
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Aspecte clinice și ecografice în psoriazisul unghial

Doctorand: **Elena Mihaela Marina**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Alexandru Tătaru**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE.....	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	15
1. Psoriazisul vulgar.....	17
1.1. Definiție. Epidemiologie.....	17
1.2. Etiopatogenie.....	17
1.2.1. Factori declanșatori.....	18
1.2.2. Factori genetici.....	18
1.2.3. Imunopatogeneza.....	18
1.2.4. Angiogeneza în psoriazisul vulgar.....	19
1.3. Aspecte clinice și terapeutice.....	20
2. Psoriazisul unghial.....	22
2.1. Definiție. Date epidemiologice.....	22
2.2. Anatomia unghială.....	22
2.3. Aspecte clinice în psoriazisul unghial.....	23
2.3.1. Leziuni ale matricii unghiale.....	23
2.3.2. Leziuni ale patului unghial.....	24
2.3.3. Afectarea periunghială în psoriazis.....	25
2.3.4. Scorul NAPSI.....	25
2.4. Examinări paraclinice în psoriazisul unghial.....	26
2.4.1. Biopsia unghială.....	26
2.4.2. Capilaroscopia și videocapilaroscopia unghială.....	26
2.4.3. Dermatoscopia și videodermatoscopia unghială.....	27
2.4.4. Microscopia confocală și tomografia în coerență optică.....	27
3. Rolul ecografiei în psoriazisul cutanat și unghial.....	29
3.1. Definiție. Tehnici ultrasonografice.....	29
3.2. Semiologia ecografică normală.....	30
3.2.1. Aspecte ecografice în tegumentul indemn.....	30
3.2.2. Aspecte ecografice ale aparatului unghial.....	30
3.3. Aspecte ultrasonografice în psoriazisul vulgar.....	32
3.3.1. Aspecte ecografice în placa psoriazică.....	32
3.3.2. Aspecte ecografice în onicopatia psoriazică.....	33
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Obiective.....	37
2. Metodologie generală.....	38
2.1. Considerații etice.....	38
2.2. Criterii generale de includere și excludere.....	38
2.3. Evaluarea clinică.....	39
2.4. Evaluarea ecografică.....	39

2.5. Analiza statistică.....	40
3. Pattern-uri clinice de afectare unghială în psoriazisul vulgar.....	41
3.1. Introducere.....	41
3.2. Obiective.....	42
3.3. Material și metodă.....	42
3.4. Rezultate.....	43
3.5. Discuții.....	59
3.6. Concluzii.....	62
4. Ecografia cu frecvență foarte înaltă în evaluarea modificărilor morfostructurale în psoriazisul unghial.....	63
4.1. Introducere.....	63
4.2. Obiective.....	63
4.3. Material și metodă.....	64
4.4. Rezultate.....	64
4.5. Discuții.....	74
4.6. Concluzii.....	77
5. Evaluarea ecografică a microcirculației în psoriazisul unghial.....	79
5.1. Introducere.....	79
5.2. Obiective.....	79
5.3. Material și metodă.....	79
5.4. Rezultate.....	80
5.5. Discuții.....	89
5.6. Concluzii.....	91
6. Concluzii generale.....	93
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.....	95
REFERINȚE.....	97

Cuvinte cheie : psoriazis vulgar, psoriazis unghial, scor NAPSI(Nail Psoriasis Severity Index), NVRI(Nailfold Vessel Resistance Index), IP (Indicele de Pulsatilitate), ecografie unghială,

INTRODUCERE

Psoriazisul vulgar reprezintă o afecțiune cutanată inflamatorie autoimună, cu evoluție cronică, cu perioade de remisiune și exacerbare. Inițial, în marea majoritate a cazurilor, leziunile sunt localizate la nivel tegumentar, însă frecvent în evoluție se asociază afectarea unghiilor sau a articulațiilor.

Studiile curente din literatura de specialitate sunt centrate mai ales pe identificarea factorilor etiopatogenetici în apariția leziunilor cutanate sau a potențialelor tratamente curative. Deși apar cu frecvență crescută în tabloul clinic general al psoriazisului, leziunile unghiale rămân adeseori nerecunoscute și neraportate. Recunoașterea acestor modificări unghiale specifice ar facilita un diagnostic precoce și ar putea identifica pacienții la risc de a dezvolta ulterior artropatie psoriazică.

Medicul dermatolog se află astfel în ipostaza unică de a identifica aceste modificări ale aparatului unghial în cadrul examenului dermatologic. Teza de față își propune evidențierea modificărilor unghiale apărute la pacienții cu psoriazis vulgar, printr-o evaluare clinică detaliată și prin intermediul ecografiei de înaltă frecvență.

Am dorit ca prin această cercetare să contribuim la o mai bună înțelegere a afectării unghiale în psoriazis și să evidențiem rolul ecografiei unghiale în detectarea precoce a modificărilor apărute la nivelul aparatului unghial. Rezultatele acestor studii trebuie validate pe loturi mai mari de pacienți în vederea posibilității includerii ecografiei de înaltă frecvență în practica clinică curentă în evaluarea afectării unghiale la pacienții cu psoriazis vulgar.

Studiul clinic evaluează frecvența pattern-urilor de afectare a patului unghial și a matricii unghiale, prin intermediul unui scor specific care identifică prezența a opt semne clinice la nivelul fiecărei unghii a mâinilor bilateral. Acest studiu clinic detaliat, este printre puținele existente în literatura de specialitate, și oferă posibilitatea unei actualizări a informațiilor în ceea ce privește afectarea unghială în psoriazisul vulgar.

Studiile ecografice efectuate cu transductoare de înaltă frecvență au permis identificarea modificărilor morfostructurale de la nivelul lamei unghiale și a celor circulatorii din vasele patului unghial, într-un lot de pacienți cu leziuni cutanate active de psoriazis, cu și fără afectare clinică unghială asociată, comparativ cu un lot martor. Modificările ecografice urmărite comparativ între cele două loturi au fost semnificativ mai evidente în lotul pacienților cu psoriazis vulgar. Un aspect foarte important observat, a fost acela că, în lotul pacienților cu psoriazis, cei care nu aveau și clinic afectare unghială, prezentau totuși modificări ecografice subclinice. Acest lucru evidențiază importanța ecografiei în detecția precoce a modificărilor aparatului unghial la pacienții cu psoriazis vulgar.

Menționez că în perioada ianuarie 2014-septembrie 2015 am beneficiat de o bursă POSDRU (contract nr. POSDRU 159/1.5/S/138776) în cadrul proiectului „Model colaborativ instituțional pentru translarea cercetării științifice biomedicale în practica clinică - TRANSCENT”.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Cercetarea de față cuprinde trei părți:

1. Studiu de evaluare clinică a modificărilor unghiale la pacienții cu psoriazis unghial;
2. Studiu de evaluare ecografică a modificărilor morfostructurale unghiale la pacienții cu psoriazis vulgar;
3. Studiu de evaluare ecografică a microcirculației patului unghial la pacienții cu psoriazis vulgar;

Metodologie generală de studiu

Includerea pacienților în studii a fost făcută pe baza unui protocol de studiu aprobat de către Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie Iuliu-Hațieganu Cluj Napoca, Romania (301/28.07.2014) și toți participanții au semnat consimțământul informat de includere în studiu.

Am inclus în studiile noastre pacienți adulți cu psoriazis vulgar, cu leziuni cutanate active la momentul examinării. În studiul clinic am inclus pacienți cu psoriazis cu leziuni cutanate și unghiale concomitent, iar pentru studiile ecografice pacienți cu psoriazis cu leziuni cutanate, cu și fără afectare unghială concomitentă.

Pacienții cu afecțiuni unghiale și periunghiale, cu afecțiuni inflamatorii sistemice, cu onicomicoză, sau aflați sub tratament sistemic pentru psoriazis cutanat sau unghial, sau care au aplicat tratament

topic pentru psoriazis unghial, la momentul examinării clinice sau cu 6 luni anterior examinării, sau au utilizat unghii artificiale, au fost excluși din studiu.

Pentru studiul 3, adițional, am exclus pacienții cu diabet zaharat, hipertensiune arterială esențială, și fumătorii (pacienți care au fumat zilnic sau care au renunțat la fumat cu mai puțin de 10 ani înainte de înrolarea în studiu).

Pentru toți pacienții, indiferent de studiul în care fost incluși, au fost colectate date cu privire la vârsta, sexul, vârsta de debut a psoriazisului cutanat și a celui unghial, durata bolii cutanate și a afectării unghiale, scorul PASI și NAPSİ(unde a fost cazul).

Evaluarea ecografică a fost efectuată de un medic radiolog experimentat, folosind un ultrasonograf cu transductor cu frecvență variabilă de 6,5-13 MHz pentru examinarea Doppler, și cu transductor de 40MHz pentru examinarea în scară gri. Au fost înregistrați pentru unghiile mâinilor bilateral următorii parametri: grosimea unghiei(reprezintă distanța dintre cele două lame unghiale) grosimea patului unghial (distanța dintre lama unghială ventrală și suprafața osoasă a falangei distale, evaluare făcută la 2,5mm de repliul unghial proximal), NVRI exprimat ca raportul dintre (Qs-Qd)/Qs (vitezele maxime ale fluxului sanguin, din vasele patului unghial, în sistolă Qs și diastolă Qd), Indicele de pulsilitate (viteza maximă sistolică - viteza maximă diastolică / viteza medie.

STUDIUL I. PATTERN-URI CLINICE DE AFECTARE UNGHIALĂ ÎN PSORIAZISUL VULGAR

Psoriazisul unghial, în ciuda aspectului clinic tipic, rămâne totuși pe plan secund în momentul diagnosticării psoriazisului vulgar și a stabilirii indicațiilor terapeutice. În vederea optimizării unui diagnostic precoce am propus să evaluăm prezența pattern-urilor clinice unghiale având următoarele obiective:

1. identificarea și cuantificarea modificărilor clinice unghiale la pacienții cu psoriazis vulgar;
2. stabilirea unei corelații între severitatea leziunilor cutanate și a celor unghiale;
3. stabilirea unei corelații între evoluția leziunilor cutanate și a celor unghiale;

Material și metodă

Acest studiu observațional transversal a fost efectuat în perioada Iulie - Decembrie 2014, în cadrul Clinicii de Dermatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, Romania. 35 de pacienți adulți (vârsta peste 18 ani) care au prezentat semne clinice de psoriazis cutanat, forma clinică în plăci, și afectare unghială au fost incluși în studiu conform criteriilor enunțate în secțiunea metodologie generală.

Evaluarea clinică a gradului de afectare unghială prin scorul NAPSİ a fost efectuată în detaliu pentru fiecare deget în parte la nivelul ambelor mâini. Pentru fiecare unghie s-a calculat scorul NAPSİ prin însumarea prezenței fiecărui dintre cele 8 semne clinice (onicoliza, discromia "salmon-patch"(picătură de ulei), hiperkeratoza subunghială, hemoragiile "în așchie", leukonichia, pitting-ul unghial, pete roșii în lunula unghială, și fărâmițarea lamei unghiale), precum și separat scorul NAPSİ al afectării patului unghial și al matricii unghiale. S-a evaluat corelația între gradul de afectare cutanată și cel de afectare unghială, precum și corelația între durata afectării cutanate și cea a afectării unghiale.

Rezultate

Treizeci și cinci de subiecți cu vârste cuprinse între 20 și 84 de ani au fost incluși în studiu, vârsta medie fiind de 51,89±14,91 ani. 21 de pacienți (60%) au fost de sex masculin și 14 (40%) de sex feminin. Vârsta medie de debut a psoriazisului cutanat a fost de 39,31±14,05 ani. Vârsta medie de debut a psoriazisului unghial a fost de 46,29±13,8 ani. Afectarea unghială a început predominant după debutul leziunilor cutanate, cu o perioadă de latență medie de 5 ani.

Scorul PASI a avut valori între 7 - 30,5 cu o medie de 16,92 ± 6,05, fără diferențe semnificative statistic între cele două sexe. Scorul NAPSİ a avut valori între 14 - 42, cu o medie de 27,77± 6,62, fără diferențe semnificative între cele două sexe. Scorul PASI a evoluat liniar cu scorul NAPSİ, cu un coeficient de corelație de 0.9538 (valoarea $p = 8.55 \cdot 10^{-19}$). Vârsta de debut a psoriazisului unghial a fost corelată pozitiv cu vârsta de debut a psoriazisului cutanat (Pearson $R = 0.7887$, $p < 0,0001$). O corelație semnificativă a fost găsită între durata afectării cutanate și NAPSİ (Spearman $\rho = 0.3538$, $p = 0.0370$). 81.71 % dintre unghiile studiate au prezentat leziuni specifice psoriazisului, 79.43 % de la mâna dreaptă și 84.00 % de la mâna stângă.

Scorul NAPSİ mediu a fost de 27.77 ± 6.62, ambele mâini fiind afectate aproximativ în mod egal (NAPSİ mediu mâna stângă 13.91 ± 3.26 vs. NAPSİ mediu mâna dreaptă 13.86 ± 3.96). Afectarea patului unghial a fost mai severă la mâna dreaptă, la toate degetele, cu excepția policelor, iar afectarea matricii unghiale a fost mai severă la mâna stângă, la toate degetele cu excepția degetului trei. Toate cele opt semne incluse în scorul NAPSİ au fost prezente. Raportat la toate unghiile, pattern-ul cel mai frecvent observat a fost pitting-ul (67,43%), urmat de "petele de ulei" și hiperkeratoză subunghială (fiecare semn fiind prezent în 39.14% din toate unghiile). Cele mai puțin frecvente pattern-uri unghiale observate au fost leukonychia și petele roșii în lunulă (în 9,71% și respectiv 4,29% din totalul unghiilor).

Concluzii

Prin rezultatele obținute, studiul de față subliniază importanța examinării clinice unghiale la pacienții cu psoriazis vulgar, în vederea identificării și cuatificării modificărilor specifice:

1. Afectarea unghială apare, în general, după debutul leziunilor cutanate, cu o perioadă medie de latență de 5 ani.
2. Scorurile PASI și NAPSİ nu diferă semnificativ statistic la cei cu debut precoce al psoriazisului cutanat, sub 40 de ani, comparativ cu cei cu debutul bolii cutanate peste această vârstă.
3. Vârsta de debut al psoriazisului unghial se corelează pozitiv cu vârsta de debut a psoriazisului cutanat.
4. Gradul de afectare cutanată a evoluat liniar cu cel al afectării unghiale.
5. Unghiile ambelor mâini au fost afectate, mai frecvent și ușor mai severe cele ale mâinii stângi.
6. Afectarea patului unghial a fost mai severă la unghiile mâinii drepte, iar afectarea matricii unghiale a fost mai severă la nivelul unghiilor mâinii stângi.
7. Unghia degetului mijlociu de la mâna dreaptă și unghia policelui de la mâna stângă au prezentat cele mai multe modificări; unghiile degetelor cinci al ambelor mâini au fost cel mai puțin afectate.
8. Toate cele opt semne incluse în scorul NAPSİ au fost observate. Pattern-ul cel mai frecvent observat a fost pitting-ul unghial, urmat de „petele de ulei” și hiperkeratoza subunghială. Cele mai puțin frecvente pattern-uri unghiale observate au fost leukonychia și petele roșii în lunulă.
9. Prezentarea detaliată a acestor modificări clinice specifice permite identificarea lor precoce și facilitează un diagnostic corect și complet.

STUDIUL II. ECOGRAFIA CU FRECVENȚĂ FOARTE ÎNALTĂ ÎN EVALUAREA MODIFICĂRILOR MORFOSTRUCTURALE ÎN PSORIAZISUL UNGHIAL

Ecografia cu frecvență înaltă este frecvent utilizată pentru evaluarea modificărilor induse de diverse afecțiuni la nivelul aparatului unghial și oferă un diagnostic precis și informații necesare conduitei terapeutice. Doar recent ecografia cu frecvență înaltă a fost propusă ca o examinare paraclinică imagistică valoroasă în diagnosticul și evaluarea severității psoriazisului cutanat și unghial.

Ecografia unghială utilizând un transductor cu frecvență înaltă de 40 MHz permite detectarea modificărilor morfostructurale apărute la nivelul aparatului unghial și stabilirea gradului de afectare unghială la pacienții cu psoriazis vulgar. În vederea cuatificării modificărilor anatomice unghiale și severității bolii prin ecografie unghială am stabilit următoarele obiective:

1. evaluarea prezenței depozitelor în lama unghială ventrală
2. evaluarea neregularităților și grosimii lamelor unghiale
3. evaluarea grosimii patului unghial

Obiectivele menționate au fost urmărite comparativ între lotul de pacienți cu psoriazis vulgar și lotul martor, și ulterior în cadrul lotului de pacienți cu psoriazis vulgar, comparativ între cei cu afectare unghială și cei fără afectare unghială.

Material și metodă

Acest studiu observațional transversal a fost efectuat în perioada Iulie 2014 - Martie 2015 și a inclus 23 de pacienți adulți, cu vârsta peste 18 ani, cu psoriazis vulgar, forma clinică în plăci, diagnosticat de cel puțin 6 luni, cu grad de afectare moderat și sever măsurat prin PASI >10, cu sau fără afectare clinică unghială. Grupul control a fost constituit din 11 martori sănătoși potriviți ca sex și vârstă cu pacienții din grupul studiat. Studiul s-a efectuat în cadrul Clinicii Dermatologie în colaborare cu Clinica Radiologie, a Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj Napoca, România, criteriile de includere în studiu și tehnica ecografiei unghiale au fost descrise în capitolul de metodologie generală.

Rezultate

Am inclus în studiu 23 de pacienți cu psoriazis vulgar (14 cu psoriazis unghial și 9 pacienți fără afectare unghială) și 11 subiecți sănătoși. Pacienții au avut vârste cuprinse între 20 și 84 ani cu o medie a vârstei egală cu 52.43 ± 14.28 ani . Subiecții din grupul martor au avut vârste cuprinse între 20 și 59 ani, cu media vârstei de 46.09 ± 11.82 ani . Am efectuat ecografie unghială la 122 de unghii aparținând pacienților cu psoriazis (79 de unghii cu afectare psoriazică și 43 unghii fără afectare clinică psoriazică) și la 82 de unghii aparținând lotului martor.

În grupul martor ecografia morfostructurală nu a detectat depozite în lama unghială ventrală și nici neregularități la nivelul lamelor unghiale, iar în grupul pacienților cu psoriazis 13,11% dintre unghiile studiate au prezentat depozite în lama unghială ventrală. Unghiile pacienților cu psoriazis vulgar au avut variate grade de afectare a ambelor lame unghiale : 24,59% din unghii au avut un aspect regulat, 34,43% au prezentat aspect neregulat, 34,43% din unghii au avut lamele unghiale unite pe alocuri și 6,56% au avut lamele unghiale unite complet. Grosimea lamelor unghiale a fost semnificativ mai mare la pacienții cu psoriazis vulgar comparativ cu grupul martor.

În lotul pacienților cu psoriazis vulgar cei care aveau și afectare clinică unghială au prezentat mai multe depozite în lama unghială ventrală comparativ cu cei fără afectare clinică unghială ($p < 0,05$). Aspectul morfostructural al lamelor unghiale diferă între cele două sub-loturi: pacienții cu afectare

clinică unghială au prezentat un aspect mai neregulat al lamelor unghiale, mai frecvent lame unghiale total unite și o grosime a lamelor unghiale mai mare decât cei fără afectare clinică unghială. Pacienții fără afectare clinică unghială au prezentat un aspect mai regulat al lamelor unghiale și mai frecvent lamele unghiale erau unite pe alocuri.

Concluzii

În lotul pacienților cu psoriazis vulgar vs. lotul martor (toate modificările au fost semnificative statistic cu excepția grosimii patului unghial):

1. Depozitele în lama unghială ventrală au fost prezente doar la pacienții cu psoriazis vulgar; nici un pacient din lotul martor nu a prezentat această modificare unghială.
2. La pacienții cu psoriazis vulgar ambele lame unghiale au prezentat modificări caacteristice : aspect neregulat, lame unghiale unite pe alocuri sau unite total; toți martorii au avut aspect regulat al lamelor unghiale.
3. Grosimea lamelor unghiale a fost mai mare la pacienții cu psoriazis vulgar comparativ cu lotul martor.
4. Grosimea patului unghial a fost ne semnificativ statistic mai mare la subiecții sănătoși comparativ cu pacienții cu psoriazis vulgar.

În lotul pacienților cu psoriazis vulgar, cei cu afectare clinică unghială vs. fără afectare clinică unghială:

1. Cei cu afectare clinică unghială au prezentat depozite în lama unghială ventrală semnificativ mai multe comparativ cu cei fără afectare clinică unghială.
2. Deși ne semnificativ statistic, cei cu afectare clinică unghială au prezentat mai frecvent un aspect mai neregulat al lamelor unghiale și lame unghiale unite total; cei fără afectare clinică unghială au prezentat mai frecvent lame unghiale unite pe alocuri.
3. Grosimea lamelor unghiale a fost semnificativ mai mare la cei cu afectare clinică unghială comparativ cu cei fără afectare clinică unghială.
4. Grosimea patului unghial a fost ne semnificativ mai mare la cei fără afectare clinică unghială comparativ cu cei cu afectare clinică unghială.

STUDIUL III. EVALUAREA ECOGRAFICĂ A MICROCIRCULAȚIEI ÎN PSORIAZISUL UNGHIAL

Ecografia unghială reprezintă o metodă imagistică ușor de efectuat și accesibilă, care permite aprecierea în timp real a modificărilor hemodinamice apărute la nivelul vaselor de calibru redus de la nivelul patului unghial la pacienții cu psoriazis vulgar. În vederea detectării și caracterizării fluxului sanguin la nivelul patului unghial prin ecografie unghială am stabilit următoarele obiective :

1. evaluarea color Doppler a fluxului sanguin în patul unghial
2. evaluarea power Doppler a fluxului sanguin în patul unghial
3. calcularea NVRI în vasele patului unghial
4. calcularea IR în vasele patului unghial

Obiectivele stabilite au fost urmărite la pacienții cu psoriazis vulgar comparativ cu lotul martor, iar în lotul pacienților cu psoriazis vulgar, comparativ între cei cu afectare clinică unghială și cei fără afectare clinică unghială.

Material și metodă

Acest studiu observațional transversal a fost efectuat conform tehnicii descrise în partea de metodologie

generală.

Rezultate

Rezultatele caracteristicilor demografice și clinice ale pacienților și martorilor incluși în studiu au fost prezentate în studiul anterior.

La evaluarea CD toți subiecții sănătoși au prezentat doar un număr redus de spoturi în vasele patului unghial, comparativ cu lotul pacienților cu psoriazis în care 36,07% au prezentat un număr redus de spoturi, 54,92% un număr mediu de spoturi și 9,02% spoturi multiple. La evaluarea PD a vaselor patului unghial subiecții din grupul martor au prezentat doar un număr redus de spoturi ($p < 0.0001$). Pacienții cu psoriazis au prezentat număr mediu de spoturi sau spoturi multiple în peste 63% din unghiile investigate. NVRI a fost semnificativ statistic mai mare în vasele patului unghial aparținând pacienților cu psoriazis comparativ cu lotul martor (0.62(0.55-0.69) vs. 0.57(0.55-0.58), $p < 0.0001$). IP a fost semnificativ statistic mai mare în vasele patului unghial aparținând pacienților cu psoriazis comparativ cu lotul martor (1.05 (0.83-1.22) vs. 0.85 (0.79-0.88)), $p < 0.0001$).

La examinarea CD, în lotul pacienților cu psoriazis vulgar, cei care prezentau și afectare clinică unghială au avut mai frecvent un număr mediu de spoturi sau spoturi multiple, comparativ cu cei fără afectare unghială clinică care au prezentat mai frecvent un număr redus de spoturi. La examinarea PD la pacienții cu psoriazis vulgar fără afectare clinică unghială au fost înregistrate preponderent un număr redus de spoturi, în timp ce la pacienții care prezentau și afectare clinică unghială au fost detectate un număr mediu sau multiple spoturi în vasele patului unghial. NVRI a avut valori semnificativ statistic mai mari la pacienții cu afectare clinică unghială comparativ cu cei fără afectare clinică (0.66 (0.60-0.71) vs. 0.55 (0.48-0.60) $p < 0.0001$). IP a avut valori semnificativ statistic mai mari la pacienții cu afectare clinică unghială comparativ cu cei fără afectare clinică (1.11 (1.01-1.25) vs. 0.83 (0.69-0.96) $p < 0.0001$).

Concluzii

Studiul de față, prin rezultatele obținute, subliniază rolul ecografiei unghiale în evaluarea modificărilor microcirculatorii în patul unghial la pacienții cu psoriazis vulgar.

Rezultate comparative între pacienții cu psoriazis vulgar vs. lotul martor (toate rezultatele au fost semnificative statistic):

1. Pacienții cu psoriazis vulgar au prezentat un număr mediu de spoturi în vasele patului unghial la examinarea CD; toți subiecții din lotul martor au prezentat doar un număr redus de spoturi CD.
2. La evaluarea PD pacienții cu psoriazis au prezentat un număr mediu sau spoturi multiple la nivelul vaselor patului unghial; subiecții din lotul martor au prezentat un număr redus de spoturi PD.
3. NVRI și IR au avut valori mai mari la pacienții cu psoriazis comparativ cu subiecții sănătoși.

Rezultate comparative în lotul pacienților cu psoriazis vulgar, între cei cu afectare clinică unghială vs. fără afectare unghială

1. Pacienții cu afectare clinică unghială au avut un număr mediu și spoturi multiple la examinarea CD, iar cei fără afectare clinică unghială au avut un număr redus de spoturi CD.
2. Evaluarea PD relevă un număr mediu și spoturi multiple la pacienții cu afectare clinică unghială, și un număr redus de spoturi PD la cei fără afectare clinică unghială.
3. NVRI și IR au fost semnificativ mai mari la pacienții cu psoriazis vulgar și afectare unghială comparativ cu cei fără afectare clinică unghială.

SUMMARY PhD Thesis

Clinical and echographical aspects in nail psoriasis

PhD Candidate: **Elena Mihaela Marina**

PhD Supervisor: **Prof. Dr. Alexandru Tătaru**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION.....	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE.....	15
1. Psoriasis vulgaris.....	17
1.1. Definition. Epidemiology.....	17
1.2. Etiopatogeny.....	17
1.2.1. Aiding factors.....	18
1.2.2. Genetical factors.....	18
1.2.3. Immunopathogenesis.....	18
1.2.4. Angiogenesis in psoriasis vulgaris.....	19
1.3. Clinical and therapeutical aspects.....	20
2. Nail psoriasis.....	22
2.1. Definition. Epidemiological data.....	22
2.2. Nail anatomy.....	22
2.3. Clinical aspects in nail psoriasis.....	23
2.3.1. Lesions of the nail matrix.....	23
2.3.2. Lesions of the nail bed.....	24
2.3.3. Periungual modifications in psoriasis.....	25
2.3.4. NAPSI score.....	25
2.4. Paraclinical examinations in nail psoriasis.....	26
2.4.1. Nail biopsy.....	26
2.4.2. Nail capillaroscopy and videocapillaroscopy.....	26
2.4.3. Nail dermatoscopy and videodermatoscopy.....	27
2.4.4. Confocal microscopy and ntomography in optical coherence.....	27
3. The role of ultrasound in nail and cutaneous psoriasis.....	29
3.1. Definition. Ultrasonographical tecniques.....	29
3.2. Normal ultrasound semiology.....	30
3.2.1. Echographical aspects in normal tegument.....	30
3.2.2. Echographical aspects in nail unit.....	30
3.3. Ultrasound aspects in psoriasis vulgaris.....	32
3.3.1. Echographical aspects in psoriatic plaque.....	32
3.2.2.Echographical aspects in nail psoriasis.....	33
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Objectives.....	37
2. General methodology.....	38
2.1. Ethical considerations.....	38
2.2. General criteria of inclusion and exclusion.....	38

2.3. Clinical evaluation.....	39
2.4. Echographical evaluation.....	39
2.5. Statistic analysis.....	40
3. Clinical patherns of nail involvement in psoriasis vulgaris.....	41
3.1. Introduction.....	41
3.2. Objectives.....	42
3.3. Material and method.....	42
3.4. Results.....	43
3.5. Discussions.....	59
3.6. Conclusions.....	62
4. High frequency ultrasonography in the evaluation of the morphostructural modifications in nail psoriasis.....	63
4.1. Introduction.....	63
4.2. Objectives.....	63
4.3. Material and method.....	64
4.4. Results.....	64
4.5. Discussions	74
4.6. Conclusions.....	77
5. Echographical evaluation of the microcirculation in nail psoriasis.....	79
5.1. Introduction.....	79
5.2. Objectives.....	79
5.3. Material and method.....	79
5.4. Results	80
5.5. Discussions.....	89
5.6. Conclusions.....	91
6. General conclusions.....	93
7. Originality and inovative contributions of the thesis.....	95
REFERENCES.....	97

Key words: vulgar psoriasis, nail psoriasis, NAPSÍ score(Nail Psoriasis Severity Index), NVRI(Nailfold Vessel Resistance Index), IP (Índicele de Pulsatilitate), unguál echography ,

INTRODUCTION

Psoriasis vulgaris is an autoimmune inflammatory skin disease with a chronic course, with periods of remission and exacerbation. Initially, in most cases, the lesions are located at tegumental level, but frequently in the course the nails or the joints are damaged.

Current studies in the professional literature are centered mainly on identifying the ethiopathogenical factors in the offensive of the skin lesions or of the potentially curative treatments. While they occur with increased frequency in the general clinical picture of psoriasis, the unguál lesions often remain unrecognized and unreported. Recognising these specific nail changes would facilitate an early diagnosis and may identify the patients with risk of developing psoriatic arthropathy later on.

Hereby the dermatologist finds himself in the unique position of identifying these changes in the nail system during the dermatological examination. This thesis aims to highlight the nail changes occurred at patients with vulgar psoriasis, through a detailed clinical evaluation and through high frequency ultrasound. Through this research we wanted to contribute to a better understanding of the nail damage in psoriasis and to highlight the role of nail ultrasound in detecting early the abnormalities in the nail system. The results of

these studies must be validated on larger groups of patients in order to possibly include the high-frequency ultrasound in current clinical practice to evaluate the nail damage in patients with vulgar psoriasis. The clinical study evaluates the frequency of the patterns of damage of the nail bed and of the nail matrix, via a specific score that identifies the presence of eight clinical signs for each fingernail bilaterally. This detailed clinical study is among the few existing in the professional literature, and offers the possibility of an update of the information regarding the nail damage in vulgar psoriasis.

The ultrasound studies performed with transducers of high-frequency have enabled the identification of the morphostructural changes at the nail blade level and at the circulation level of the nail bed vessels, in a group of patients with psoriasis active skin lesions, with and without associated nail clinical damage, by comparison with a control group. The ultrasound changes tracked by comparison between the two groups were significantly more pronounced in the group of patients with vulgar psoriasis. A very important aspect observed was, that in the group of patients with psoriasis, those who did not have clinical nail damage, had yet subclinical ultrasound changes. This highlights the importance of ultrasound in early detection of the changes in the nail system in patients with vulgar psoriasis.

I mention that between January 2014 and September 2015 I received a POSDRU scholarship (contract no. POSDRU 159 / 1.5 / S / 138 776) within the project " Institutional collaborative model for the translation of the biomedical scientific research in the clinical practice - TRANSCENT".

PERSONAL CONTRIBUTION

This research consists of three parts:

1. Clinical evaluation study of the nail changes in patients with nail psoriasis;
2. Ultrasound evaluation study of the morphostructural nail changes in patients with vulgar psoriasis;
3. Ultrasound evaluation study of the microcirculation of the nail bed in patients with vulgar psoriasis;

General Study Methodology

The inclusion of the patients in studies was made based on a study protocol approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hațieganu Cluj Napoca, Romania (301 / 28.07.2014) and all participants signed informal consent for inclusion in the study.

We have included in our studies adult patients with vulgar psoriasis, with active skin lesions at the time of the examination. In the clinical study we included patients with psoriasis with skin lesions, and nail lesions concomitantly, and for the ultrasound studies we included patients with psoriasis with skin lesions, with and without nail damage concomitantly.

Patients with nail and periungual lesions, with systemic inflammatory lesions, with onychomycosis, or under systemic treatment for skin or nail psoriasis, or who applied topical treatment for nail psoriasis, at the time of the clinical examination or 6 months before the examination, or who used artificial nails, were excluded from the study.

For study 3, additionally, we excluded the patients with diabetes, with essential hypertension, and the smokers (patients who smoked daily or have stopped smoking less than 10 years before entering the study).

For all patients, irrespective of the study that they were included in, data on age, gender, age of onset of the skin and nail psoriasis, duration of the skin disease and of the nail damage, PASI and NAPI score (where it was the case) were gathered.

The ultrasound evaluation was performed by an experienced radiologist using an ultrasound

transducer with variable frequency from 6.5 to 13 MHz for the Doppler examination, and a transducer of 40MHz gray scale examination. The following parameters for the bilateral fingernails were registered: the thickness of the nail (represents the distance between the two nail blades), the thickness of the nail bed (the distance between the ventral nail blade and the bony surface of the distal phalanx, evaluation made 2.5mm from the proximal nail fold), NVRI expressed as the ratio between $(Q_s - Q_d) / Q_s$ (maximum speed of blood flow in the vessels of the nail bed, in the systole Q_s and diastole Q_d), The pulsatility index (maximum systolic speed - maximum diastolic speed / average speed).

STUDY I. CLINICAL PATHERNS OF NAIL INVOLVEMENT IN PSORIASIS VULGARIS

Nail psoriasis, despite the typical clinical appearance, remains still in the background when determining the diagnosis of the vulgar psoriasis and when establishing the therapeutic indications. In order to optimize an early diagnosis we proposed to evaluate the presence of the nail clinical patterns with the following objectives:

1. Identification and quantification of the nail clinical changes in patients with vulgar psoriasis;
2. Determination of a correlation between the severity of the skin and nail lesions;
3. Determination of a correlation between the evolution of the skin and nail lesions;

Material and method

This transversal observational study was conducted from July to December 2014, in the Dermatology Clinic of the Emergency County Hospital Cluj-Napoca, Romania. 35 adult patients (age above 18) who had clinical signs of skin psoriasis, clinical form in plaque, and nail damage were included in the study according to the criteria mentioned in the general methodology section.

The clinical evaluation of the degree of nail damage with the NAPI score was performed in detail for each finger separately in both hands. For each nail the NAPI score was calculated by summing the presence of each of the 8 clinical signs (onycholysis, "salmon-patch" dyschromia (drop of oil), subungual hyperkeratosis, splinter hemorrhages, leukonychia, nail pitting, red spots in the nail lune, and the crumbling of the nail blade) as well as separately the NAPI score of the nail bed damage and of the nail matrix damage. The correlation between the degree of skin damage and nail damage was evaluated, as well as the correlation between the duration of the skin damage and of the nail damage.

Results

Thirty-five subjects aged between 20 and 84 were included in the study, the average age being 51.89 ± 14.91 years. 21 patients (60%) were male and 14 (40%) female. The average age of the onset of the skin psoriasis was 39.31 ± 14.05 years. The average age of the onset of the nail psoriasis was 46.29 ± 13.8 years. The nail damage predominantly started after the onset of the skin lesions, with an average latency period of 5 years.

PASI score had values between 7 and 30.5 with an average of 16.92 ± 6.05 , with no statistically significant differences between the two sexes. NAPI score had values between 14 and 42, with an average of 27.77 ± 6.62 , with no significant differences between the two sexes. The PASI score evolved linearly with the NAPI score, with a correlation coefficient of 0.9538 (p value = $8.55 \cdot 10^{-19}$). The age of onset of the nail psoriasis was positively correlated with the age of onset of the skin psoriasis (Pearson R

= 0.7887, $p < 0.0001$). A significant correlation was found between the duration of the skin damage and NAPI (Spearman $\rho = 0.3538$, $p = 0.0370$). 81.71% of the studied nails had lesions typically for psoriasis, 79.43% from the right hand and 84.00% from the left hand.

The average NAPI score was 27.77 ± 6.62 , both hands being affected about equally (NAPI average left hand 13.91 ± 3.26 vs. NAPI average right hand 13.86 ± 3.96). The damage of the nail bed was most severe at the right hand, for all fingers, except the thumb, and the nail matrix damage was more severe at the left hand, for all fingers except finger three. All eight signs included in the NAPI score were present. Related to all nails, the most frequently observed pattern was the pitting (67.43%), followed by the "oil stains" and the subungual hyperkeratosis (each sign being present in 39.14% of all nails). The less frequent patterns observed were leukonychia and the red spots in lune (in 9.71% and 4.29% of all nails).

Conclusions

With the results obtained, this study highlights the importance of the nail clinical examination in patients with vulgar psoriasis, in order to identify and quantify the specific changes:

1. The nail damage appears, in general, after the onset of the skin lesions, with an average latency period of 5 years.
2. The PASI and NAPI scores do not differ statistically significantly from those with early onset of the skin psoriasis, under the age of 40, in comparison with those with the onset of the skin disease over that age.
3. The age of onset of the nail psoriasis is positively correlated with the age of the onset of the skin psoriasis.
4. The degree of the skin damage has evolved in line with that of the nail damage.
5. The nails of both hands were affected, frequently and slightly more severely those of the left hand.
6. The damage of the bed nail was more severe at the nails from the right hand, and nail matrix damage was more severe at the nails from the left hand.
7. The nail of the middle finger from the right hand and the nail of the thumb from the left hand had the most changes; the nails of the fingers five of both hands were least affected.
8. All eight signs included in the NAPI score were observed. The most common observed pattern was the nail pitting, followed by the "oil stains" and subungual hyperkeratosis. The most uncommon nail patterns observed were leukonychia and red marks in lune.
9. The detailed presentation of these specific clinical changes permits their early identification and facilitates an accurate and complete diagnosis.

STUDY II. HIGH FREQUENCY ULTRASONOGRAPHY IN THE EVALUATION OF THE MORPHOSTRUCTURAL MODIFICATIONS IN NAIL PSORIASIS

The ultrasound with high frequency is commonly used to evaluate the changes induced by various diseases in the nail system and provides an accurate diagnosis and necessary information for the therapeutical behaviour. Only recently the ultrasound with high frequency has been proposed as a

valuable paraclinical imaging examination in the diagnosis and evaluation of the severity of the skin and nail psoriasis.

The nail ultrasound using a transducer with high frequency of 40 MHz enables the detection of the morphostructural changes occurred in the nail system and the determination of the nail damage degree in patients with vulgar psoriasis. In order to quantify the nail anatomical changes and the severity of the disease through nail ultrasound we have established the following objectives:

1. the evaluation of the presence of the deposits in the ventral nail blade
2. the evaluation of the irregularities and of the thickness of the nail blades
3. the evaluation of the thickness of the nail bed

These targets have been followed comparing the group of patients with vulgar psoriasis and the control group, and later in the group of patients with vulgar psoriasis, comparing those with nail damage and those without nail damage.

Material and method

This transversal observational study was conducted during July 2014 and March 2015 and it included 23 adult patients aged 18 above, with vulgar psoriasis, clinical form in plaques, diagnosed at least 6 months before, with moderate and severe damage degree measured by PASI > 10 with or without nail clinical damage. The control group consisted of 11 healthy patients matched regarding sex and age with the patients from the study group. The study was conducted at the Dermatology Clinic in collaboration with the Radiology Clinic, from the Clinical Emergency Hospital Cluj Napoca, Romania. The criteria for inclusion in the study and the nail ultrasound technique were described in the chapter of general methodology.

Results

We included in the study 23 patients with vulgar psoriasis (14 with nail psoriasis and 9 patients without nail damage) and 11 healthy subjects. The patients were aged between 20 and 84 years with an average age equal to 52.43 ± 14.28 years. The subjects in the control group were aged between 20 and 59 years, with an average age of 46.09 ± 11.82 years. We performed nail ultrasound to 122 nails belonging to the patients with psoriasis (79 nails with severe psoriatic damage and 43 nails without psoriatic damage) and to 82 nails belonging to the control group.

In the control group the morphostructural ultrasound did not detect deposits in the ventral nail blade nor irregularities in the nail blades, and in the group of patients with psoriasis 13.11% of the studied nails presented deposits in the ventral nail blade. The nails of the patients with vulgar psoriasis had different degrees of damage to both nail blades: 24.59% of the nails had a regular appearance, 34.43% had irregular appearance, 34.43% of the nails had the nail blades fused here and there and 6.56% had the nail blades completely fused. The thickness of the nail blade was significantly higher in the patients with vulgar psoriasis in comparison with the control group.

In the group of patients with vulgar psoriasis those who had nail clinical damage had several deposits in the ventral nail blade as compared with those without clinical nail damage ($p < 0.05$). The morphostructural appearance of the nail blades differs between the two sub-groups: the patients with nail clinical damage had a more irregular appearance of the nail blades, more frequently nail blades totally fused and a thickness of the nail blades bigger than those without clinical nail damage. The

patients without clinical nail damage had a more regular appearance of the nail blades and more frequent the nail blades were fused here and there.

Conclusions

In the group of patients with vulgar psoriasis vs. the control group (all the changes were statistically significant except the thickness of the nail bed):

1. The ventral in nail blade deposits were present only in patients with vulgar psoriasis; no patient from the control group presented this nail modification.
2. In patients with vulgar psoriasis both nail blades had peculiar changes: irregular appearance, fused nail blades here and there or totally fused; all the witnesses had regular appearance of the nail blades.
3. The thickness of the nail blades was bigger in patients with vulgar psoriasis compared to the control group.
4. The thickness of the nail bed was statistically insignificant higher in healthy subjects compared to the patients with vulgar psoriasis.

In the group of patients with vulgar psoriasis, those with clinical nail damage vs. those without clinical nail damage:

1. Those with clinical nail damage had deposits in the ventral nail blade significantly more compared to those without clinical nail damage.
2. Although statistically insignificant, those with clinical nail damage had more frequently an irregular appearance of the nail blades and nail blade totally fused; those without clinical nail damage had more frequently nail blades fused here and there.
3. The thickness of the nail blades was significantly higher in those with clinical nail damage compared to those without clinical nail damage.
4. The thickness of the nail bed was insignificantly higher in those without clinical nail damage compared to those with clinical nail damage.

STUDY III. ECHOGRAPHICAL EVALUATION OF THE MICROCIRCULATION IN NAIL PSORIASIS

The nail ultrasound is an imaging method easy to perform and accessible, which allows real-time appreciation of the hemodynamic changes occurred in the small diameter blood vessels in the nail bed in patients with vulgar psoriasis. In order to detect and characterize the blood flow in the nail bed through nail ultrasound we have settled the following objectives:

1. Doppler color evaluation of the blood flow in the nail bed
2. Doppler power evaluation of the blood flow in the nail bed
3. NVRI calculation in the vessels of the nail bed
4. IR calculation in the vessels of the nail bed

The objectives set were monitored in patients with vulgar psoriasis compared to the control group, and in the group of patients with vulgar psoriasis, compared between those with clinical nail damage and those without clinical nail damage.

Material and method

This transversal observational study was done according to the technique described in the part of general methodology.

Results

The results of the demographic and clinical characteristics of the patients and of the witnesses included in the study were presented in the previous study.

At the CD evaluation all the healthy subjects had only a few spots in the vessels of the nail bed compared to the group of patients with psoriasis where 36.07% had a few spots, 54.92% an average number of spots and 9, 02% multiple spots. In the PD evaluation of the vessels of the nail bed the subjects in the control group had only a few spots ($p < 0.0001$). Patients with psoriasis had an average number of spots or multiple spots in over 63% of the investigated nails. NVRI was significantly higher in the vessels of the nail bed belonging to the patients with psoriasis compared to the control group (0.62 (0.55-0.69) vs. 0.57 (0.55-0.58), $p < 0.0001$). IP was significantly higher in the vessels of the nail bed belonging to the patients with psoriasis compared to the control group (1.05 (0.83-1.22) vs. 0.85 (0.79-0.88)), $p < 0.0001$).

At the CD examination, in the group of patients with vulgar psoriasis, those who had also clinical nail damage had more frequently an average number of spots or multiple spots, compared to those without clinical nail damage that had more frequently a smaller number of spots. At the PD examination in patients with vulgar psoriasis without clinical nail damage there were registered mainly a small number of spots, while in patients presenting also clinical nail damage there was detected an average number or multiple spots in the vessels of the nail bed. NVRI had values significantly higher in patients with clinical nail damage compared to those without clinical damage (0.66 (0.60-0.71) vs. 0.55 (0.48-0.60) $p < 0.0001$). IP had values significantly higher in patients with clinical nail damage compared to those without clinical damage (1.11 (1.01-1.25) vs. 0.83 (0.69-0.96) $p < 0.0001$).

Conclusion

This study, through the results obtained, emphasizes the role of nail ultrasound in evaluating the microcirculatory changes in the nail bed in patients with vulgar psoriasis.

The comparative results between the patients with vulgar psoriasis vs. the control group (all results were statistically significant):

1. The patients with vulgar psoriasis had an average number of spots in the vessels of the nail bed at the CD examination; all subjects in the control group had only a small number of CD spots.
2. At the PD evaluation patients with psoriasis had an average number or multiple spots in the vessels of the nail bed; the subjects in the control group had a small number of PD spots.
3. NVRI and IR had higher values in patients with psoriasis compared to the healthy subjects.

Comparative results in the group of patients with vulgar psoriasis, among those with clinical nail damage vs. those without nail damage

1. The patients with clinical nail damage had an average number and multiple spots at the CD examination, and those without clinical nail damage had a smaller number of CD spots.
2. The PD evaluation reveals an average number and multiple spots in patients with clinical nail damage,

and a small number of PD spots in those without clinical nail damage.

3. NVRI and IR were significantly higher in patients with vulgar psoriasis and with nail damage compared to those without clinical nail damage.