

A Capilaroscopia na Avaliação de Doenças Autoimunes

Nailfold Capillaroscopy in the Evaluation of Autoimmune Diseases

Juliana Silva, Petra Monteiro, Ricardo Fernandes, Joana Malheiro, Carina Silva, Paula Ferreira, Andreia Seixas, Vítor Paixão Dias

Resumo

Introdução: A capilaroscopia periungueal é um método simples, seguro e não invasivo, fundamental na avaliação da microcirculação *in vivo*, e crucial na distinção entre fenómeno de Raynaud primário e secundário. O fenómeno de Raynaud assume a sua maior importância nas doenças do espectro da esclerose sistémica, onde pode traduzir precocemente o envolvimento vascular e alterações na microcirculação, antes do aparecimento de outras manifestações clínicas ou envolvimento de órgãos, criando uma oportunidade para a prevenção de complicações vasculares.

Métodos: Foram analisados, retrospectivamente, os dados clínicos e dos resultados da capilaroscopia periungueal de 110 doentes seguidos numa consulta de doenças auto-imunes, maioritariamente do género feminino.

Resultados: O principal motivo para a realização da capilaroscopia periungueal foi o estudo do fenómeno de Raynaud, na sua maioria casos secundários (67,4%), sendo a patologia subjacente mais frequente a esclerose sistémica. Não se encontraram alterações de relevo na arquitetura dos capilares em 27,3% (n = 30); os restantes apresentavam alterações *minor* da morfologia em 28 casos, presença de megacapilares/ansas capilares dilatadas em 41 doentes (37,3%), áreas avasculares ou de rarefação capilar em 35 (31,8%), presença de microhemorragias em 36 doentes (32,7%) e sinais de neoangiogénese em cinco (4,5%). A grande maioria dos doentes com esclerose sistémica apresentava Raynaud secundário. Apenas dois doentes com esclerose sistémica não apresentavam alterações *major* na capilaroscopia periungueal, tendo os restantes um padrão esclerodérmico bem definido.

Conclusão: Salienta-se que a eficácia da CPU no diagnóstico precoce da esclerose sistémica, monitorização da progressão da doença e predição de envolvimento de órgãos, a tornam num instrumento não invasivo essencial, como suportado pela sua inclusão nos critérios de classificação da esclerose sistémica.

Palavras-chave: Angioscopia Microscópica; Capilares; Doença de Raynaud; Doenças Autoimunes; Esclerose Sistémica; Unhas/irrigação sanguínea.

Abstract

Introduction: Nailfold capillaroscopy is a simple, safe and noninvasive method, essential in the evaluation of the microcirculation *in vivo*, and crucial to distinguish between primary or secondary Raynaud's phenomenon. Raynaud's phenomenon assumes its major importance in the spectrum of systemic sclerosis diseases showing the early involvement and the vascular changes in the microcirculation before the onset of other clinical symptoms or organ involvement, and creating an opportunity to prevent vascular complications.

Methods: We analyzed, retrospectively, clinical data and results of nailfold capillaroscopy from 110 patients followed up at an autoimmune disease consultation, mainly female.

Results: The main reason for performing Nailfold capillaroscopy was the study of Raynaud's phenomenon, mainly secondary cases (67.4%), being the most frequent underlying pathology the systemic sclerosis. Significant changes were not found in the capillaries architecture in 27.3% (n = 30). In the remaining, we found minor changes in 28 cases, presence of megacapillaries in 41 patients (37.3%), avascular areas in 35 (37.8%), microhemorrhages in 36 patients (32.7%) and signs of neoangiogenesis in five (4.5%). The majority of systemic sclerosis patients have secondary Raynaud's. Only two patients with systemic sclerosis did not have a well-defined scleroderma pattern in the nailfold capillaroscopy.

Conclusion: The nailfold capillaroscopy effectiveness on early diagnosis of systemic sclerosis, on monitoring disease progression and in the prediction of organ involvement, making it an essential noninvasive method, as supported by its inclusion in the systemic sclerosis classification criteria.

Keywords: Autoimmune Diseases; Capillaries; Microscopic Angioscopy; Nails/blood supply; Raynaud Disease; Scleroderma, Systemic.

Introdução

A capilaroscopia periungueal (CPU) é uma técnica de imagem descrita pela primeira vez há cerca de 400 anos por JC Kolhaus¹ usada na medicina desde 1923, altura em que Purkinje descreveu os capilares cutâneos através da observação do leito ungueal com uma lente de aumento² tendo vindo a evoluir desde então. Nas últimas décadas, vários autores têm estudado alterações microangiopáticas, nomeadamente na esclerose sistémica (ES), havendo atualmente padrões bem definidos,³ tendo o valor da CPU não só como método de diagnóstico, mas também prognóstico, sido sublinhado.

Trata-se de um método simples, seguro, não invasivo, de baixo custo e reprodutível, que permite a observação e seguimento das alterações microvasculares de uma forma acessível, tornando-se numa ferramenta fundamental na avaliação da microcirculação *in vivo*.

Por rotina, são avaliados os seguintes parâmetros: número de capilares por campo, distribuição e diâmetro dos capilares, presença de megacapilares, áreas de rarefação capilar, presença de hemorragias e sinais de neoangiogénese. O padrão esperado em indivíduos saudáveis é caracterizado por uma matriz regular de microvasos com grande variabilidade intra e interindividual, mas geralmente com disposição perpendicular ao leito ungueal, com diâmetro capilar inferior a 20 µm, estando presentes pelo menos 9 capilares/mm linear.² A deteção de padrões capilaroscópicos anormais tem um elevado valor preditivo positivo no desenvolvimento de doenças autoimunes sistémicas.⁴

É um método crucial da diferenciação entre fenómeno de Raynaud (FdR) primário e secundário, bem como na diferenciação de diferentes doenças imunes e no seu diagnóstico precoce.

O FdR pode ser primário ou secundário a uma condição subjacente, e caracteriza-se por vasoespasm das artérias digitais desencadeado por exposição ao frio ou stress, traduzindo um desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores.⁵ O exame físico, a CPU e o estudo imunológico permitem distinguir as formas primárias e secundárias.

No FdR primário não se identifica nenhuma condição subjacente, sendo no entanto difícil prever se, e quando, se poderá transformar em FdR secundário; os episódios tendem a ser simétricos, sem lesão de necrose ou ulceração dos tecidos, com anticorpos antinucleares (ANA) negativos e geralmente com padrão capilaroscópico normal.⁶ O FdR secundário está associado a um amplo espectro de patologias, surge habitualmente em indivíduos mais velhos, associado a outros sinais de doenças autoimunes, autoanticorpos positivos e alterações na avaliação por CPU.² Cutolo *et al* reportaram que 15% - 20% dos indivíduos inicialmente diagnosticados com FdR primário transitaram para FdR secundário ao longo de um seguimento médio de 2 anos.³

A ES é uma doença do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, caracterizada por disfunção endotelial, desregulação dos fibroblastos e alterações complexas do sistema imunitário,⁷ com tradução sistémica. Sabe-se que o envolvimento vascular tem um papel decisivo na sua patogénese surgindo precocemente no curso da doença, tipicamente com o aparecimento do FdR. A CPU tem sido usada para definir diferentes estadios e atividade da doença, tendo sido incorporada nos critérios de classificação da ES da American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) de 2013.⁸ O padrão esclerodérmico típico observado na CPU é definido pela associação de megacapilares e microhemorragias, distorção da arquitetura e áreas avasculares,⁷ estando descritos três estadios da doença: fase precoce, com presença de raros megacapilares ou microhemorragias a par de uma distribuição capilar predominantemente sem alterações; fase activa, caracterizada por megacapilares e microhemorragias abundantes, rarefação capilar e moderada desorganização da arquitetura; fase tardia, com capilares irregulares, com extensas áreas avasculares e desorganização severa da arquitetura.^{9,10}

Material e Métodos

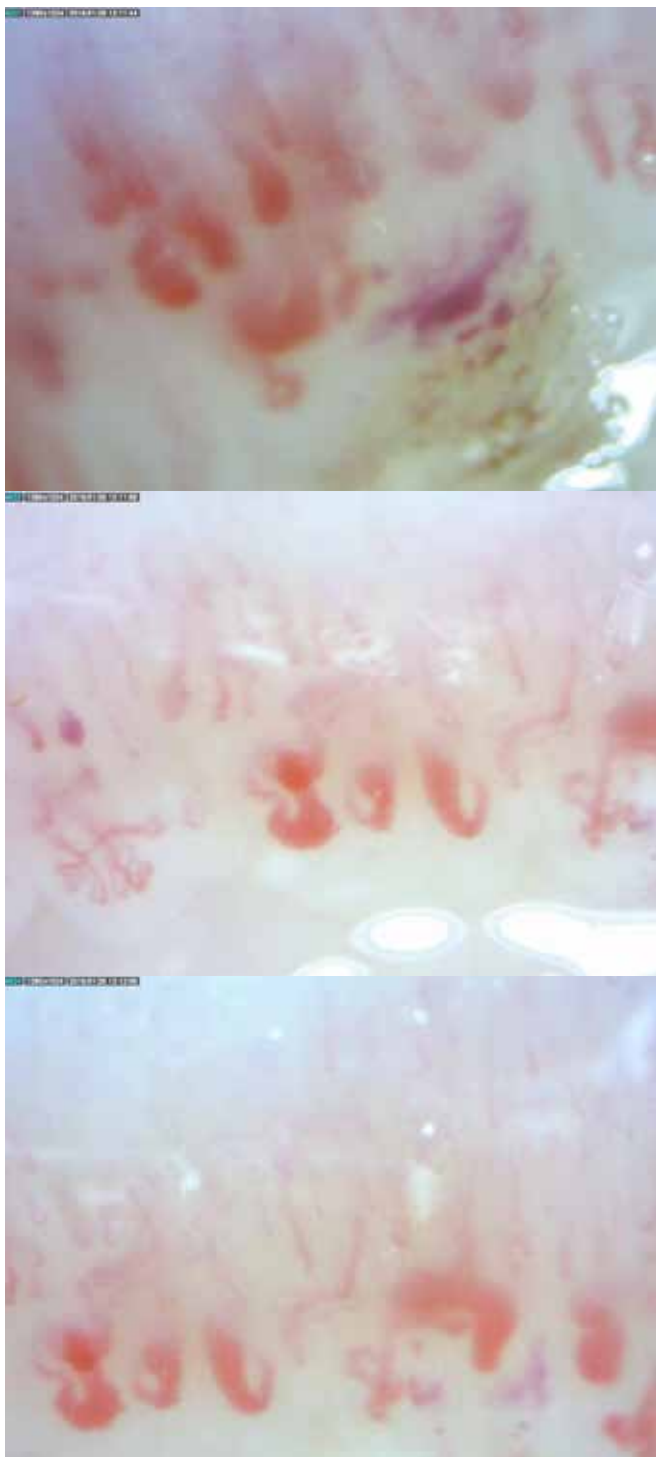
Este trabalho teve por objetivo caracterizar uma população de doentes submetida a capilaroscopia periungueal no âmbito de uma consulta de doenças autoimunes, com registo das alterações encontradas no exame, relação com diagnóstico principal, presença de FdR e autoanticorpos.

Foi efetuado um estudo retrospectivo observacional com base na revisão dos processos clínicos de doentes a quem foi realizada CPU no período entre janeiro de 2012 e dezembro de 2014, na Consulta de Medicina – Doenças Autoimunes. Foi feita uma análise estatística descritiva dos dados demográficos, clínicos e serológicos, indicação para realização da CPU, resultados obtidos e diagnóstico principal, procurando comparar os dados com a literatura disponível acerca desta temática.

Para a realização da CPU, foram examinadas as regiões periungueais de oito dedos das mãos, à temperatura ambiente, usando uma gota de óleo de imersão sobre a cutícula para melhor visualização dos capilares, utilizando um microscópio estereoscópico equipado com uma lente de ampliação de 200x (*Dino Lite*[®]). As imagens foram guardadas e avaliadas por um especialista experiente. Segundo os resultados da CPU os doentes foram classificados como: sem alterações de relevo (*major e/ou minor*); alterações *minor* (dilatações e tortuosidades discretas); ou alterações *major* (megacapilares; áreas avasculares/rarefação vascular; microhemorragias e neoangiogénese).

Resultados

Neste período foram submetidos a CPU 110 doentes, com claro predomínio do género feminino (82,7%), com uma média de



Figuras: 1, 2 e 3 - Capilaroscopia periungueal onde se observa rarefação capilar, capilares tortuosos e com características de megacapilares e múltiplas microhemorragias, num padrão muito típico de esclerose sistêmica (fase ativa). Imagens de CPU realizadas pelos autores.

idades de $51,7 \pm 16,6$ anos, sendo a idade mínima 15 anos e a máxima 85 anos. As principais características clínicas, serológicas e demográficas dos doentes incluídos estão reportadas na Tabela 1.

O principal motivo para a realização da CPU foi o estudo do FdR (primário e secundário), presente em 92 doentes

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e serológicas dos doentes

Características	Total de doentes (n=110)
Idade (média±SD em anos)	51,7±16,6
Ratio feminino/masculino	4,8/1
Autoanticorpos (n,%)	
ANA	46, 41,8%
Scl-70	8, 7,3%
Fenómeno Raynaud (n,%)	92, 83,6%
Primário	30, 32,6%
Secundário	62, 67,4%
Úlceras Digitais (n,%)	14, 12,7%
Espessamento cutâneo (n,%)	30, 27,3%
<i>Puffy fingers</i> (n,%)	10, 9,1%

(83,6%), seguido da avaliação e monitorização da microangiopatia de doenças do tecido conjuntivo já diagnosticadas e em seguimento.

Não se encontraram alterações de relevo na arquitetura dos capilares em 27,3% dos casos (n = 30). Nos restantes, as alterações encontradas foram: alterações *minor* da morfologia em 28 casos (25,5%), presença de megacapilares/ansas capilares dilatadas em 41 doentes (37,3%), áreas avasculares ou de rarefação capilar em 35 doentes (31,8%), presença de microhemorragias em 36 doentes (32,7%) e sinais de neovascularização em cinco casos (4,5%).

A maioria dos casos de FdR eram casos secundários (n = 62, 67,4%), sendo a patologia subjacente mais frequente a esclerose sistêmica (n = 28, 45,2%), incluindo dois casos de síndrome de sobreposição com cirrose biliar primária (síndrome de Reynolds), seguida de casos de FdR secundário ainda sem diagnóstico de base esclarecido (n = 12, 19,7%). A distribuição dos diferentes diagnósticos principais dos doentes com FdR secundário encontra-se sumariada na Tabela 2.

Os 12 casos (10,9%) de FdR secundário ainda sem diagnóstico definido apresentavam alterações na CPU, características clínicas sugestivas de doença do tecido conjuntivo ou anticorpos positivos: um doente com úlceras digitais e um com *puffy fingers* e espessamento cutâneo; quatro casos com ANA positivo (3 com padrão mosqueado e um padrão homogéneo), dois com anti Scl-70 positivo e um com Anti SS-A e Anti SS-B positivos. Os achados na CPU destes doentes foram: alterações *minor* (n = 6, 50,0%), megacapilares

Tabela 2: Diagnósticos principais dos doentes com fenómeno de Raynaud secundário

Diagnóstico	Nr doentes
Esclerose sistémica forma limitada cutânea	26
Fenómeno de Raynaud (sem outro diagnóstico estabelecido)	12
Conectivite indiferenciada	6
Lúpus eritematoso sistémico	4
Síndrome de Reynolds	2
Artrite reumatoide	2
Doença mista do tecido conjuntivo	1
Poliartrite simétrica em estudo	1
Espondiloartropatia indiferenciada	1
Poliartrite recidivante	1
Alveolite alérgica extrínseca	1
Síndrome de Sjorgren	1
Vasculite secundária	1
Artrite Takayasu	1
Doença de Beçhet	1

(n = 1, 8,3%), rarefação capilar (n = 7, 58,3%) e microhemorragias (n = 2, 16,7%).

Do total de doentes com FdR, 59,8% (n = 55) encontravam-se medicados: 10 (18,2%) com FdR primário e 45 (81,8%) com FdR secundário, a maioria dos quais com bloqueadores dos canais de cálcio (n = 35, 63,6%), associação de ácido gama linolénico com vitamina E (n = 19, 34,5%), antiagregantes plaquetares (n = 16, 29,1%), vasodilatadores periféricos (n = 11, 20,0%) e antagonistas dos recetores da angiotensina (n = 8, 14,5%), entre outros fármacos. Salientam-se, quatro casos (7,3%) medicados com prostaglandinas (iloprost) e três (5,5%) com antagonista dos recetores da endotelina (bosentano).

Na série apresentada, 30 doentes (27,3%) tinham ES (incluindo três casos de síndromes de sobreposição – dois (1,8%) com cirrose biliar primária e um (0,9%) com dermatomiosite – e os restantes apresentavam esclerose sistémica forma limitada cutânea). Havia história de úlceras digitais em oito doentes (7,3%). Apenas dois doentes (1,8%) apresentavam

ANA negativos, sendo que dos restantes, 16 (14,5%) tinham padrão centrómero, cinco (4,5%) nucleolar, quatro (3,6%) homogéneo e três (2,7%) mosqueado. Quanto às alterações encontradas na CPU dos doentes com ES, destaca-se que em apenas dois (6,7%) não se encontraram alterações *major* (e clinicamente não apresentavam FdR). Os restantes apresentavam um padrão esclerodérmico típico (Fig.s 1,2 e 3 - imagens de CPU realizadas pelos autores): 21 (70,0%) doentes com megacapilares e áreas de rarefação capilar, 20 (66,7%) com microhemorragias e três (10,0%) com sinais de neoangiogénese.

Conclusão

A CPU é um exame fácil, fiável e não invasivo que permite avaliar a microcirculação *in vivo*, indispensável na avaliação do FdR com vista à deteção precoce de patologias do tecido conjuntivo subjacente, antes do aparecimento de outras manifestações clínicas. Trata-se de um procedimento reconhecido, com elevado valor preditivo negativo na ausência de alterações, e elevada especificidade para a presença ou desenvolvimento de ES.¹⁵

Os indivíduos com FdR representam um desafio diagnóstico na prática clínica, com um amplo espectro de diagnósticos diferenciais, sendo o estudo do FdR a principal indicação para realização da CPU,¹ tal como se verificou neste trabalho. A adequada distinção entre formas primárias e secundárias poderá permitir a prevenção ou atraso de alterações vasculares que, em casos severos, podem conduzir a isquemia crítica e ulceração digital.¹⁵

Na série apresentada, a maioria dos doentes tinham FdR secundário (67,4%), o que se pode explicar pelo facto de se tratar de uma população seleccionada, seguida numa consulta hospitalar diferenciada, e está de acordo com outras estatísticas hospitalares.

É nas doenças do espectro da ES que o FdR assume maior importância, sendo a primeira manifestação em cerca de 90% dos casos de ES.² Sendo esta uma doença crónica associada a elevada morbi-mortalidade, tem sido reforçada a necessidade do seu diagnóstico precoce, quando ainda não existe presença de fibrose de órgãos internos e lesões irreversíveis, adquirindo a CPU a sua maior importância prática neste contexto.¹ Evidência crescente suporta o conceito que a ES é uma doença primariamente vascular, mediada imunologicamente, que evolui para fibrose dos tecidos,¹⁶ sendo a desregulação do tónus vascular, clinicamente evidente como FdR, e as alterações da microcirculação, as manifestações clínicas mais precoces, podendo preceder o envolvimento cutâneo e visceral em meses ou anos.¹⁷

Os resultados desta amostra confirmam a importância da CPU na identificação da microangiopatia secundária nos doentes com FdR. Com efeito, a maioria das entidades subjacentes listadas na Tabela 2 cursam com FdR secundário, salientando-se a associação com ES presente em 41,9%

dos casos secundários, e em outras, apesar de não tão frequente, esta associação está descrita.¹¹⁻¹⁴ A possibilidade do diagnóstico precoce é também sugerida pelos resultados apresentados em que 12 doentes apresentam já alterações na CPU e algumas características clínicas que levam a suspeitar de patologia autoimune, não tendo ainda sido possível estabelecer um diagnóstico definitivo.

Dado que a ES apresenta um padrão capilaroscópico patognomónico, típico, bem definido, a CPU permite a sua distinção com outras patologias.

Os doentes com ES “precoce” devem apresentar anticorpos específicos positivos e/ou um padrão de esclerodermia na CPU,¹⁸ critérios validados num estudo prospetivo de 20 anos em doentes com FdR como único sintoma de apresentação, no qual 65,9% dos doentes com FdR cumprindo os dois critérios de ES “precoce” desenvolveram ES clinicamente evidente em 5 anos, e quase 80% no seguimento a longo prazo; pelo contrário apenas 1,8% dos doentes sem autoanticorpos específicos e CPU sem alterações desenvolveram ES.¹⁹

A eficácia da CPU no diagnóstico precoce da ES, monitorização da progressão da doença e predição de envolvimento de órgãos, tornam-na num instrumento não invasivo essencial.² Os doentes com padrão esclerodérmico apresentam mais frequentemente envolvimento cutâneo difuso, úlceras digitais e anticorpo anti Scl-70 positivo.⁷ A presença de índices elevados de áreas avasculares foi, recentemente, considerada como preditor independente de mortalidade, e indivíduos com padrão capilaroscópico tardio apresentarão maior frequência de envolvimento pulmonar e esofágico.¹⁷ Assim, os diferentes padrões da CPU e a sua alteração ao longo do tempo, podem representar uma reprodução morfológica da evolução da ES a nível microvascular.¹⁷ Não existem ainda estudos prospetivos, randomizados, controlados e duplamente cegos disponíveis que avaliem a capacidade da CPU na monitorização da resposta ao tratamento do FdR, mas estão disponíveis pequenos estudos promissores que mostram a resposta à terapêutica imunossupressora/vasodilatadora.²⁰⁻²²

Na nossa série transparece o interesse da CPU no diagnóstico diferencial da FdR corroborando a sua importância no diagnóstico da ES,⁷ e a sua inclusão nos critérios de classificação da ES do ACR/EULAR de 2013, dando um novo impulso para o seu uso e disseminação.¹ ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais
Correspondência: Juliana Silva - juliana.silva@live.com.pt

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
R. Dr. Francisco Sá Carneiro, 4400-129, Vila Nova de Gaia

Recebido: 25/03/2017
Aceite: 06/07/2017

REFERÊNCIAS

- Rosário e Souza EJ, Kayser C. Capilaroscopia periungueal: relevância para a prática reumatológica. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:264-71.
- Rossi D, Russo A, Manna E, Binello G, Baldovino S, Sciascia S, et al. The role of nail-videocapillaroscopy in early diagnosis of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2013;12:821-5.
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;63:457-62.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65; 2737-47.
- Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol.* 2006;25:153-8.
- Cipriani P, Marrelli A, Liakouli V, Di Benedetto P, Giacomelli R. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011;10:641-6.
- Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2102-3.
- Ghizzoni C, Sebastiani M, Manfredi A, Campomori F, Colaci M, Giuggioli D, et al. Prevalence and evolution of scleroderma pattern at nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis patients: Clinical and prognostic implications. *Microvasc Res.* 2015; 99:92-5.
- Jammal M, Kettaneh A, Cabane J, Tiev K, Toledano C. Periungueal capillaroscopy: an easy and reliable method to evaluate all microcirculation diseases. *Rev Med Interne.* 2015;36:603-12.
- Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E, Maglione W, Polosa R, Afeltra AM, et al. Nailfold videocapillaroscopy micro-haemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16: 462.
- Alan S, Balkarli A, Tuna S, Özkan U, Temel S, Özhan N, et al. The nailfold videocapillaroscopy findings of Behçet's syndrome. *Dermatol Sinica.* 2016;34:74-7.
- Young HR, Seong JC, Young HL, Jong DJ, Gwan GS. Scleroderma associated with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* 2006;26:369-75.
- Sosada B, Loza K, Bialo-Wojcicka E. Relapsing polychondritis. *Case Rep Dermatol Med.* 2014;2014:791951.
- Adegunsoye A, Oldham JM, Demchuk C, Montner S, Vij R, Strek ME. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features. *Respir Med.* 2016;114:53-60.
- Overbury R, Murtaugh MA, Fischer A, Frech TM. Primary care assessment of capillaroscopy abnormalities in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol.* 2015;34:2135-40.
- Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1953-62.
- Chora I, Guiducci S, Manetti M, Romano E, Mazzotta C, Bellando-Randone S, et al. Vascular biomarkers and correlation with peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2015;14:314-22.
- Le Roy EC, Medsger Jr. TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992; 10: 485-8.
- 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;58:3902-12.
- Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, Rogai V, Fiori G, Cinelli M, et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:94-8.
- Cutolo M, Zampogna G, Vremis L, Smith V, Pizzorni C, Sulli A. Long-term effects of endothelin receptor antagonism on microvascular damage evaluated by nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013;40:40-5.
- Cutolo M, Ruaro B, Pizzorni C, Ravera F, Smith V, Zampogna G, et al. Long-term treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2014;41:881-6.