

Michał Sobjanek

**Ocena przydatności badania dermoskopowego w
diagnostyce zmian barwnikowych aparatu
paznokciowego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor :

Prof. dr hab. med. Adam Włodarkiewicz

Praca wykonana w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Katedry i Kliniki :

Prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

GDAŃSK 2010

Prof. Adamowi Włodarkiewiczowi za inspirację naukową,
przekazaną wiedzę i wsparcie

Prof. Jadwidze Roszkiewicz za stworzenie w Klinice
atmosfery sprzyjającej rozwojowi naukowemu

Prof. Wojciechowi Biernatowi za nieocenioną pomoc i
cierpliwość

DZIĘKUJĘ

Spis treści

1. WSTĘP.....	5
1.1 Budowa aparatu paznokciowego	6
1.1.1 Macierz	7
1.1.2 Łożysko	8
1.1.3 Płytką paznokciowa	8
1.1.4 Unaczynienie	9
1.1.5 Unerwienie	9
1.2 Rozwój aparatu paznokciowego.....	10
1.3 Zmiany barwnikowe aparatu paznokciowego.....	11
1.3.1 Chromonychia	13
1.3.2 Melanonychia	18
1.3.3 Czerniak aparatu paznokciowego.....	21
1.4 Metody biopsji w obrębie aparatu paznokciowego.....	25
1.5 Historia rozwoju mikroskopii epiluminescencyjnej skóry	27
1.6 Aspekty fizyczne badania dermoskopowego	28
1.7 Aparatura i technika badania dermoskopowego	29
1.8 Miejsce dermoskopii w diagnostyce ZBAP	30
2. CELE PRACY	33
3. MATERIAŁ I METODY	34
3.1 Grupa badana	34
3.2 Metodyka badania.....	34
3.3 Metody statystyczne	39
3. WYNIKI.....	40
3.1 Analiza wszystkich patologii AP	40
3.2 Patologie aparatu paznokciowego występujące u dzieci.....	43
3.3 Częstość występowania patologii AP w populacji ogólnej.....	44
3.4 Analiza nowotworów złośliwych AP	45
3.5 Analiza zmian barwnikowych aparatu paznokciowego.....	49
3.5.1 Przyczyny zmian barwnikowych aparatu paznokciowego.	49
3.5.2 Wiek chorych	50

3.5.3 Lokalizacja zmian	51
3.5.4 Fototyp skóry	55
3.5.5 Obraz kliniczny.....	56
3.6 Analiza obrazu dermoskopowego ZBAP.....	59
3.6.1 Krwiaki podpłytkowe	59
3.6.2 Grzybica	63
3.6.3 Infekcje mieszane	64
3.6.4 Hiperplazja melanocytów.....	65
3.6.5 Znamię barwnikowe	66
3.6.6 Czerniak aparatu paznokciowego.....	69
3.6.7 Melanonychia indukowana lekami.....	70
3.6.8 Melanonychia etniczna.....	71
3.7 Biopsja aparatu paznokciowego.....	73
4. OMÓWIENIE WYNIKÓW	76
4.1 Patologie aparatu paznokciowego występujące w populacji ogólnej.....	76
4.2 Patologie aparatu paznokciowego występujące u dzieci.....	80
4.3 Nowotwory złośliwe aparatu paznokciowego.	82
4.4 Zmiany barwnikowe aparatu paznokciowego.....	87
4.5 Dermoskopia w diagnostyce zmian barwnikowych aparatu paznokciowego.....	92
4.6 Biopsja aparatu paznokciowego.....	95
4.7 Proponowany algorytm diagnostyczny w zmianach barwnikowych aparatu paznokciowego.....	97
5. WNIOSKI	100
6. STRESZCZENIE	101
7. PIŚMIENNICTWO	104

1. WSTĘP

Patologie aparatu paznokciowego (AP) charakteryzują się niezwykle różnorodnym obrazem klinicznym. Rzadko są przedmiotem zainteresowania klinicystów, a w polskich podręcznikach dermatologii nie poświęca się im wiele uwagi.

Zmiany barwnikowe aparatu paznokciowego (ZBAP) są problemem stosunkowo często napotykanym w praktyce dermatologicznej. Większość ZBAP ma charakter łagodny, natomiast niektóre są objawem czerniaka aparatu paznokciowego (CAP). Ustalenie podłoża ZBAP jedynie na podstawie badania klinicznego jest trudne. Nie opracowano dotychczas algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego w ZBAP. Badanie histopatologiczne jest rozstrzygające, natomiast biopsja AP jest procedurą niechętnie akceptowaną przez chorych z uwagi na towarzyszące dolegliwości bólowe oraz ryzyko trwałych powikłań. W związku z tym poszukuje się nowych nieinwazyjnych metod diagnostycznych.

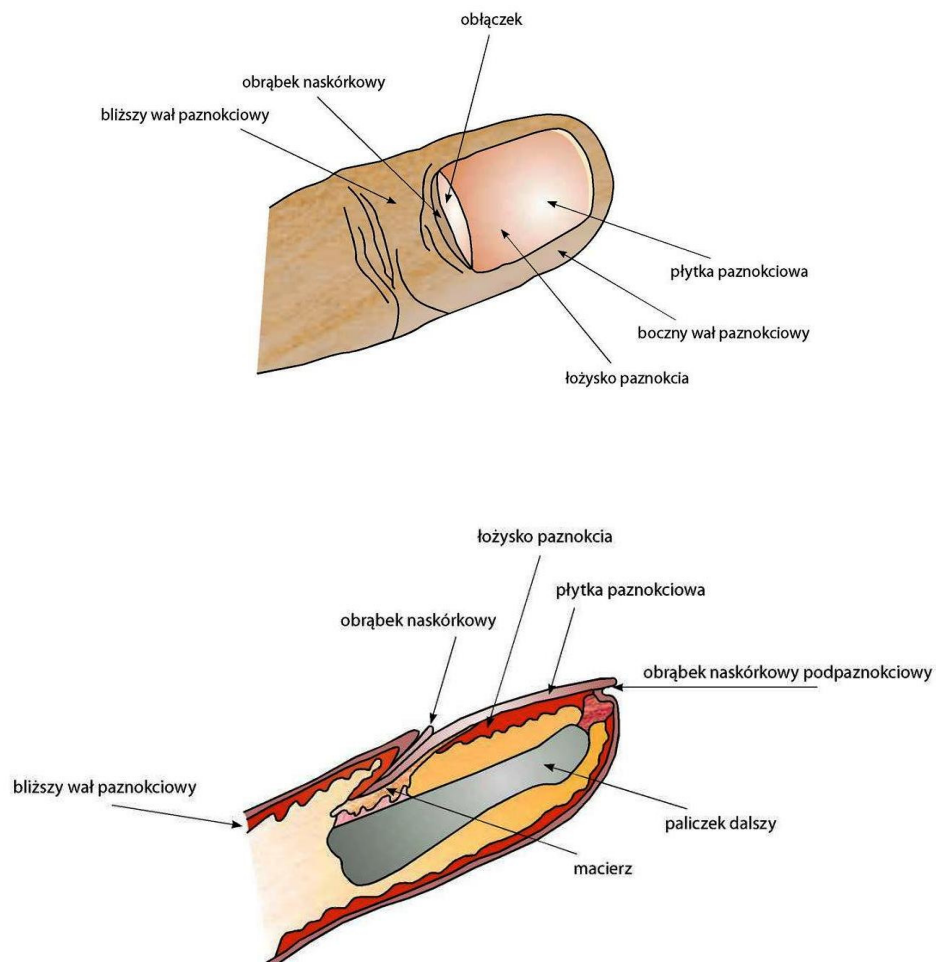
Dermoskopia, nazywana również mikroskopią epiluminescencyjną, wzmocnioną powierzchniową mikroskopią lub dermatoskopią jest nieinwazyjną metodą pozwalającą oceniać struktury w obrębie naskórka i skóry właściwej *in vivo*, w powiększeniu 10-40-krotnym. Dermoskopia ma ugruntowaną pozycję we wczesnej diagnostyce czerniaka skóry. Charakteryzuje się 83% czułością oraz 69% swoistością w wykrywaniu tego nowotworu. Wykazano, że jej zastosowanie zwiększa trafność rozpoznań od 5% do 30% w stosunku do badania klinicznego okiem nieuzbrojonym [1]. Spektakularny rozwój narzędzi dermoskopowych oraz większa ich dostępność sprawiają, że podejmowane są próby wykorzystania mikroskopii powierzchniowej w innych gałęziach dermatologii (np. trichologii). Dermoskopia wydaje się być niezwykle użytecznym narzędziem w diagnostyce ZBAP. W literaturze światowej dostępnych jest jednak zaledwie kilka doniesień poświęconych omawianemu zagadnieniu. Zastosowanie dermoskopii jest utrudnione przez uwarunkowania anatomiczne AP oraz brak zdefiniowanych powtarzalnych zasad oceny wzorców. Wobec powyższych faktów celowe jest podjęcie badań nad zastosowaniem dermoskopii w diagnostyce ZBAP.

1.1 Budowa aparatu paznokciowego

Aparat paznokciowy (AP) jest przydatkiem skóry, którego zasadniczą funkcją jest ochrona i stabilizacja opuszki palca, a tym samym usprawnienie funkcji chwytnej ręki. AP ma atawistyczne znaczenie obronne, natomiast wzrasta jego znaczenie jako atrybutu mody i urody (znaczenie estetyczne).

AP zbudowany jest z części rozrodczej, w skład której wchodzi macierz i łożysko paznokcia, płytki paznokciowej oraz tkanek miękkich otaczających płytkę (wałów paznokciowych). AP opiera się na rusztowaniu złożonym ze struktur kostnych (kości paliczków) i włóknistych (więzadeł i ścięgien) (rycina 1).

Rycina 1: Schemat budowy aparatu paznokciowego



1.1.1 Macierz

Macierz paznokcia jest nabłonkiem leżącym pod proksymalnym wałem paznokciowym odpowiedzialnym za formowanie i wzrost płytki paznokciowej. Macierz dzieli się na trzy części: grzbietową, pośrednią oraz brzusznią. Keratynocyty części grzbietowej tworzą najbardziej powierzchowną (grzbietową) warstwę płytki paznokciowej, natomiast keratynocyty części brzusznej - najbardziej wewnętrzną (brzusznią) warstwę, łączącą się z łożyskiem. Macierz składa się głównie z aktywnie dzielących się keratynocytów, tworzących 2-3-warstwowy nabłonek umiejscowiony 3-6 mm pod proksymalnym wałem paznokciowym, skośnie w stosunku do powierzchni płytki. Obłaczek (*lunula*) jest dystalną częścią macierzy widoczną pod płytką paznokciową o kształcie półksiężycowatym. Naskórek macierzy wykazuje histologiczne podobieństwo do naskórka innych okolic ciała, natomiast nie dochodzi w nim do rozwoju warstwy ziarnistej. Intensywny podział i keratynizacja komórek macierzy są czynnikami odpowiedzialnymi za wzrost płytki. W procesie keratynizacji dochodzi do utraty znaczącej części zawartości jąder komórkowych, zwiększenia grubości błon komórkowych na skutek odkładania się w nich zawartości keratynosomów, a następnie ścisłej integracji z innymi onychocytami płytki. Melanocyty w macierzy i łożysku paznokcia umieszczone są nieregularnie w warstwie podstawnej i ponadpodstawnej, pojedynczo lub zgrupowane po kilka komórek. Macierz i łożysko paznokcia dorosłych populacji kaukaskiej w porównaniu ze skórą charakteryzuje się znacznie mniejszą liczbą melanocytów, odpowiednio 200/mm² w macierzy i ok. 45/mm² w łożysku (w skórze średnio 1150 mm). Melanocyty AP z reguły nie produkują melaniny. Badania immunohistochemiczne wykazały różnice w aktywności melanocytów macierzy w zależności od ich lokalizacji. Komórki barwnikowe części proksymalnej cechuje niska aktywność, natomiast w części dystalnej stwierdzono obecność melanocytów, zarówno aktywnych jak i nieaktywnych. W macierzy obecne są, ponadto komórki Langerhansa, nie wykazujące różnic w porównaniu z obserwowanymi w skórze. Badania immunohistochemiczne (ekspresja Ki-67 i jądrowego antygenu proliferujących komórek) wykazały, że macierz zawiera największy kompartment dzielących się komórek. Na podstawie badań cytometrycznych keratynocytów macierzy palucha stwierdzono, że 5.4% komórek

znajduje się w fazie S, G₂ lub M cyklu komórkowego. Paznokcie rąk rosną ze średnią prędkością 0.1 mm na dobę (3 mm miesięcznie), natomiast stóp o 30-50% wolniej. Najszybsze tempo wzrostu obserwuje się między 5 a 30 rokiem życia. Na fizjologię AP wpływ mają czynniki genetyczne, mechaniczne, hormonalne i nerwowe [2-6].

1.1.2 Łożysko

Łożysko paznokcia znajduje się pod płytką paznokciową, pomiędzy obłączkiem a obrąbkiem naskórkowym podpaznokciowym (*hyponychium*). Cienki, składający się z 2-3 warstw naskórek łożyska, będący przedłużeniem brzusznej części macierzy, poprzez rozplem i keratynizację zaangażowany jest najprawdopodobniej w formowanie brzusznej powierzchni płytki paznokciowej. Łożysko paznokcia zbudowane jest z głębokiej warstwy naskórka, która odpowiada warstwie rozrodczej. Cienka błona podstawna oddziela naskórek łożyska od skóry właściwej, której brodawki tworzą szereg podłużnych listew warunkujących przytwierdzenie płytki do łożyska paznokcia. Łożysko za pomocą gęstej sieci włókien kolagenowych związane jest z okostną paliczka dystalnego. Skóra znajdująca się pod płytką paznokciową pozbawiona jest gruczołów i mieszków włosowych [2-5].

1.1.3 Płytką paznokciowa

Płytką paznokciowa jest zrogowaciałą, twardą, giętą blaszką pokrywającą powierzchnię grzbietową większej części paliczków dalszych rąk i stóp. Brzegiem proksymalnym i bocznymi wnika w szczelinę skóry, utworzoną przez proksymalny i boczne wały paznokciowe. Wolny brzeg płytki wystaje swobodnie i pokryty jest obrąbkiem naskórkowym podpaznokciowym. Brzeg proksymalny płytki pokryty jest natomiast obrąbkiem naskórkowym paznokcia (*eponychium*). Płytką paznokciowa ma kształt zbliżony do czworoboku o wypukłości większej w kierunku poprzecznym niż podłużnym. Powierzchnia płytki wykazuje dyskretne podłużne pobruzdowanie. Wielkość płytki jest zmienna osobniczo i zależna od palca, na którym się znajduje. Grubość jej najczęściej wzrasta wraz z wiekiem, waha się od 354 do 384 μm i zmniejsza się w kierunku bocznym. Płytką paznokciowa składa się z trzech głównych warstw tworzonych odpowiednio przez grzbietową, pośrednią i brzusznią (najcieńszą)

część macierzy. Płytką zbudowaną jest ze zrogowaciałych keratynocytów (onychocytów) w większości zawierających jądra, ściśle, dachówkowato upakowanych względem siebie. Do składników mineralnych wpływających na jej wytrzymałość należą związki wapnia (fosforany), żelaza, cynku, magnezu i miedzi. Keratyna płytki składa się z podobnych frakcji do keratyny włosów: ubogosiarkowych białek fibrylarnych, bogatosiarkowych białek globularnych oraz białek bogatych w glicynę i tyrozynę [2-5].

1.1.4 Unaczynienie

W obrębie AP unaczynienie jest zapewnione przez łuki powstające z zespożeń łączących obie boczne tętnice palcowe. Naczynia usytuowane są głęboko i mają styczność z okostną. Jeden łuk tętniczy (powierzchnowy) zlokalizowany proksymalnie do macierzy paznokcia przebiega na podstawie paliczka dalszego, drugi - wzdłuż wolnego brzegu płytki. Gałązki łuku powierzchniowego wnikają głębiej w okolice łożyska paznokcia, by połączyć się z łukiem proksymalnym powierzchniowym. Dystalny łuk powierzchniowy przebiega w okolicy obłączka. Wstępujące pionowo ku górze gałązki tętnicze przechodzą powierzchniowo w siatkę naczyń włosowatych. Najdrobniejsze gałązki tętnicze przechodzą bezpośrednio w żyły poprzez połączenia tętniczo-żylnie. Pod łożyskiem paznokcia sieć naczyń jest bardzo gęsta, toteż urazy tej okolicy często powodują wynaczynienie krwi w jego obręb (krwiaki podpłytkowe) [2-5].

1.1.5 Unerwienie

Okolice AP w związku z pełnioną funkcją sensoryczną są bogato unerwione. Nerwy biegną wzdłuż brzegów palców w okolicy naczyń palcowych dzieląc się na trzy główne gałęzie unerwiające okolice łożyska paznokcia, koniec palca i opuszkę. W okolicy paliczka dalszego znajdują się włókna czuciowe i autonomiczne, szczególnie liczne w okolicy opuszki. Ich obecność stwierdza się również w brodawkach skórnych i naskórku. Sieć włókien nerwowych jest gęstsza na palcach rąk niż stóp. Włókna autonomiczne tworzą siatki oplatające szczególnie obficie naczynia, komórki naskórka, gruczoły i mięśnie gładkie. Włókna czuciowe mają wolne

zakończenia lub zakończenia receptorowe. Zakończenia Merkla-Ranviera są receptorami dotyku. Ciałka Meissner'a zlokalizowane w brodawkach skórnych odpowiadają również za mediowanie czucia dotyku. Czucie głębokie i wibracja odbierane są za pomocą ciałek Veter-Paciniego, umiejscowionych w tkance podskórnej. W samej płytce paznokciowej zakończeń nerwowych nie stwierdza się [2-5].

1.2 Rozwój aparatu paznokciowego

Pierwsze oznaki komórkowego różnicowania się w kierunku wytworzenia AP rąk zauważalne są już w 8 tygodniu życia płodowego, natomiast struktury anatomiczne widoczne są w 9 tygodniu. Początkowo następuje grubienie nabłonka końca palca, tworząc tym samym pole paznokciowe oraz rowek paznokciowy. Około 11 tygodnia życia płodowego w proksymalnej części pola paznokciowego wyróżnić można zawiązek macierzy. Tworzą go komórki proksymalnej części rowka paznokciowego wzrastające w kierunku dośrodkowym palca (ok. 1cm od paliczka). Następnie komórki części grzbietowej zawiązka macierzy formują nabłonek proksymalnego wału paznokciowego, części brzusznej - nabłonek macierzy. Komórki dystalnej części pola paznokciowego tworzą w tym czasie na grzbiecie dystalnej części każdego palca grzebień dystalny. W 13 tygodniu życia płodowego rozpoczyna się formowanie płytki paznokciowej poprzez rogowacenie nabłonka pola paznokciowego w okolicy obłączka. Melanocyty macierzy paznokcia pojawiają się między 16 a 18 tygodniem. Około 20 tygodnia życia płodowego proces różnicowania i dojrzewania komórek macierzy jest zakończony i odpowiada obserwowanemu u dorosłych. Początkowo cała płytka paznokciowa pokryta jest przedłużeniem naskórka (*eponychium*), który około 28 tygodnia prawie w całości zanika, zachowując jedynie wąskie pasmo w części proksymalnej. Paznokcie u rąk osiągają koniec palców w 32 tygodniu, natomiast u stóp w 36 tygodniu. AP w chwili urodzenia jest całkowicie wykształcony [5,7].

1.3 Zmiany barwnikowe aparatu paznokciowego

Powstanie ZBAP może być związane z obecnością barwnika w płytce paznokciowej, zaburzeniem mikrostruktury płytki, obecnością barwnika w łożysku, zmianami w obrębie łożyska oraz macierzy. Spektrum kliniczne ZBAP jest niezwykle szerokie, a klasyfikacja trudna. W tabeli I przedstawiono podział ZBAP ze względu na zabarwienie zmian.

Tabela I: Podział ZBAP ze względu na zabarwienie.

Zabarwienie	Przyczyna
Białe	urazy, schorzenia internistyczne, łuszczyca, zaburzenia metaboliczne, grzybica
Żółte	zespół żółtych paznokci, leki, infekcje, pigment egzogenny, powolny wzrost, zaawansowany wiek
Zielone	infekcje, pigment egzogenny
Czerwone	krwiaki, dermatozy zapalne, ciała obce, guzy AP
Niebiesko-szare	zmiany melanocytowe, leki, dermatozy zapalne endokrynopatie, ciała obce
Brązowo-niebieskie	zmiany melanocytowe, krwiaki podpłytkowe, leki, endokrynopatie, dermatozy zapalne, ciała obce

Przyczyny ZBAP można podzielić na:

- **Czynniki egzogenne:** kontakt z substancjami chemicznymi (zawodowy, miejscowo aplikowane leki lub kosmetyki, palenie papierosów), urazy (ostre i przewlekłe), czynniki fizyczne (radioterapia, krioterapia, fale elektromagnetyczne)
- **Systemowe działanie leków:** najczęściej chemioterapeutyków przeciwnowotworowych, stosowanych w reumatologii, leków przeciw malarycznych i psoralenów.
- **Infekcje AP** (grzybicze, bakteryjne i mieszane)
- **Infekcje ogólnoustrojowe** (trąd, pinta, kiła, ziarniniak weneryczny pachwin, zapalenie płuc, riketsjoza, zapalenie wsierdzia)

- **Schorzenia dermatologiczne**
- **Nieinfekcyjne schorzenia ogólnoustrojowe (Tabela II)**
- **Zmiany melanocytowe**

Tabela II: ZBAP w przebiegu schorzeń wewnętrznych i innych stanów

Etiologia	Zabarwienie/Postać	Lokalizacja
Niedokrwistość	Zblednięcie	Łożysko
Zatrucie CO	Wiśniowo-czerwone	Łożysko
Krioglobulinemia	Krwiaki wrzecionowate	Łożysko
Dna moczanowa	Leukonychia poprzeczna	Płytką
Hiperalbuminemia	Leukonychia poprzeczna	Płytką
Hypoalbuminemia	Leukonychia (linie Muehrcke'a)	Łożysko
Hipokalcemia	Leukonychia poprzeczna	Płytką
Niedobór Wit B12	Brązowa	Płytką
Methemoglobinemia	Zasinienie	Łożysko
Policytomia	Ciemno-czerwone	Łożysko
Niedokrwistość sierpowokrwinkowa	Leukonychia poprzeczna	Płytką
Marskość wątroby	Leukonychia (paznokcie Terrego)	Łożysko
Hiperbilirubinemia	Brązowe	Płytką
Żółtaczka	Żółte	Łożysko
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Leukonychia podłużna Krwiaki podpłytkowe	Płytką Łożysko
Niewydolność serca	Czerwone	Obłączek
Infekcje mięśnia sercowego	Leukonychia poprzeczna	Łożysko
Toczeń rumieniowaty	Czerwone	Łożysko
Niedoczynność nadnerczy	Brązowe	Płytką
Zespół Cushinga	Brązowe	Płytką
Cukrzyca	Żółte	Płytką
Niedoczynność przytarczyc	Brązowe	Płytką
Niewydolność nerek	Leukonychia (paznokcie Lindsay;a) Leukonychia poprzeczna	Łożysko

W literaturze istnieją różne i często rozbieżne podziały ZBAP. Stosowana nomenklatura nie jest jednolita. Zdaniem autora najbardziej uzasadnionym ze względu klinicznego jest podział ZBAP wyróżniający zmiany o podłożu melanocytowym – melanonychia. W przypadku barwnika innego pochodzenia w pracy używany będzie termin chromonychia. Odrębną i nie omawianą dalej grupą są zmiany uwarunkowane naczyniowo i hematologicznie [8-13].

1.3.1 Chromonychia

W obliczu mnogości stanów, w których obserwowane są ZBAP, w pracy omówione zostaną jedynie zmiany typu chromonychia wymagające różnicowania z melanonychią.

1.3.1.1 Krwiaki podpłytkowe

Krwiaki podpłytkowe należą do najczęstszych przyczyn chromonychii. W większości przypadków spowodowane są ostrymi lub przewlekłymi urazami bogato unaczynionego rejonu łożyska lub macierzy AP. Rzadko obserwowane są w przypadku chorób pęcherzowych, leczenia antykoagulantami czy fototerapii. Zmiany te przybierają różnorodne kształty o zabarwieniu od purpurowych do ciemnobrązowych. W większości przypadków przesuwały się wraz ze wzrostem płytki paznokciowej (rycina 2).

Rycina 2: Obraz kliniczny krwiaka podpłytkowego, widoczne przesuwanie się ogniska wraz ze wzrostem płytki.



Specyficzną odmianą krwiaków są krwiaki wrzecionowate. Klinicznie manifestują się jako cienkie (1-2 mm), podłużne, brązowo-czarne prążki związane z wynaczynieniem krwi z delikatnych naczyń krwionośnych łożyska paznokcia. Mogą być związane z urazem, schorzeniami skóry lub schorzeniami ogólnoustrojowymi [12-15] (Tabela III).

Tabela III: Najczęstsze przyczyny krwiaków wrzecionowatych

Urazy	
Choroby skóry	łuszczyca, grzybica paznokci, kontaktowe zapalenie skóry, choroba Dariera, łupież czerwony mieszkowy, choroby pęcherzowe
Choroby układu krążenia	wady serca, nadciśnienie tętnicze, zapalenie wsierdza, zatory tętnicze
Choroby reumatyczne	choroba Raynaud, reumatoidalne zapalenie stawów
Choroby układy krwiotwórczego	niedokrwistość, białaczki
Choroby nerek	
Choroby tarczycy	
Choroby wątroby	
Leki	tetracykliny, preparaty przeciwkrzepliwe

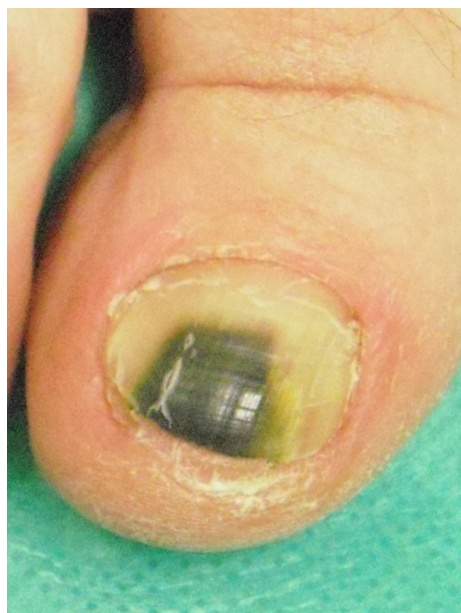
1.3.1.2 Pigment egzogeny

Stosunkowo często chromonychia spowodowana jest pigmentem egzogenym, najczęściej dymem tytoniowym, nadmanganianem potasu, azotanem srebra. Zmiany tego typu najczęściej nie sprawiają trudności diagnostycznych, łatwo ulegają zeskrobaniu z płytki, a w badaniu histopatologicznym pigment nie jest widoczny. Wyjątek stanowią zmiany spowodowane azotanem srebra, w przypadku których w badaniu mikroskopowym w płytce paznokciowej widoczne są powierzchownie usytuowane czarne ogniska [12-15].

1.3.1.3 Infekcje bakteryjne

Infekcje AP florą Gram-ujemną (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*) często manifestują się jako chromonychia. Część szczepów *Pseudomonas* produkuje ciemnozielony (pyocyjanina) i zielono-żółty (fluresceina) pigment. Zabarwienie powraca po zdrapaniu. Rozstrzygające są badania mikrobiologiczne i histopatologiczne, w których stwierdza się obecność bakterii (rycina 3) [12-18].

Rycina 3: Chromonychia spowodowana infekcją *P. aeruginosa*.

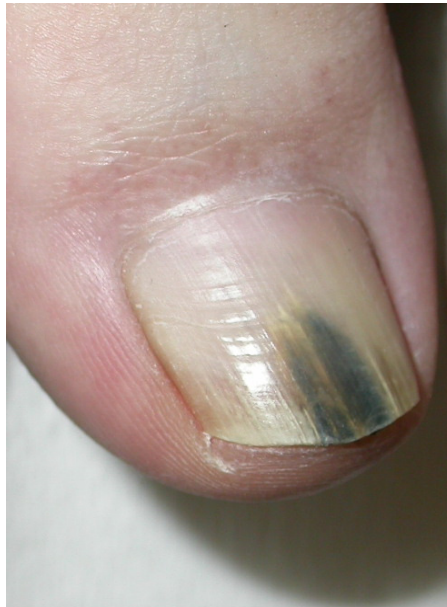


1.3.1.4 Infekcje grzybicze

Opisano wiele gatunków grzybów mogących powodować zmiany typu chromonychia (tabela IV). Zabarwienie powstaje na drodze różnych mechanizmów. *Trichophyton rubrum* ma zdolność produkcji barwnika podobnego do melaniny. Gatunki *Scytalidium dimidiatum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Exophiala*, *Wangeriella spp.* i *Microascus desmoporus* mają naturalnie ciemno zabarwione strzępki. Mechanizm brązowo-zielonego zabarwienia spowodowanego obecnością *Candida spp.* nie jest wyjaśniony (rycina 4,5).

Zmiany są najczęściej szersze w okolicy *hyponychium* (obecność grzybów) w stosunku do części proksymalnej płytki. W badaniu mikroskopowym stwierdza się strzępki grzybów zawierające pigment [12-17].

Rycina 4: Chromonychia spowodowana infekcją *T.rubrum*.



Rycina 5: Chromonychia spowodowana infekcją *C.albicans*

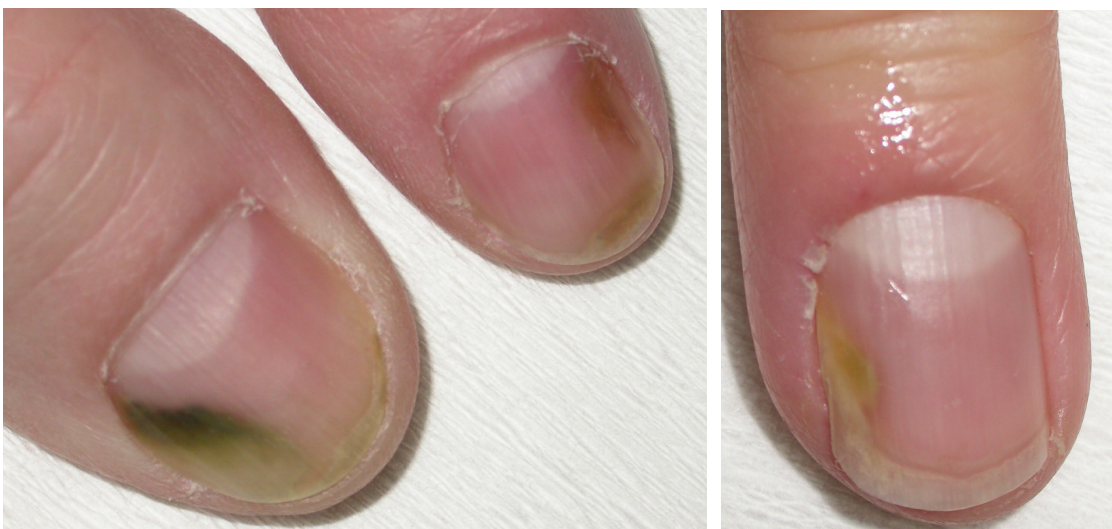


Tabela IV: Grzyby mogące być przyczyną chromonychii

<i>Acrothecium nigrum</i>
<i>Aureobasidium pullulans</i>
<i>Alternaria grisea tenis</i>
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida humicola</i>
<i>Candida tropicalis</i>
<i>Chaetomium kunze</i>
<i>Chaetomium kunze</i>
<i>Chaetomiumperpulchrum</i>
<i>Cladosporium carrionii</i>
<i>Cladosporium sphaerospermum</i>
<i>Curvularia lunata</i>
<i>Fusarium oxysporum</i>
<i>Hormodendrum elatum</i>
<i>Phyllostictina sydowi</i>
<i>Pyrenochaeta unguis-hominis</i>
<i>Scopulariopsis brumptii</i>
<i>Scytalidium dimidiatum (Natrassia mangifera, Hendersonula toruloidea)</i>
<i>Trichophyton mentagrophytes var. Mentagrophytes</i>
<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Trichophyton soudanense</i>
<i>Wangiella dermatitidis</i>

1.3.1.5 Leki

Wiele jest leków odpowiedzialnych za powstawanie ZBAP (tabela V). Farmaceutyki odkładają się w płytce bądź w łożysku paznokcia, a zmiany zabarwienia mogą być również obserwowane na skórze i błonach śluzowych. Minocyklina może rzadko powodować niebiesko-szare zabarwienie paznokci z charakterystycznym oszczędzeniem obłączka. Przewlekłe stosowanie preparatów przeciwmalarycznych może być związane z niebiesko-brązowym przebarwieniem w obrębie łożyska. Mechanizm powstawania zmian nie jest wyjaśniony [12-14,19-21].

Tabela V: Leki mogące być przyczyną ZBAP

Bleomycyna
Busulfan
Cyklofosfamid
Dakarbazyna
Daunorubicyna
Doksorubicyna
5-fluorouracyl
Hydroksymocznik
Melfalan
Metotreksat
Tegafur
Arsen, rtęć, tal
Klofazymina
Sulfonamidy, roksytromycyna, tetracykliny, mino cyklina
Sole złota
Ibuprofen
Ketokonazol, flukonazol, amorolfina
Fluor
Lamiwudyna, zidowudyna
Mepakryna, chloro chinina
Fenotiazyna
Fenytoina
Psolareny
Sterydy, ACTH, MSH
Timolol
Amlodypina

1.3.2 Melanonychia

Terminem melanonychia określane będą w pracy ZBAP wyłącznie związane z odkładaniem melaniny w płytce paznokciowej. Zmiany mają najczęściej morfologię prążka, stąd w wielu publikacjach określa się je jako melanonychia podłużna (*melanonychia longitudinalis*, *melanonychia strata*). Melanonychia poprzeczna obserwowana jest rzadko, ma etiologię jatrogenną i nie należy do obrazu klinicznego CAP. Klinicznie melanonychia przybiera postać homogennego lub heterogennego

prążka o barwie od jasnobrązowej do czarnej, przebiegającego wzdłuż płytki paznokciowej (rycina 5). Szerokość prążka jest różna, w większości przypadków waha się od 2 do 4 mm. Niekiedy zmiana obejmować może całą szerokość płytki. Brzeg prążka może być wyraźny lub rozmyty [15].

Rycina 6 a, b: Spektrum kliniczne melanonychii; zwraca uwagę różna szerokość i wybarwienie prążków.



Melanonychia jest bardzo często napotykana wśród osób pochodzenia afrykańskiego (prawie u 100% osób powyżej 50 roku życia). W populacji japońskiej występowanie melanonychii ocenia się na ok. 20%, hiszpańskiej na 10%. W populacji rasy kaukaskiej zmiana występuje rzadko, według niektórych autorów u poniżej 1% osób. Nie ma żadnych danych dotyczących występowania melanonychii w populacji środkowoeuropejskiej.

Różnice populacyjne związane są najprawdopodobniej z genetycznie uwarunkowanymi różnicami w liczbie i aktywności melanocytów macierzy paznokcia. Sprawa opisywana jest częściej w AP kciuka, palca wskazującego oraz palucha.

Melanonychia powstaje w wyniku zwiększenia produkcji melaniny przez melanocyty macierzy AP. Bogate w melaninę melanosomy są przenoszone za

pośrednictwem dendrytów do ulegających keratynizacji onychocytów, co powoduje powstanie ciemno zabarwionego prążka. Zwiększona ilość wytwarzanej melaniny wynika z aktywacji melanocytów lub zwiększenia ich liczby. Melanonychia związana jest najczęściej z melanocytami dystalnej części macierzy, co uwarunkowane jest różną aktywnością melanocytów. Zmiany wywodzące się z łożyska paznokcia opisywane są rzadko.

Uwarunkowania anatomiczne oraz trudności w interpretacji obrazów mikroskopowych zmian melanocytowych sprawiają, że nie ma jednolitej klasyfikacji histologicznej przyczyn melanonychii. Haneke i wsp. [12] w jej spektrum histopatologicznym wymieniają łagodną hiperplazję melanocytów, plamę soczewicowatą, znamię melanocytarne oraz atypową hiperplazję melanocytów i czerniaka. Natomiast Tosti i wsp. [22] wyróżniają aktywację melanocytów, znamię melanocytarne, hiperplazję melanocytów oraz czerniaka. Aktywacja melanocytów jest terminem kontrowersyjnym. W piśmiennictwie opisywana jest jako obecność normalnej liczby melanocytów (w przypadku populacji kaukaskiej 6,5 komórki na mm długości warstwy podstawnej) zawierających melaninę, rozmieszczonych pomiędzy keratynocytami warstwy podstawnej i ponadpodstawnej. Wśród przyczyn aktywacji melanocytów wymienia się urazy, choroby zapalne skóry ze zmianami paznokciowymi, niemelanocytowe guzy AP, schorzenia ogólnoustrojowe (infekcja HIV, amyloidoza, zespół Cushinga, Nelsona, akromegalia, nadczynność tarczycy, choroba Addisona), promieniowanie X, fototerapię, leki (zidowudyna, hydroksymocznik, minocyklina, flukonazol), ciążę. Opisano także występowanie MP w przypadku zespołu cieśni nadgarstka.

Hiperplazja melanocytów jest zwiększeniem liczby komórek bez cech ich atypii. Plama soczewicowata zwykła (*lentigo simplex*) charakteryzuje się linearnym rozrostem melanocytów w warstwie podstawnej naskórka, z jej jednoczesną hiperpigmentacją. Plamy soczewicowate w obrębie paznokci, czerwieni wargowej i błony śluzowej jamy ustnej są obserwowane w zespole Laugier-Hunziker-Barana. W obrazie klinicznym zespołu Peutz-Jeghersa, oprócz zmian układowych (polipowatość jelit) i plam soczewicowatych w obrębie skóry i błon śluzowych, obserwuje się również zmiany typu melanonychia.

Znamiona barwnikowe charakteryzują się rozrostem melanocytów w formie gniazd. W przypadku MP najczęściej spotykane są znamiona barwnikowe łączące, w których gniazda melanocytów są zlokalizowane w podstawnej warstwie naskórka na granicy ze skórą. Znacznie rzadziej obserwowane są znamiona złożone.

Atypowa hiperplazja melanocytów (melanoma *in situ*) charakteryzuje się wzrostem liczby melanocytów z cechami atypii, większymi, hiperchromicznymi, pleomorficznymi jądrami, większymi jąderkami, z długimi rozgałęzionymi wypustkami; zwiększona jest również liczba figur podziału [12-15, 22-35].

1.3.3 Czerniak aparatu paznokciowego

Pierwsze doniesienia literaturowe dotyczące czerniaka aparatu paznokciowego (*nail apparatus melanoma*, CAP) nazywanego niekiedy czerniakiem podpaznokciowym (*subungual melanoma*) zawdzięczamy Boyer'owi [36]. Francuski chirurg opisał w 1834 roku przypadek bolesnego, zapalnego guza palca ręki, który rozwinął się w obrębie AP, na którym przez 28 lat obserwowano podłużny, ciemno zabarwiony prążek.

Ocenia się, że 1-3% wszystkich rozpoznawanych czerniaków to CAP. W Anglii nowotwór stanowi 1,4% wszystkich czerniaków, w Szkocji - 2,8%, natomiast w Australii mniej niż 1%. Guz zdecydowanie częściej spotykany jest w populacji afrykańskiej (15-20% wszystkich czerniaków), azjatyckiej (10-30%), latynoskiej (16%) [37-40]. Najwyższy (33%) odsetek CAP zanotowano w badaniu Black'a i Wiggins'a [41] analizującym niewielką grupę rdzennych Amerykanów. CAP opisywano w prawie każdym wieku, natomiast najczęściej między 60 a 80 rokiem życia. Ekstremalnie rzadkie są doniesienia o CAP u dzieci. Guz występuje nieco częściej u mężczyzn (1,3:1) [37-45].

W większości przypadków CAP wywodzi się z melanocytów macierzy paznokcia, znacznie rzadziej łożyska paznokcia. Związane jest to najprawdopodobniej z ponad pięciokrotnie mniejszą liczbą komórek barwnikowych w łożysku. Etiopatogeneza CAP pozostaje enigmatyczna. Związek z wpływem promieniowania UV nie jest udokumentowany. Macierz i łożysko paznokcia oddzielone są od środowiska zewnętrznego proksymalnym wałem paznokciowym oraz płytką

paznokciową, pełniącymi rolę filtra nieprzepuszczalnego dla promieniowania UVB. Częstsze występowanie CAP w populacjach o ciemniejszym typie skóry, sugeruje brak protekcyjnego wpływu intensywniejszej pigmentacji. Kolejnym diskutowanym czynnikiem etiologicznym CAP jest uraz. Obserwowana większa złośliwość biologiczna CAP związana jest najprawdopodobniej z wyższym poziomem ekspresji onkogenów. C-myc jest onkogenem warunkującym intensywną proliferację komórek oraz zmniejszenie ekspresji antygenów zgodności tkankowej HLA-I. Grover i wsp. [48] w badanych CAP wykazali nieomal dwukrotnie wyższą ekspresję c-myc w porównaniu z innymi typami czerniaków. Stwierdzono korelację między czasem przeżycia a poziomem ekspresji tego onkogeny [38,46-48].

Nowotwór opisywano na wszystkich paliczkach, natomiast najczęściej w obrębie kciuka i palucha [38].

Podstawowymi objawami CAP są: melanonychia, objaw Hutchinsona, destrukcja płytki paznokciowej i owrzodzenie [49-51]. Melanonychia podawana jest w wywiadzie w około 76% przypadków CAP. Z reguły jest pierwszym objawem nowotworu [51].

Objaw Hutchinsona polega na hiperpigmentacji tkanek miękkich otaczających płytkę paznokciową. Obecność objawu koresponduje z radialną fazą wzrostu nowotworu. Objaw Hutchinsona przez wiele lat uważany był za patognomiczny dla CAP. Kawabata i wsp. [52] donoszą o dwóch rodzajach objawu Hutchinsona: złośliwym - występującym w przypadku czerniaka i łagodnym – towarzyszącym stanom nienowotworowym. Łagodny objaw Hutchinsona opisywano w przebiegu zespołu Laugier-Huniker-Barana, Peutz-Jeghersa, wrodzonych znamion AP, radioterapii, niedożywienia, AIDS oraz w trakcie stosowania minocykliny. Opisano ponadto mikro objaw Hutchinsona (*micro-Hutchinson sign*), w którym pigmentacja tkanek miękkich jest dostrzegalna jedynie w badaniu dermoskopowym. Stosunkowo często obserwuje się stan imitujący objaw Hutchinsona (*pseudo-Hutchinson's sign*) polegający na prześwitywaniu pigmentu znajdującego się w obrębie płytki paznokciowej [52-54].

Destrukcja płytki i owrzodzenie są późnymi i źle rokującymi objawami CAP. Wtórne infekcje bakteryjne i grzybicze, z wyraźnie zaznaczonym stanem zapalnym,

mogą zatrzeć obraz kliniczny i histologiczny. Często obserwowane są krwawienie i dolegliwości bólowe [38,54].

Amelanotyczny CAP obserwowany jest często (20-33%). Ten typ nowotworu sprawia duże trudności diagnostyczne i jest rozpoznawany w bardziej zaawansowanych stadiach. Część autorów ten typ guza traktuje jako negatywny czynnik rokowniczy. Morfologia amelanotycznego CAP może przypominać ziarniniaka naczyniowego, infekcję grzybiczą lub bakteryjną, wrastający paznokieć czy rzekomobrodawkujące rogowacenie łożyska i wału paznokciowego [42,51].

W przeciwieństwie do czerniaka skóry nie ma konsensusu diagnostyczno-terapeutycznego CAP. Wiele jest stanów klinicznych, z którymi należy różnicować nowotwór. Podjęto próbę stworzenia algorytmu diagnostycznego CAP - *ABCDEF of subungual melanoma*, w którym każda litera oznacza cechy większego prawdopodobieństwa rozpoznania nowotworu [55] (Tabela VI).

Tabela VI: Algorytm ABCDEF of subungual melanoma

A	age wiek, szczególnie między 5 a 7 dekadą życia, rasa (African-American, Native American, Asian).
B	band prążek, jego barwa (brown – black), szerokość (breadth) > 3 mm oraz rozmyty brzeg prążka (border).
C	change zmiana morfologii prążka, nagły wzrost, poszerzenie, dystrofia paznokcia.
D	digit typowa lokalizacja: kciuk, palec wskazujący, paluch, dominująca ręka (dominant hand).
E	extension rozszerzenie się pigmentu do proksymalnej, bocznej lub dystalnej części paznokcia (objaw Hutchnasona).
F	family or personal history wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku czerniaka i zespołu znamion atypowych.

Tabela VII: Diagnostyka różnicowa czerniaka aparatu paznokciowego

Melanonychia longitudinalis
Ciało obce
Pigment pochodzenia egzogenego (nadmanganian potasu, azotan srebra, smoła)
Krwiak podpaznokciowy
Przewlekłe urazy (onychofagia)
Znamiona barwnikowe nabyte i wrodzone
Niemelanocytowe guzy aparatu paznokciowego
Brodawki zwykłe
Zespół Laugier-Hunziker'a
Zespół Peutz-Jeghersa
Liszaj płaski i pasmowaty
<i>Acrodermatitis continua Hallopeau</i>
Melanonychia i chromonychia polekowa
Infekcja wirusem HIV
Amyloidoza
Porfiria
Hemosyderoza
Ciąża
Rak sutka
Endokrynopatie (zespół Cushinga, Nelsona, akromegalia, choroby tarczycy, choroba Addisona).
Po ekspozycji na promieniowanie X i fototerapii
Infekcje bakteryjne (<i>Pseudomonas</i>)
Infekcje grzybicze (<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Scytalidium dimidiatum</i> , <i>Alternaria alternata</i> i <i>Microascus desmoporus</i>)
Podpaznokciowy guz, owrzodzenie
Paronychia
Ziarniniak naczyniowy
Podpaznokciowa egzostoza
Torbiel śluzowa
Wrastający paznokieć
Rak podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy
Mięsak Kaposiego
Choroba Bowena
Rogowiak kolczysto komórkowy
Włókniak podpaznokciowy
Kłębczak (glomus tumor)

Leczenie z wyboru jest chirurgiczne. Tradycyjne podejście obejmuje amputację palca, najczęściej na poziomie stawów śródrečno-paliczkowych. Tak daleka radykalność zabiegu jest obecnie przedmiotem dyskusji. Zaznacza się bowiem tendencja, aby zakres resekcji dostosowany był do stopnia zaawansowania nowotworu. Część autorów lansuje mniej radykalne zabiegi cechujące się dobrym efektem onkologicznym, funkcjonalnym i kosmetycznym. Interesujące są badania Moehrle i wsp. [56]. Autorzy ci porównywali wyniki leczenia radykalnego (klasycznego) i „funkcjonalnego” (oszczędzającego). W drugim wypadku resekcje przeprowadzano techniką chirurgii mikrograficznej Mohsa z utrwalaniem tkanek *in vivo*, obejmowały one jedynie część dystalnego paliczka. Wyniki wskazują, że zabiegi oszczędzające nie wpływają negatywnie na rokowanie, a cechują się znacznie lepszym efektem czynnościowym i kosmetycznym. Kolejnym dyskusyjnym aspektem terapii jest biopsja węzła wartownika oraz efektywna limfadenektomia. W części ośrodków procedury te są standardowo wykonywane. Spotyka się jednak poglądy przeciwstawne, poparte danymi literaturowymi o nieudokumentowanym wpływie tych działań na przeżycie. W leczeniu zaawansowanych nowotworów zastosowanie ma ponadto chemioterapia adjuwantowa. Technika izolowanej perfuzji narządowej z użyciem melfalanu nie poprawia rokowania; sugeruje się natomiast, że zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych obiecujące wydaje się zastosowanie interferonu-2 α [56-61].

Rokowanie w CAP jest gorsze w porównaniu z czerniakiem skóry. W badaniach pięcioletnie przeżycia obserwuje się u od 16 do 68% chorych [54,60].

1.4 Metody biopsji w obrębie aparatu paznokciowego

W wielu przypadkach biopsja jest jedyną metodą umożliwiającą rozpoznanie patologii AP. Szczególną rolę odgrywa w diagnostyce nowotworów złośliwych, a przede wszystkim w diagnostyce różnicowej zmian barwnikowych, ze szczególnym uwzględnieniem melanonychii. Wskazania do biopsji w obrębie AP, oprócz wyżej wymienionych, obejmują: guzy zlokalizowane w obrębie macierzy i podpłytkowo, podejrzenie choroby zapalnej, zajmującej AP (łuszczyca, liszaj płaski), grzybicy.

Wybór metody pobierania materiału uwarunkowany jest kilkoma czynnikami: lokalizacją i wielkością zmiany, rodzajem pobieranej tkanki, koniecznością zachowania lub usunięcia płytki paznokciowej oraz minimalizacją ryzyka powikłań. W praktyce stosuje się wiele technik biopsji AP. Podzielić je można na metody z zachowaniem płytki paznokciowej i z całkowitym lub częściowym jej usunięciem (tabela VIII).

Tabela VIII. Zastosowanie metod biopsji AP

I. Częściowe lub całkowite usunięcie płytki paznokciowej
Guzy macierzy lub łożyska AP
Guz splotowy
Rak kolczyskomórkowy
Rogowiak kolczyskomórkowy
Podpaznokciowa wyrośl kostna
II. Zachowanie płytki paznokciowej
Dermatozy zapalne (łuszczyca, liszaj płaski)
Dermatozy infekcyjne (bakteryjne, grzybicze)
Melanonychia

W przypadku zmian barwnikowych, w szczególności zmian typu melanonychia, pobieranym materiałem jest macierz lub łożysko, których nabłonek związany jest z płytką. Zachowanie jej pozwala na minimalizację ryzyka uszkodzenia tkanki.

Biopsja podłużna boczna stosowana jest w przypadku zmian zlokalizowanych w bocznej trzeciej części AP (najczęściej melanonychia). Polega na wycięciu w jednym bloku tkankowym fragmentu macierzy, łożyska wraz z płytką paznokciową oraz wałami paznokciowymi. Materiał odpreparowywany jest od kości paliczka, a ubytek zamykany linijnie.

Biopsja macierzy ma zastosowanie w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie macierzy, szczególnie zmian barwnikowych. Za pomocą cięć równoległych do bocznych brzegów płytki odchylany jest proksymalny wał paznokciowy, pod którym znajduje się macierz. Macierz odpreparowuje się od kości w pobliżu proksymalnego końca prążka. W zależności od wielkości zmiany, materiał pobiera się sztancą (do 3

mm), stosując wrzecionowate wycięcie macierzy z założeniem szwu (prążki szersze) lub wycięcie styczne (*shave biopsy*).

Biopsja płytki paznokciowej wykonywana sztancą, po uprzednim zmiękczeniu płytki (moczenie w ciepłej wodzie). Ma zastosowanie w diagnostyce onychomikozy (szczególnie proksymalnie zlokalizowanej). Podkreśla się dwukrotnie wyższą czułość badania histopatologicznego w stosunku do rutynowego badania mikologicznego [62-66].

1.5 Historia rozwoju mikroskopii epiluminescencyjnej skóry

Początki mikroskopii powierzchniowej skóry zawdzięczamy Kolhausowi, który w 1663 roku prowadził obserwację małych naczynek wału paznokciowego przy pomocy mikroskopu. W 1879 roku Hueter analizował za pomocą mikroskopu naczynia włosowate wargi dolnej. Abbe w 1878 roku opisał użycie olejku immersyjnego w mikroskopii, natomiast 15 lat później niemiecki dermatolog - Unna, po raz pierwszy użył olejku immersyjnego podczas badania mikroskopowego powierzchni skóry. Zaobserwował, że bariera dla przenikania światła przez skórę pojawia się już w górnych warstwach naskórka oraz że zastosowanie olejków mogących mieszać się z wodą powoduje, iż skóra zwiększa swoją przenikliwość dla promieni świetlnych. Unna wprowadził ponadto termin diaskopia, zdefiniował wskazania do imersji oraz zastosowanie szklanej szpatułki w diagnostyce liszaja płaskiego i tocznia rumieniowatego. Na początku XX wieku konstruowano różnorodne typy jedno- i dwuokularowych mikroskopów, w większości według projektu niemieckiego uczonego Muller'a. Pojawiły się też instrumenty dwuokularowe, składające się z dwóch oddzielnych okularów i obiektywów ustawionych do siebie pod kątem 14 stopni. Przy pomocy tych przyrządów można było obserwować zmiany skórne w powiększeniu od 10 do 172 razy. Pierwszy raz pojęcie „dermoskopia” zastosował w 1920 roku niemiecki dermatolog Saphier. Wykorzystując dwuokularowy mikroskop wyposażony w boczne źródło światła, badacz używał dermatoskopii głównie w celu uwidocznienia i obserwacji naczyń skórnych w warunkach fizjologicznych, jak i w stanach patologicznych. Choć jego badania skupiały się na kryteriach różnicujących

gruźlicę od kiły skóry, obserwował on również znamiona melanocytowe. Jako pierwszy opisał globule barwnikowe (ciałka skupione), które wciąż uznawane są za ważny element różnicujący we współczesnej diagnostyce różnicowej zmian barwnikowych. W latach pięćdziesiątych XX w. amerykański badacz Goldman opublikował serię artykułów poświęconych zastosowaniu „dermoskopu” w diagnostyce chorób skóry; był jednocześnie pierwszym, który wykorzystał tę technikę do oceny zmian barwnikowych skóry. W roku 1971 Rona MacKie po raz pierwszy określiła zalety mikroskopii powierzchniowej skóry w poprawieniu wyników przedoperacyjnej diagnostyki skórnych zmian barwnikowych, a w szczególności jej przydatność w różnicowaniu pomiędzy zmianami łagodnymi a złośliwymi. Badania nad przydatnością dermoskopii były kontynuowane głównie w Europie. Stworzenie przez Stolza w latach dziewięćdziesiątych metody kwantyfikacji zmian w obrazie dermoskopowym i opracowanie powtarzalnych zasad badania upowszechniło tę metodę diagnostyczną. Pierwszy zjazd poświęcony mikroskopii powierzchniowej skóry odbył się w 1989 roku w Hamburgu, natomiast pierwszy Światowy Kongres Dermatoskopii odbył się w 2001 roku w Rzymie. Do dnia dzisiejszego powstało wiele algorytmów dermoskopowej analizy zmian barwnikowych skóry (analiza wzoru, zasada ABCD, metoda 7-punktowa, metoda Menzies, metoda 3-punktowa), a mikroskopia epiluminescencyjna jest techniką rutynowo stosowaną w praktyce dermatologicznej w Europie [67-71].

1.6 Aspekty fizyczne badania dermoskopowego

Światło padające na skórę może zostać odbite, rozproszone lub pochłonięte przez warstwę rogową naskórka, co jest spowodowane różnym od powietrza współczynnikiem refrakcji i gęstości optycznej. Ilość światła, jaka dociera do głębszych warstw skóry, zależy w dużym stopniu od ukształtowania jej powierzchni. Im jest ona bardziej nieregularna, tym większa ilość światła zostaje od niej odbita, a mniejsza ilość penetruje głębsze struktury naskórka i skóry właściwej. Mimo pewnego zmętnienia, płytka paznokciowa jest zasadniczo tworem przezroczystym, natomiast jej powierzchnia wykazuje różnie wyrażone podłużne pobruzdowanie. Uzyskanie

wyraźnego obrazu zależęć będzie zatem od optycznego połączenia powierzchni płytki ze szklaną płytką kontaktową, a tym samym redukcji stopnia odbicia. Można to uzyskać poprzez zastosowanie płynów immersyjnych, użycie odpowiednich cylindrów kontaktowych, zastosowanie warstwy antyrefleksyjnej oraz wygładzenie powierzchni płytki paznokciowej. Pokrycie płynem wygładza powierzchnię i prawie zupełnie likwiduje odbicia promieni świetlnych. Najczęściej wykorzystywanymi substancjami są: oleje mineralne, żel ultrasonograficzny i płyny antyseptyczne. W niektórych przypadkach (włosy, linie papilarne, ujścia gruczołów potowych dłoni i stóp) odstępuję się od stosowania imersji (sucha dermoskopia) [1,72,73].

1.7 Aparatura i technika badania dermoskopowego

W ostatnich dziesięcioleciach nastąpił znaczny postęp w doskonaleniu sprzętu i technik dermoskopowych. W 1990 roku Kreusch i Rassner opracowali przenośny, dwuokularowy mikroskop umożliwiający obserwację zmian skórnych w powiększeniu 10-40-krotnym. Jednak dopiero skonstruowanie prostego w obsłudze, taniego ręcznego dermoskopu uczyniło mikroskopię powierzchniową skóry powszechnie dostępną, co w znaczący sposób zwiększyło zainteresowanie tą techniką badawczą i wpłynęło na jej szybki rozwój. Obecnie na rynku dostępne są ręczne dermoskopy, umożliwiające powiększenie 10-40-krotne, m.in. Dermoscope (Heine AG), DermoGenius Basic (Rodenstock Prazisionsoptik), Episcopes (Welch-Allyn), DermLite (3Gen, LLC). Wykorzystany w pracy dermoskop Delta 20 (Heine AG) swoim wyglądem przypomina otoskop, jest lekki i łatwy w użyciu. Umożliwia obserwację struktur położonych w naskórku i górnych warstwach skóry właściwej przy zastosowaniu achromatycznej soczewki umieszczonej w tubusie, pozwalającym na dowolne regulowanie ostrości widzianego obrazu. W dermoskopie zastosowane jest bardzo jasne oświetlenie diodowe (LED), zasilane z baterii znajdujących się w rękojeści lub z akumulatorowego systemu zasilającego. Dokumentację fotograficzną można wykonać z użyciem adaptera łączącego część optyczną dermoskopu z cyfrowym aparatem fotograficznym, co umożliwia archiwizację danych oraz przesyłania ich drogą internetową (telemedycyna). Wideodermoskop daje możliwość stosowania

zmiennych powiększeń 20-70-krotnych pozwalając na łatwą i szybką archiwizację danych. Zastosowanie wideodermoskopii niesie jednak za sobą ryzyko zniekształcenia barw i struktur obserwowanych zmian. Według niektórych badaczy dermoskopia *in vivo* pozwala na bardziej trafną i dokładną ocenę zmian melanocytowych w porównaniu z dermoskopią z archiwizacją danych. W dermoskopach ze spolaryzowanym źródłem światła lepiej uwidocznione są struktury związane z regresją i w jasnych kolorach, natomiast dermoskopy ze źródłem światła niespolaryzowanego wykazują większą czułość w stosunku do struktur naczyniowych, obszarów czerwonych i ciemno zabarwionych (melanina). W przypadku ZBAP dermoskopy ze spolaryzowanym źródłem światła wydają się być mniej przydatne.

W badaniu dermoskopowym zmian skórnych na podstawie wielostopniowego algorytmu ocenia się pochodzenie zmiany (melanocytowe, niemelanocytowe), a następnie za pomocą kryteriów złośliwości kwalifikuje zmianę jako łagodną, podejrzaną lub złośliwą.

Badanie dermoskopowe aparatu paznokciowego, prócz płytki paznokciowej, winno obejmować proksymalny i boczne wały paznokciowe. Podczas badania istotne jest, aby szklana, antyrefleksyjna płytka kontaktowa umieszczona u dołu dermatoskopu, przylegała pod lekkim naciskiem do uprzednio pokrytej płynem immersyjnym płytki paznokciowej. Niektórzy autorzy zalecają stosowanie żelu do ultrasonografii. Uwarunkowania anatomiczne, kształt, wielkość i krzywizna płytki sprawiają, że w wielu przypadkach celowe jest zastosowanie cylindra kontaktowego o średnicy 8 mm. Badanie wolnego brzegu płytki paznokciowej pośrednio wskazywać może na lokalizację procesu w obrębie macierzy paznokcia [1, 74-76].

1.8 Miejsce dermoskopii w diagnostyce ZBAP

Mimo stałego wzrostu liczby doniesień poświęconych dermoskopii literatura skupiająca się na zastosowaniu metody w diagnostyce ZBAP prezentuje się niezwykle skromnie. Stolz i wsp. [72] w swoim podręczniku poświęcają niewiele uwagi dermoskopii ZBAP. Autorzy ci wyodrębnili 6 podstawowych struktur (wzorów) dermoskopowych. Po wpisaniu do bazy Medline haseł „dermoscopy” i

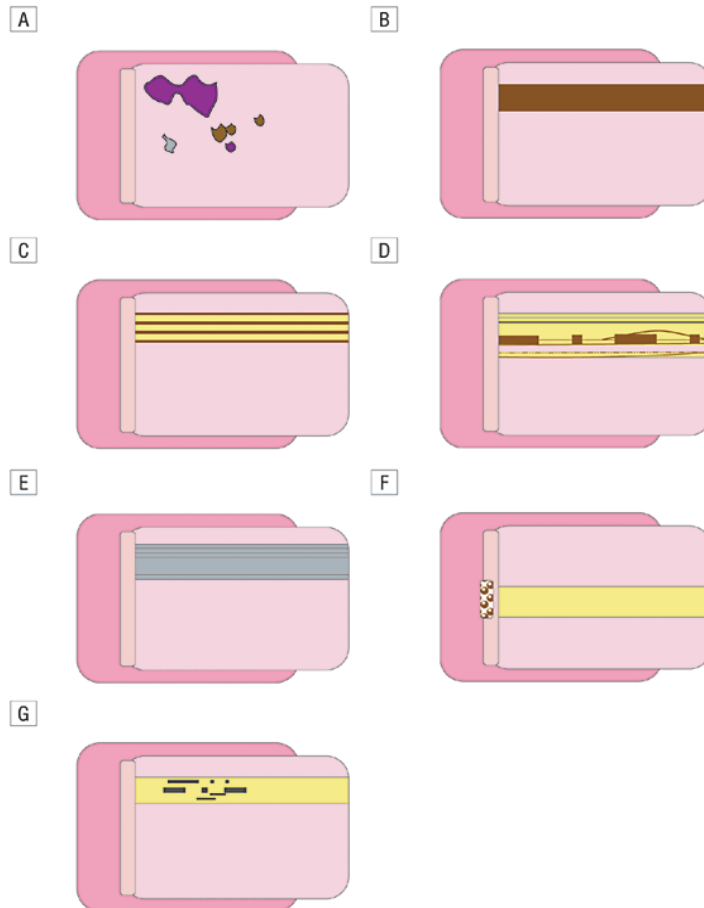
„melanonychia” autor w wynikach wyszukiwania odnalazł jedynie 10 pozycji anglojęzycznych (Tabela IX). Zwraca uwagę fakt, że jedynie 4 publikacje mają charakter oryginalnych prac twórczych. Kluczowe znaczenie mają dwa doniesienia. Roger i wsp. [87] przeanalizowali 148 pacjentów z ZBAP wykazując statystycznie istotne różnice w obrazie dermoskopowym zmian łagodnych i czerniaka. Autorka w pracy wyodrębniła 7 podstawowych wzorców dermoskopowych ZBAP (rycina 7). W 2009 Phan i wsp. [78] opublikowali wyniki swoich badań. Autorzy rozpatrywali obrazy dermoskopowe 110 czerniaków w lokalizacji akralnej, w tym 44 CAP.

Tabela IX: Dostępna literatura dotycząca zastosowania dermoskopii w diagnostyce ZBAP

Autorzy	Charakter publikacji	Liczba przypadków
Phan i wsp. 2009 [78]	Oryginalny	44
Bilemjian i wsp. 2009 [79]	Kazuistyczny	2
Tosti i wsp. 2009 [80]	Poglądowy	
Richert i wsp. 2009 [81]	Poglądowy	
Gencoglan i wsp. 2007 [82]	Kazuistyczny	1
Jelinek 2007 [83]	Poglądowy	
Thomas 2007 [84]	Poglądowy	
Braun i wsp. 2007[77]	Poglądowy	
Hirata i wsp. 2006 [85]	Oryginalny	10
Hirata i wsp. 2005 [86]	Kazuistyczny	2
Ronger i wsp. 2002 [87]	Oryginalny	148
Johr i wsp. 2001 [88]	Kazuistyczny	4
Kavabata i wsp. 2001 [52]	Oryginalny	24

Rycina 7: Struktury dermoskopowe opisane przez Ronger i wsp. [87]:

- a) plamy krwi
- b) brązowy kolor podłoża
- c) linie regularne
- d) linie nieregularne
- e) szare podłoże i linie
- f) mikro-objaw Hutchinsona
- g) mikrorowki i szczeliny



2. CELE PRACY

Zasadniczym celem pracy jest ocena przydatności badania dermoskopowego w diagnostyce różnicowej zmian barwnikowych aparatu paznokciowego.

Szczegółowymi celami pracy są:

1. Analiza kliniczna i epidemiologiczna patologii AP obserwowanych w populacji Polski Północnej ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów złośliwych.
2. Analiza kliniczna i epidemiologiczna ZBAP występujących w badanej populacji.
3. Sprawdzenie, czy badanie dermoskopowe umożliwia różnicowanie ZBAP pochodzenia melanocytowego (melanonychia) od niemelanocytowych (chromonychia) - klinicznie przypominających melanocytowe.
4. Określenie użyteczności badania dermoskopowego w różnicowaniu podłoża zmian typu melanonychia, a w szczególności poszukiwanie patognomonicznych w obrazie dermoskopowym cech czerniaka aparatu paznokciowego we wczesnym jego stadium.
5. Ocena częstości i jakości powikłań biopsji aparatu paznokciowego w zależności od zastosowanej metody oraz określenie optymalnego sposobu pobierania materiału do badania histopatologicznego.
6. Stworzenie praktycznego algorytmu diagnostycznego ZBAP.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Grupa badana

Badania przeprowadzano w latach 2006-2009 w Oddziale Dermatologii Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (kierownik prof. dr hab. Jadwiga Roszkiewicz).

W materiale znalazło się 1588 osób (864 (54,4%) kobiet i 724 (45,6%) mężczyzn), zgłaszających się do Kliniki z powodu zmian w obrębie AP. Wiek badanych wahał się od 1 do 89 lat (średnio 49,8), 82 (5,13%) badanych nie ukończyło 16 roku życia. Do badania nie włączano chorych, u których zmiany paznokciowe były ewidentną manifestacją innego jawnego klinicznie schorzenia. Wśród badanych wyodrębniono grupę 185 osób ze ZBAP. Jako kryterium włączenia przyjmowano stwierdzenie różnego w stosunku do innych płytek zabarwienia. Nie włączano do badanej grupy chorych z białym i żółtym zabarwieniem płytki związanym z hiperkeratozą podpłytkową, zmianami typu leukonychia oraz znamionami barwnikowymi okolicy wałów paznokciowych.

3.2 Metodyka badania

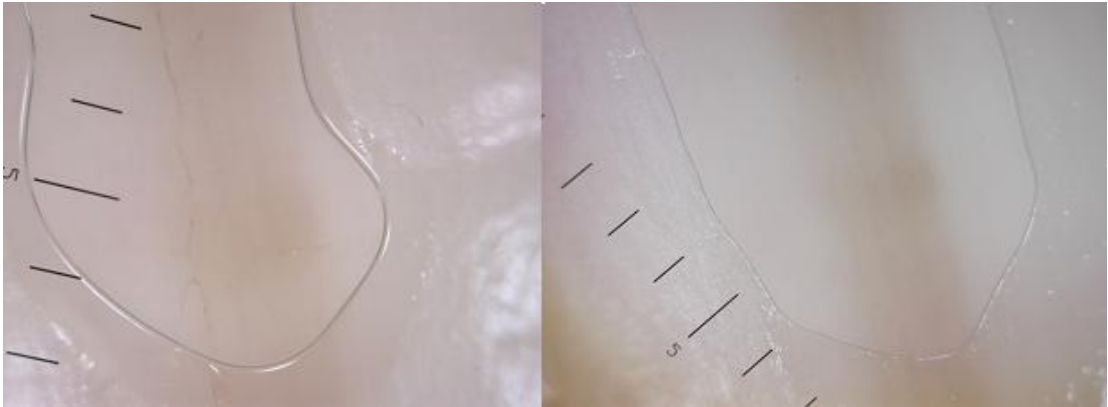
Na podstawie badania klinicznego oraz dodatkowych (mikologicznych, bakteriologicznych, histopatologicznych, obrazowych oraz genetycznych) ustalano rozpoznanie ostateczne. Dokonano następującej klasyfikacji schorzeń AP:

1. Schorzenia infekcyjne
2. Schorzenia zapalne
3. Wrodzone zaburzenia strukturalne (obserwowane od urodzenia lub pojawiające się we wczesnym dzieciństwie anomalie kształtu lub proporcji anatomicznych w obrębie AP uwarunkowane genetycznie)

4. Nabyte zaburzenia strukturalne (anomalia kształtu lub proporcji anatomicznych w obrębie AP uwarunkowane różnorodnymi czynnikami egzogennymi lub idiopatyczne)
5. Łagodne rozrosty w obrębie AP (łagodne nowotwory lub inne zmiany o morfologii guzów z wyłączeniem brodawek wirusowych)
6. Nowotwory złośliwe

Każdego pacjenta z ZBAP poddano szczegółowemu badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu z wykorzystaniem algorytmu opisanego przez Levit i wsp. [55]. Określono czas pojawienia się ZBAP oraz zebrano dane dotyczące ewentualnej ewolucji ich wyglądu. Szczególną uwagę zwrócono na częstość i nasilenie ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, osobniczy lub rodzinny wywiad w kierunku nowotworów skóry, urazy w okolicy AP, przyjmowane leki oraz choroby przewlekłe. U każdego chorego określano fototyp skóry według klasyfikacji Fitzpatricka. Badanie dermoskopowe przeprowadzono przy użyciu ręcznego dermoskopu Delta 20 (Heine Optotechnik) z zastosowaniem olejku immersyjnego (Heine Optotechnik). W celu polepszenia jakości obrazu dermoskopowego przed badaniem płytkę paznokciową polerowano i ścięńczano za pomocą kosmetycznej polerki do paznokci o malejącym stopniu ziarnistości (rycina 8) . W przypadku znacznego pogrubienia i zmętnienia płytki przez 7 dni przed badaniem zalecano stosowanie żelu z 10% zawartością mocznika (Cerkogel, Cerko). Cyfrową dokumentację fotograficzną wykonywano za pomocą aparatu cyfrowego (Nikon) połączonego z częścią optyczną dermoskopu za pomocą adaptera. Rozpoznanie wstępne konfrontowano z ostatecznym oraz obrazem dermoskopowym.

Rycina 8: Poprawa jakości obrazu dermoskopowego po opracowaniu przez autora przygotowaniu powierzchni płytki paznokciowej.



W przypadkach niejednoznacznych klinicznie oraz przypadku podejrzenia ZBAP o podłożu melanocytowym podejmowano decyzję o biopsji. Materiał do badania histopatologicznego pobierano w miejscowym niedokrwieniu stosując znieczulenie obwodowe nerwów palcowych roztworem 1% lignokainy. Wykonano 86 biopsji AP wykorzystując następujące techniki:

1. Biopsja macierzy sztancą o szerokości 3 mm . (rycina 9)
2. Biopsja macierzy sztancą o szerokości 5 mm.
3. Wrzecionowate wycięcie fragmentu macierzy z założeniem szwu.
4. Biopsja łożyska sztancą o szerokości od 3 do 5 mm. (rycina 10)
5. Biopsja wycięciowa w obrębie łożyska. (rycina 11)
6. Podłużna boczna biopsja wycięciowa. (rycina 12)
7. Całkowite wycięcie AP (rycina 13)

Rycina 9: Biopsja macierzy sztancą po odsłonięciu proksymalnego wału paznokciowego.



Rycina 10: Biopsja łożyska sztancą z zachowaniem płytki paznokciowej.



Rycina11: Biopsja wycięciowa w obrębie łożyska



Rycina 12: Podłużna biopsja wycięciowa.



Rycina 13: Całkowite wycięcie AP.



Po zabiegach stosowano lekko uciskające opatrunki z miejscowym preparatem hemostatycznym (Spongostan, Ferrosan) oraz antyseptycznym (Polseptol, Glaxo Wellcome). Chorzy kontrolowani byli po 5-7 dniach, po 14 dniach i po 3-5 miesiącach). Efekt estetyczny oceniany był przez prowadzącego badanie i chorego po 3-5 miesiącach od zabiegu. Pacjenci, u których nie wykonywano biopsji kontrolowani byli po 1-3 miesiącach. Chorych z rozpoznanymi melanocytowymi ZBAP objęto okresową kontrolą. W przypadku rozpoznania CAP chorych kierowano na leczenie do Kliniki Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego lub Oddziału Chirurgii Onkologicznej Gdyńskiego Centrum Onkologii.

Przeprowadzono ponadto, celem określenia częstości występowania poszczególnych patologii AP w populacji ogólnej, badanie skriningowe. Przeanalizowano aparaty paznokciowe 100 osób (16-91 roku życia) zgłaszających się do lekarza rodzinnego z innego powodu.

3.3 Metody statystyczne

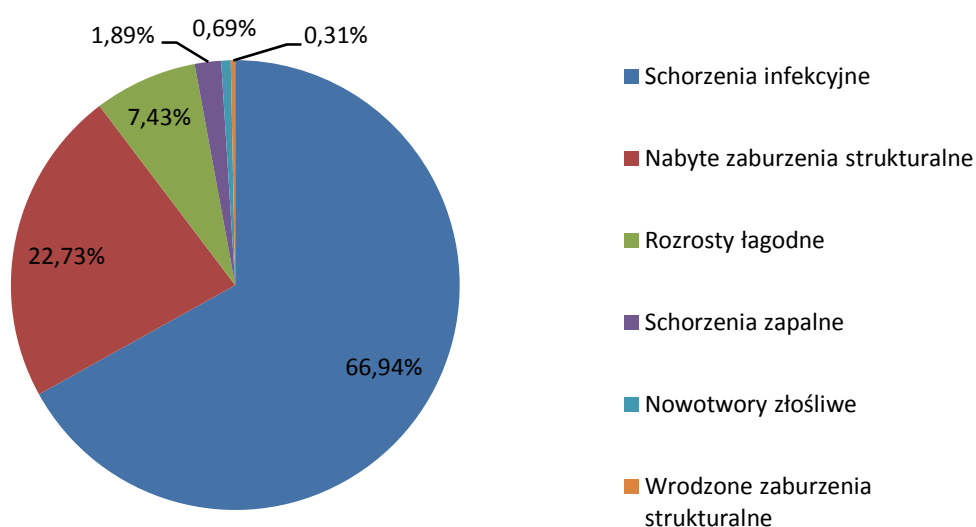
Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica 8.0 (StatSoft, Inc. 2008) oraz arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel 2003. Aby ocenić statystyczną istotność różnic wyników zastosowano testy Chi-kwadrat (w zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano oryginalną metodę Personą, test z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera). Dla proponowanych testów diagnostycznych obliczono miary wartości diagnostycznej badania takie jak czułość, swoistość, PPV oraz NPV z określeniem ich przedziałów ufności w odniesieniu do ostatecznego rozpoznania. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności przyjęto $p < 0,05$.

3. WYNIKI

3.1 Analiza wszystkich patologii AP

Na diagramie kołowym (rycina 14) przedstawiono procentowy rozkład rozpoznanych u 1588 badanych schorzeń AP.

Rycina 14: Procentowy rozkład wykazanych patologii AP



Najczęściej, bo w 1063 przypadkach (66,94%) obserwowano schorzenia infekcyjne, przy czym u zdecydowanej większości badanych (ponad 90%) rozpoznano grzybicę paznokci (tabela X).

Tabela X: Rozpoznane schorzenia infekcyjne.

Patologia AP	N	% *	% **
Infekcje grzybicze	959	90,22%	60,39%
Infekcje wirusowe	62	5,83%	3,90%
Infekcje mieszane	29	2,73%	1,83%
Infekcje bakteryjne	13	1,22%	0,82%
Razem	1063	100,00%	66,94%

*w danym typie schorzenia **we wszystkich schorzeniach

Nabyte zaburzenia strukturalne były drugą co do częstości występowania grupą schorzeń; wykazano je u 361 osób (22,73%). W tej grupie najczęściej obserwowano krwiaki podpłytkowe (22,44%) (tabela XI).

Tabela XI: Rozpoznane nabyte zaburzenia strukturalne.

Patologia AP	N	% *	% **
Krwiaki podpłytkowe	81	22,44%	5,10%
Wrastające paznokcie	39	10,80%	2,46%
Deformacja pourazowa (onychodystrofia)	38	10,53%	2,39%
Szponowatość (onychogryphosis)	36	9,97%	2,27%
Bielactwo (leukonychia)	35	9,70%	2,20%
Pobruzdowanie płytek	23	6,37%	1,45%
Kruchość płytek	17	4,71%	1,07%
Odmiany normy u dzieci	31	8,59%	1,95%
Wklęśnięcie płytki (koilonychia)	11	3,05%	0,69%
Naparstkowanie	9	2,49%	0,57%
Paznokcie rurkowate (pincer nail)	9	2,49%	0,57%
Paznokcie pałeczkowate	7	1,94%	0,44%
Zmiany indukowane lekami	6	1,66%	0,38%
Onychorrexis	6	1,66%	0,38%
Paznokcie „pół na pół”	3	0,83%	0,19%
Linie Beau	2	0,55%	0,13%
Ciało obce	2	0,55%	0,13%
Brak obłączka	2	0,55%	0,13%
Szorstkość	2	0,55%	0,13%
<i>Onychodystrophia mediana canaliformis</i>	1	0,28%	0,06%
Onychomadeza	1	0,28%	0,06%
Razem	361	100,00%	22,73%

*w danym typie schorzenia **we wszystkich schorzeniach

Łagodne rozrosty rozpoznano u 118 osób (7,43%), przy czym najczęściej obserwowano łagodne zmiany melanocytowe macierzy, łożyska i wałów paznokciowych (54 osoby, 45,76%) (tabela XII).

Tabela XII: Rozpoznane łagodne rozrosty w obrębie AP.

Patologia AP	N	% *	% **
Łagodne zmiany melanocytowe	54	45,76%	3,40%
Guzy chrzęstno-kostne	19	16,10%	1,20%
Guzy włókniste	18	15,25%	1,13%
Torbiel śluzowa	13	11,02%	0,82%
Guz splotowy	5	4,24%	0,31%
Naczyniak	4	3,39%	0,25%
Ziarniniak naczyniowy	4	3,39%	0,25%
Rogowiak kolczyskomórkowy	1	0,85%	0,06%
Razem	118	100%	7,43%

*w danym typie schorzenia **we wszystkich schorzeniach

Schorzenia zapalne rozpoznano u 30 badanych (1,89%), najczęściej występowała łuszczyca paznokci (21 osób, 70%) (tabela XIII).

Tabela XIII: Rozpoznane schorzenia zapalne.

Patologia AP	N	% *	% **
Łuszczyca	21	70,00%	1,32%
Liszaj płaski	9	30,00%	0,57%
Razem	30	100,00%	1,89%

*w danym typie schorzenia **we wszystkich schorzeniach

U 11 badanych (0,69%) rozpoznano nowotwory złośliwe (tabela XIV).

Tabela XIV: Rozpoznane nowotwory złośliwe AP.

Patologia AP	N	% *	% **
Czerniak	8	72,73%	0,50%
Rak kolczystokomórkowy	3	27,27%	0,19%
Razem	11	100,00%	0,69%

*w danym typie schorzenia **we wszystkich schorzeniach

Wrodzone zaburzenia strukturalne obserwowano w 5 przypadkach (0,31%) (tabela XV).

Tabela XV: Rozpoznane wrodzone zaburzenia strukturalne.

Patologia AP	N	% *	% **
<i>Pachyonychia congenita</i>	1	20,00%	0,06%
<i>Dyskeratosis congenita</i>	1	20,00%	0,06%
<i>Epidermolysis bullosa congenita</i>	1	20,00%	0,06%
Dystrofia dwudziestu paznokci (idiopatyczna)	1	20,00%	0,06%
Wrodzony przerost wałów	1	20,00%	0,06%
Razem	5	100,00%	0,31%

*w danym typie schorzenia **we wszystkich schorzeniach

3.2 Patologie aparatu paznokciowego występujące u dzieci

Dzieci (wiek <16 lat) stanowiły 5,16% badanych (82 osoby). Najczęściej (36,59%) występującymi u dzieci zmianami paznokciowymi były odmiany normy, które obserwowano u 30 dzieci. Do odmian normy zaliczono blaszkowate rozdzielanie dystalnej części płytki, miernie wyrażoną onycholizę, koilonychię, linie Beau, paznokcie jodełkowate (*herringbone nails*, *chevron nails*) oraz wrastanie dystalnej części płytki bez stanu zapalnego i dolegliwości. Wśród patologii, najczęściej rozpoznawano brodawki wirusowe okołopaznokciowe (16 osób; 19,51%) (tabela XVI).

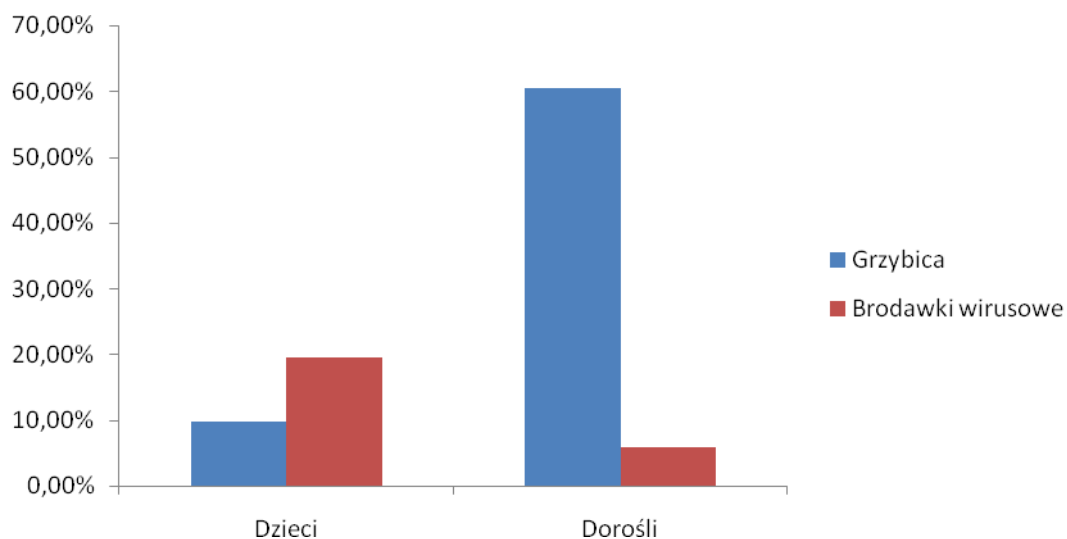
Tabela XVI: Zmiany paznokciowe obserwowane u dzieci (wiek <16 lat).

Zmiany AP	N	% *	% **
Odmiany normy u dzieci	30	36,59%	1,89%
Brodawki wirusowe	16	19,51%	1,01%
Zanokcica	9	10,98%	0,57%
Grzybica	8	9,76%	0,50%
Onychodystrofie związane z urazem	7	8,54%	0,44%
Wrastające paznokcie	4	4,88%	0,25%
Łagodne rozrosty melanocytowe	1	1,22%	0,06%
Naparstkowanie	1	1,22%	0,06%
Szorstkość	1	1,22%	0,06%
<i>Pachyonychia congenita</i>	1	1,22%	0,06%
<i>Dyskeratosis congenita</i>	1	1,22%	0,06%
<i>Epidermolysis bullosa congenita</i>	1	1,22%	0,06%
Dystrofia dwudziestu paznokci	1	1,22%	0,06%
Wrodzony przerost wałów	1	1,22%	0,06%
Razem	82	100,00%	5,16%

*w danym typie schorzenia **we wszystkich schorzeniach

Porównując patologie AP u dzieci i dorosłych obserwowano statystycznie istotne różnice w częstości występowania grzybicy i brodawek wirusowych. U dorosłych częściej występowała grzybica (60,39% vs. 9,76%), natomiast u dzieci brodawki wirusowe (19,51% vs. 5,86%) ($p < 0,0001$) (rycina 15).

Rycina 15: Porównanie częstości występowania grzybicy i brodawek okołopaznokciowych u dzieci i dorosłych. Różnice znamienne statystycznie ($p < 0,0001$).



3.3 Częstość występowania patologii AP w populacji ogólnej

W badaniu skriningowym patologii AP wykazano u 16% badanych, najczęściej rozpoznawano grzybicę (8%), nie obserwowano zmian typu melanonychia (tabela XVII).

Tabela XVII: Patologie AP wykazane w badaniu skriningowym.

Rodzaj schorzenia	N
Grzybica	8
Onychodystrofia pourazowa	2
Krwiak podpłytkowy	2
Łuszczyca	1
Bielactwo (leukonychia)	1
Pobruzdowanie płytek	1
Palce pałeczkowate	1
Razem	16

3.4 Analiza nowotworów złośliwych AP

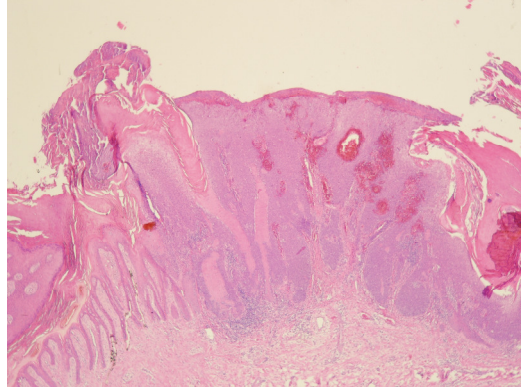
U 11 chorych (0,69%) rozpoznano nowotwory złośliwe AP. W 8 przypadkach CAP, w 3 raka kolczystokomórkowego (SCC). Rozpoznanie postawiono u 5 kobiet i 6 mężczyzn. CAP występował częściej u kobiet (1,66:1), natomiast SCC obserwowano wyłącznie u mężczyzn. Średnia wieku badanych wynosiła 59,4 lat (dla CAP 59,9; SCC 58,3). Wszyscy chorzy z CAP mieli III lub IV fototyp skóry. Wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku nowotworów skóry był negatywny. Uraz w obrębie zajętego paliczka chorzy podawali w 54,5% przypadków (dla CAP 62,5%; SCC 33,3%). Najczęstszym umiejscowieniem guzów był kciuk (5 przypadków) i paluch (3 przypadki). Opóźnienie podjęcia właściwego leczenia wynosiło średnio 20,6 miesięcy, wszyscy chorzy korzystali w tym czasie z porad lekarskich. SCC manifestował się jako deformujący płytkę paznokciową, guz u 1 osoby hiperkeratotyczny (ryciny 16,17). W przypadku CAP u 2 badanych obserwowano melanonychię, u 6 struktury guzkowo-wrzodziejące lub guzkowe (ryciny 18-20). Melanonychię w wywiadzie podawało 5 chorych z CAP. Pod względem histologicznym najczęściej obserwowano czerniaka akralnego (ALM) (62,5%), czerniaka guzkowego (NM) (12,5%). Średnia grubość nacieku nowotworu wg. Breslow wynosiła 7,2 mm (od 2,5 mm do 18 mm). W 1 przypadku (Breslow 18mm) obserwowano nacieki kości, natomiast przerzuty odległe w momencie rozpoznania guza wykazano u 3 chorych. Chorzy z CAP poddani byli amputacji paliczka w 4 przypadkach uzupełnionych biopsją węzła wartownika. Przeżycie ponad 20 miesięcy odnotowano w 3 przypadkach (37,5%). W przypadku SCC wykazano miejscowe zaawansowanie nowotworu: w 1 przypadku raka „*in situ*”, natomiast w 2 średnio zróżnicowane (G2), inwazyjne SCC. U chorych zastosowano wycięcie całego AP z pokryciem ubytku wolnym przeszczepem skóry. W wynoszącym od 12 do 20 miesięcy czasie obserwacji wznów miejscowych nie obserwowano. W tabeli XVIII przedstawiono szczegółowe dane kliniczne chorych.

Rycina 16: SCC kciuka a) obraz kliniczny przed i po zdjęciu płytki paznokciowej b) obraz histopatologiczny (HE), *carcinoma planoepitheliale* G2.

16a



16b

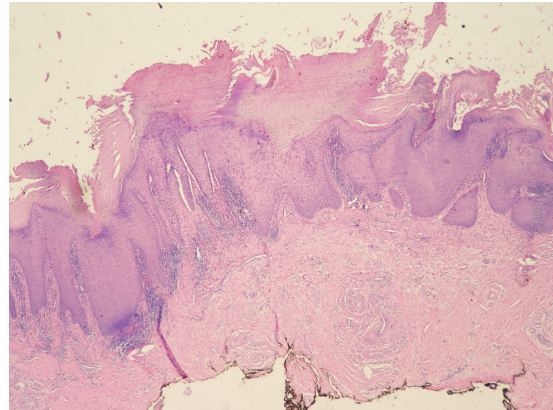


Rycina 17: SCC a) obraz kliniczny, hiperkeratotyczny guz deformujący płytkę paznokciową a) obraz histologiczny (barwienie rutynowe), *carcinoma in situ*.

17a



17b

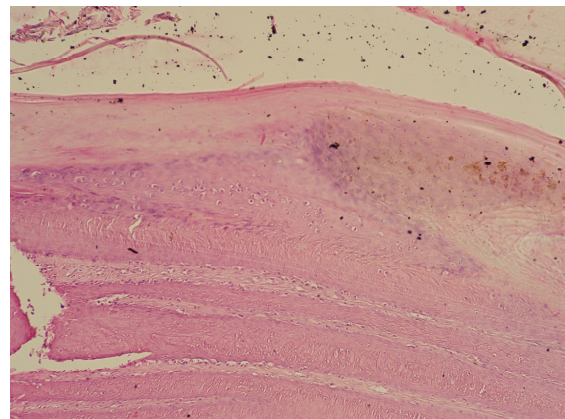


Rycina 18: CAP klinicznie manifestujący się jako melanonychia a) obraz kliniczny b) obraz histologiczny, zwraca uwagę śródnabłonkowy atypowy rozrost melanocytów.

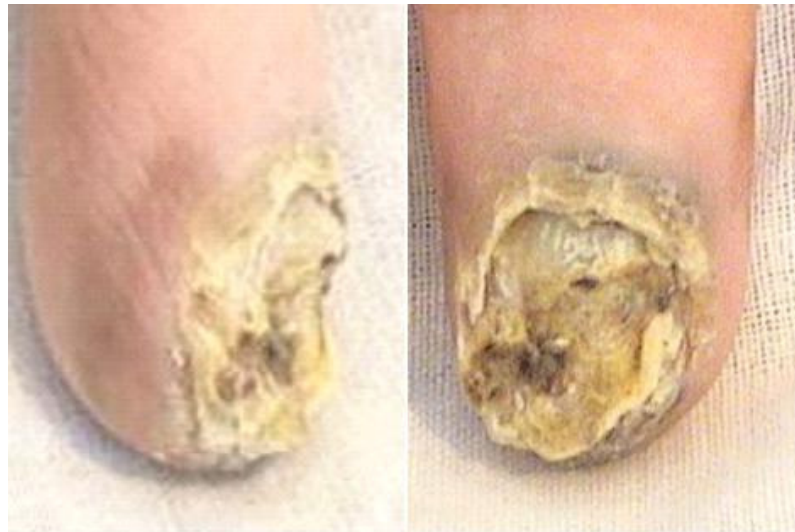
18a



18b



Rycina 19: Zaawansowany CAP (Breslow 5mm). Zwraca uwagę destrukcja płytki oraz hiperpigmentacja tkanek miękkich otaczających płytkę (objaw Hutchinsona).



Rycina 20: Zaawansowany CAP palucha. a) Obraz kliniczny, guz z cechami wtórnej amelanizacji b) Obraz histopatologiczny, czerniak guzkowy (Breslow 18 mm). W brzeźnych częściach guza pierwotnego cechy czerniaka typu akralnego (ALM) z którego rozwinął się obecny nowotwór.

20a



20b

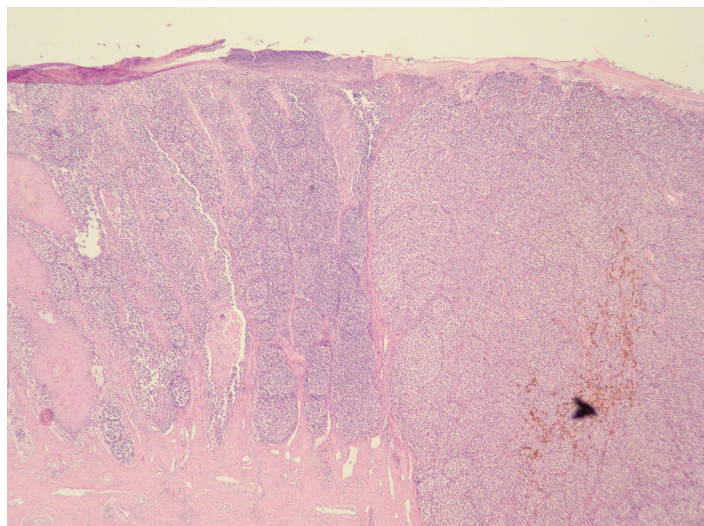


Tabela XVIII: Dane kliniczne 11 chorych z rozpoznanymi nowotworami złośliwymi AP.

	Płeć	Wiek	Fototyp	Wywiad rodzinny lub osobniczy w kierunku nowotworów skóry	Ekspozycja na UV	Uraz w wywiadzie	Opóźnienie leczenia (miesiące)	Korzystanie z porad lekarskich	Lokalizacja	Obraz kliniczny	Melanonychia w wywiadzie	Histologia	Stopień zaawansowania	Naciek kości	Obecność przerzutów w momencie rozpoznania	Leczenie	Wznowa miejscowa	Przerzuty	Przeżycie (miesiące)	
Czerniak	1	M	49	III	(-)	(-)	(+)	39	(+)	Paluch P	guz z owrzodzeniem	(+)	?	?	(-)	(+)	A+B	(-)	(+)	7
	2	K	73	III	(-)	(-)	(+)	47	(+)	Paluch P	guz z owrzodzeniem	(+)	NM	18 mm	(+)	(+)	A+B	(+)	(+)	3
	3	K	52	IV	(-)	(+)	(-)	12	(+)	kciuk P	melanonychia	(+)	ALM	3 mm	(-)	(-)	A	(-)	(-)	31 (+)
	4	K	74	III	(-)	(-)	(+)	20	(+)	Paluch L	guz z owrzodzeniem	(-)	ALM	9 mm	(-)	(+)	A+B	(+)	(+)	6
	5	K	50	IV	(-)	(-)	(+)	12	(+)	III ręka P	guz z owrzodzeniem	?	?	7 mm	(-)	(-)	A	(-)	(+)	11
	6	K	57	III	(-)	(-)	(+)	12	(+)	II ręka L	owrzodzenie	(-)	ALM	5 mm	(-)	(-)	A+B	(-)	(+)	20 (+)
	7	M	65	IV	(-)	(-)	(-)	14	(+)	kciuk P	melanonychia	(+)	ALM	2.5 mm	(-)	(-)	A	(-)	(-)	29 (+)
	8	M	59	III	(-)	(+)	(-)	7	(+)	kciuk P	guz	(+)	ALM	6 mm	(-)	(-)	A	(-)	(+)	19
SCC	9	M	62	II	(-)	(-)	(-)	17	(+)	kciuk P	guz	(-)	SCC G2		(-)	(-)	W	(-)	(-)	19 (+)
	10	M	54	III	(-)	(-)	(+)	27	(+)	II ręka L	guz	(-)	SCC	"in situ"	(-)	(-)	W	(-)	(-)	12 (+)
	11	M	59	II	(-)	(-)	(-)	20	(+)	kciuk P	guz	(-)	SCC G1		(-)	(-)	W	(-)	(-)	20 (+)
		59,4		0	2	6	20,6	11						1	3		2	6		

A: amputacja **B:** biopsja węzła wartownika **W:** wycięcie aparatu paznokciowego

3.5 Analiza zmian barwnikowych aparatu paznokciowego

3.5.1 Przyczyny zmian barwnikowych aparatu paznokciowego.

Wśród 1588 badanych ZBAP wykazano u 185 osób (11,65%). Zdecydowanie przeważały zmiany typu chromonychia (80,54%), których najczęstszą przyczyną były krwinki podpłytkowe oraz infekcje grzybicze. Melanonychia stanowiła 19,46% ZBAP (tabela XIX).

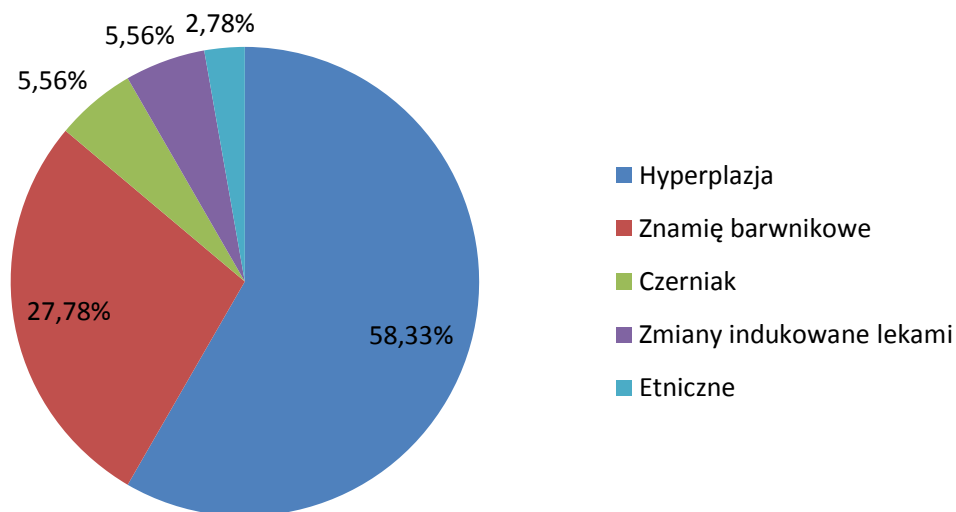
Tabela XIX: Struktura rozpoznanych ZBAP.

	Podłoże ZBAP	N	N'	% *	% **	% ***
Chromonychia	Krwiak podpłytkowy	81	101	54,36%	43,78%	5,10%
	Grzybica	37	46	24,83%	20,00%	2,33%
	Infekcje mieszane	29	42	19,46%	15,68%	1,83%
	Ciało obce	1	1	0,67%	0,54%	0,06%
	Pigment egzogeny	1	1	0,67%	0,54%	0,06%
	Razem	149	191	100,00%	80,54%	9,38%
Melanonychia	Hiperplazja	21	21	58,33%	11,35%	1,32%
	Znamię barwnikowe	10	10	27,78%	5,41%	0,63%
	Czerniak	2	2	5,56%	1,08%	0,13%
	Zmiany indukowane lekami	2	3	5,56%	1,08%	0,13%
	Etniczne	1	10	2,78%	0,54%	0,06%
	Razem	36	46	100,00%	19,46%	2,27%
Suma	185	237		100,00%	11,65%	

N' liczba zmian * w typie ZBAP **wszystkich ZBAP *** wszystkich patologii AP

Melanonychię rozpoznano u 36 osób, co stanowiło 2,27% wszystkich badanych. Najczęstszym podłożem zmian była hiperplazja melanocytów (21 osób; 58,33%) oraz znamię barwnikowe macierzy (10 osób; 22,78%). CAP obserwowano u 2 chorych (5,56%) (rycina 21).

Rycina 21: Rozkład podłoża melanonychii



3.5.2 Wiek chorych

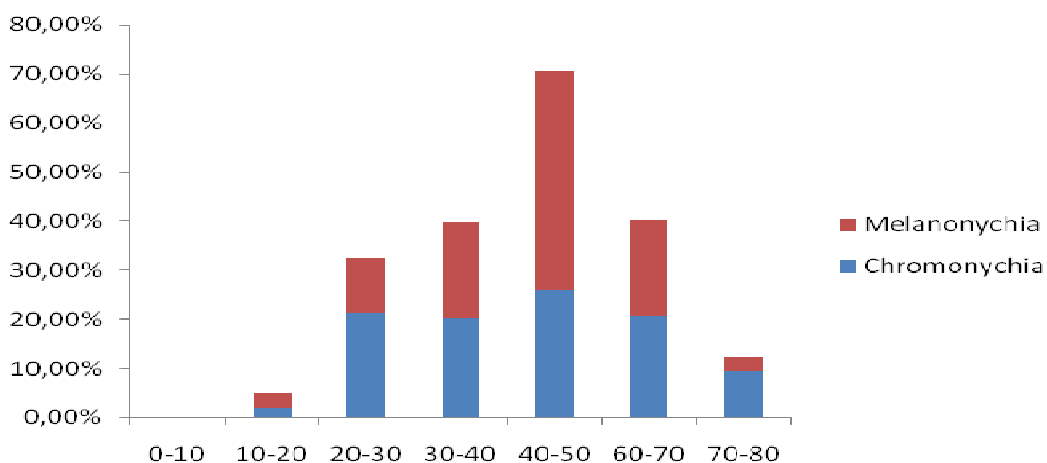
W tabeli XX oraz rycinie 21 przedstawiono szczegółowy rozkład wieku badanych. Większość (66,6%) zmian typu melanonychia notowano u osób powyżej 40 roku życia.

Tabela XX: Rozkład wieku badanych

	Wiek						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	60-70	70-80
Chromonychia	0 (0,0)	3 (2,0)	32 (21,5)	30 (20,1)	39 (26,1)	31 (20,8)	14 (9,4)
Melanonychia	0 (0,0)	1 (2,8)	4 (11,1)	7 (19,4)	16 (44,4)	7 (19,4)	1 (2,8)

w nawiasach podano wartości procentowe

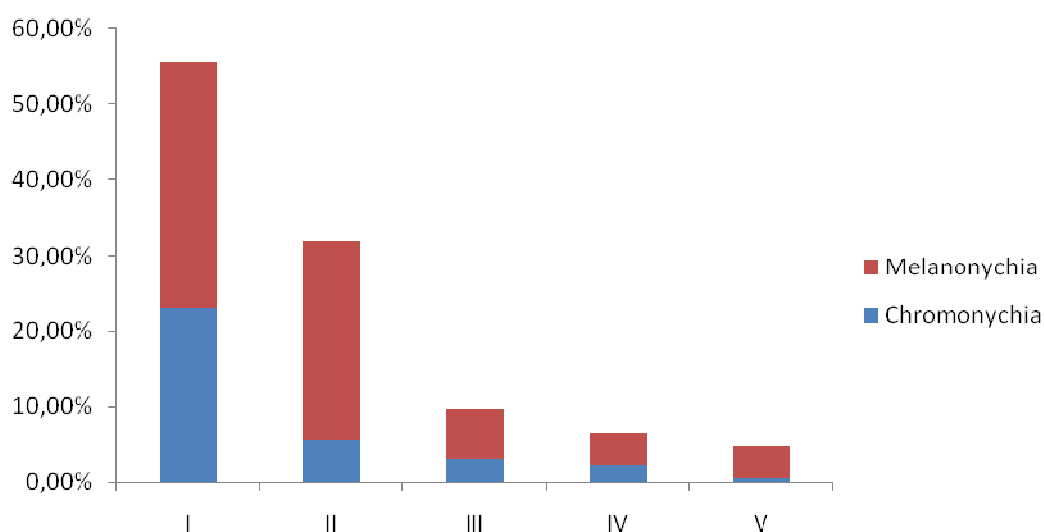
Rycina 22: Procentowy rozkład wieku badanych



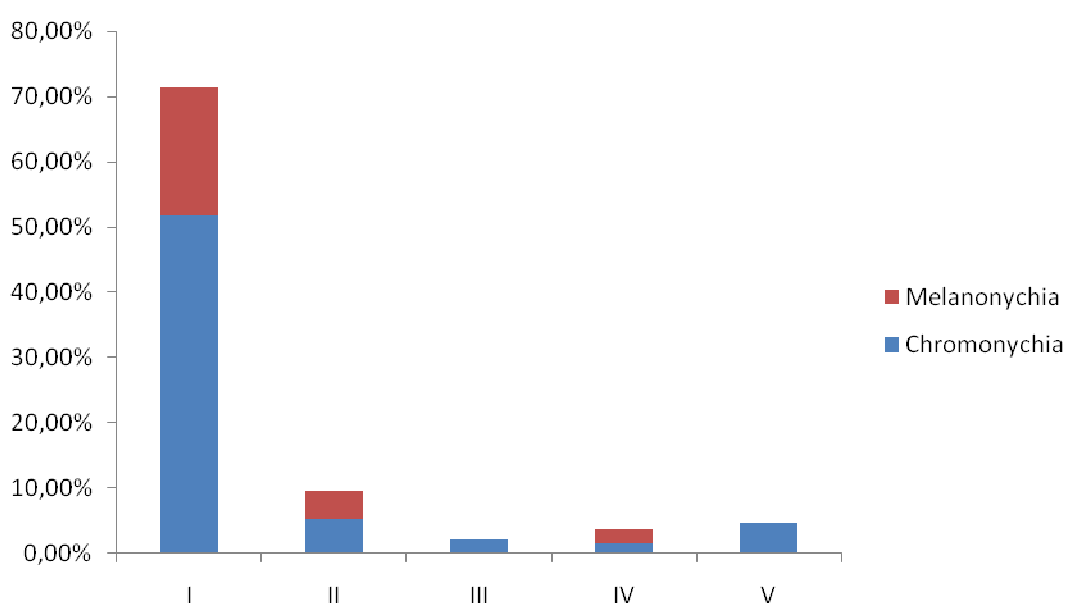
3.5.3 Lokalizacja zmian

ZBAP najczęściej występowały w obrębie kciuka, palucha i palca wskazującego, częściej w obrębie kończyn prawych. Melanonychia statystycznie częściej w porównaniu do chromonychii dotyczyła kciuka ($p=0,0299$). Szczegółową lokalizację zmian oraz ich procentowy rozkład przedstawiono w tabelach XXI i XXII oraz rycinach 23-26.

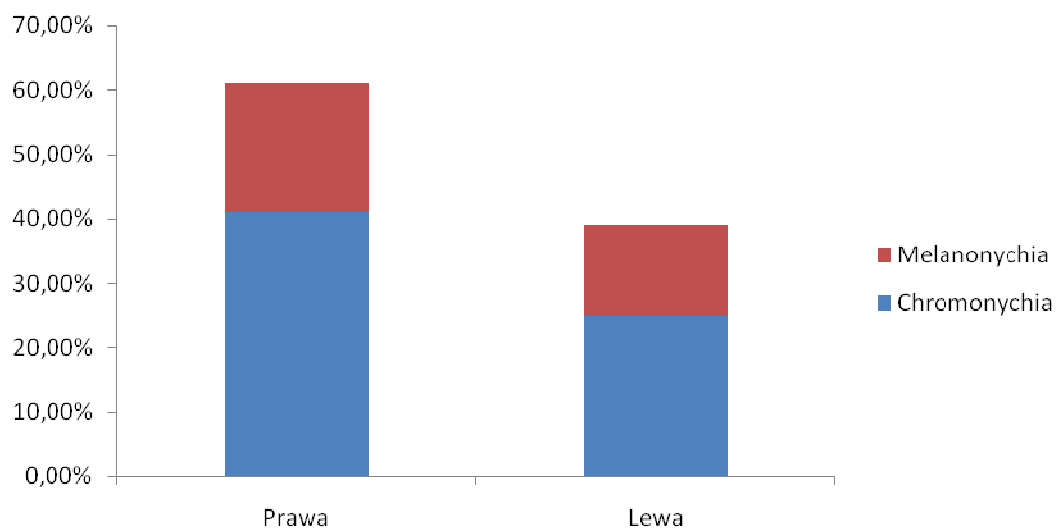
Rycina 23: Procentowy rozkład lokalizacji zmian w obrębie kończyny górnej.



Rycina 24: Procentowy rozkład zmian w obrębie kończyny dolnej.



Rycina 25: Rozkład lokalizacji ZBAP w obrębie kończyn górnych



Rycina 26: Rozkład lokalizacji ZBAP w obrębie kończyn dolnych

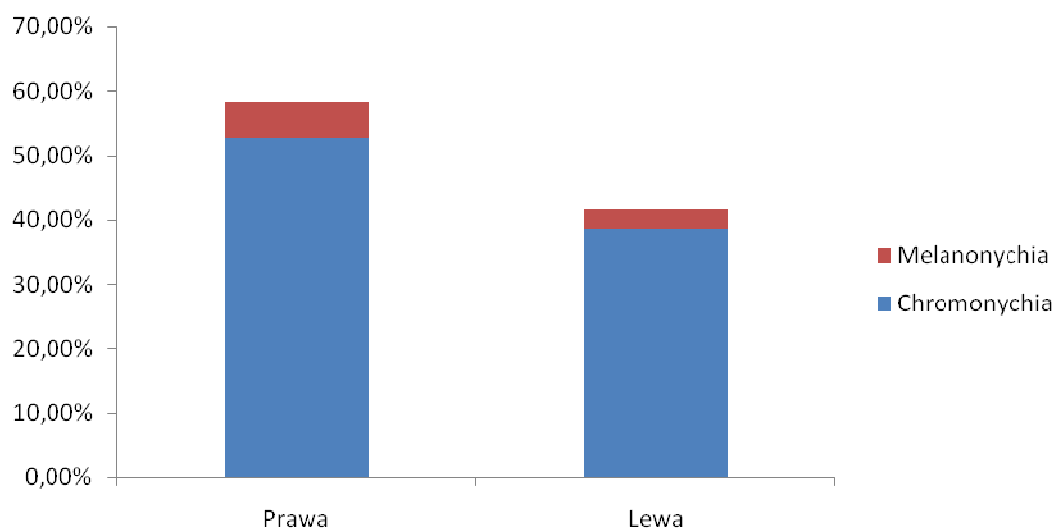


Tabela XXI: Lokalizacja ZBAP - kończyna górna

	Podłoże ZBAP	Prawa	I	II	III	IV	V	Lewa	I	II	III	IV	V	n
Chromonychia	Krwiak podpłytkowo	24 (23,8)	18 (17,8)	3 (3,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	12 (11,9)	9 (8,9)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	36 (35,6)
	Grzybica	6 (13,0)	4 (8,7)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,0)	3 (6,5)	2 (4,3)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (26,1)
	Infekcje mieszane	9 (21,4)	5 (8,7)	2 (4,8)	1 (2,4)	1 (2,4)	0 (0,0)	7 (16,7)	4 (9,5)	1 (2,4)	1 (2,4)	1 (2,4)	0 (0,0)	16 (38,1)
	Ciało obce	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
	Pigment egzogeny	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
	Razem	41 (21,5)	28 (14,7)	7 (3,7)	3 (1,6)	2 (1,0)	1 (0,5)	25 (13,1)	16 (8,4)	4 (2,1)	3 (1,6)	2 (1,0)	0 (0,0)	66 (34,6)
Melanonychia	Hiperplazja	7 (33,3)	4 (19,0)	2 (9,5)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (28,6)	3 (14,3)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (61,9)
	Znamię barwnikowe	4 (40,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (70,0)
	Czerniak	2 (100)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)
	Zmiany indukowane lekami	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)
	Etniczne	5 (50,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	10 (100)
	Razem	20 (43,5)	10 (21,7)	6 (13,0)	2 (4,3)	1 (2,2)	1 (2,2)	14 (30,4)	5 (10,9)	6 (13,0)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	34 (73,9)
	Suma	61 (25,7)	38 (16,0)	13 (5,5)	5 (2,1)	3 (1,3)	2 (0,8)	39 (16,5)	21 (8,9)	10 (4,2)	4 (1,7)	3 (1,3)	1 (0,4)	100 (42,2)

w nawiasach podano wartości procentowe

Tabela XXII: Lokalizacja ZBAP – kończyzna dolna.

	Podłoże ZBAP	Prawa	I	II	III	IV	V	Lewa	I	II	III	IV	V	n
Chromonychia	Krwiak podpłytkowy	39 (38,6)	27 (26,7)	4 (4,0)	2 (2,0)	1 (1,0)	5 (5,0)	26 (25,7)	17 (16,8)	2 (2,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	4 (4,0)	65 (64,4)
	Grzybica	18 (39,1)	17 (37,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (34,8)	15 (32,6)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	34 (73,9)
	Infekcje mieszane	15 (35,7)	12 (28,6)	2 (4,8)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (26,2)	11 (26,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (61,9)
	Ciało obce	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pigment egzogeny	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Razem	72 (37,7)	56 (29,3)	7 (3,7)	3 (1,6)	1 (0,5)	5 (2,6)	53 (27,7)	43 (22,5)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,0)	4 (2,1)	125 (65,4)
Melanonychia	hiperplazja	5 (23,8)	4 (19,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (38,4)
	Znamię barwnikowe	2 (20,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (30,0)
	Czerniak	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zmiany indukowane lekami	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
	Etniczne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Razem	8 (17,4)	5 (10,9)	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	4 (8,7)	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (26,1)
Suma	80 (33,8)	61 (25,7)	9 (3,8)	3 (1,3)	2 (0,8)	5 (2,1)	57 (24,1)	47 (19,8)	3 (1,3)	1 (0,4)	2 (0,8)	4 (1,7)	137 (57,8)	

w nawiasach podano wartości procentowe

3.5.4 Fototyp skóry

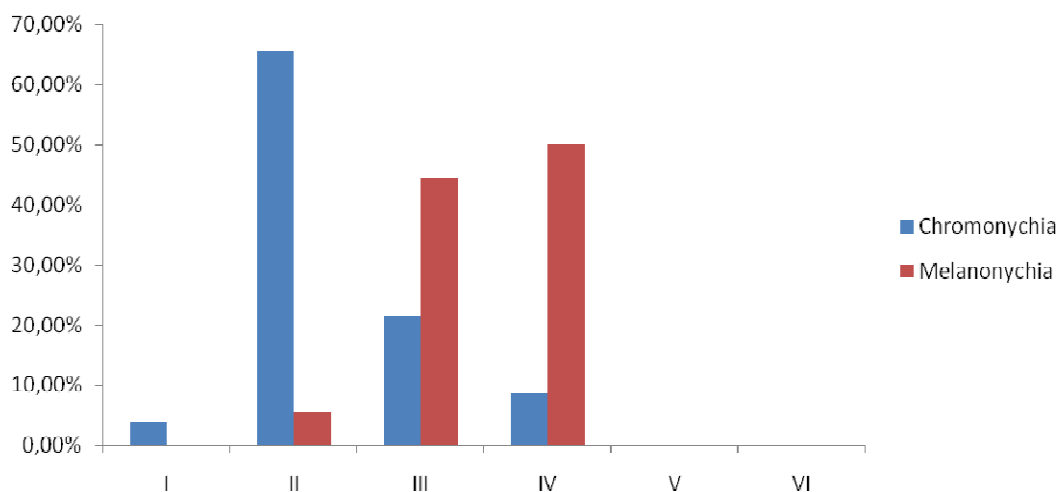
W tabeli XXIII i rycinie 25 przedstawiono procentowy rozkład fototypów skóry u osób z ZBAP. U badanych z melanonychią wykazano statystycznie istotnie ($p < 0,0001$) częstsze w porównaniu z badanymi z chromonychią występowanie III (44,44% vs. 21,48%) i IV (50% vs. 8,72%) fototypu skóry.

Tabela XXIII: Rozkład fototypów skóry u osób z ZBAP.

Podłoże ZBAP/ Fototyp		I	II	III	IV	V	VI	N
Chromonychia	Krwak podpłytowy	3 (3,7)	59 (72,8)	12 (14,8)	7 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	81
	Grzybica	2 (5,4)	23 (62,2)	9 (24,3)	3 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	37
	Infekcje mieszane	1 (3,4)	15 (51,7)	10 (34,5)	3 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	29
	Ciało obce	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
	Pigment egzogeny	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
	Razem	6 (4,0)	98 (65,8)	32 (21,5)	13 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	149
Melanonychia	Hiperplazja	0 (0,0)	2 (9,5)	10 (47,6)	9 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	21
	Znamię barwnikowe	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (50)	5 (50)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
	Czerniak	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50)	1 (50)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
	Zmiany indukowane lekami	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
	Etniczne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
	Razem	0 (0,0)	2 (5,6)	16 (44,4)	18 (50)	0 (0,0)	0 (0,0)	36
Suma		6 (3,2)	100 (54,1)	48 (25,9)	31 (16,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	185

w nawiasach podano wartości procentowe

Rycina 27: Porównanie występowania fototypów skóry u osób z chromonychią i melanonychią. Różnice istotne statystycznie ($p < 0,0001$)



3.5.5 Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym ZBAP wykazano statystycznie istotne różnice między melanonychią a chromonychią (tabela XXIV). Wszystkie zmiany typu melanonychia charakteryzowały się morfologią prążka. Średnia szerokość prążka w przypadku zmian łagodnych wynosiła 3 mm, w przypadku czerniaka 9,5 mm. Jedynie 12% chromonychii manifestowała się klinicznie jako prążek.

Tabela XXIV: Morfologia ZBAP.

	Prążek	Inny kształt	Przebieg przez całą długość płytki	Część dystalna	Część proksymalna	Zajęcie całej szerokości płytki	Zniekształcenie płytki	N'	
Chromonychia	Krwiak podpłytkowy	11 (11)	90 (89)	9 (9)	39 (39)	52 (51)	8 (8)	11 (11)	101
	Grzybica	7 (15)	39 (95)	2 (17)	34 (88)	10 (12)	19 (41)	13 (21)	46
	Infekcje mieszane	2 (5)	40 (95)	7 (17)	37 (88)	5 (12)	17 (40)	9 (21)	42
	Ciało obce	1 (100)	-	-	1 (100)	-	-	-	1
	Pigment egzogenny	1 (100)	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-	1
	Razem	22 (12)	169 (88)	19 (10)	111 (58)	67 (35)	45 (24)	33 (17)	191
Melanonychia	Hiperplazja	21 (100)	-	21 (100)	-	-	-	-	21
	Znamię barwnikowe	10 (100)	-	10 (100)	-	-	-	-	10
	Czerniak	2 (100)	-	2 (100)	-	-	1 (50)	-	2
	Zmiany indukowane lekami	3 (100)	-	2 (67)	-	1 (33)	-	-	3
	Etniczne	10 (100)	-	10 (100)	-	-	-	-	10
	Razem	46 (100)	0	45 (98)	0	1 (2)	1 (2)	0	46

$p < 0,0001$ $p < 0,0001$ $p < 0,0001$ $p < 0,0001$ $p < 0,0001$ $p = 0,001$ $p = 0,0024$
w nawiasach podano wartości procentowe, N' liczba zmian

W tabeli XXV i rycinie 28 przedstawiono zabarwienie ZBAP. Wykazano statystycznie istotne różnice między chromonychią a melanonychią ($p < 0,0001$). Ponadto melanonychia związana z CAP i znamionami częściej wykazywała ciemnobrązową barwę w stosunku do pozostałych.

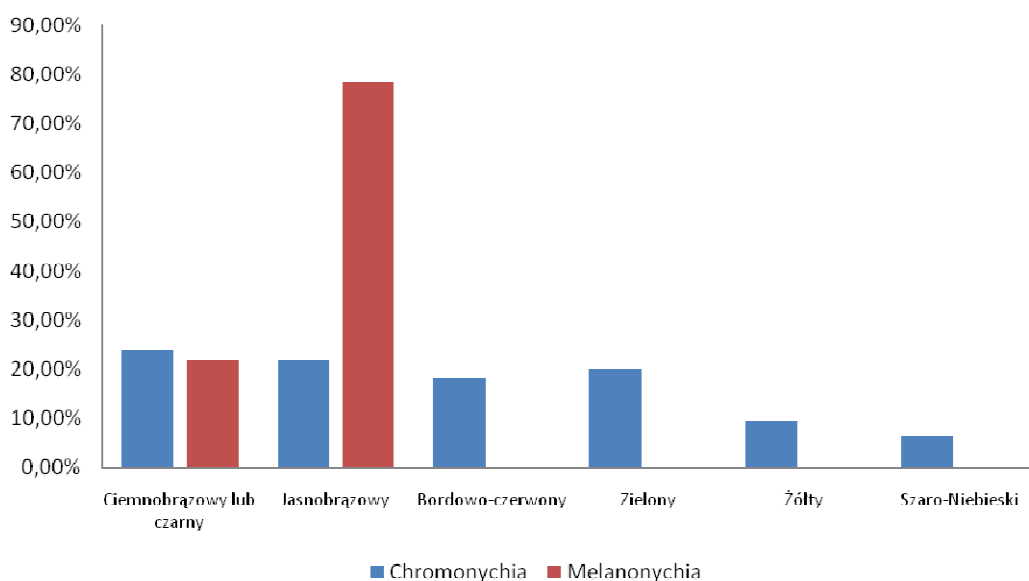
Tabela XXV: Zabarwienie ZBAP

Podłoże ZBAP		Ciemno brązowy lub czarny	Jasno brązowy	Bordowo-czerwony	Zielony	Żółty	Szaro-Niebieski	N'
Chromonychia	Krwiak podpłytkowy	40 (39,6)	26 (25,7)	35 (34,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	101
	Grzybica	4 (8,7)	13 (28,3)	0 (0,0)	7 (15,2)	18 (39,1)	4 (8,7)	46
	Infekcje mieszane	1 (2,4)	2 (4,8)	0 (0,0)	31 (73,8)	0 (0,0)	8 (19,1)	42
	Ciało obce	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
	Pigment egzogenny	0	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1
	Razem	46 (24,1)	42 (22,0)	35 (18,3)	38 (20,0)	18 (9,4)	12 (6,3)	191
Melanonychia	Hiperplazja	0 (0,0)	21 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	21
	Znamię barwnikowe	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
	Czerniak	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2
	Zmiany indukowane lekami	0 (0,0)	3 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3
	Etniczne	0 (0,0)	10 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10
	Razem	10 (21,7)	36 (78,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	46

$P < 0,0001$

w nawiasach podano wartości procentowe N' liczba zmian

Rycina 28: Rozkład częstości występowania typów zabarwienia zmian. Statystycznie częstsze występowanie barwy jasnobrązowej lub ciemnobrązowej w przypadku melanonychii ($p < 0,0001$).



W tabeli XXVI przedstawiono rozkład występowania cech ABCDEF z algorytmu Levit'a i wsp. [55] u badanych z chromonychią, melanonychią (bez CAP) oraz CAP.

Tabela XXVI: Rozkład występowania cech ABCDEF z algorytmu Levit'a i wsp.[55]

	A	B	C	D	E	F
Chromonychia	52 (34,9)	18 (12,1)	103 (69,1)	125 (83,9)	0 (0,0)	1 (0,7)
Melanonychia	8 (23,5)	34 (100)	4 (11,8)	32 (94,1)	1 (2,9)	1 (2,9)
Czerniak	7 (87,5)	5 (62,5)	8 (100)	8 (100)	5 (62,5)	0 (0,0)

w nawiasach podano wartości procentowe

Tabela XXVII zawiera wyliczoną czułość i swoistość cech ABCDEF w stosunku do CAP w grupie ZBAP.

Tabela XXVII: Czułość i swoistość cech ABCDEF z algorytmu Levit i wsp. [55] w stosunku do CAP w grupie ZBAP.

	A	B	C	D	E	F
Czułość (%)	87,5	62,5	100	100	62,5	-
95% PU	0,473-0,997	0,245-0,915	0,631-1	0,631-1	0,245-0,915	
Swoistość (%)	67,2	71,6	41,5	14,2	100	-
95% PU	0,599-0,74	0,645-0,78	0,343-0,49	0,095-0,201	0,98-1	

PU przedział ufności

3.6 Analiza obrazu dermoskopowego ZBAP

W tabeli XXVIII szczegółowo przedstawiono rozkład poszczególnych wzorców dermoskopowych obserwowanych w ZBAP.

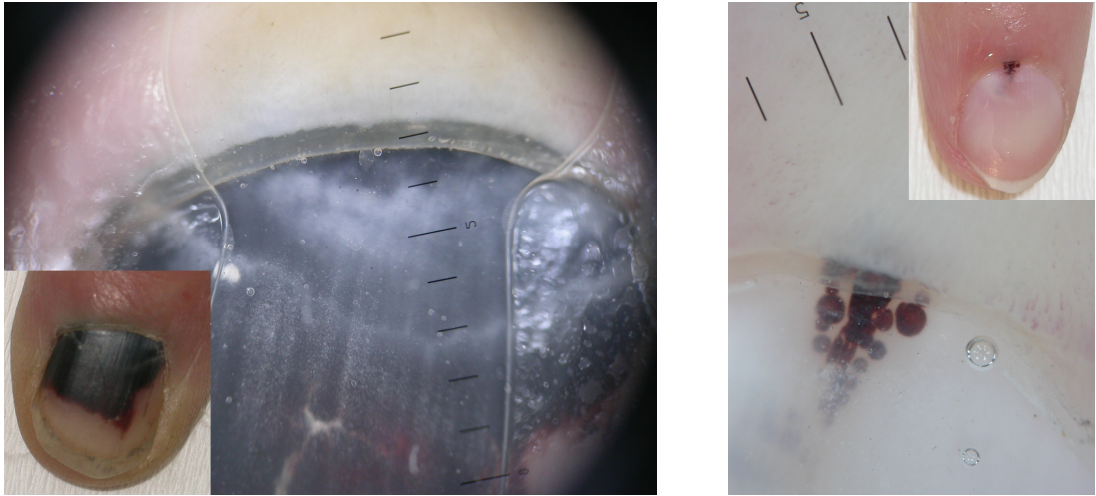
3.6.1 Krwiaki podpłytkowe

Charakteryzowały się ciemnobrązowym, jasnobrązowym/szarym lub purpurowoczerwonym zabarwieniem. Barwa korelowała z charakterem zmiany. W obrazie dermoskopowym krwiaków związanych z ostrym urazem dominowało zabarwienie ciemnobrązowe lub purpurowo-czerwone. Zmiany związane z urazem przewlekłym wykazywały jasnobrązowe zabarwienie struktur z elementami purpurowoczerwonymi. W większości przypadków (83,2) zabarwienie było homogenne. Dominowały (88,1%) struktury różnokształtne, w 11,9% zmian obserwowano dyskretne nieregularne prążki. W 88,1% odnotowano satelitarne palmy barwnika. Pseudo-objaw Hutchinsona wykazano w 22,27% zmian. Typowe krwiaki charakteryzowały się ponadto wyraźnie odgraniczonym brzegiem dystalnym i rozmytym proksymalnym.

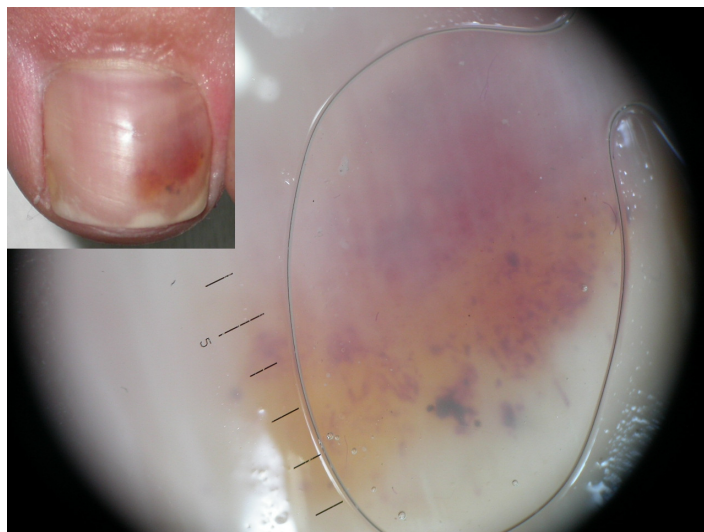
Rycina 29: Obraz dermoskopowy i kliniczny typowego krwiaka podpłytkowego. Widoczny wyraźny brzeg dystalny i rozmyty proksymalny, a także satelitarne plamy barwnika.



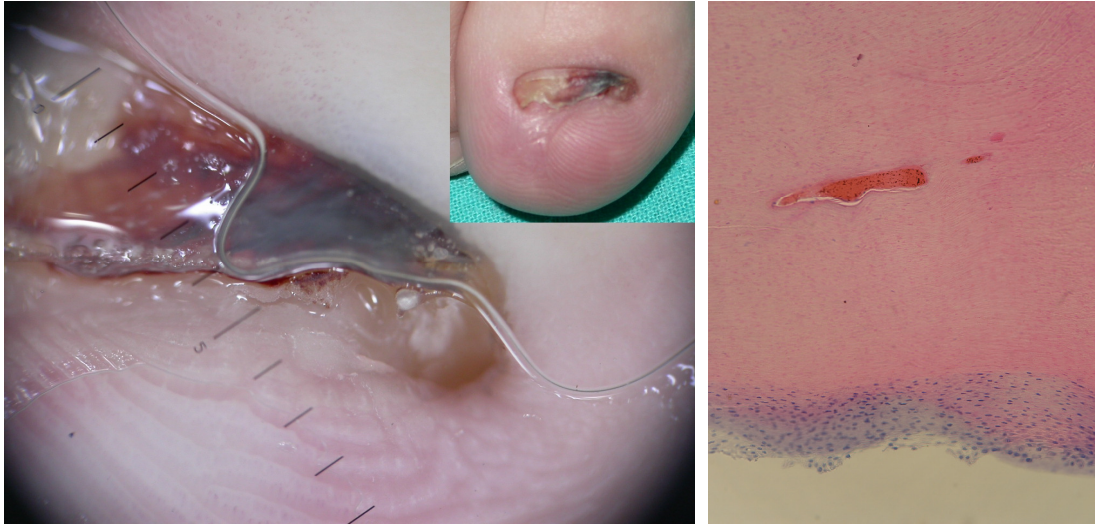
Rycina 30: Obraz dermoskopowy i kliniczny krwiaków podpłytkowych związanego z ostrym urazem. Widoczne ciemne zabarwienie oraz pseudo-objaw Hutchinsona.



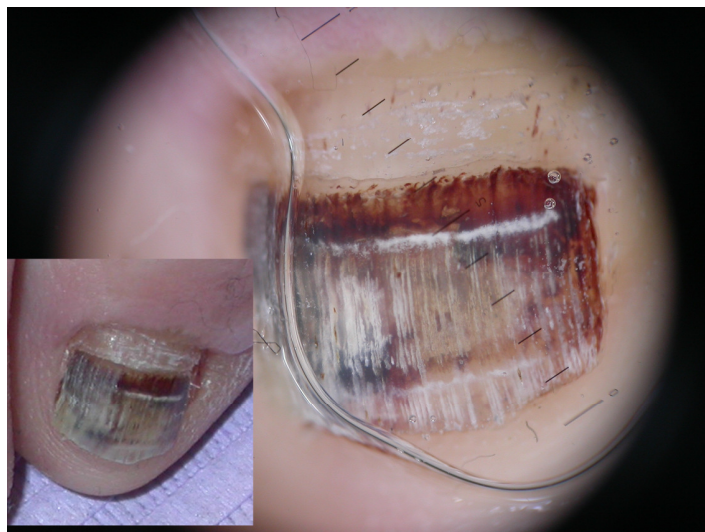
Rycina 31: Obraz dermoskopowy i kliniczny krwiaka podpłytkowego związanego z przewlekłym urazem. Widoczne purpurowo-czerwone struktury, satelitarne plamy barwnika oraz prążki związane z przesuwaniem się płytki.



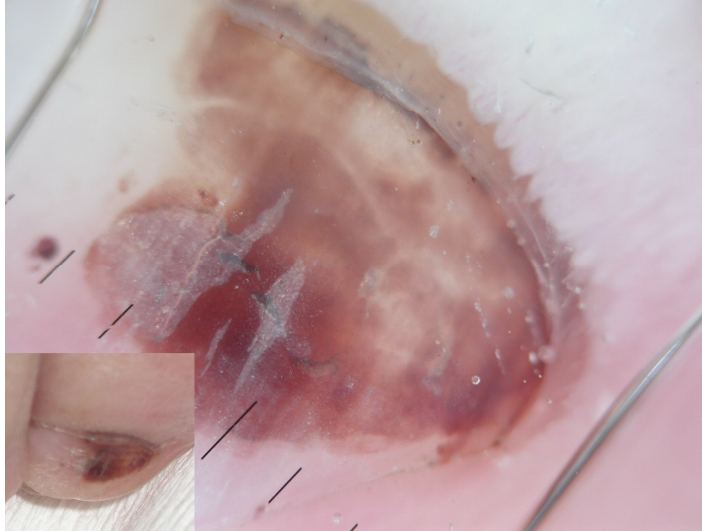
Rycina 32: Krwiak podpłytkowy trudny diagnostycznie, obraz dermoskopowy, kliniczny i histologiczny. Zmiana ciemno zabarwiono o morfologii prążka z pseudoobjawem Hutchinsona.



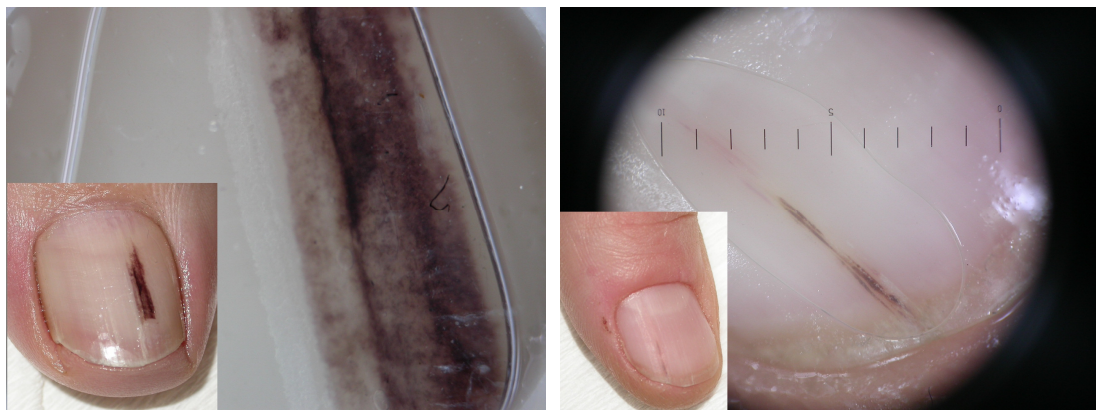
Rycina 33: Krwiak trudny diagnostycznie, obraz dermoskopowy i kliniczny. Zmiany ciemnobrązowe i purpurowoczerwone zajmujące całą płytkę, widoczne satelitarne plamy barwnika, mikrorowki i szczeliny.



Rycina 34: Krwihak podpłytkowy trudny diagnostycznie, obraz dermoskopowy i kliniczny. Prążek przebiegający przez całą płytkę paznokciową oraz pseudo-objaw Hutchinsona. W obrazie dermoskopowym widoczne struktury różnokształtne i satelitarne plamy barwnika.



Rycina 35: Krwiaki linijne, obraz dermoskopowy i kliniczny.



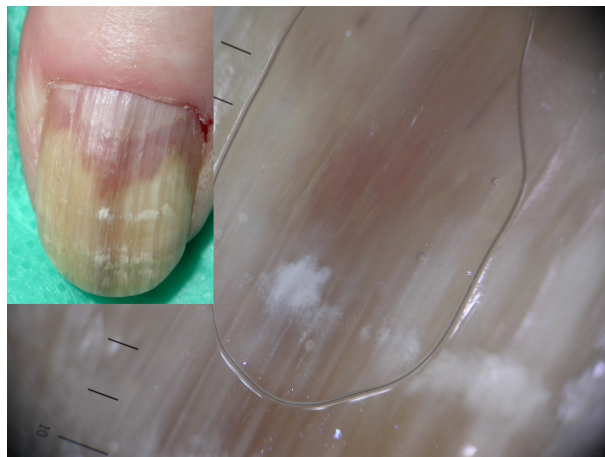
3.6.2 Grzybica

W obrazie dermoskopowym charakteryzowała się znaczną heterogennością barwy, obserwowano zabarwienie ciemnobrązowe, jasnobrązowe/szare, zielone oraz żółte. Stosunkowo często stwierdzano obecność rowków i szczelin. W 15,2% przypadków wykazano obecność nieregularnych prążków związanych ze wzrostem płytki.

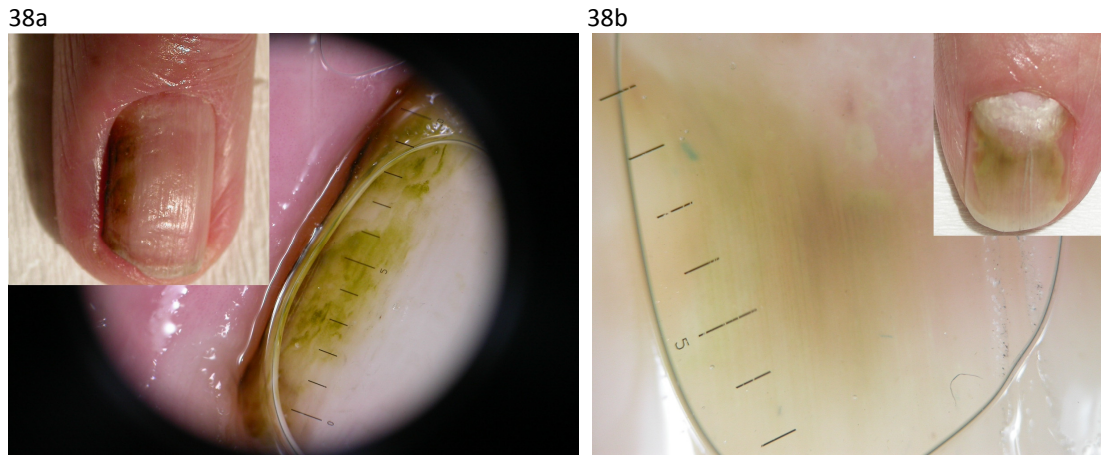
Rycina 36: Obraz dermoskopowy i kliniczny onychomikozy spowodowanej przez *T.rubrum* a) heterogenne zabarwienie oraz dyskretne nieregularne prążki b) różnokształtne struktury o heterogennym zabarwieniu, rowki i szczeliny.



Rycina 37: Współwystępowanie melanonychii i grzybicy, obraz dermoskopowy i kliniczny. Widoczne dyskretne prążki o jasnobrązowym i białym zabarwieniu.



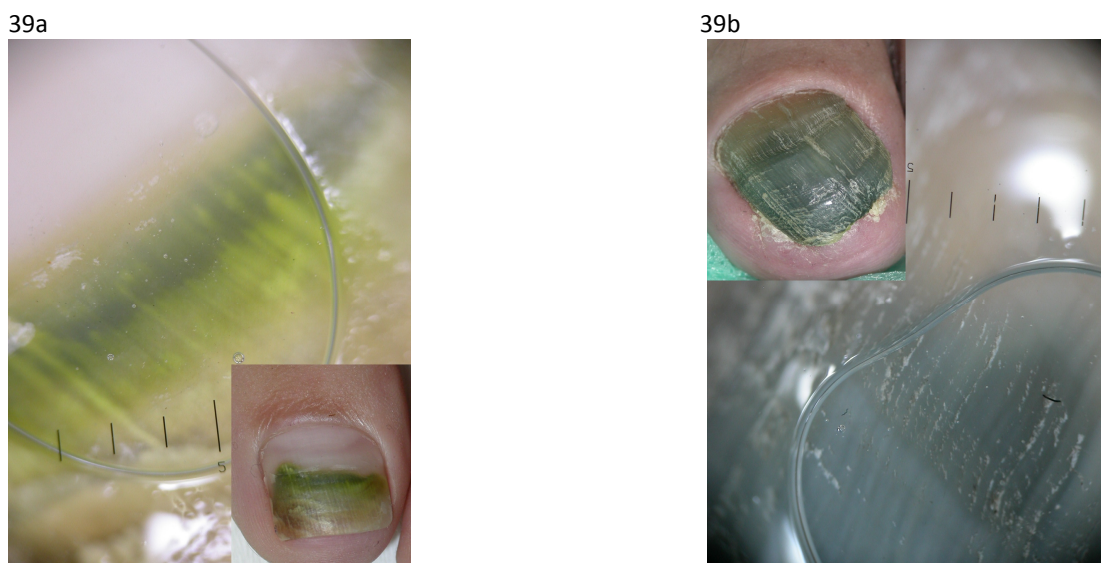
Rycina 38: Chromonychia spowodowana przez *C.albicans*. Obraz kliniczny i dermoskopowy. a) Widoczne różnokształtne, zielone struktury bez obecności prążków. b) dyskretne prążki związane z przesuwaniem się płytki.



3.6.3 Infekcje mieszane

Obserwowano znaczne zróżnicowanie wzorców. Zmiany wykazywały jasnobrązowe/szare, niebieskie, zielone i żółte zabarwienie. W większości (92,9%) przypadków obserwowano struktury różnokształtne, znacznie rzadziej (7,1%) obecność nieregularnych prążków.

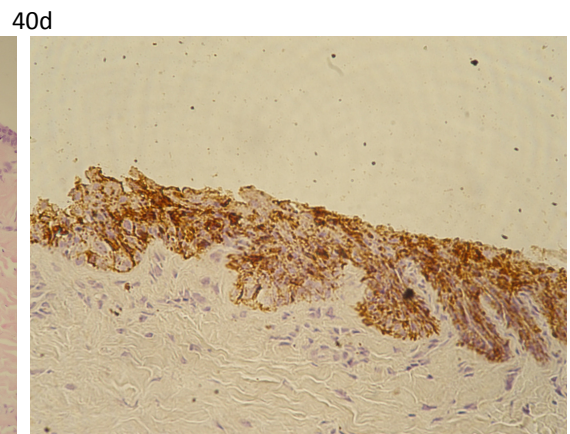
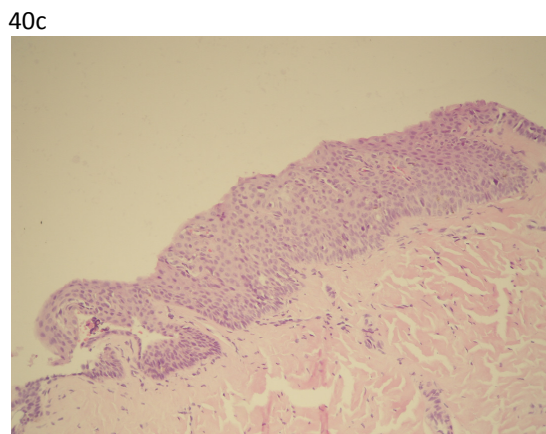
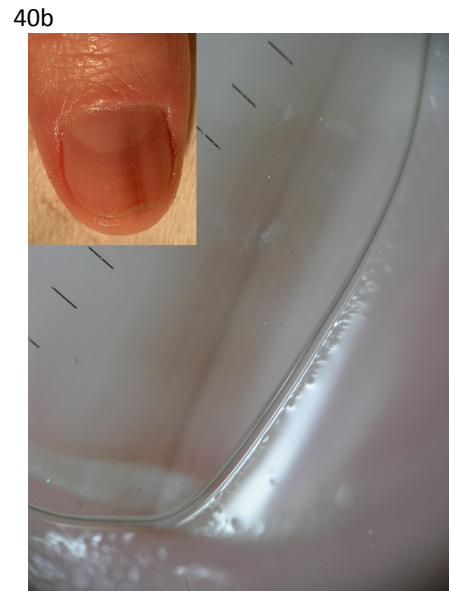
Rycina 39: Spektrum dermoskopowe i kliniczne mieszanej infekcji grzybiczo-bakteryjnej. a) Widoczne homogenne zielone zabarwienie oraz nieregularne prążki. b) zabarwienie szaro-niebieskie.



3.6.4 Hiperplazja melanocytów

Hiperplazja melanocytów w obrazie dermoskopowym charakteryzowała się wyłącznie jasnobrązowym zabarwieniem, homogennością barwy, oraz w większości przypadków (81%) regularnością prążków.

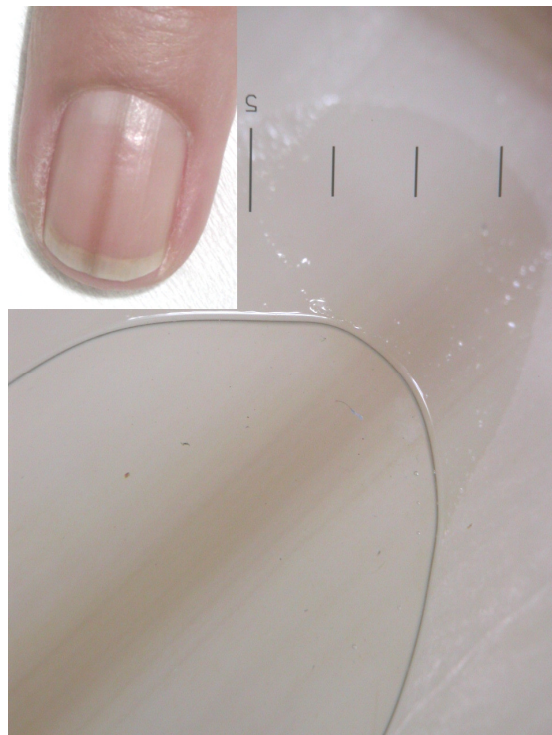
Rycina 40: a,b) Obraz dermoskopowy i kliniczny melanonychii spowodowanej hiperplazją melanocytów. Widoczne jasno-brązowe/szare zabarwienie regularnych w aspekcie paralelizmu prążków. c,d) Obraz histologiczny hiperplazji, barwienie rutynowe oraz immunohistochemiczne HMB-45.



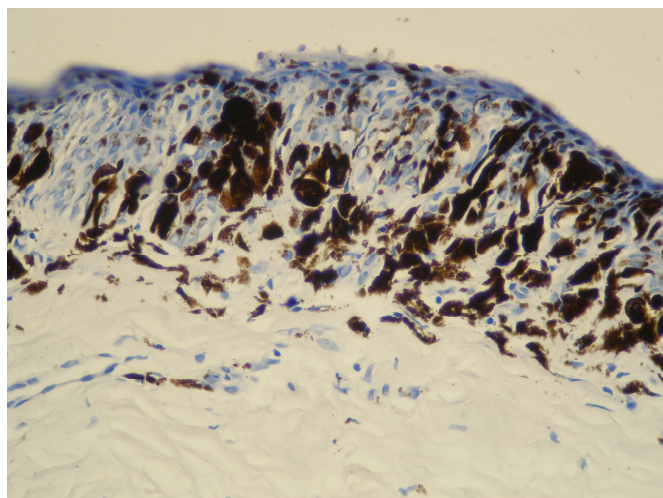
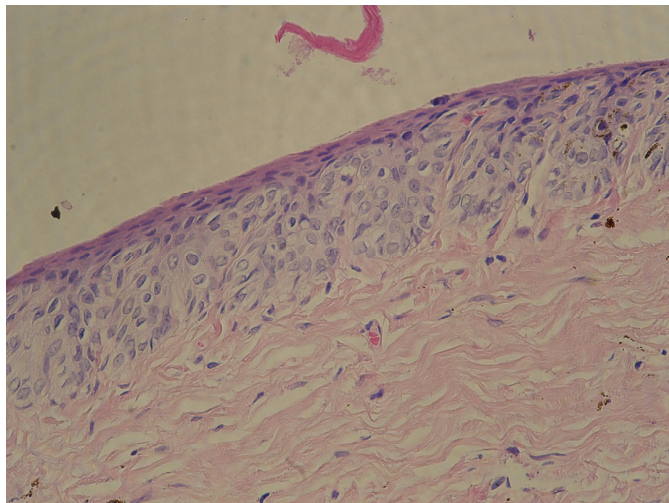
3.6.5 Znamię barwnikowe

Znamiona barwnikowe w obrazie dermoskopowym charakteryzowały się ciemnobrązowym (80%) rzadziej jasnobrązowym (20%) zabarwieniem, homogennością barwy i obecnością prążków, w 20% przypadków nieregularnych. U 1 chorego obserwowano odkładanie się barwnika w formie ziaren.

Rycina 41: Obraz dermoskopowy i kliniczny znamienia barwnikowego. Widoczne ciemnobrązowe regularne prążki.

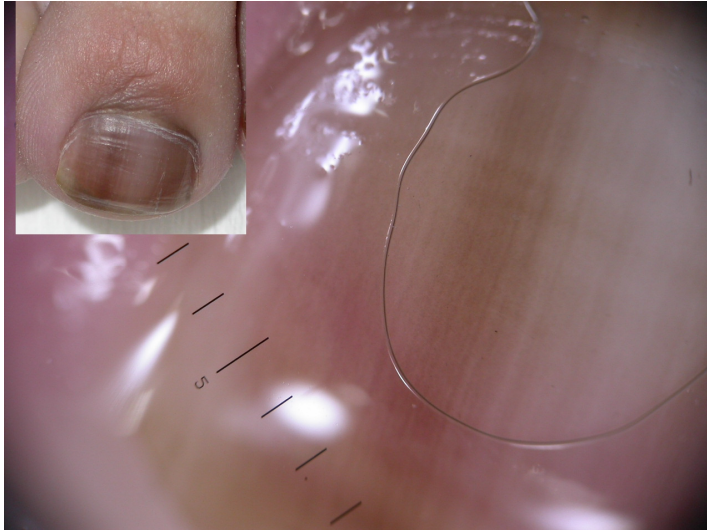


Rycina 42: Obraz dermoskopowy, kliniczny i histologiczny (barwienie rutynowe i HMB-45) melanonychii spowodowanej znamieniem barwnikowym. W obrazie dermoskopowym zwraca uwagę nieregularność prążków oraz odkładanie się pigmentu w formie ziaren

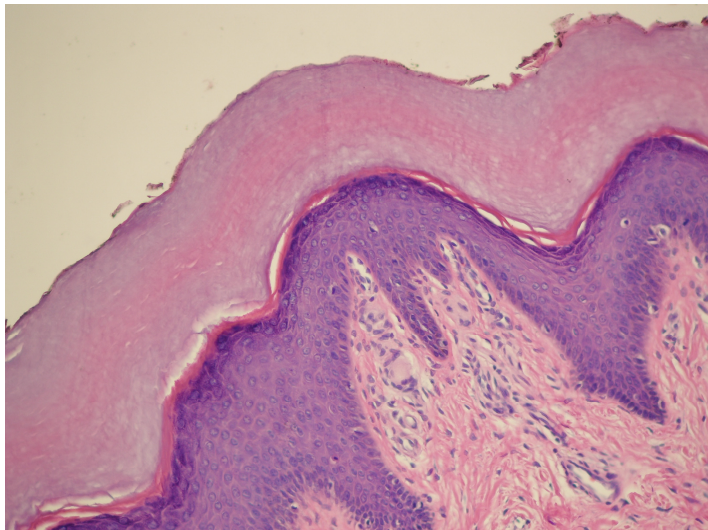


Rycina 43: Melanonychia związana ze znamieniem barwnikowym. a) W obrazie klinicznym zwraca uwagę objaw Hutchinsona widoczny w obrębie wału proksymalnego. W obrazie dermoskopowym ciemnobrązowe prążki o pewnej nieregularności w wybarwieniu. b) Obraz histologiczny: drobne ognisko skupień melanocytów w brodawce skóry obrąbka paznokcia.

43a



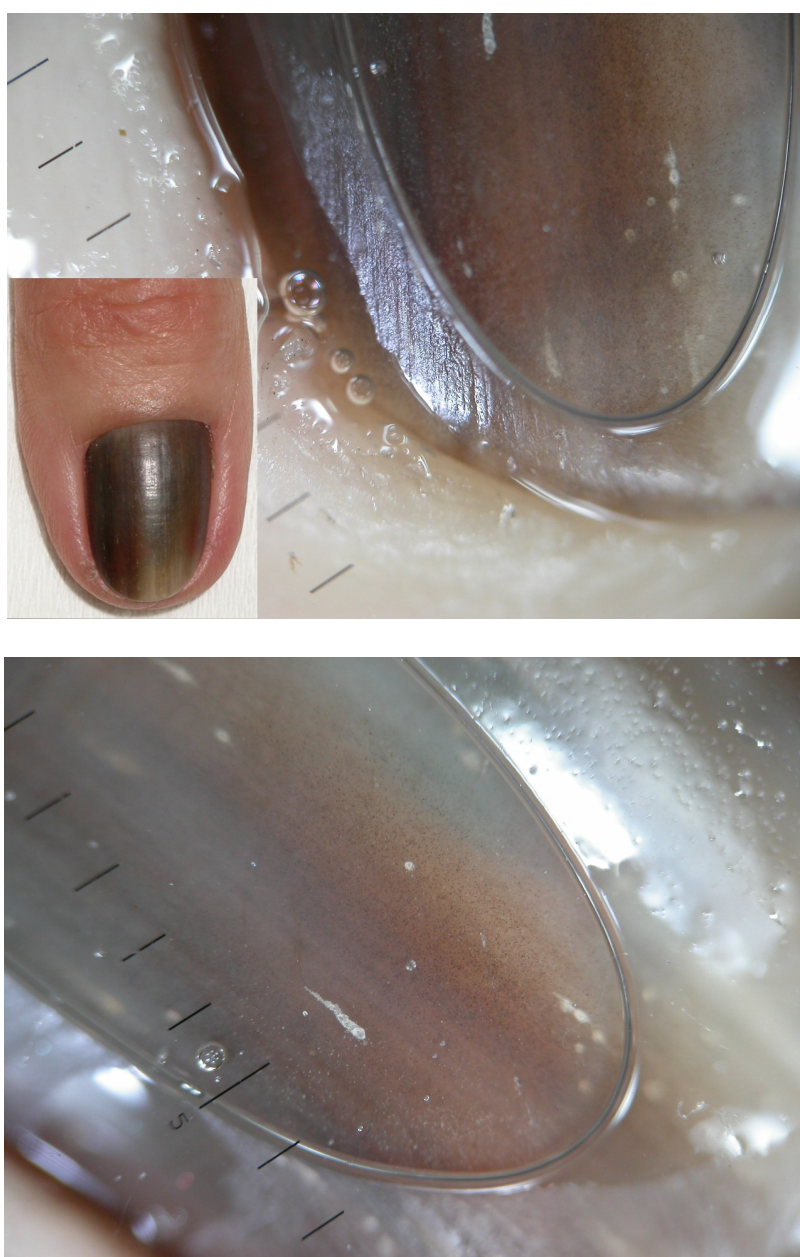
43b



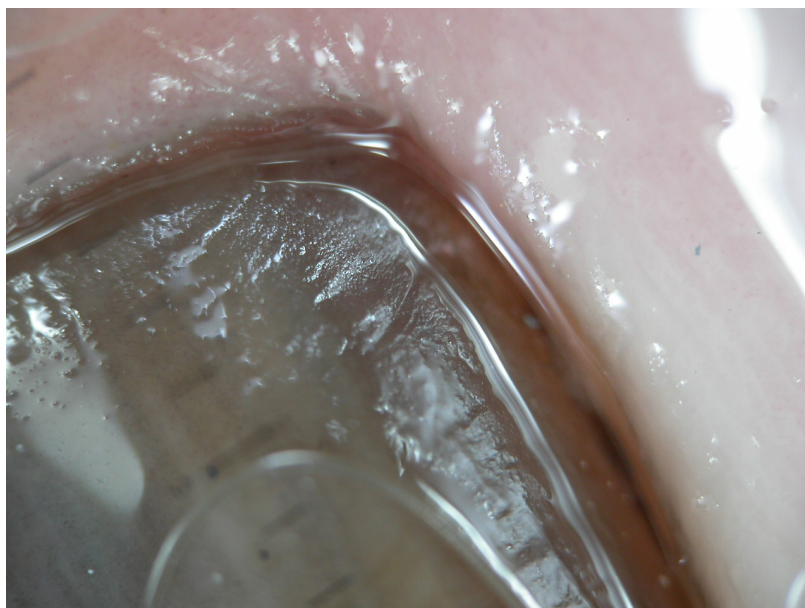
3.6.6 Czerniak aparatu paznokciowego

W obrazie dermoskopowym CAP charakteryzował się homogennym czarnobłękitnym zabarwieniem nieregularnych prążków. Nieregularność dotyczyła szerokości, równoległości i intensywności wybarwienia prążków. W 1 przypadku obserwowano mikro-objaw Hutchinsona. Wykazano ponadto w 1 zmianie drobne ogniska hiperpigmentacyjne w obrębie prążków (ziarna barwnika).

Rycina 44: Obraz dermoskopowy i kliniczny CAP. Widoczne ciemnobłękitne wybarwienie nieregularnych prążków oraz ziarna barwnika.

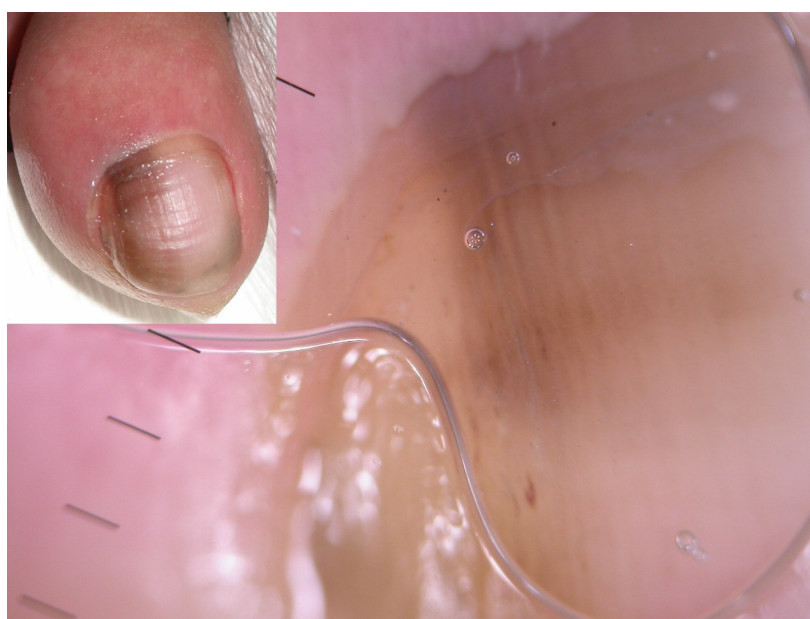


Rycina 45: Obraz dermoskopowy CAP. Widoczna hiperpigmentacja tkanek miękkich otaczających płytkę – mikro-objaw Hutchinsona.



3.6.7 Melanonychia indukowana lekami

Rycina 46: Obraz dermoskopowy i kliniczny melanonychii indukowanej lekami. Widoczne nieregularne względem równoległości prążki.



3.6.8 Melanonychia etniczna

Rycina 47: Obraz kliniczny i dermoskopowy melanonychii etnicznej. Widoczne dyskretne, jasnobrązowe prążki w obrębie wszystkich AP rąk. W obrazie dermoskopowym jasnobrązowe/szare dyskretne wyrażone, regularne prążki.

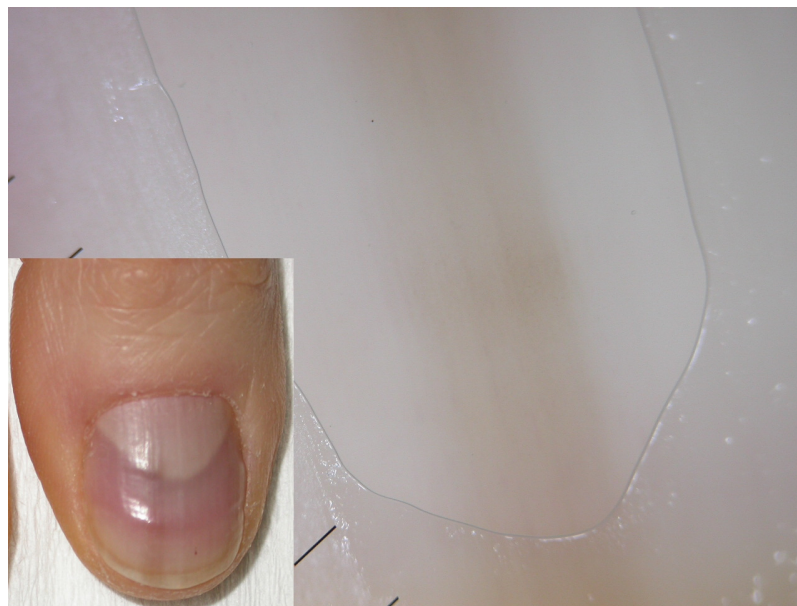


Tabela XXVIII: Rozkład występowania poszczególnych struktur dermoskopowych.

Podłoże ZBAP	Chromonychia						Melanonychia						
	Krwiak podpłytkowy	Grzybica	Infekcje mieszane	Ciało obce	Pigment egzogenny	Razem	Hiperplazja	Znamię barwnikowe	Czerniak	Zmiany indukowane lekami	Etniczne	Razem	
Ciemnobrązowe zabarwienie	40 (39,6)	5 (10,9)		1 (100)	0	46 (24,1)	0	8 (80,0)	2 (100)	0	0	10 (21,7)	p<0,0001
Jasnobrązowe/Szare zabarwienie	26 (25,7)	16 (34,8)	3 (7,1)	0	1 (100)	46 (24,1)	21 (100)	2 (20,0)	0	3 (100)	10 (100)	36 (78,3)	p<0,0001
Purpurowo-czerwone	35 (34,7)	0		0	0	35 (18,3)	0	0	0	0	0	0 (0,0)	p<0,0001
Niebieskie	0	0	13 (31,0)	0	0	13 (6,8)	0	0	0	0	0	0 (0,0)	p<0,0001
Zielone	0	7 (15,2)	21 (50)	0	0	28 (14,7)	0	0	0	0	0	0 (0,0)	p<0,0001
Żółte	0	18 (39,1)	5 (11,9)	0	0	23 (12,04)	0	0	0	0	0	0 (0,0)	p<0,0001
Homogenność barwy	84 (83,2)	5 (10,9)	13 (31,0)	1 (100)	1 (100)	104 (54,5)	21 (100)	10 (100)	2 (100)	3 (100)	10 (100)	46 (100,0)	p<0,0001
Heterogenność barwy	17 (16,8)	41 (89,1)	19 (45,2)	0	0	77 (40,3)	0	0	0	0	0	0 (0,0)	p<0,0001
Struktury różnokształtne	89 (88,1)	39 (84,8)	39 (92,9)	0	0	167 (87,4)	0	0	0	0	0	0 (0,0)	p<0,0001
Prążki regularne	0	0	0	1 (100)	0	1 (0,5)	17 (81,0)	8 (80)	0	2 (66,7)	10 (100)	37 (80,4)	p<0,0001
Prążki nieregularne	12 (11,9)	7 (15,2)	3 (7,1)	0	1 (100)	23 (12,04)	4 (19,0)	2 (20)	2 (100)	1 (33,3)	0	9 (19,6)	p<0,0001
Ziarna barwnika	0	0	0	0	0	0 (0,0)	0	1 (10)	1 (50,0)	0	0	2 (4,3)	p<0,0001
Satelitarne plamy brawnika	89 (88,1)	5 (10,9)	11 (26,2)	0	0	105 (55,0)	0	0	0	1 (33,3)	0	1 (2,2)	p<0,0001
Rowki i szczeliny	9 (8,9)	32 (69,6)	19 (45,2)	1 (100)	0	61 (32,0)	0	0	1 (50)	1 (33,3)	0	2 (4,3)	P=0,0001
Pseudo objaw Hutchinsona	28 (27,27)	0	1 (2,4)	0	1 (100)	30 (15,7)	0	0	0	0	0	0 (0,0)	P=0,004
Mikro objaw Hutchinsona	0	0	0	0	0	0 (0,0)	0	0	1 (50)	0	0	1 (2,2)	P=0,00412
N	101	46	42	1	1		21	10	2	3	10		

w nawiasach podano wartości procentowe

3.7 Biopsja aparatu paznokciowego

Rozpoznanie ostateczne, dzięki biopsji uzyskano w 94,7% przypadków, natomiast u 10 chorych materiał pobierano powtórnie. Najniższy odsetek rozpoznań uzyskano dla schorzeń zapalnych. W tabeli XXIX przedstawiono liczbę wykonanych biopsji AP oraz odsetek uzyskania rozpoznań ostatecznych w poszczególnych schorzeniach.

Tabela XXIX: Odsetek uzyskanych dzięki biopsji rozpoznań w zależności od schorzenia

Rozpoznanie kliniczne	Liczba badanych	liczba wykonanych biopsji	liczba powtórnie wykonanych biopsji	Uzyskanie rozpoznania histologicznego
Hiperplazja	21	24	3	21(100)
Znamię barwnikowe	10	11	1	10 (100)
Czerniak	8	9	1	8 (100)
Rak kolczastokomórkowy	3	4	1	3 (100)
Rogowiak kolczystokomórkowy	1	1	0	1 (100)
Grzybica	7	7	0	7 (100)
Liszaj płaski	5	7	2	4 (80)
Krwiaki podpłytkowe	4	4	0	4 (100)
Łuszczyca	9	11	2	7 (77,7)
Nieokreślone	3	3	0	2 (66,6)
Brodawki wirusowe	4	4	0	4 (100)
Torbiel śluzowa	1	1	0	1(100)
Razem	76	86	10	72 (94,7)

Powikłania po biopsji AP obserwowano w 34 przypadkach (39,5%).

Powikłania późne związane z deformacją AP wykazano u 27 osób (35,5 %).

Tabela XXX: Obserwowane powikłania wczesne i późne biopsji.

	Powikłania wczesne				Powikłania późne					
	Liczba biopsji	Przedłużone dolegliwości bólowe	Wtórna infekcja	Suma	Blizny w obrębie wałów	Redukcja szerokości płytki	Deformacja powierzchni płytki	Częściowy ubytek płytki	Całkowity brak AP	Suma
Biopsja macierzy sztancą o szerokości 3 mm .	36	3 (8,3)	0 (0,0)	3 (8,3)	1 (2,8)	0 (0,0)	2 (5,6)	1 (2,8)	0 (0,0)	4 (11,1)
Biopsja macierzy sztancą o szerokości o 5 mm.	15	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (13,3)	5 (33,3)	0 (0,0)	7 (46,7)
Wrzecionowate wycięcie fragmentu macierzy z założeniem szwu	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
Biopsja łożyska sztancą o szerokości od 3 do 5 mm.	14	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)
Biopsja wycięciowe w obrębie łożyska.	7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)
Podłużna boczna biopsja wycięciowa.	6	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	6 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100)
Wycięcie całego aparatu paznokciowego	3	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100)	3 (100)
Razem	86	6	1	7 (8,1)	1	6	9	6	3	27 (31,4)

w nawiasach podano wartości procentowe

Rycina 48: Stan po biopsji sztancą a) trwała deformacja płytki, źle akceptowana przez chorego b) dobry efekt estetyczny.

48a



48b



Rycina 49: Stan po całkowitym wycięciu AP i pokryciu ubytku wolnym przeszczepem skóry



4. OMÓWIENIE WYNIKÓW

4.1 Patologie aparatu paznokciowego występujące w populacji ogólnej.

Patologie AP charakteryzują się szerokim spektrum klinicznym. Trudno jest dokonać ich klasyfikacji. Zastosowany w pracy podział schorzeń wydaje się być praktyczny z punktu widzenia klinicznego, gdyż uwzględnia etiologię zmian, a co najistotniejsze wyodrębnia zmiany złośliwe. Mimo, że zasadniczym celem pracy była analiza ZBAP, w szczególności o podłożu melanocytowym, celowe zdaniem autora jest przedstawienie schorzeń AP w szerszym aspekcie epidemiologicznym, tym bardziej że nie ma w literaturze podobnych opracowań. Ze względu na wielką różnorodność patologii AP dominują analizy wybranych grup schorzeń lub grup chorych.

Najczęściej występującymi schorzeniami były infekcje AP, rozpoznano je bowiem u 66,94% badanych. W grupie tej zdecydowanie dominowała grzybica (90,22%). Onychomikoza była jednocześnie najczęściej obserwowanym schorzeniem AP, stanowiącym ponad 60% wszystkich patologii. Wyniki te potwierdzają opinie niektórych autorów, że grzybica jest dominującym schorzeniem AP [89,90]. Częstość jej występowania w populacji ogólnej ocenia się na 2 do 8%, natomiast wyniki badania Achilles przeprowadzone u bez mała 100 tysięcy Europejczyków w 20 krajach przyniosły zaskakujące rezultaty - 30% [91,92]. Powszechność onychomikozy w populacji Trójmiasta potwierdza badanie skriningowe, w którym grzybicę paznokci rozpoznano u 8% badanych. Izolowana od chorych flora mikologiczna nie odbiega od danych literaturowych [92,93-95]. Najczęstszymi patogenami były dermatofity (ok. 65%), grzyby drożdżopodobne (ok. 30%) i grzyby pleśniowe (ok. 5%).

Drugim pod względem częstości występowania schorzeniem infekcyjnym były okołopaznokciowe brodawki wirusowe; stanowiły one 3,9% wszystkich patologii.

Mieszane infekcje grzybiczo-bakteryjne, spowodowane współistnieniem *P.aeruginosa* i *C.albicans*, wykazano u 2,73% badanych. Zmiany znacznie częściej

dotyczyły kobiet, co wiązać należy z ich większym narażeniem na czynniki sprzyjające infekcjom (wilgotność, kontakt z glebą, manicure i pedicure). Obserwacje autora wskazują, że użytkowanie sztucznych paznokci odgrywa istotną rolę w rozwoju zakażeń mieszanych. Zmiany te są dużym problemem terapeutycznym, wymagają bowiem wielotygodniowej ogólnej terapii antybiotykami przeciwbakteryjnymi i przeciwgrzybicznymi, skojarzonej w wielu przypadkach z operacyjnym usunięciem płytek paznokciowych [17].

Infekcje bakteryjne rozpoznano u 0,82% badanych. Odsetek ten zdaje się być zaniżony, ponieważ nie uwzględnia stosunkowo często występujących zakażeń powodowanych przez *S. aureus*. W grupie tej znalazły się prawie wyłącznie zmiany spowodowane przez *P.aeruginosa*. Zanokcica, ze względu na ostry przebieg, leczona jest najczęściej w poradniach ogólnych i chirurgicznych [16].

Nabyte zaburzenia strukturalne wykazano prawie u 23% badanych, natomiast aż u 7% w badaniu skriningowym. W badaniu Dyachenko i wsp. [96] zmiany te obserwowano u 3,8% osób populacji ogólnej, natomiast w doniesieniu Salem i wsp. [97,98] aż u 25%, co ciekawe, przewyższając częstość występowania onychomikozy. Możliwe, że nabyte zaburzenia strukturalne są powszechniejsze od grzybicy, niemniej jednak są rzadziej zgłaszane. Z drugiej strony, granica między wariantami normy a patologiami nie jest wyraźna. Salem i wsp. [97,98] u 11% badanych wykazali podłużne pobruzdowanie płytek paznokciowych, które (umiarkowanie nasilone) zdaniem autora jest odmianą normy.

Wyodrębniona przez autora grupa nabytych zmian strukturalnych charakteryzuje się największą heterogennością. Dominują w niej zmiany związane z ostrym lub przewlekłym urazem (zawodowy, onychofagia, onychotillomania).

W prawie 2,5% przypadków powodem zgłoszenia się do Kliniki były wrastające paznokcie. Obserwowano typowy przebieg schorzenia: wrastanie płytek paluchów u młodych, aktywnych zawodowo osób (najczęściej mężczyzn). U 1 osoby pojawienie się dolegliwości związane było z przyjmowaniem izotretinoiny. Zdaniem autora, problem wrastających paznokci jest marginalizowany, a stosowane powszechnie leczenie zabiegowe jest nieefektywne. Cierpienie, ograniczenie możliwości ruchowych, frustracja chorych oraz absencja w pracy spowodowana

schorzeniem sprawiają, że jest to jedna z istotniejszych z punktu widzenia klinicznego patologii AP; stąd szybkie wdrożenie adekwatnego leczenia wydaje się być koniecznością.

Stosunkowo często wśród badanych występowało bielactwo paznokci (leukonychia). W materiale obserwowano wszystkie jego typy: punktowy, poprzeczny, podłużny, całkowity; nie miały one znaczenia klinicznego. Zmiany indukowane lekami wykazano w 6 przypadkach. U czterech badanych manifestowały się jako zaburzenia strukturalne, u dwóch - jako melanonychia. Najczęstszymi czynnikami jatrogennymi były chemioterapeutyki przeciwnowotworowe (chemioterapia z powodu raka sutka i raka jajnika). Ze względu na polipragmazję nie udało się wyodrębnić konkretnego leku prowokującego zmiany. Obserwowane linie Beau oraz onychomadeza dotyczyły wielu paznokci i były wyrazem cytotoksycznego efektu chemioterapeutyków na keratynocyty macierzy AP. Zmiany te w literaturze opisywane są stosunkowo często. Do chemioterapeutyków onkologicznych mogących powodować zmiany w AP zalicza się między innymi: docetaksel, paklitaksel, doksorubicynę, cyklofosfamid oraz vincrystynę. Do innych opisywanych zmian AP powodowanych przez leki z tej grupy należą: onycholiza, kruchość płytki, leukonychia, krwiaki wrzecionowate oraz melanonychia. U dwóch chorych zmiany w obrębie AP (ziarniniak naczyń, zanokcica i wrastanie paznokci) związane były z przyjmowaniem izotretinoiny. Retinoidy odpowiedzialne są za różnorodne anomalie AP, co związane jest najprawdopodobniej z ich wpływem na proces keratynizacji. Zmiany pojawiają się po około 2 tygodniach terapii i mogą utrzymywać się nawet do 18 tygodni po zaprzestaniu przyjmowania leku. Ocenia się, że częstość rozwoju ziarniniaków w trakcie terapii izotretynoiną wynosi 1-4%. Patomechanizm powstawania zmian o tym charakterze nie jest w pełni wyjaśniony. Wydaje się, że może on być związany ze zwiększoną wrażliwością skóry oraz skłonnością do nadmiernej proliferacji naczyń [19,20].

Palce pałeczkowate - klasyczny paznokciowy rewelator schorzeń ogólnoustrojowych - obserwowano u 7 badanych. Zmiany te towarzyszą wielu chorobom (pulmonologicznym, kardiologicznym, gastroenterologicznym,

endokrynologicznym, hematologicznym, neurologicznym, reumatologicznym). W badaniu korespondowały one najczęściej z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Pozostałe zmiany (koilonychia, naporstkowanie, paznokcie „pół na pół”, linie Beau, brak obłączka) odnotowano u ok. 2% badanych; miały charakter idiopatyczny. Stany te obserwowane są powszechnie (20%) u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, nieco rzadziej - z przewlekłą niewydolnością wątroby. Obserwacje autora potwierdzają dane literaturowe o występowaniu ich w populacji ogólnej [10,11,96,98].

Łagodne rozrosty w obrębie AP rozpoznano u 7,43% chorych. Najczęściej (45,76%) rozpoznawano łagodne zmiany melanocytowe dotyczące macierzy, łożyska (36 badanych) oraz wałów AP (18 badanych). Dominguez-Cherit i wsp. [99] wśród 234 chorych z guzami AP, najczęściej obserwowali guzy włókniste (29%). W niniejszym doniesieniu guzy włókniste (włókniaki okołopaznokciowe, włókniakorogowce, naczyńiakowłókniaki i jeden przypadek nerwiakowłókniaka) wykazano u 15,25% badanych w grupie łagodnych rozrostów. Według Salasche i Orengo [100] oraz Nortona [101] najczęstszymi guzami AP są torbiele śluzowe. W materiale autora torbiele śluzowe stanowiły 11,02% łagodnych rozrostów. Guzy chrzęstno-kostne obserwowano częściej - 16,1%. Odstępstwa od danych literaturowych wynikają z różnej klasyfikacji zmian. Dominguez-Cherit i wsp. [99] nie włączali do grupy badanej melanonychii i zmian melanocytowych wałów paznokciowych, natomiast uwzględniali nowotwory złośliwe. Inni autorzy do guzów AP zaliczają hiperkeratocyczne brodawki wirusowe. Reasumując, z badań autora i danych literaturowych wynika, że najczęstszymi rozrostami łagodnymi AP są zmiany melanocytowe, guzy włókniste, guzy chrzęstno-kostne oraz torbiele śluzowe [100-102]. Do rzadziej występujących zmian należy guz splotowy. We wszystkich przypadkach (5 chorych) obserwowano klasyczną triadę objawów: tkliwość, spontanicznie pojawiający się ból oraz wrażliwość na zmianę temperatur. W jednym przypadku nie obserwowano deformacji płytki paznokciowej, a jedynie dyskretną anemizację łożyska [66]. Rogowiak kolczystokomórkowy okolicy AP występuje bardzo rzadko. W niniejszym materiale znalazł się 1 przypadek guza. Hiperkeratocyczny guz zlokalizowany był w obrębie bocznego wału palca

wskazującego. W literaturze podkreśla się niespecyficzny obraz kliniczny, brak tendencji do spontanicznej regresji oraz histologiczne podobieństwo z SCC [103-105].

Zmiany związane z chorobami zapalnymi stanowią poważny odsetek patologii AP. Występują najczęściej w przebiegu łuszczycy, liszaja płaskiego oraz kontaktowego zapalenia skóry. Obserwowana stosunkowo niewielka liczba chorych (1,89%) wynika z kryteriów włączenia do badania. Najczęściej rozpoznawanym schorzeniem była łuszczycyca. Zajęcie AP w jej przebiegu opisuje się u 80-90% chorych [106,107]. U 10 badanych, po szczegółowym badaniu dermatologicznym, chorobę rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego. Zmiany paznokciowe w przebiegu łuszczycy, ze względu na stosunkowo charakterystyczną morfologię, odgrywają - zdaniem autora - kluczową rolę w diagnostyce schorzenia z miernie wyrażonymi zmianami skórnymi, a w szczególności w przypadku łuszczycy odwróconej. U 11 osób celem potwierdzenia rozpoznania wykonano biopsję. U około 10% chorych z liszajem płaskim notuje się zmiany paznokciowe [106]. Podobnie jak w przypadku łuszczycy, u większości chorych rozpoznanie postawiono na podstawie obrazu klinicznego.

4.2 Patologie aparatu paznokciowego występujące u dzieci.

Częstotliwość i natura patologii AP u dzieci jest bardzo słabo poznana. Zaburzenia przydatków skóry u dzieci (z wyjątkiem trądziku) występują u około 3% małych pacjentów dermatologicznych [108]. W prezentowanym materiale osoby poniżej 16 roku życia stanowiły nieco ponad 5% badanych. W największym odsetku przypadków (36,59%) powodem zgłoszenia do dermatologa były zmiany, zakwalifikowane przez autora, jako odmiany normy. Najczęściej obserwowano blaszkowate rozdzielanie dystalnej części płytki. Zmiany te, dotyczyły zwykle paluchów i związane były ze ścięciem i większą podatnością dystalnej części płytki na urazy. W kilku przypadkach towarzyszyły wklęśnięciu płytki. Pomimo związku między koilonychią a niedoborem żelaza u dorosłych, u dzieci do 10 roku życia zmiany te nie mają znaczenia klinicznego [109]. Miernie wyrażone, pojedyncze

poprzeczne wgłębienie płytki (linia Beau) było drugą, co do częstości występowania, odmianą normy. Według Turano [110] zmiany te obserwowane są u 92% niemowląt między 8 a 9 tygodniem życia. Przyczyny słabo nasilonej onycholizy palucha, napotykaniej u dzieci do 24 miesiąca życia, nie są znane. Wrastanie dystalnej części płytki u niemowląt występuje stosunkowo często, najczęściej jest słabo nasilone, przejściowe, nie powoduje stanu zapalnego i dolegliwości bólowych [109]. Podłużne, jodełkowate pobruzdowanie płytek rąk (*herringbone nails, chevron nails*) było powodem zgłoszenia się do dermatologa jedynie w 2 przypadkach. Aplin i wsp. [111] podają ten typ zmian jako występujący najczęściej u dzieci szkolnych w wieku 5-7 lat. Mała ilość *chevron nails* w materiale autora wynikała z dyskretnego, trudno zauważalnego charakteru zmian; uwidaczniają się one bowiem jedynie przy bocznym oświetleniu. Nie wykazano dotychczas związku między *chevron nails* a jakimkolwiek schorzeniem [109,111,112]. U 8,54% badanych dzieci rozpoznano onychodystrofię związane z urazem, które w niemalże wszystkich przypadkach były skutkiem onychofagii. Płytki wykazywały podłużne i poprzeczne pobruzdowanie oraz większą szerokość w wymiarze poprzecznym w stosunku do podłużnego. Birch [113] przeprowadził badanie dotyczące częstości występowania onychofagii u brytyjskiej młodzieży szkolnej. Problem ten dotyczył 36% dzieci w wieku 5 lat, 57% - w wieku 12 lat i 31% - w wieku 16 lat. Obecnie uważa się, że onychofagia jest wyrazem zaburzeń kompulsyjno-obsesyjnych [114]. Poza deformacją płytki, skutkować może wrastaniem paznokci oraz miejscowymi infekcjami. Ponad 77% obserwowanych przypadków paronychii było związane z obgryzaniem paznokci. Najczęstszą infekcją AP u dzieci były brodawki wirusowe, które występowały po 6-7 roku życia i przeważnie współistniały z brodawkami w innych lokalizacjach. Brodawki wirusowe występowały statystycznie częściej u dzieci w stosunku do dorosłych. Grzybicę paznokci rozpoznano u 9,76% badanych dzieci. Onychomikoza w tej grupie wiekowej występuje rzadko. Gupta i wsp. [115] wykazali pozytywną korelację między wiekiem a występowaniem schorzenia. U osób w wieku 0-10 lat grzybica występowała u 2,3% badanych w stosunku do 40-61% osób powyżej 60 roku życia. Sarifakoiglu [116], w materiale obejmującym 250 niemowląt, onychomikozę wykazał u jednego badanego (0,4%). Dane autora potwierdzają te

doniesienia; grzybicy nie obserwowano u dzieci poniżej 8 roku życia oraz wykazano statystycznie częstsze występowanie schorzenia u dorosłych. Podobnie jak w innych doniesieniach, rzadko obserwowano wrodzone zaburzenia strukturalne. Odsetek uzyskany przez autora (0,31%) wydaje się być zawyżony ze względu na referencyjny charakter ośrodka, w którym przeprowadzono badania.

4.3 Nowotwory złośliwe aparatu paznokciowego.

W literaturze światowej niewiele jest doniesień poświęconych złośliwym nowotworom AP. W niniejszym badaniu stanowiły one jedynie 0,69% wszystkich spraw chorobowych. W materiale Dominguez-Cherit i wsp. [99] obserwowano je w prawie 15% przypadków guzów AP, w badaniu autora - w 8,5%. Do złośliwych nowotworów AP zalicza się CAP, raka kolczystokomórkowego (SCC), raka podstawnokomórkowego (BCC) oraz włókniakomięsaka. W literaturze opisuje się ponadto guzy przerzutowe z nowotworów narządów wewnętrznych. Najczęstszym ogniskiem pierwotnym są płuca, układ moczowo-płciowy oraz sutek. Cohen [117] podkreśla, że w wielu przypadkach guz AP może być pierwszym objawem choroby nowotworowej. Według Spencera [103] najczęstszym nowotworem złośliwym AP jest SCC. Dominguez-Cherit i wsp. [99] SCC obserwowali w 4,7% przypadków, CAP natomiast - w 9,82%. W badaniu autora przeważał CAP w stosunku do SCC (72,73% vs. 27,27%). Obserwuje się znaczne różnice populacyjne w częstości występowania CAP. Najrzadziej podawany jest w danych australijskich (0,18-0,31%), najczęściej - w publikacjach dotyczących ludności japońskiej i afroamerykańskiej (23-25%) [38,43]. W populacji kaukaskiej ocenia się, że CAP stanowi ok. 1% wszystkich czerniaków. Banfield [53] określa częstość występowania CAP na 0.1 na 100 000 osób na rok. W materiale O'Leary i wsp. [60] na około 9000 czerniaków rozpoznano 93 CAP. Dane polskie, Teresiaka i wsp. [118] z lat 1953-2001 z Wielkopolskiego Centrum Onkologii, potwierdzają te doniesienia. Wśród 1714 przypadków czerniaka, CAP rozpoznano u 19 badanych (1,1%). Sprzeczne są doniesienia literaturowe dotyczące predominacji płci w CAP [53,60], niemniej jednak w większości obserwuje się częstsze występowanie guza u kobiet (w badaniu autora stosunek kobiet do mężczyzn

1,66:1). Zgodne są również dane o występowaniu CAP u osób starszych w stosunku do czerniaków innej lokalizacji. Opisywana średnia wieku waha się między 55-65 lat (59,9 lat w niniejszym badaniu) [119]. Co interesujące, większość chorych (87,5%) cechowała się III lub IV fototypem skóry; potwierdza to dane o częstszym występowaniu CAP u osób o intensywniejszej pigmentacji [119]. Prawdopodobnie związane jest to z większą ilością melanocytów w macierzy AP. Nie wykazano dotychczas roli czynników genetycznych w etiopatogenezie guza. Wywiad rodzinny w kierunku nowotworów u wszystkich badanych był nieistotny. Jedynie 2 chorych podawało nadmierną ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe. Nie stwierdzono związku pomiędzy tym czynnikiem a występowaniem CAP [38,53]. We wszystkich pracach postuluje się rolę urazu. Znamienne często chorzy podają uraz okolicy zajętego palca - według różnych autorów od 25 do 80 % (w niniejszym doniesieniu 62,5%) [43,119]. Sugeruje się rolę czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGF), którego ekspresję wykazano zarówno w gojących się ranach, jak i inwazyjnych czerniakach [43]. Mohrle i Hafner [47] twierdzą, że związek CAP z urazem tłumaczyć może częstsze występowanie nowotworu w obrębie kciuka i palucha, które są bardziej narażone na obrażenia. Zdaniem innych badaczy jest to raczej związane z większą ilością macierzy w tych AP [44]. Uraz wydaje się być zatem składową przypadkową. Nie wykazano bowiem jego znaczenia w innych czerniakach. Phan i wsp. [119], aż 71% przypadków CAP obserwowali w obrębie kciuka i palucha. Wyniki autora są zbliżone - 6 na 8 guzów (75%) wykazywało taką lokalizację.

Reasumując, klasyczne czynniki ryzyka rozwoju czerniaka, takie jak jasny fototyp skóry, dodatni wywiad rodzinny oraz nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV, w przypadku CAP wydają się nie mieć znaczenia. Analizując dane własne oraz doniesienia literaturowe, do czynników ryzyka CAP należy zaliczyć: wiek (powyżej 50 lat), ciemny fototyp skóry, lokalizację na kciuku lub paluchu i ewentualnie uraz w wywiadzie [43,54,55,119].

W obrazie klinicznym jedynie w 2 przypadkach (25%) obserwowano melanonychię, kolejnych 3 badanych podawało melanonychię w wywiadzie. Objaw Hutchinsona obserwowano w jednym przypadku. U 1 chorego obserwowano wtórną amelanizację nowotworu. Postaci bezbarwnikowe CAP występują częściej w

porównaniu z czerniakiem skóry. Amelanotyczność zalicza się do czynników niekorzystnych rokowniczo [43,119]. Średnie opóźnienie podjęcia leczenia wynosiło 21,75 miesiąca. Problem zwłoki w rozpoczęciu terapii podnoszony jest przez wielu autorów; jest ona prawie dwukrotnie dłuższa w porównaniu do chorych z czerniakiem skóry [43]. Tłumaczyć to należy starszym wiekiem pacjentów, niskim poziomem świadomości oraz co istotne, czynnikami jatrogennymi. Według Metzger i wsp. [120], aż u 52% chorych pierwsza diagnoza lekarska była nieprawidłowa, czego skutkiem było opóźnienie podjęcia właściwego leczenia. W badaniu Krige'a i wsp. [121] 40% chorych poddawanych było leczeniu zachowawczemu lub wielokrotnemu usuwaniu płytki paznokciowej i łyżeczkowaniu łożyska. W niniejszym badaniu 4 chorych leczono zachowawczo preparatami przeciwgrzybicznymi i przeciwbakteryjnymi, u 1 chorego podejmowano interwencje chirurgiczne, u pozostałych przyjęto postawę wyczekującą. Pacjenci ci korzystali z poradni dermatologicznych, chirurgicznych oraz stopy cukrzycowej. Fakty te jednoznacznie świadczą o niedostatecznej świadomości chorych i lekarzy. Zwłoką w podjęciu leczenia, a nie domniemaną wyższą złośliwością biologiczną, tłumaczyć należy gorsze rokowanie w porównaniu do czerniaka skóry.

Grubość nacieku nowotworu, podobnie jak w czerniaku skóry, jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym. Skala Clarka ze względu na uwarunkowania anatomiczne AP ma ograniczone zastosowanie praktyczne. W angielskim badaniu obejmującym 105 chorych z CAP, 5-letnie przeżycie wykazano u 88% osób z naciekiem poniżej 2,5 mm i jedynie u 40% z większym [44]. W materiale Quinn i wsp. [43], pochodzącym z Centrum Leczenia Czerniaka w Sydney (Sydney Melanoma Unit), średnia grubość nacieku CAP wg. Breslow wynosiła 3,05 mm, natomiast czerniaka skóry - 1,0 mm [43]. Średnia grubość nacieku w materiale Banfielda i wsp. równała się 4,8 mm [44]. W stosunku do danych literaturowych, wyniki niniejszego badania są zatrważające, gdyż wykazana średnia grubość nacieku wg. Breslow wynosiła 7,2 mm. Korespondowało to z obecnością przerzutów w momencie rozpoznania u 37,5%, z obserwowanymi później przerzutami (75%) oraz niekorzystnym rokowaniem. Autor nie odnalazł w piśmiennictwie zestawienia tak zaawansowanych nowotworów. Niezwykle istotne wydają się być obserwacje

autora, że grubość nacieku koreluje z obrazem klinicznym CAP. U 2 badanych, gdzie naciek nie przekraczał 3 mm, obserwowano melanonychię bez objawu Hutchinsona oraz destrukcji płytki. Rokowanie u tych chorych zdaje się być dobre. Obecność objawu Hutchinsona korelowała z większym naciekiem nowotworu. W świetle tych faktów diagnostyka ZBAP nabiera niezwykle istotnego znaczenia, gdyż rozpoznanie CAP na etapie klinicznym odpowiadającym melanonychii daje realne szanse na wyleczenia chorego. Niestety diagnoza u polskich chorych stawiana jest znacznie później. W materiale Teresiaka i wsp. [118] u żadnego z 19 kierowanych na leczenie chorych w obrazie klinicznym nie obserwowano melanonychii. Dominowały wrzodziejące, deformujące płytkę paznokciową guzy, a średnia grubość nacieku wynosiła 5,5 mm. Autor-chirurg onkolog, w swojej publikacji nie porusza w zasadzie problematyki związanej z kliniczną manifestacją nowotworu i z możliwościami wcześniejszej jego diagnostyki; skupia się wyłącznie na leczeniu. Wczesna diagnostyka CAP staje się więc nowym wyzwaniem dla polskich dermatologów, którzy w zakresie diagnostyki schorzeń AP są grupą najbardziej kompetentną.

Czerniaka akralnego (ALM) obserwowano najczęściej, czerniaka guzkowego (NM) - w 1 przypadku. Nie wykazano, aby typ histologiczny CAP miał znaczenie prognostyczne. Phan i wsp. przeanalizowali 126 przypadków ALM, wśród których rozpoznano 46 (36%) CAP. Według Miury i wsp. [49] ALM w populacji japońskiej stanowił 80% CAP. W badaniach Rigby i wsp. [50] ALM wykazano u 38% chorych, a w materiale Quinn i wsp. [43] odsetek ten wynosił 62%. Czerniak guzkowy (NM) obserwowany jest rzadziej i dotyczy 15% przypadków, natomiast czerniak szerzący się powierzchownie (SSM) stanowi 5% guzów. Opisano ponadto desmoplastyczne warianty nowotworu [54,122].

U 3 chorych rozpoznano SCC. Nowotwór występował wyłącznie u mężczyzn po 50 roku życia (średnia wieku 58,3). Dane te są zgodne z innymi publikacjami, w których podkreśla się dwukrotnie częstsze występowanie guza u mężczyzn, najczęściej po V dekadzie życia [122,123]. Etiopatogeneza nowotworu jest słabo poznana; ostatnio postuluje się rolę wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV). W materiale Kopelson'a i wsp. [124] ponad 31% chorych podawało w wywiadzie obecność brodawek wirusowych w miejscu guza. Badania molekularne zdają się

potwierdzać tę tezę. W ponad 60% przypadków nowotworu wykazano obecność DNA onkogenego HPV-16. Do innych rozpatrywanych typów należą HPV 31, 54, 58, 6, 62 oraz 73 [122,125]. Za wirusowym tłem patogenetycznym przemawia ponadto fakt znamienne częstszego występowania SCC w obrębie AP rąk. Wskazywać to może również na rolę promieniowania ultrafioletowego. Do innych czynników ryzyka zalicza się uraz oraz promieniowanie rentgenowskie [124]. W materiale autora 1 pacjent podawał wcześniejszą obecność brodawek. Trudno jest to jednak definitywnie rozstrzygnąć z uwagi na morfologię guza, wymagającą różnicowania z brodawkami. Chory ten podawał ponadto nadmierną ekspozycję na promieniowanie UV.

Przebieg kliniczny SCC AP wykazuje istotne różnice w porównaniu z nowotworem w innych lokalizacjach. Guz charakteryzuje się stosunkowo wolnym wzrostem, późnym naciekiem kości oraz stosunkowo małą tendencją do przerzutów [123]. U 1 badanego, pomimo ponad 2-letniego udokumentowanego przebiegu choroby, wykazano histologicznie nowotwór przedinwazyjny. U pozostałych chorych obserwowano miejscowe zaawansowanie SCC. Histologicznie, guzy były wysoko lub średnio zróżnicowane, wywodzące się z nabłonka łóżyska.

Podobnie jak w przypadku CAP, obserwowano błędne wstępne rozpoznania (najczęściej brodawki wirusowe oraz grzybica), co wskazuje na konieczność wdrażania diagnostyki histopatologicznej w przypadkach wątpliwych oraz nie reagujących na leczenie.

W materiale nie obserwowano BCC. Guz, mimo że jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym populacji kaukaskiej, niezwykle rzadko zajmuje AP. Dotychczas w literaturze opisano zaledwie kilkanaście takich przypadków nowotworu [123].

4.4 Zmiany barwnikowe aparatu paznokciowego.

W niniejszym materiale ZBAP rozpoznano u 11,65% badanych. Zdecydowana większość zmian (80,54%) nie miała podłoża melanocytowego. Wyniki te trudno odnieść do danych literaturowych z trzech powodów. Po pierwsze, nie ma doniesień poświęconych ZBAP, jako grupie obejmującej zmiany melanocytowe i niemelanocytowe. Po drugie, istnieją znaczne populacyjne rozbieżności epidemiologiczne. Po trzecie, porównanie wyników utrudnione jest przez niezgodności nomenklaturowe. Cześć autorów, określa bowiem terminem melanonychia stan brązowego do czarnego zabarwienia płytki, bez uwzględnienia podłoża procesu. Dominguez-Cherit i wsp. [126] wyróżniają melanonychię etniczną, pourazową, grzybiczą, mieszaną, spowodowaną łagodną hiperplazją melanocytów, SCC oraz CAP. Zdaniem autora, wyraźne odróżnienie ZBAP o podłożu melanocytowym (melanonychia) oraz innym (chromonychia), ma podstawowe znaczenie diagnostyczne, gdyż jedynie pierwsze zmiany wiążą się z ryzykiem CAP.

Najczęstszą przyczyną ZBAP były krwiaki podpłytkowe; stanowiły one 43,78% wszystkich zmian. W materiale Ronger i wsp [87]. odsetek ten wynosił 14,8%, natomiast w pracy Dominguez-Cherit i wsp. [126] - jedynie 8,5%. Różnice te wynikają najprawdopodobniej z odmiennej kwalifikacji chorych oraz częstszego występowania melanonychii w populacji hiszpańskiej, badanej przez Dominguez-Cherit i wsp. W Polsce Północnej, w ponad 79% przypadków ZBAP spowodowane były urazem oraz infekcjami. Jedynie u co 5 osoby z ZBAP wykazano melanonychię. Dane poświęcone występowaniu melanonychii w populacji kaukaskiej są ubogie. Według Lauter i Andre [14] melanonychia notowana jest u 1% osób. W przeprowadzonym przez autora badaniu skriningowym nie wykazano natomiast żadnego jej przypadku. Melanonychia występowała jedynie u 2,27% wszystkich badanych z patologiami AP. Obserwacje autora wskazujące na bardzo rzadkie występowanie melanonychii w populacji kaukaskiej potwierdza Kopf i Waldo [127]. Autorzy, po przebadaniu 632 osób, nie wykazali ani jednego przypadku zmiany. Niezwykle cenne, natomiast nierozstrzygające, jest doniesienie Duhard i wsp. [128]. W badaniu przeanalizowano 4499 osób podzielonych na dwie grupy.

Dziewięćdziesiąt dziewięć osób badali dermatolodzy, 4400 - lekarze pierwszego kontaktu. Melanonychię wykazano u 12% badanych grupy pierwszej i 1,4% drugiej. Tak rozbieżne wyniki autorzy próbowali tłumaczyć różnicą wieku badanych (w grupie drugiej średnia wieku była niższa). Wykazano wzrost częstości występowania melanonychii u osób po 50 roku życia. Średnia wieku w materiale Dominguez-Cherit i wsp. [126] wynosił 44 lata (13-79). Wyniki uzyskane przez autora potwierdzają te dane. Największy odsetek melanonychii notowano u osób po 40 roku życia.

Niezmiernie rzadko melanonychia opisywana jest u dzieci. W badaniu chińskim, Leung i wsp. [129], u 461 przebadanych osób do 19 roku życia nie rozpoznano zmiany. Dane autora są zgodne z tymi wynikami. Melanonychię stwierdzono jedynie u 1 osoby poniżej 16 roku życia (13-letni chłopiec o fototypie IV). W literaturze światowej opisano dotychczas ok. 90 przypadków melanonychii u dzieci, w większości o ciemnym fototypie skóry [130]. Goetmann-Bonvallet i wsp. [131] przeanalizowali 40 dzieci. Histologicznie rozpoznano 19 znamion barwnikowych (17 złączeniowych, 2 złożone), 12 plam soczewicowatych, natomiast w 9 przypadkach jako podłoże wskazano aktywację melanocytów. Żadna ze zmian nie była wykładnikiem CAP. Ryzyko rozwoju CAP u dzieci wydaje się być niewielkie. Kikuchi i wsp. [132] opisali dwa przypadki spontanicznej regresji zmiany, co ma przemawiać za przyjęciem postawy wyczekującej w przypadku melanonychii u dziecka. Z drugiej strony, istnieje opis rozwoju CAP u 27-letniego Japończyka na podłożu melanonychii, obserwowanej od 7 roku życia. Od 1967 roku w literaturze opisano zaledwie 10 przypadków CAP u dzieci [134]. Część autorów z uwagi na trudności w interpretacji obrazu histopatologicznego kwestionuje niektóre z tych rozpoznań (*melanoma in situ*), twierdząc że w rzeczywistości były to łagodne hiperplazje melanocytów [131]. Pewne wykładniki złośliwości (epidermotropizm, atypia) obserwowane są bowiem w łagodnych, akralnych znamionach u dzieci [135,136]. Zaznaczyć należy, że nie opisano dotychczas przypadku CAP u dziecka rasy kaukaskiej.

Wszystkie ZBAP występowały najczęściej w obrębie kciuka i palca wskazującego oraz palucha kończyn prawych. Natomiast melanonychia, w

porównaniu z chromonychią, statystycznie częściej obserwowana była na kciuku. Wyniki te nie odbiegają od danych literaturowych [77,80].

Niezwykle interesujące są dane dotyczące fototypów skóry u osób z ZBAP. Wykazano statystycznie częstsze występowanie III i IV fototypu skóry u badanych z melanonychią. Wartość fototypów skóry u osób z chromonychią nie odbiegała od obserwowanych w populacji polskiej przez Chabior [137]. Dane te pośrednio tłumaczą rzadkie występowanie melanonychii u mieszkańców Polski Północnej i wskazują, że częstość pojawiania się zmiany koreluje z ilością melanocytów w skórze. Dominguez-Cherit i wsp. [126] u 100% badanych z melanonychią notowali III, IV lub V fototyp (populacja hiszpańska). W badaniu Duhard i wsp. [128] ponad 66% osób wykazywało fototyp III lub IV; w niniejszym badaniu ponad 90%. Wyniki te wskazują jednoznacznie, że III lub wyższy fototyp skóry predysponuje do pojawienia się melanonychii, a tym samym zwiększa ryzyko rozwoju CAP.

Histopatologiczna klasyfikacja melanonychii jest trudna. Przyjęty w pracy podział na: hiperplazję melanocytów, znamiona łagodne i CAP, charakteryzuje się prostotą i użytecznością kliniczną, wyróżnia bowiem zmiany nowotworowe. Odsetek ujawnionych wśród melanonychii CAP (5,56%), mimo zastosowania różnej klasyfikacji, nie odbiega od wyników Tosti i wsp. [22] (5%) oraz Dominguez-Cherit i wsp [126] (4,3%), jest natomiast znacznie niższy w porównaniu do badań Ronger i wsp. [87] (15%). Wysoki procent CAP w tym materiale wynika najprawdopodobniej z referencyjności ośrodka autorów.

Hiperplazja melanocytów, zaobserwowana w 58,33% przypadków, była najczęstszym histologicznym podłożem melanonychii. Tosti i wsp. [22] u 65% badanych rozpoznali aktywację melanocytów. Znamiona w obrębie macierzy ujawniono u 27,78% badanych, co jest porównywalne z danymi uzyskanymi przez wyżej wymienionych autorów [22,87].

Melanonychia może mieć charakter jatrogeny. W materiale u 2 chorych (5,56%) zmiany indukowane były lekami (chemioterapia z powodu raka jajnika, 8-metoksypsoralen). Ronger i wsp. [87] zmiany związane z lekami obserwowali w 12,6% przypadków, najczęściej po zidowudinie, hydroksymoczniku i minocyklinie. Chemioterapeutyki przeciwnowotworowe, oprócz melanonychii (poprzecznej i

podłużnej), mogą powodować przebarwienia błon śluzowych. Opisano melanonychię, między innymi po bleomycynie, busulfanie, cyklofosfamidzie, daunorubicynie, doxorubicynie, 5-fluorouracylu, hydroksymoczniku, melfalanie, tegafurze [19,20]. W literaturze rzadko opisywano przypadki melanonychii w trakcie fotochemioterapii. W przypadku odnotowanym przez autora, podobnie jak w opisywanym przez Narbutt i wsp. [140], pojawienie się zmiany związane było z rozpoczęciem leczenia, przy czym obserwowano wyraźne zblednięcie zmian po jego zakończeniu. Mechanizm powstawania melanonychii tak indukowanej nie jest znany. Sądzi się, że metoksypsoralen wykazuje większe powinowactwo do melanocytów macierzy AP, przez co bardziej uwrażliwia je na promieniowanie UVA [140].

Melanonychię uwarunkowaną etnicznie rozpoznano w 1 przypadku, u kobiety o IV fototypie (pochodzenie romskie). Jasnobrązowe prążki obserwowane były w obrębie wszystkich AP rąk od wielu lat i nie miały tendencji do zmiany morfologii. W populacji hiszpańskiej ten typ zmian jest dominujący (68%), we francuskiej występuje znacznie rzadziej (5%), w niniejszym badaniu stanowił 2,78% [87,126]. Wyodrębnienie zmian indukowanych lekami oraz uwarunkowanych etnicznie podyktowane zostało odmiennym podejściem diagnostycznym. Zmiany te histologicznie zakwalifikować należałoby do hiperplazji, nie były jednak weryfikowane.

Analizując obraz kliniczny ZBAP wykazano statystycznie istotne różnice między melanonychią a chromonychią. Podstawowym kryterium różnicującym obie zmiany jest morfologia prążka. Wszystkie melanonychie manifestowały się jako podłużna, ciemna smuga przebiegająca, prawie we wszystkich przypadkach, przez całą długość płytki paznokciowej. Wykazano ponadto większą szerokość prążka w przypadku CAP w stosunku do zmian łagodnych (9,5 mm v.s 3 mm). Tak duża różnica wynika z faktu, że u 1 chorego z CAP obserwowano zajęcie całej szerokości płytki. W zmianach łagodnych szerokość prążka jedynie w 1 przypadku przekroczyła 4 mm. Zabarwienie płytki było kolejnym czynnikiem różnicującym ZBAP. Wszystkie zmiany typu melanonychia charakteryzowały się barwą od jasnobrązowej do ciemnobrązowej lub czarnej. Nie wykazano obecności zabarwienia zielonego,

żółtego, niebiesko-szarego i bordowo-czerwonego, obserwowanego w ponad połowie chromonychii. Co istotne, wszystkie CAP wykazywały ciemnobrązowe zabarwienie. Z obserwacji tych wynika, że większość ZBAP można zróżnicować na podstawie obrazu klinicznego. Wnikliwszej obserwacji wymaga około 10-15% zmian typu chromonychia, które ze względu na morfologię prążka i ciemne zabarwienie, mogą przypominać melanonychię. Kolejną ważną konkluzją, popartą danymi literaturowymi, jest możliwość wstępnej oceny zmiany typu melanonychia. CAP manifestuje się jako szeroki (>4mm), ciemnobrązowy prążek. Phan i wsp [78] opisali ponadto CAP o morfologii prążka szerszego w części proksymalnej w stosunku do dystalnej, co było związane ze znaczną progresją nowotworu.

Saida i Ohshina [141] zdefiniowali hiperpigmentację tkanek miękkich otaczających płytkę (objaw Hutchinsona) jako najważniejszy symptom umożliwiający różnicowanie CAP ze znamionami. W niniejszym badaniu, w przypadkach CAP o morfologii melanonychii, nie odnotowano objawu Hutchinsona, występował on natomiast w bardziej zaawansowanych guzach. Objaw ten obserwowano natomiast w zmianach łagodnych (znamiona melanocytowe), co potwierdza obserwacje Kawabata i wsp. [52] o występowaniu dwóch rodzajów objawu - łagodnego i złośliwego. Co najistotniejsze, sugeruje to dewaluację symptomu, jako wczesnego narzędzia diagnostycznego CAP.

Levit i wsp. [55] w 2000 roku podjęli próbę zdefiniowania klinicznych czynników umożliwiających rozpoznanie CAP (*ABCDEF of subungual melanoma*). Nie podejmowano dotychczas prób oceny przydatności tego narzędzia. Autor ocenił czułość i swoistość poszczególnych cech w rozpoznawaniu CAP względem ZBAP. Cechy C i D charakteryzowały się wysoką czułością (100%), natomiast niską swoistością. Cecha E (objaw Hutchinsona) wydaje się być dobrym kryterium rozpoznania CAP, natomiast nie jest ona typowa dla jego wczesnego stadium. Czułość i swoistość cech A i B oceniono na mniej niż 90%. Wydaje się więc, że algorytm Levita'a i wsp. [55] ma ograniczone zastosowanie we wczesnej diagnostyce CAP.

Ciekawą obserwacją autora jest fakt, że zdecydowana większość chorych w zmianach typu melanonychia nie upatrywała poważnego problemu zdrowotnego. Chromonychia postrzegana była przez chorych jako bardziej szpecąca.

4.5 Dermoskopia w diagnostyce zmian barwnikowych aparatu paznokciowego.

Wczesna diagnostyka CAP jest jednym z większych wyzwań współczesnej dermatologii. Przedstawione wyniki wyraźnie sygnalizują, że jedynie rozpoznanie nowotworu na wczesnym etapie zaawansowania umożliwia wyleczenie. Postęp w terapii czerniaka skóry wynika głównie ze wzrostu świadomości społecznej oraz wprowadzenia nowych narzędzi diagnostycznych (dermoskopia, wideodermoskopia oraz telemedycyna). Obecnie dermatologia dysponuje stosunkowo prostymi i cechującymi się wysoką czułością oraz swoistością algorytmami dermoskopowymi. Metody te, poza diagnostyką czerniaka, umożliwiają rozpoznanie stanów przedrakowych, nieczerniakowych nowotworów skóry, zmian naczyniowych i innych [72]. Dysproporcja między literaturą poświęconą dermoskopii zmian skórnych a skupiającą się na ZBAP jest ogromna. Niniejsza praca jest pierwszą w świecie próbą ujęcia ZBAP w szerszym zakresie, obejmującym również chromonychię. Wcześniejsze doniesienia skupiały się jedynie na melanonychii i krwiakach podpłytkowych. Niezwykle ważną konkluzją, płynącą z badania, jest możliwość różnicowania zmian typu chromonychia i melanonychia na podstawie obrazu klinicznego i dermoskopowego. Wykazano bowiem statystycznie istotne różnice w obrazie dermoskopowym. Do struktur różnicujących melanonychie od chromonychii należą: czarno-brązowe do jasnobrązowego zabarwienie zmian, homogenność barwy oraz obecność prążków, choć rola ostatniej cechy nie wydaje się być tak znamienna, jak we wcześniejszych doniesieniach. Zastosowanie dermoskopii pozwala zatem uniknąć zbędnych biopsji AP. Jak wspomniano wcześniej, około 10-15% chromonychii może sprawiać trudności diagnostyczne; badanie dermoskopowe jest w tych przypadkach rozstrzygające. Obserwacje autora wskazują, że największe trudności diagnostyczne mogą sprawiać krwiaki podpłytkowe. Stolz i wsp. [142] oraz Ronger [87] opisali obraz dermoskopowy typowych krwiaków. W niniejszym

badaniu wykazano ich znaczną heterogenność. Krwiaki związane z ostrym i przewlekłym urazem wykazywały różnice w obrazie dermoskopowym. Specyficznym typem krwiaków były zmiany obserwowane w obrębie kończyn dolnych u osób w wieku podeszłym. Innym rodzajem zmian, wymagającym różnicowania z melanonychią, były krwiaki linijne. Zdaniem autora, dermoskopia ma kluczowe znaczenie w rozpoznawaniu pseudo-objawu Hutchinsona, który towarzyszył ponad 27% krwiaków i wzbudzał duży niepokój lekarzy.

Diagnostyka ZBAP o podłożu infekcyjnym, ze względu na stosunkowo specyficzny obraz kliniczny oraz możliwość potwierdzenia mikrobiologicznego, nie powinna sprawiać większych trudności.

Kolejnym etapem badania była ocena możliwości różnicowania zmian melanocytowych łagodnych i złośliwych. Mała ilość CAP o morfologii melanonychii (2 przypadki) uniemożliwiła analizę statystyczną wyników.

We wszystkich, nielicznych doniesieniach dotyczących dermoskopii w ZBAP podkreśla się, że decydującym czynnikiem różnicującym CAP od zmian łagodnych są uwidocznione dermoskopowo prążki. Opisany przez Johr i Izakovic [88] dermoskopowy wzorzec CAP wykazywał nieregularne prążki związane z brązowym tłem. Badacze konkludowali, że ten typ charakterystyczny jest dla zmian wysokiego ryzyka oraz zasugerowali dermoskopowe monitorowanie podejrzanych zmian. Kawabata i wsp. [52] przeanalizowali 6 CAP i 18 znamion. CAP charakteryzował się znaczną nieregularnością prążków w stosunku do zmian łagodnych. Największą i najbardziej wartościową analizę porównawczą, ze względu na znaczący odsetek, przeprowadzili Ronger i wsp. [87] Autorzy do badania włączyli 148 osób z ZBAP. Nieregularność prążków w zakresie barwy, rozstawienia, grubości i paralelizmu określona została jako podstawowy czynnik różnicujący zmiany łagodne od CAP. Statystycznie częściej ten wzorzec obserwowano w przypadkach CAP w stosunku do pozostałych zmian (95% vs. 3,2%). Phan i wsp. [78] nieregularne prążki wykazali w 91% CAP (n=44). W badaniu autora wszystkie CAP charakteryzowały się podobnym wzorcem. Natomiast znacznie częściej, niż w doniesieniu Ronger i wsp.[87], odnotowano nieregularność prążków w zmianach łagodnych. Różnice te wynikają z opisowego (subiektywnego) charakteru wzoru. Trudno jest bowiem jednoznacznie

określić nieregularność prążków. Zdaniem autora, zasadniczym w jego określaniu, jest stwierdzenie braku równoległości prążków. Prążki obserwowano ponadto w niektórych zmianach typu chromonychia; były one nieregularne i związane ze wzrostem płytki paznokciowej. Mikro-objaw Hutchinsona, odnotowany przez autora w 1 przypadku CAP, ma stosunkowo duże znaczenie diagnostyczne. Częstość jego występowania w CAP określa się na 9-15% [78,87]. Obserwowane w niektórych przypadkach guza rowki i szczeliny, podobnie jak w doniesieniu Ronger i wsp. [87], nie odznaczały się specyficznością w stosunku do CAP. Podkreśla się natomiast występowanie w obrazie dermoskopowym w 5-13% CAP plam barwnika (wynaczyniona krew) oraz liniowych mikrokrwiaków [78,87]. Obecność tych struktur wskazuje na konieczność różnicowania CAP z krwiakami podłpytkowymi. Ciekawą obserwacją autora jest wykazanie nowej, nie opisywanej struktury dermoskopowej - ziaren barwnika. Wzorzec ten obserwowano w przypadku CAP i znamienia, korelował on z nieregularnością prążków. W obu przypadkach zmiany posiadały czarno-brązowe zabarwienie. Kliniczne znaczenie tej cechy jest trudne do zdefiniowania; być może obecność barwnika w formie ziaren stanie się wykładnikiem nieregularności prążków, a tym samym ułatwi klasyfikację zmian. Odmiennie jest podejście autora, w stosunku do Stolza i wsp. [142] oraz Ronger i wsp. [87], do możliwości oceny podłoża melanonychii na podstawie zabarwienia struktur. Autorzy ci wyodrębniają szare zabarwienie struktur jako typowe dla plam soczewicowatych, melanonychii uwarunkowanej etnicznie i lekami. Autor podczas analizy archiwizowanego obrazu dermoskopowego, pomimo używania skalibrowanego sprzętu, nie był w stanie zróżnicować zabarwienia jasnobrązowego od jasnoszarego. Przy odtwarzaniu obrazu na różnym sprzęcie obserwowano inną barwę zmian. Zrezygnowano zatem z wyróżnienia szarego zabarwienia jako odrębnej struktury. Wydaje się, że zastosowana przez autora klasyfikacja jest prostsza, a jednocześnie pozwala domniemywać podłożę sprawy. Wszystkie zmiany jasnobrązowe lub szare były łagodne, natomiast 20% czarno-brązowych okazało się być CAP. Dane te zgodne są z piśmiennictwem, gdzie wskazuje się na ciemniejsze zabarwienie w przypadku CAP [78-80].

Nie opisywano dotychczas w literaturze zastosowania dermoskopii w monitorowaniu ZBAP, a w szczególności melanonychii. Obserwacje autora suponują jej użyteczność w tym zakresie. Szczególnie dotyczy to zmian „niskiego ryzyka”, jasnobrązowych, nieprzekraczających 3 mm szerokości. Określenie zastosowania dermoskopii w monitorowaniu melanonychii wymaga dalszych badań.

Z praktycznego punktu widzenia ważne jest odpowiednie przygotowanie płytki do badania. Metoda opracowana przez autora pozwala na polepszenie jakości obrazu dermoskopowego. Inną, nie poruszaną w literaturze kwestią, jest archiwizacja i odtwarzanie obrazów dermoskopowych na skalibrowanym sprzęcie. Ma to szczególne znaczenie przy monitorowaniu zmian, pozwala bowiem uniknąć błędów w ocenie zabarwienia zmian. Niektórzy autorzy [84] zalecają podczas badania dermoskopowego obserwację wolnego brzegu płytki, co ma pomóc w zlokalizowaniu patologii w obrębie macierzy. Mimo, że ma to uzasadnienie patofizjologiczne, obserwacje autora wskazują na brak zastosowania klinicznego tej procedury.

Konkludując, dermoskopia ma ogromne znaczenie w diagnostyce ZBAP. Metoda pozwala odróżnić chromonychię od melanonychii, a tym samym uniknąć zbędnych biopsji. W diagnostyce melanonychii dermoskopia zwiększa prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania, niemniej ze względu na sporadyczne występowanie zmian w populacji polskiej, jej zastosowanie wydaje się być ograniczone. Biopsja AP jest nadal „złotym standardem” diagnostycznym.

4.6 Biopsja aparatu paznokciowego.

Biopsja AP, pomimo oczywistych walorów diagnostycznych, jest rzadko wykonywana w praktyce klinicznej. Niewiele jest również doniesień analizujących przydatność biopsji i badania histologicznego w diagnostyce schorzeń AP. W literaturze donosi się o przydatności biopsji w diagnostyce guzów AP, dermatoz zapalnych i infekcyjnych oraz ZBAP. W pracy wykazano bardzo wysoką (94,7%) efektywność tego narzędzia diagnostycznego. Tak wysoki odsetek pozytywnych rozpoznań wynikał z dwóch faktów. Po pierwsze, w przypadku braku uzyskania

rozpoznania u 10 chorych wycinki pobierano ponownie. Po drugie, autor ściśle współpracował z histopatologiem. Obraz mikroskopowy bioptatów u badanych z melanonychią oceniany był przez tego samego patomorfologa. W prawie 20% przypadków, celem postawienia rozpoznania, konieczne były skrawanie całości pobranego materiału oraz dodatkowe barwienia immunohistochemiczne (HMB-45).

Podobnie wysoki procent rozpoznań uzyskali Beker i wsp. [143] (94%). Odsetek rozpoznań w materiale Grover'a i wsp. [144] wynosił 63%, natomiast w pracy Hanno i wsp. [145] - 40%. Rozbieżności te wynikają ze sposobu pobierania materiału, jak również ze zróżnicowanego stopnia trudności w jego histopatologicznej analizie. Beker i wsp. [143] w 89% przypadków analizowali guzy AP, natomiast Grover i wsp. [144] badaniami objęli także dermatozy zapalne (łuszczyca, liszaj płaski), w których uzyskali najniższy odsetek pozytywnej korelacji kliniczno-histologicznej (44%). Wyniki autora są zgodne. Ważną obserwacją autora jest konieczność wyczerpania wszystkich możliwości histologicznej analizy pierwszego bioptatu przed podjęciem decyzji o kolejnej biopsji. W przypadku melanonychii typ biopsji ma duże znaczenie. Pobranie materiału sztancą 3 mm daje najniższy odsetek trwałej deformacji płytki paznokciowej przy jednocześnie najwyższym ryzyku uzyskania niediagnostycznego materiału.

Powikłania wczesne biopsji występowały w 8,1% przypadków i miały charakter przemijający. Autor obserwował natomiast relatywnie wysoki odsetek trwałych powikłań po biopsji AP, wynoszący 31,3%. Ryzyko deformacji korelowało z wielkością wycinka. Standardem diagnostycznym w przypadku schorzeń zapalnych i infekcyjnych powinna być, zważywszy na korzystny stosunek rozpoznań do powikłań, biopsja sztancą 3 mm. Podkreśla się wyższą czułość badania histologicznego w stosunku do mikologicznego w rozpoznawaniu grzybicy paznokci [81]. W diagnostyce melanonychii, ze względu na melanocytowy charakter zmian, biopsja musi mieć charakter wycięciowy. Chorzy dobrze akceptują deformację płytki, jeżeli wyjaśni się im cel badania. W guzach AP ważne jest, aby materiał obejmował podścielisko. W przypadku podejrzenia procesu złośliwego należy rozważyć wycięcie całego AP. Efekt estetyczny po zabiegu relatywnie dobry, a zabieg w niektórych przypadkach ma charakter terapeutyczny.

Biopsja, ma kluczowe znaczenie w diagnostyce schorzeń AP, a w szczególności melanonychii. Z uwagi na konieczność posiadania przez klinicystę pewnego doświadczenia w chirurgii AP oraz nieodzowność ścisłej współpracy z histopatologiem, a także rzadkość występowania patologii, celowe wydaje się diagnozowanie AP w wyspecjalizowanych ośrodkach.

4.7 Proponowany algorytm diagnostyczny w zmianach barwnikowych aparatu paznokciowego.

Pierwszym etapem diagnostyki ZBAP jest rozróżnienie zmian melanocytowych od niemelanocytowych. Do klinicznych struktur pomocnych przy różnicowaniu zmian należą: morfologia prążka i zabarwienie struktur. Do ZBAP podejrzanych o melanonychię należą zmiany ciemnobrązowe lub jasnobrązowe klinicznie objawiające się jako prążek lub zajmujące całą płytkę paznokciową.

Celem ustalenia rozpoznania w pozostałych zmianach należy wykonać badanie mikologiczne, bakteriologiczne, dermoskopowe lub biopsję sztancą płytki paznokciowej.

Zmiany podejrzane o podłoże melanocytowe należy zróżnicować na podstawie obrazu dermoskopowego. Wzorcem specyficznym dla melanonychii jest obecność prążków (regularnych bądź nieregularnych). Struktury różnokształtne bez prążków o zabarwieniu innym niż ciemnobrązowym lub jasnobrązowym/szarym przemawiają za niemelanocytowym pochodzeniem zmiany.

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania krwiaka podpłytkowego należy wykonać dokumentację fotograficzną (kliniczną i dermoskopową) i porównać ją z ponownie wykonaną po 1-3 miesiącach. Poszukiwać należy różnic w obrazie związanych ze wzrostem płytki paznokciowej.

Zmiany melanocytowe należy skwantyfikować jako niskiego i podwyższonego ryzyka oraz wyodrębnić wymagające natychmiastowej biopsji wycięciowej.

Wydaje się że zmiany niskiego ryzyka można poddać okresowej obserwacji (co 3-6miesiący) z archiwizacją obrazu klinicznego i dermoskopowego.

U chorych ze zmianami wyższego ryzyka należy wykonać biopsję wycięciową lub warunkowo podać obserwacji (co 3-6miesiący).

W przypadkach wymagających natychmiastowej biopsji wycięciowej należy rozważyć całkowite usunięcie AP.

Tabela XXXI: Cechy kliniczne i dermoskopowe melanonychii niskiego ryzyka

Jasnobrązowe/szare prążki o szerokości do 3 mm obserwowane przez wiele lat.
Brak tendencji do zmiany morfologii
Zmiany mnogie
Powstanie zmian związane z przyjmowaniem leków
Jasno-brązowe/szare regularne prążki

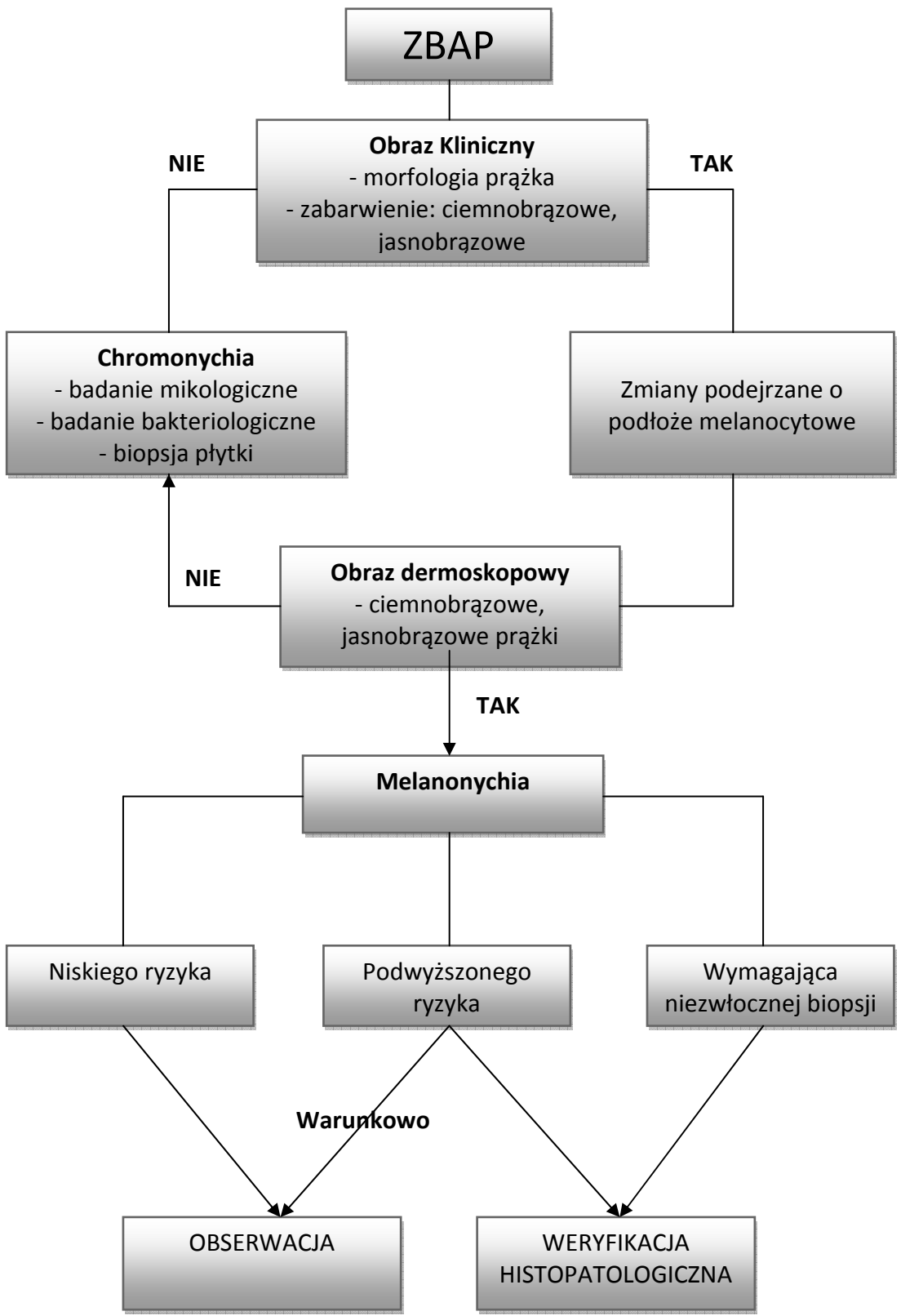
Tabela XXXII: Cechy kliniczne i dermoskopowe melanonychii podwyższonego ryzyka

Ciemnobrązowe prążki o szerokości do 3mm
Tendencja do zmiany morfologii
Zmiany pojedyncze
Ciemno-brązowe nieregularne prążki

Tabela XXXIV: Wskazania do niezwłocznej biopsji wycięciowej. Kliniczne i dermoskopowe cechy sugerujące CAP

Ciemnobrązowy prążek o szerokości > 4mm
Tendencja do zmiany morfologii prążka
Większa szerokość w części proksymalnej w stosunku do dystalnej
Rozmyty brzeg prążka
Objaw Hutchinsona
Uszkodzenie płytki
Mikro-objaw Hutchinsona
Nieregularne w zabarwieniu, paralelizmu i grubości prążki, ziarna barwnika

Rycina 50: Uproszczony schemat diagnostyki ZBAP.



5. WNIOSKI

1. Najczęstszym schorzeniem aparatu paznokciowego dorosłych w populacji Polski Północnej jest grzybica paznokci, natomiast u dzieci, brodawki okołopaznokciowe.
2. Nowotwory złośliwe aparatu paznokciowego w badanej populacji występują rzadko, najczęstszym jest czerniak.
3. Czerniak aparatu paznokciowego w badanej populacji jest rozpoznawany późno.
4. Klasyczne czynniki ryzyka rozwoju czerniaka skóry w przypadku czerniaka aparatu paznokciowego wydają się nie mieć znaczenia.
5. Zmiany barwnikowe stanowią istotny odsetek patologii aparatu paznokciowego, natomiast melanonychia występuje sporadycznie.
6. Badanie dermoskopowe umożliwia odróżnienie zmian typu melanonychia od chrom onychii, a tym samym pozwala uniknąć zbędnych biopsji.
7. Obraz kliniczny i dermoskopowy czerniaka aparatu paznokciowego, objawiającego się jako melanonychia, wykazuje różnice w stosunku do zmian łagodnych.
8. Ze względu na rzadkie występowanie melanonychii w badanej populacji oraz brak powtarzalnych zasad oceny, dermoskopia ma znaczenie posiłkowe. Badanie histopatologiczne pozostaje nadal „złotym standardem” diagnostycznym.
9. Biopsja aparatu paznokciowego jest cennym narzędziem diagnostycznym, obarczona jest jednak stosunkowo wysokim odsetkiem trwałych powikłań.

6. STRESZCZENIE

Wstęp: Patologie aparatu paznokciowego (AP) charakteryzują się niezwykle różnorodnym obrazem klinicznym. Zmiany barwnikowe aparatu paznokciowego (ZBAP) są problemem stosunkowo często napotykanym w praktyce dermatologicznej. Większość ZBAP ma charakter łagodny, niektóre zaś są objawem czerniaka aparatu paznokciowego (CAP). Ustalenie podłoża ZBAP jedynie na podstawie badania klinicznego jest trudne. Badanie histopatologiczne jest rozstrzygające, natomiast biopsja AP jest procedurą niechętnie akceptowaną przez chorych z uwagi na towarzyszące dolegliwości bólowe oraz ryzyko trwałych powikłań. W związku z tym poszukuje się nowych nieinwazyjnych metod diagnostycznych. Dermoskopia, metoda o ugruntowanej pozycji w diagnostyce czerniaka skóry, wydaje się być niezwykle użytecznym narzędziem w diagnostyce ZBAP. W literaturze światowej dostępnych jest jednak zaledwie kilka doniesień poświęconych omawianemu zagadnieniu. Zastosowanie dermoskopii jest utrudnione przez uwarunkowania anatomiczne AP oraz brak zdefiniowanych powtarzalnych zasad oceny wzorców.

Cele badań: Analiza kliniczna i epidemiologiczna patologii AP obserwowanych w populacji Polski Północnej, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów złośliwych.

Analiza kliniczna i epidemiologiczna ZBAP występujących w badanej populacji. Sprawdzenie, czy badanie dermoskopowe umożliwia różnicowanie ZBAP pochodzenia melanocytowego (melanonychia) od niemelanocytowych (chromonychia) - klinicznie przypominających melanocytowe. Określenie użyteczności badania dermoskopowego w różnicowaniu podłoża zmian typu melanonychia, a w szczególności poszukiwanie patognomicznych w obrazie dermoskopowym cech czerniaka aparatu paznokciowego we wczesnym jego stadium. Ocena częstości i jakości powikłań biopsji aparatu paznokciowego w zależności od zastosowanej metody oraz określenie optymalnego sposobu pobierania materiału do badania histopatologicznego. Stworzenie praktycznego algorytmu diagnostycznego ZBAP.

Materiał i metody: W materiale znalazło się 1588 osób (864 (54,4%) kobiet i 724 (45,6%) mężczyzn, zgłaszających się do Kliniki z powodu zmian w obrębie AP. Wiek badanych wahał się od 1 do 89 lat (średnio 49,8), 82 (5,13%) badanych nie ukończyło 16 roku życia. Wśród badanych wyodrębniono grupę 185 osób ze ZBAP. Jako kryterium włączenia przyjmowano stwierdzenie różnego, w stosunku do innych płytek, zabarwienia. Na podstawie badania klinicznego oraz dodatkowych (mikologicznych, bakteriologicznych, histopatologicznych, obrazowych oraz genetycznych) ustalano rozpoznanie ostateczne. Rozpoznanie wstępne konfrontowano z ostatecznym oraz obrazem dermoskopowym.

Wyniki: Najczęstszym schorzeniem AP w badanej populacji była grzybica (60%). Nowotwory złośliwe rozpoznano w 0,69% przypadków. ZBAP stanowiły 11,65% wszystkich zmian, natomiast melanonychia jedynie 2,27%. Wykazano statystycznie istotne różnice w obrazie klinicznym i dermoskopowym między chromonychią i melanonychią. Strukturami różnicującymi są morfologia, zabarwienie zmian oraz obecność prążków. Obserwowano ponadto różnice między zmianami łagodnymi i złośliwymi, ale bez znamienności statystycznej. Biopsja AP umożliwiła rozpoznanie ostateczne w ponad 95% przypadków.

Wnioski: Najczęstszym schorzeniem aparatu paznokciowego dorosłych w populacji Polski Północnej jest grzybica paznokci, natomiast u dzieci brodawki okołopaznokciowe. Nowotwory złośliwe aparatu paznokciowego w badanej populacji występują rzadko, najczęstszym jest czerniak. Czerniaki aparatu paznokciowego w badanej populacji rozpoznawane są późno. Klasyczne czynniki ryzyka rozwoju czerniaka skóry w przypadku czerniaka aparatu paznokciowego wydają się nie mieć znaczenia. Zmiany barwnikowe stanowią istotny odsetek patologii aparatu paznokciowego, natomiast melanonychia występuje sporadycznie. Badanie dermoskopowe umożliwia odróżnienie zmian typu melanonychia od chromonychii, a tym samym pozwala uniknąć zbędnych biopsji.

Obraz kliniczny i dermoskopowy czerniaka aparatu paznokciowego, objawiającego się jako melanonychia, wykazuje różnice w stosunku do zmian łagodnych.

Ze względu na rzadkie występowanie melanonychii w badanej populacji oraz brak powtarzalnych zasad oceny, dermoskopia ma znaczenie posiłkowe. Badanie histopatologiczne pozostaje nadal „złotym standardem” diagnostycznym. Biopsja aparatu paznokciowego jest cennym narzędziem diagnostycznym, obarczona jest jednak stosunkowo wysokim odsetkiem trwałych powikłań.

7. PIŚMIENICTWO

1. Toboła J. Przydatność badania dermatoskopowego w diagnostyce zmian barwnikowych oraz monitorowaniu chorych z zespołem znamion atypowych. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Gdańsk 2001.
2. Dawber R.P.R., DeBerker D.A.R., Baran R. Science of the nail apparatus. [w:] Baran and Dawber's disease of the nails and their management. [red:] R.Baran, P.P.R. Dawber, D.A.R. de Barker i wsp. Blackwell Science, 2001, 1-47
3. Morgan AM, Baran R, Haneke E. Anatomy of the nail unit in relation to the distal digit [w] Nail surgery. Krull EA, Zook EG, Baran R, Haneke E [red].Lippincott Williams & Wilkins 2001.1-35
4. Haneke E.: Surgical anatomy of the nail apparatus. Dermatol. Clin., 2006;24;291
5. Beker DAR, Andre J, Baran R. Nail biology and nail science. Int J Cosmet Science. 2007;29;241-75
6. Perrin C, Michiels JF, Pisani A i wsp. Anatomic distribution of melanocytes in normal nail unit: an immunohistochemical investigation. Am J Dermatopathol 1997: 19;462-7
7. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol 2007;57;1-27
8. Baran R, Dawber RP, Richert B. Physical sign. [w:] Baran R, Dawber RP, de Berker DA I wsp. [red:] Baran and Dawber's diseases of the nails and their management. 3rd ed. Oxford: Balckwell Science, 2001: 85-96
9. Tosti A, Baran R, Dawber RPR. The nail in systemic diseases and drug-induced changes. [w:]. Baran and Dawber's diseases of the nails and their management. 3rd ed. Oxford: Balckwell Science, 2001 223-329
10. Tosti A, Iorizzo M, Piraccini BM, Starace M. The nail in systemic diseases. Dermatol Clin. 2006;24;341-7

11. Herzberg AJ. Nail manifestations of systemic diseases. *Clin Podiatr Med Surg.* 2004;21;631-40
12. Haneke E, Baran R. Longitudinal melanonychia. *Dermatol Surg* 2001;27; 580-4
13. André J, Lateur N. Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin.* 2006;24;329-39
14. Lateur N, Andre J. Melanonychia: diagnosis and treatment. *Derm Therapy* 2002; 15: 131-41
15. Sobjanek M, Włodarkiewicz A, Toboła J. Melanonychia longitudinalis. *Post Dermatol Alergol.* 2006;23;130-7
16. Maleszka R, Ratajczak–Stefańska V. Choroby paznokci-co nowego? *Dermatologia-co nowego?* Szepietowski J, Reich A [red] Cornetis. Wrocław.2009.201-12
17. Ratajczak–Stefańska V, Maleszka R. Leczenie mieszanych zakażeń paznokci wywołanych przez *Candida albicans* i *Pseudomonas aeruginosa*. *Mikologia Lek.* 2009;16;41-44
18. Chapel TA, Adcock M. *Pseudomonas chromonychia*. *Cutis.* 1981;27;601-2
19. Piraccini BM, Tosti A. Drug-induced nail disorders: incidence, management and prognosis. *Drug Saf.* 1999;21;187-201
20. Piraccini BM, Iorizzo M, Starace M, Tosti A. Drug-induced nail diseases. *Dermatol Clin.* 2006;24;387-91
21. Bodman MA. Miscellaneous nail presentations. *Clin Podiatr Med Surg.* 1995;12;327-46
22. Tosti A, Baran R, Piraccini BM, et al. Nail matrix nevi: a clinical and histopathologic study of twenty-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;41;17-22
23. Baran R, Kechijian P. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1165-75
24. Koppf AW, Waldo E. Melanonychia striata. *Australas J Dermatolol* 1980;21;59-70
25. Baran R, Perrin C. Linear melanonychia due to subungual keratosis of the nail bed: raport of two cases. *Br J Dermatol* 1999;140;730-3

26. Salomon-Ehr V, Mohn C, Bernard P. Melanonychies longitudinales secondaires a une onychophagie. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126;44-5
27. Baran R. Frictional longitudinal melanonychia: A new entity. *Dermatologica* 1987;174;280-4
28. Saas U, Andre J, Stene JJ, et al. Longitudinal melanonychia revealing an intraepidermal carcinoma of the nail apparatus: detection of integrated HPV-16 DNA. *J Am Acad Dermatol* 1998;39;490-3
29. Fayol J, Baran R, Perrin C, et al. Onychomatricoma with misleading features. *Acta Derm Venerol* 2000;80;370-2
30. Cribier B, Mena ML, Rey D, et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1998;134;1216-20
31. Cohen AD, Hallel-Halevy D, Hatskelzon L, et al. Longitudinal melanonychia associated with hydroxyurea therapy in a patient with essential thrombocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13;137-9
32. Kar HK. Longitudinal melanonychia associated with flukonazole therapy. *Int J Dermatol* 1998;37;719-20
33. Aratari E, Regesta G, Rebora A. Carpal tunnel syndrome appeag with prominent skim symptoms. *Arch Dermatol* 1984;120;517-19
34. Haneke E. Laugier-Hunziker-Baran-syndrom. *Hautarzt* 1991;42;512-15
35. Stachura J, Domagała W. Nowotwory skóry [w:] *Patologia Tom II . Antykwa Kraków, 2005: 1117-25*
36. Boyer A. Fungus hematode du petit doigt. *Gaz Med Par* 1834;212
37. Blessing K, Kernohan NM, Park KG. Subungual malignant melanoma: Clinicopathological features of 100 cases. *Histopathlogy* 1991;19:425-429
38. Thai K, Young R, Sinclair RD. Nail apparatus melanoma. *Austral J Dermatol* 2001;42;71-83
39. Collins RJ. Melanomas in the Chinese among southwestern Indians. *Cancer* 1984;55;2899-902
40. Rodriguez-Cuecas S, Luna-Perez P. Subungual melanoma. Is elective regional lymph node dissection mandatory? *J Exp Clin Cancer Res* 1993;12;173-8
41. Black WC, Wiggins C. Melanoma among southwestern American Indians.

- Cancer. 1985;55;2899-902
42. Saida T, Ohshima Y. Clinical and histopathologic characteristics of early lesions of subungual melanoma. *Cancer* 1989;63;556-60
 43. Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K. Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg* 1996;21A;506-11
 44. Banfield CC, Redburn JC, Dawber RPR. The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. *Br J Dermatol* 1998;139;276-279
 45. Slingluff CI, Vollmer R, Seigler HF. Acral melanoma: A review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol* 1990;45;91-8
 46. Parker SG, Diffey BL. The transmission of optical radiation through human nails. *Br J Dermatol* 1983;108;11-6
 47. Mohrle M, Hafner HM. Is subungual melanoma related to trauma? *Dermatology* 2002;204;259-61
 48. Grover R, Grobbelaar AO, Hudson DA i wsp. The clinical significance of oncogene expression in subungual melanoma. *Br J Plast Surg* 1997;50;15-9
 49. Miura S, Jimbow K. Clinical characteristic of subungual melanoma in Japan, case report and questionnaire survey of 108 cases. *J Dermatol* 1985;12;392-402
 50. Rigby HS, Briggs JC. Subungual melanoma: A clinico-pathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg* 1992;45;275-8
 51. Ishihara Y, Kazuhiko M, Kawachi S, Saida T. Detection of early lesions of unguual malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1993;32;44-7
 52. Kawabata Y, Kuniaki O, Hino H Tamaki K. Two kinds of Hutchinson's sign benign and malignant. *J Am Acad* 2001;44;305-307
 53. Banfield CC, Dawber RpR. Nail melanoma: A review of the literature with recommendations to improve patient management. *Br J Dermatol* 1999;141;628-32
 54. Sobjanek M, Włodarkiwicza A, Urban M, Tobała J. Czerniak aparatu paznokciowego. *Dermatol Estet* . 2007;9;18-24
 55. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for

- clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42;269-274
56. Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. "Functional" surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003;29;366-374
57. Daly JM, Berlin R, Urmacher C. Subungual melanoma: a 25 –year review of cases. *J Surg Oncol* 1987;35;107-12
58. Hayes IM, ThompsonJF, Quinn MJ. Malignant melanoma of the toenail apparatus. *J Am Coll Surg* 1995;180;583-8
59. Lin CS, Wang WJ, Wong CK. Acral melanoma: a clicopathologic study of 28 patients. *Int J Dermatol* 1990;29;107-12
60. O’Leary JA, Berend KR, Johnson JL i wsp. Subungual melanoma: a review of 93 cases with identification of prognostic variables. *Clin Orthop Relat Res* 2000;378;206-12
61. Finley RK, Driscoll DL, Blumenson LE, Karakousis CP. Subungual melanoma: an eighteen year review. *Surgery* 1994;116;96-100
62. Zook EG, Baran R, Haneke E, Dawber RPR. Nail surgery and traumatic abnormalities. [w:] Baran and Dawber’s Disease of the nails and their management. Baran R, Dawber PPR, de Barker DAR, Haneke E, Tosti A [red:] Blackwell Science 2001. 425-514
63. Haneke E, Lawry M. Nail surgry [w:] Surgery of the skin. Robinson JK, Hanke CW, Sengelmann RD, Siegel DM. Elsevier Mosby 2005;719-742
64. Jellinek NJ. Nail surgery: practical tips and treatment options. *Dermatol Ther.* 2007;20;68-74
65. Jellinek N. Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56;803-10
66. Sobjanek M, Michajłowski I, Włodarkiewicz A. Chirurgia aparatu paznokciowego. [w:] Dermatochirurgia. A Włodarkiewicz [red:] Cornetis. Wrocław 2009 259-66

67. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cognetta AB. Historia badań mikroskopowych powierzchni skóry oraz dermatoskopii. [w:] Atlas dermatoskopii Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cognetta AB [red:] Czelej Lublin 2006: 3-6
68. Gile O, O'Leary PA, Baldes EY. Capillary microscopic examination in skin disease. Arch Dermatol. 1958;68:136-45
69. Diepgen P. Geschichte der Medizin. Berlin: de Gruyter. 1965:138-53
70. Unna P. Diaskopie der Hautkrankheiten. Berl Klin Wsch.. 1983;42:1016-21
71. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. J Am Acad Dermatol. 1994;30:551-9
72. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cognetta AB. Podstawy dermatoskopii i skórnej powierzchniowej mikroskopii. [w:] Atlas dermatoskopii Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cognetta AB [red:] Czelej Lublin 2006:7-10
73. Anderson R, Parrish JA. The optics of human skin. J Invest Dermatol. 1981;77:13-19
74. Kreuzsch J, Rassner G. Strukturanalyse melanozytischer Pigmentale Durch Auflichtmikroskopie. Hautarzt 1990;41:27-33
75. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cognetta AB. Ogólna charakterystyka dermatoskopii cyfrowej i wspomaganiej komputerowo. [w:] Atlas dermatoskopii Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cognetta AB [red] Czelej Lublin 2006: 169-182
76. Thomas L, Dalle S. Dermoscopy provides useful information for the management of melanonychia striata. Dermatol Ther. 2007;20:3-10
77. Braun RP, Baran R, Le Gal FA, Dalle S, Ronger S, Pandolfi R, Gaide O, French LE, Laugier P, Saurat JH, Marghoob AA, Thomas L. Diagnosis and management of nail pigmentations. J Am Acad Dermatol. 2007;56:835-47

78. Phan A, Dalle S, Touzet S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *Br J Dermatol*. 2009 Nov 18. [w druku]
79. Bilemjian AP, Piñeiro-Maceira J, Barcaui CB, Pereira FB. Melanonychia: the importance of dermatoscopic examination and of nail matrix / bed observation. *An Bras Dermatol*. 2009;84;185-9
80. Tosti A, Piraccini BM, de Farias DC. Dealing with melanonychia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28;49-54
81. Richert B, Lateur N, Theunis A, Andre J. New tools in nail disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28;44-8
82. Gencoglan G, Gerceker-Turk B, Kilinc-Karaarslan I, Akalin T, Ozdemir F. Dermoscopic findings in Laugier-Hunziker syndrome. *Arch Dermatol*. 2007;143;631-3
83. Jellinek N. Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56;803-10
84. Thomas L, Dalle S. Dermoscopy provides useful information for the management of melanonychia striata. *Dermatol Ther*. 2007;20;3-10
85. Hirata SH, Yamada S, Almeida FA, Enokihara MY, Rosa IP, Enokihara MM, Michalany NS. Dermoscopic examination of the nail bed and matrix. *Int J Dermatol*. 2006;45;28-30
86. Hirata SH, Yamada S, Almeida FA, Tomomori-Yamashita J, Enokihara MY, Paschoal FM, Enokihara MM, Outi CM, Michalany NS. Dermoscopy of the nail bed and matrix to assess melanonychia striata. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53;884-6
87. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viillard AM, Barrut D, Colin C, Thomas L. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol*. 2002;138;1327-33
88. Jühr RH, Izakovic J. Dermoscopy/ELM for the evaluation of nail-apparatus pigmentation. *Dermatol Surg*. 2001;27;315-22

89. Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, et al. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19;8-12
90. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;149;1-4
91. Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses* 2003;46;496-505
92. Baran W, Batycka A, Baran E. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu grzybicy paznokci. *Post Dermatol Alergol*. 2006;23;105-110
93. Maleszka R. Badania nad czynnikami wpływającymi na przebieg zakażenia dermatofitowego w paznokciach oraz wyniki leczenia grzybic paznokciowych. Rozprawa habilitacyjna. Wrocław.1998.
94. Baran E, Szepietowski J. Rozmieszczenie geograficzne dermatofitów izolowanych ze zmian skórnych na terenie Polski. *Mikol Lek*. 1994;1;11-18
95. Maleszka R. Grzybica paznokci [w:] Zarys mikologii lekarskiej. Baran E [red:]. Volumed. Wrocław.1998:349-371
96. Dyachenko P, Monselise A, Shustak A, Ziv M, Rozenman D. Nail disorders in patients with chronic renal failure and undergoing haemodialysis treatment: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21;340-4
97. Salem A, Gamil H, Hamed M, Galal S. Nail changes in patients with liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Nov 2. [w druku]
98. Salem A, Al Mokadem S, Attwa E, Abd El Raoof S, Ebrahim HM, Faheem KT. Nail changes in chronic renal failure patients under haemodialysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22;1326-31
99. Domínguez-Cherit J, Chanussot-Deprez C, Maria-Sarti H, Fonte-Avalos V, Vega-Memije E, Luis-Montoya P. Nail unit tumors: a study of 234 patients in the dermatology department of the "Dr Manuel Gea González" General Hospital in Mexico City. *Dermatol Surg*. 2008;34;1363-71
100. Salasche SJ, Orengo IF. Tumors of the nail unit. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18;691-700
101. Norton LA. Tumors [w:] Scher RK, Daniel CR [red:] Nails: diagnosis, therapy, surgery. WB Saunders Philadelphia 2005.

102. Baran R, Richart B. Common nail tumors. *Dermatol Clin.* 2006;24;297-311
103. Spencer JM. Malignant tumors of the nail unit. *Dermatol Therapy.* 2002;15;126-130
104. Macaulay WL. Subungual keratoacanthoma. *Arch Dermatol.* 1976;112;1004-5
105. Oliwiecki S, Peachey RD, Bradfield JW, Ellis J, Lovell CR. Subungual keratoacanthoma--a report of four cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19;230-5
106. DeBerker D.A.R., Baran R, Dawber R.P.R. The nails in dermatological diseases. [w:] Baran and Dawber's disease of the nails and their management. [red:] R. Baran, P.P.R. Dawber, D.A.R. de Barker i wsp. Blackwell Science, 2001, 172-222
107. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg.* 2003;7;317-21
108. Verman R. Nail and appendageal abnormalities. [w:] Pediatric dermatology [red:] Schachner LA, Hansen RC. Churchill-Livingstone New York. 1995:615-660
109. de Berker D. Childhood nail diseases. *Dermatol Clin.* 2006;24;355-63
110. Turano AF. Transverse nail ridging in early infancy. *Pediatrics.* 1968;41;996-7
111. Aplin CG, de Berker D. Chevron nails are a common finding in childhood: a nail survey. *Br J Dermatol* 2002;147;6
112. Shuster S. The significance of chevron nails. *Br J Dermatol.* 1996;135;151-2
113. Birch LB. The incidence of nail biting among school children. *Br J Educ Psychol.* 1955;25;123-8
114. Pacan P, Grzesiak M, Reich A, Szepietowski JC. Onychophagia as a spectrum of obsessive-compulsive disorder. *Acta Derm Venereol.* 2009;89;278-80

115. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Watteel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada--a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol.* 1997;36;783-7
116. Sarifakioglu E, Yilmaz AE, Gorpelioglu C. Nail alterations in 250 infant patients: a clinical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22;741-4
117. Cohen PR. Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg.* 2001;27;280-93
118. Teresiak M, Kycler W, Łoziński C, Teresiak E, Karpisiewicz M, Wojnerowicz C. Czerniak podpaznokciowy. Problem diagnostyczny i leczniczy. *Wsp Onkol.* 2003;7;102-6
119. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol.* 2006;155;561-9
120. Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res.* 1998;8;181-6
121. Krige JE, Hudson DA, Johnson CA, i wsp. Subungual melanoma. *S Afr J Surg.* 1995;33;10-4
122. Dalle S, Depape L, Phan A, Balme B, Ronger-Savle S, Thomas L. Squamous cell carcinoma of the nail apparatus: clinicopathological study of 35 cases. *Br J Dermatol.* 2007;156;871-4
123. Jelinek NJ. Primary malignant tumors of the nail unit. *Adv Dermatol.* 2005;21;33-64.
124. Kopelson PL, Nguyen QH, Moy RL. Verruca vulgaris and radiation exposure are associated with squamous cell carcinoma of the finger. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20;38-41
125. Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48;385-93

126. Dominguez-Cherit J, Roldan-Marin R, Pichardo-Velazquez P, Valente C, Fonte-Avalos V, Vega-Memije ME, Toussaint-Caire S. Melanonychia, melanocytic hyperplasia, and nail melanoma in a Hispanic population. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:785-91
127. Kopf AW, Waldo E. Melanonychia striata. *Australas J Dermatol.* 1980;21:59-70
128. Duhard E, Calvet C, Mariotte N, Tichet J, Vaillant L. Prevalence of longitudinal melanonychia in the white population. *Ann Dermatol Venereol.* 1995;122:586-90
129. Leung AK, Robson WL, Liu EK, Kao CP, Fong JH, Leong AG, Cheung BC, Wong AH, Chen SY. Melanonychia striata in Chinese children and adults. *Int J Dermatol.* 2007;46:920-2
130. Buka R, Friedman KA, Phelps RG, Silver L, Calero F, Rudikoff D. Childhood longitudinal melanonychia: case reports and review of the literature. *Mt Sinai J Med.* 2001;68:331-5
131. Goettmann-Bonvallot S, André J, Belaich S. Longitudinal melanonychia in children: a clinical and histopathologic study of 40 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:17-22
132. Kikuchi I, Inoue S, Sakaguchi E, Ono T. Regressing nevoid nail melanosis in childhood. *Dermatology.* 1993;186:88-93
133. Léauté-Labrèze C, Bioulac-Sage P, Taïeb A. Longitudinal melanonychia in children. A study of eight cases. *Arch Dermatol.* 1996;132:167-9
134. Iorizzo M, Tosti A, Di Chiacchio N, Hirata SH, Misciali C, Michalany N, Domiguez J, Toussaint S. Nail melanoma in children: differential diagnosis and management. *Dermatol Surg.* 2008;34:974-8
135. Evans MJ, Gray ES, Blessing K. Histopathological features of acral melanocytic nevi in children: study of 21 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 1998;1:388-92
136. Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Mod Pathol.* 2006;19 Suppl 2:S4-20

137. Chabior A. Wartość fototypu skóry w przewidywaniu odczynu fitotoksycznego po doustnym i kąpielowym zastosowaniu psoralenu przed planowaną PUVA-terapią. *Post Dermatol* 2009;96;255-263
138. Paravar T, Hymes SR. Longitudinal melanonychia induced by capecitabine. *Dermatol Online J*. 2009;15;11
139. Naithani R, Kumar R, Mahapatra M, Seth T. Melanonychia after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Indian J Pediatr*. 2009;76;1179-80
140. Narbutt J, Sysa-Jędrzejewska A, Pełka M, Lesiak A. Melanonychia jako rzadkie powikłanie fotochemio terapii. *Przeg Dermatol* 2004.421-423
141. Saida T, Ohshima Y. Clinical and histopathologic characteristics of early lesions of subungual malignant melanoma. *Cancer*. 1989;1;556-60
142. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cognetta AB. Zmiany barwnikowe skóry dłoni i stóp oraz błon śluzowych . [w:] *Atlas dermatoskopii* Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cognetta AB [red:] Czelej Lublin 2006: 133-154
143. De Beker DA, Dahl MS, Comaish JS i wsp. Nail surgery: an assessment of indications and outcome. *Acta Dermatol Venerol* 1996;76;484-7
144. Grover C, Nada S, Reddy BS, Chaturvedi KU. Nail biopsy: assessment of indications and outcome. 2005; *Br J Dermatol* 31;190-4
145. Hanno R, Mathes BM, Krull EA. Longitudinal nail biopsy in evaluation of acquired nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol* 1986;14;803-9

