodermia en pacientes con FR y una CP patológica con ANA positivos versus CP normal con ANA negativos. Dichos datos se aproximan a los publicados en la literatura^{23,24}.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones que deben ser comentadas. El carácter descriptivo y observacional del estudio lleva asociadas las limitaciones habituales: datos no disponibles, sesgo de selección de pacientes, etc. Sin embargo, es una realidad habitual en la práctica clínica que puede ser comparable a lo que sucede en otros centros de reumatología con agenda propia de capilaroscopia. La falta de datos evolutivos impide analizar la evolución de los patrones capilaroscópicos en pacientes con una primera CP normal o inespecífica y autoanticuerpos positivos, lo que sería de gran interés en relación con el seguimiento capilaroscópico. Sin embargo, este aspecto se ha descrito en otros estudios, asociándose los autoanticuerpos con una mayor probabilidad de progresión en el patrón de CP^{18,19}.

Los patrones capilaroscópicos aceptados internacionalmente son los 3 de esclerodermia (precoz, activo y tardío) y el patrón normal. Sin embargo, es frecuente que los pacientes presenten alteraciones inespecíficas que no se encuadran completamente en ninguno de los anteriores. De forma arbitraria, en nuestro centro decidimos clasificar este tipo de patrones como con alteraciones inespecíficas, y graduarlo según su gravedad en leves y

moderadas. SOMOS conscientes de que es una graduación subjetiva y una limitación de nuestro estudio.

Conclusiones

En conclusión, la CP es una técnica muy solicitada en la práctica clínica, con un impacto limitado sobre el diagnóstico, pero que permite descartar enfermedad reumatológica en presencia de ANA negativos y CP normal, aunque son necesarios estudios futuros para reforzar tal afirmación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cutolo M, Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: A reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1933–40.
- Rodríguez-Reyna TS, Bertolazzi C, Vargas-Guerrero A, Gutiérrez M, Hernández-Molina G, Audisio M, et al. PANLAR Capillaroscopy Group. Can nailfold videocapillaroscopy images be interpreted reliably by different observers? Results of an inter-reader and intra-reader exercise among rheumatologists with different experience in this field. *Clin Rheumatol*. 2018;38:205–10.
- Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3023–30.
- Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:469–79.
- Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, Airò P, Ananieva LP, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res*. 2013;89:122–8.
- Bertolazzi C, Cutolo M, Smith V, Gutiérrez M. State of the art on nailfold capillaroscopy in dermatomyositis and polymyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:432–44.
- Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: A metaanalysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease. *Arch Inter Med*. 1998;158:595–600.
- Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capillaroscopy in rheumatology units. Uses and applications. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:514–20.
- Paxton D, Pauling JD. Does nailfold capillaroscopy help predict future outcomes in systemic sclerosis? A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:482–94.
- Smith V, Decuman S, Sulli A, Benroy C, Piette Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? A pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1636–9.
- Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med*. 1976;61:862–70.
- 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;72:1747–55.
- Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. From Raynaud's phenomenon to very early diagnosis of systemic sclerosis-The VEDOSS approach. *Curr Rheumatol Rev*. 2013;9:245–8.
- Sag S, Sag MS, Tekeoglu I, Kamanli A, Nas K, Aydin Y. Nailfold videocapillaroscopy results in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1969–74.
- Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, Ingegnoli F, Thevissen K, de Keyser F, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal. *Autoimmun Rev*. 2018;17:344–52.
- Baresić M, Anić B. [Capillaroscopy in rheumatological practice—One center experience] Croatian. *Lijec Vjesn*. 2014;136:28–32.
- Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Biganzoli EM, Zeni S, Lubatti C, et al. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's

- phenomenon: Role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:797–805.
18. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:821–5.
 19. 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;40:634–9.
 20. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, Airò P, Ananieva LP, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res*. 2013;89:122–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2013.06.003>.
 21. 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*. 2007;46:1566–9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem190>.
 22. Hofstee HM, vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BB, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:191–5, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.087353>.
 23. Bissell LA, Abignano G, Emery P, del Galdo F, Buch MH. Absence of scleroderma pattern at nail fold capillaroscopy valuable in the exclusion of scleroderma in unselected patients with Raynaud's phenomenon. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:342.
 24. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: A follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int*. 2012;32:3039.