



Gdański Uniwersytet Medyczny

Alicja Romasziewicz

Aspekty kliniczne wybranych schorzeń aparatu paznokciowego

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor:

prof. dr hab. med. Roman Nowicki

Gdańsk 2019

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Składam serdeczne podziękowania

*Mojemu Promotorowi Prof. dr hab. med. Romanowi Nowickiemu za okazane
zaufanie i wsparcie oraz motywację do pracy.*

*Dr hab. n. med. Michałowi Sobjankowi za nieocenioną pomoc podczas
powstawania niniejszej pracy, naukę dermatochirurgii oraz wsparcie
merytoryczne.*

*Prof. dr hab. med. Małgorzacie Sokołowskiej-Wojdyło za wsparcie
merytoryczne i pomoc.*

Lek. Martynie Sławińskiej za wsparcie oraz pomoc w wykonywaniu badań.

*Dr n.med. Barbarze Bykowskiej za wprowadzenie mnie w tajniki wykonywania
badań mikologicznych.*

Pracę tę dedykuję Mężowi i Córce

SPIS TREŚCI

WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	4
WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY.....	5
WPROWADZENIE.....	6
CELE PRACY.....	9
MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ.....	10
OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY.....	11
WNIOSKI.....	15
STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM.....	17
WYKAZ CYTOWANEGO PIŚMIENNICTWA.....	28
PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY.....	31

WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

AP – aparat paznokciowy

LM - *longitudinal melanonychia, melanonychia striata*/ melanonychia podłużna

NAM – *nail apparatus melanoma*/ czerniak aparatu paznokciowego

NAPSI - *Nail Psoriasis Severity Index*/ skala ta jest wykorzystywana do oceny nasilenia zmian łuszczycowych w obrębie paznokci

NASCC – *nail apparatus squamous cell carcinoma*/ rak kolczystokomórkowy aparatu paznokciowego

PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*/ skala będąca wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych w łuszczycy

WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

1. **Romaszkiewicz A.**, Bykowska B., Zabłotna M., Sobjanek M., Sławinska M., Nowicki R.J.
[The prevalence and etiological factors of onychomycosis in psoriatic patients.](#) Post.
Dermatol. Alergol. 2018; 35: 309-313.

DOI: 10.5114/pdia.2017.68299

Impact Factor 1,757; Punktacja ministerstwa 70,000; Index Copernicus 168,83

2. Sobjanek M., Sławińska M., **Romaszkiewicz A.**, Biernat W., Pęksa R., Nowicki R.J.
[Childhood longitudinal melanonychia - case series from Poland.](#) Post. Dermatol. Alergol.

DOI: 10.5114/ada.2019.85537

Impact Factor 1,757; Punktacja ministerstwa 70,000; Index Copernicus 168,83

3. **Romaszkiewicz A.**, Sławińska M., Biernat W., Drucis K., Nowicki R.J., Sobjanek M.
[Nowotwory złośliwe aparatu paznokciowego – analiza kliniczna i dermoskopowa.](#) Przegl
Dermatol 2018; 105, 593–603.

DOI: 10.5114/dr.2018.79171

Impact Factor - ; Punktacja ministerstwa 12,000; Index Copernicus 120,57

Sumaryczny współczynnik Impact Factor: 3,514

Sumaryczna punktacja ministerstwa: 97,000

Sumaryczny Index Copernicus: 458,23

WPROWADZENIE

Schorzenia aparatu paznokciowego charakteryzują się niezwykle szerokim spektrum klinicznym. Należą do nich schorzenia infekcyjne, dermatozy zapalne, wrodzone i nabyte zaburzenia strukturalne, guzy łagodne i nowotwory złośliwe [1].

Najczęstszym schorzeniem paznokci jest grzybica paznokci, która stanowi ponad 50% wszystkich chorób aparatu paznokciowego [2, 3].

Ważną grupą schorzeń są dermatozy zapalne, zmiany występują najczęściej w przebiegu łuszczycy i liszaja płaskiego. Łuszczyca dotyka około 2% populacji, z czego wśród wszystkich chorych na łuszczycę aż 80% ma w ciągu całego swojego życia zmiany paznokciowe [4-6]. U 1-5% chorych łuszczyca objawia się zajęciem jedynie aparatu paznokciowego [7,8].

Odmienną grupą są wrodzone i nabyte zaburzenia strukturalne np. krwiaki podpaznokciowe, wrastające paznokcie, deformacja pourazowa (onychodystrofia), bielactwo (*leukonychia*).

Ważną grupę stanowią nowotwory, które mogą być łagodne albo złośliwe. Do guzów łagodnych należą m.in. guzy chrzęstno-kostne, guzy włókniste, guzy splotowe, torbiele śluzowe oraz guzy naczyniowe [1].

Nowotwory złośliwe aparatu paznokciowego występują stosunkowo rzadko. Są one późno rozpoznawane, co z kolei negatywnie wpływa na rokowanie. Do najczęstszych nowotworów złośliwych w tej lokalizacji należą: czerniak aparatu paznokciowego oraz rak kolczystokomórkowy aparatu paznokciowego.

Badania nad melanonychią oraz nowotworami aparatu paznokciowego są prowadzone w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii w Gdańsku od 2005 roku [1, 9-15]. Badania wchodzące w skład niniejszej pracy doktorskiej są ich kontynuacją. W składzie niniejszej rozprawy doktorskiej znajdują się prace dotyczące zarówno częstości występowania i analizy zakażeń grzybiczych u pacjentów z łuszczycą, analizy epidemiologicznej, klinicznej i dermoskopowej złośliwych nowotworów AP, jak również prace dotyczące melanonychii AP u dzieci, co stanowi pierwsze takie doniesienie w Polsce.

Dermoskopia to prosta, nieinwazyjna i tania metoda stosowana do oceny struktur w obrębie naskórka i skóry właściwej in vivo. Dzięki tej technice możliwe jest oglądanie zmian skórnych

w powiększeniu 10-40krotnym w tradycyjnym dermoskopie ręcznym oraz nawet 70-100krotnym w wideodermoskopie [16]. Obecnie jest to szeroko stosowana metoda do oceny znamion melanocytowych i czerniaka. W ostatnich latach nastąpił rozwój tej dziedziny, dzięki czemu zaczęto posługiwać się tą metodą w celu oceny chorób włosów, zmian zapalnych, infestacji pasożytniczych oraz do oceny naczyń. Niemniej istnieje niewiele doniesień naukowych na temat oceny dermoskopowej zmian aparatu paznokciowego (onychoskopia) [17]. Metoda ta ma zastosowanie w diagnostyce różnicowej zmian złośliwych i łagodnych, jak również w obserwacji pacjentów po zakończonym leczeniu oraz określaniu zasięgu interwencji chirurgicznej (onychoskopia śródoperacyjna). W świetle występowania tak różnych schorzeń w obrębie aparatu paznokciowego onychoskopia może ułatwić diagnostykę pacjenta.

Termin melanonychia stosowany jest w przypadku zmian barwnikowych aparatu paznokciowego, związanych z odkładaniem się melaniny w płytce paznokciowej, które powstają w wyniku zwiększenia produkcji melaniny przez melanocyty macierzy AP, rzadziej zmiany wywodzą się z łożyska paznokciowego [14]. Haenssle i wsp. zwracają uwagę, iż w przeciwieństwie do zmian barwnikowych w okolicy skóry gładkiej, w przypadku paznokci nie obserwuje się bezpośredniej zmiany tylko wtórnie odłożony barwnik w obrębie płytki paznokciowej [18]. Obecność melanonychii może być uwarunkowana etnicznie, jak i może mieć charakter jatrogenny. Dotychczas nie została ustalona jednolita klasyfikacja histologiczna przyczyn melanonychii. Haneke i wsp. wyróżniają łagodną hiperplazję melanocytów, plamę soczewicowatą, znamię melanocytowe, atypową hiperplazję melanocytów i czerniaka [14, 19]. Tosti i wsp. do przyczyn melanonychii zaliczają aktywację melanocytów, znamię melanocytarne, hiperplazję melanocytów i czerniaka [14, 20]. Z punktu widzenia klinicysty najważniejsze wydaje się być odróżnienie zmian łagodnych od nowotworowych.

W przypadku czerniaka w obrazie dermoskopowym widoczny jest zwykle liniowy układ prążków, barwy od jasnobrażowej do ciemnobrażowej oraz czarnej, które charakteryzują się nierówną grubością, długością, mają zwykle nierównoległy przebieg oraz mogą być ułożone w różnych odstępach i mieć poszarpany brzeg. Zmiany zwykle są stosunkowo szerokie (powyżej 4mm) i mogą przybierać trójkątny kształt, z częścią dłuższą w okolicy proksymalnej. Niekiedy w obrębie płytki paznokciowej stwierdza się pęknięcia lub szczeliny. Ponadto często obserwuje się objaw Hutchinsona (Hutchinson sign) tj. hiperpigmentację tkanek miękkich otaczających płytkę paznokciową oraz mikro objaw Hutchinsona (micro-

Hutchinson sign), w którym pigmentacja tkanek miękkich jest widoczna jedynie w badaniu dermoskopowym. Warto również zaznaczyć, że możliwe jest występowanie objawu "pseudo-Hutchinsona", kiedy wybarwiony prążek prześwieca przez obrąbek płytki paznokciowej, co imituje obecność barwnika w jego obrębie. W przypadku rozpoznania czerniaka ważny jest wywiad lekarski, w którym trzeba zwrócić uwagę na cechy predysponujące do jego wystąpienia: zmiany ograniczone do jednej płytki paznokciowej w 5-7 dekadzie życia, zmiana zabarwienia łożyska we wcześniej niezmiennym paznokciu, zmiana morfologii występujących uprzednio prążków: ich poszerzenie lub nierówny margines zmian, zmiany związane z przebarwieniem wałów paznokciowych, występowanie uprzednio u pacjenta czerniaka w innej okolicy lub w rodzinie chorego [17]. Badacze obserwują częstsze występowanie czerniaka w okolicy kciuków, palców wskazujących oraz paluchów.

Obraz kliniczny raka kolczystokomórkowego aparatu paznokciowego zależy od umiejscowienia procesu nowotworowego. Rak kolczystokomórkowy w lokalizacji okołopaznokciowej ma postać masy hiperkeratotycznej, guza przypominającego włókniakorogowca, postać nadżerki, obszaru z obecnością złuszczenia się, rozpadlin lub obrzęku. Z podpaznokciowym umiejscowieniem guza wiąże się obecność onycholizy, owrzodzenia, masy podpaznokciowej, erytronychii, leukonychii, melanonychii. Powszechnie występującym, choć niedocenianym, objawem NASCC wydaje się również obecność wysięku [15, 21].

CELE PRACY

1. Zbadanie korelacji pomiędzy występowaniem łuszczycy, jej nasileniem oraz sposobem leczenia a skłonnością do wtórnych infekcji grzybiczych płytek paznokciowych.
2. Analiza epidemiologiczna, kliniczna i dermoskopowa zmian melanocytowych aparatu paznokciowego (melanonychia) u dzieci.
3. Analiza epidemiologiczna, kliniczna i dermoskopowa złośliwych nowotworów aparatu paznokciowego diagnozowanych w Gdańskiej Klinice Dermatologii.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Przebadano łącznie 3615 pacjentów, w tym 2325 osób diagnozowanych w kierunku grzybicy paznokci w pracowni mikologicznej latach 2014-2016, 102 osoby leczone w Klinice z powodu łuszczycy, 348 pacjentów konsultowanych z powodu zmian barwnikowych aparatu paznokciowego w latach 2010-2016 oraz 840 pacjentów z nowotworami złośliwymi skóry leczonych w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed od stycznia 2015 do listopada 2017. Grupę kontrolną stanowiło 100 osób bez schorzeń dermatologicznych zgłaszających się do Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej celem oceny zmian barwnikowych. Badanie mikologiczne wykonano u pacjentów diagnozowanych w pracowni mikologicznej w kierunku grzybicy paznokci, u hospitalizowanych z powodu łuszczycy w Klinice oraz u chorych stanowiących grupę kontrolną. Korelowano nasilenie zmian łuszczycowych skóry i płytek paznokciowych (PASI, NAPSİ) z częstością infekcji grzybiczych i rodzajem wyhodowanej flory mikologicznej.

U pacjentów ze zmianami barwnikowymi aparatu paznokciowego oraz u diagnozowanych w kierunku nowotworów złośliwych AP wykonano badanie dermoskopowe. Nowotwory złośliwe ostatecznie zawsze potwierdzono histopatologicznie. Analizowano dane demograficzne chorych oraz występowanie czynników ryzyka rozwoju nowotworów.

Wyniki zostały opracowane statystycznie przy użyciu programu Statistica 12.0 (Stat-Soft, Inc., 2015).

Badania realizowane w ramach pracy doktorskiej uzyskały akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody NKBBN/680/2018-2019).

OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

Na rozprawę doktorską składają się trzy prace, które są pracami oryginalnymi.

W pracy pt. „**The prevalence and etiological factors of onychomycosis in psoriatic patients**” opublikowanej w *Postęпах Dermatologii i Alergologii* w 2018 roku podjęto próbę oceny częstości występowania grzybicy paznokci u pacjentów z łuszczycą, zbadania czynników etiologicznych grzybicy paznokci u pacjentów z łuszczycą, zbadania korelacji pomiędzy nasileniem zmian łuszczycowych oraz sposobu jej leczenia (leczenie miejscowe vs. leczenie ogólne) a występowaniem onychomikozy. Na podstawie uzyskanych wyników oraz danych literaturowych nie można jednoznacznie stwierdzić, że łuszczycą predysponuje do wtórnych infekcji grzybiczych płytek paznokciowych. Izolowana u pacjentów z łuszczycą flora mikologiczna jest odmienna w stosunku do flory w populacji ogólnej – statycznie częściej izolowano grzyba pleśniowego *Scopulariopsis brevicaulis* ($p=0.003$), częściej, ale bez znamienności statystycznej, obserwowano również obecność grzybów drożdżopodobnych ($p=0.46$). Statycznie częściej stwierdzono obecność onychomikozy u pacjentów z nasilonymi zmianami paznokciowymi w przebiegu łuszczycy (NAPSI >40) (66.67% vs. 33.33%; $p = 0.02$) oraz u chorych, którzy leczyli łuszczycę ogólnie (leczenie ogólne vs. miejscowe 75% vs. 25% $p = 0.005$). Obserwacje te przedstawiono za pomocą 4 tabel. 3 tabele szczegółowo prezentują częstość występowania i rodzaj grzybów chorobotwórczych rozpoznanych u pacjentów hospitalizowanych z powodu łuszczycy, chorych diagnozowanych w pracowni mikologicznej oraz w grupie kontrolnej. 4. tabela przedstawia charakterystykę pacjentów z łuszczycą u których badanie mikologiczne było dodatnie. Uzyskane wyniki odniesiono w części „dyskusja” do danych literaturowych. Dane literaturowe na temat występowania grzybicy paznokci u pacjentów z łuszczycą są niespójne [22-27], dlatego też podjęto próbę zbadania tego problemu wśród populacji Polski północnej.

Wkład doktorantki w powstanie publikacji: udział w tworzeniu koncepcji pracy; rekrutacja grupy badanej i kontrolnej oraz pozyskiwanie materiału badawczego (wyskrobiny spod paznokci); zbieranie wywiadu medycznego oraz przeprowadzenie badania fizykalnego z oceną ciężkości łuszczycy (PASI, NAPSI); zbiór i analiza danych; współudział w zbiorze i analizie piśmiennictwa oraz napisaniu pierwotnej wersji manuskryptu; redagowanie pracy

zgodnie z zaleceniami recenzentów i redakcji; funkcja autora odpowiedzialnego za korespondencję z redakcją i czytelnikami.

Praca pt. „**Childhood longitudinal melanonychia - case series from Poland**” przyjęta do druku w *Postępowach Dermatologii i Alergologii* stanowi analizę epidemiologiczną, kliniczną i dermoskopową zmian melonocytowych aparatu paznokciowego u dzieci.

Informacje o występowaniu melanonychii w populacji kaukaskiej są nieliczne. Według Lauter i Andre melanonychia występuje u 1% osób [28]. Należy zwrócić uwagę, że melanonychia u dzieci występuje dużo rzadziej niż u dorosłych [29]. W niniejszym badaniu przebadano dermoskopowo 348 osób z powodu zmian barwnikowych aparatu paznokciowego, w tym stwierdzono 72 przypadki melanonychii (3 przypadki czerniaka), spośród których zmiany były u 8 dzieci. W pracy przedstawiono największą opisaną serię przypadków melanonychii u dzieci w populacji Europy Środkowej i Wschodniej. Jest to pierwsze takie doniesienie w Polsce. W tabeli 1. przedstawiono analizę kliniczną i dermoskopową zmian barwnikowych AP opisywanych przypadków. W pracy załączono dokumentację fotograficzną opisanych przypadków, w tym przedstawiono niezwykle rzadki u dziecka przypadek spontanicznej regresji zmiany barwnikowej AP.

Obserwuje się ewidentny związek między LM a NAM. Chociaż czerniak stanowi do 2% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów u dzieci, NAM występuje bardzo rzadko. Niestety choroba, jeśli występuje, charakteryzuje się wysoką śmiertelnością [30]. Dotychczas nie opracowano rekomendacji dotyczących postępowania w melanonychii u dzieci, dlatego też w niniejszym badaniu wskazania do wykonania biopsji były takie same jak u osób dorosłych: obecność objawu Hutchinsona, szeroki prążek barwnikowy (>1/3 szerokości płytki paznokciowej), nieregularne pod względem zabarwienia, paralelizmu i grubości prążki, tendencja do zmiany morfologii prążka oraz jego rozmyty brzeg [10]. Kolejnym ważnym wskazaniem do biopsji była zmiana obrazu w trakcie kontroli dermoskopowej. Biopsję wycięciową wykonano u 4 pacjentów, u 3 z nich rozpoznano łagodne zmiany melanocytowe, u 1 pacjenta stwierdzono lentiginalny rozrost melanocytów wykazujących cechy atypii. NAM u dzieci nie występował. W tabeli 2. przedstawiono analizę kliniczną opisanych w literaturze NAM u dzieci (15 przypadków).

Wkład doktorantki w powstanie publikacji: udział w tworzeniu koncepcji pracy; współudział w rekrutacji grupy badanej; współudział w wykonywaniu badania dermoskopowego i

przeprowadzeniu zabiegów dermatochirurgicznych; współudział w zbieraniu wywiadu medycznego oraz przeprowadzeniu badania fizykalnego; współudział w zbiorze i analizie danych; współudział w zbiorze i analizie piśmiennictwa oraz napisaniu pierwotnej wersji manuskryptu; redagowanie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów i redakcji; funkcja autora odpowiedzialnego za korespondencję z redakcją i czytelnikami.

W pracy pt. „**Nowotwory złośliwe aparatu paznokciowego – analiza kliniczna i dermoskopowa**” opublikowanej w *Przeglądzie Dermatologicznym* w 2018r. przeprowadzono analizę danych epidemiologicznych i klinicznych oraz obrazów dermoskopowych u pacjentów z czerniakiem oraz rakiem kolczystokomórkowym aparatu paznokciowego. W przeanalizowanej grupie pacjentów stwierdzono 3 przypadki czerniaka aparatu paznokciowego i 4 przypadki raka kolczystokomórkowego aparatu paznokciowego. Obraz dermoskopowy był dostępny w 5 przypadkach i został przedstawiony w artykule (3 przypadki NAM i 2 przypadki NASCC).

W analizowanym okresie NAM stanowiły 8,3% wszystkich rozpoznanych czerniaków. Dla NASCC odsetek ten wyniósł 9,2%. Czerniaka aparatu paznokciowego rozpoznawano na podstawie wyników badania histopatologicznego materiału pobranego podczas biopsji wycinającej. Pacjenci byli leczeni operacyjnie. Raka kolczystokomórkowego aparatu paznokciowego stwierdzono na podstawie oceny histopatologicznej fragmentu guza uzyskanego metodą biopsji incyzjonalnej. W jednym przypadku z powodu nacieku kości przeprowadzono amputację palca na poziomie paliczka dystalnego. Dwóch pacjentów leczono chirurgicznie (całkowite usunięcie aparatu paznokciowego i przeszczep skóry). U jednego pacjenta zastosowano leczenie miejscowe 5-fluorouracylem. W tabeli 1. przedstawiono dokładną charakterystykę opisanych pacjentów.

W omówieniu opisano podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat epidemiologii, obrazu klinicznego i dermoskopowego oraz postępowania w przypadku NAM i NASCC.

Wkład doktorantki w powstanie publikacji: udział w tworzeniu koncepcji pracy; współudział w rekrutacji grupy badanej; współudział w wykonywaniu badania dermoskopowego i przeprowadzeniu zabiegów dermatochirurgicznych; współudział w zbieraniu wywiadu medycznego oraz przeprowadzeniu badania fizykalnego; współudział w zbiorze i analizie

danych; współdziałal w zbiorze i analizie piśmiennictwa oraz napisaniu pierwotnej wersji manuskryptu; redagowanie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów i redakcji.

WNIOSKI

Wnioski związane ze zbadaniem korelacji pomiędzy występowaniem łuszczycy, jej nasileniem oraz sposobem leczenia a skłonnością do wtórnych infekcji grzybiczych płytek paznokciowych.

1. Na podstawie uzyskanych wyników oraz danych literaturowych nie można jednoznacznie stwierdzić, że łuszczycą predysponuje do wtórnych infekcji grzybiczych płytek paznokciowych.
2. Izolowana u pacjentów z łuszczycą flora mikologiczna jest odmienna w stosunku do flory w populacji ogólnej.
3. Nasilenie zmian paznokciowych w przebiegu łuszczycy oraz leczenie łuszczycy wydaje się mieć wpływ na częstość występowania infekcji grzybiczych.
4. Zasadne jest wykonywanie rutynowych badań mikologicznych u pacjentów z łuszczycą paznokci.

Wnioski związane z analizą epidemiologiczną, kliniczną i dermoskopową zmian melanocytowych AP (melanonychia) u dzieci.

1. Melanonychia u dzieci w populacji kaukaskiej występuje bardzo rzadko.
2. U dzieci w porównaniu do populacji dorosłej ryzyko złośliwego podłoża melanonychii (czerniak AP) wydaje się być niskie.
3. Weryfikacja histopatologiczna zmian w przypadkach niejednoznacznych jest zasadna.
4. Dermoskopia jest użyteczna w monitorowaniu zmian typu melanonychia u dzieci.

Wnioski związane z analizą epidemiologiczną, kliniczną i dermoskopową złośliwych nowotworów AP diagnozowanych w Gdańskiej Klinice Dermatologii.

1. Powyższa analiza pokazuje, że złośliwe nowotwory aparatu paznokciowego nie są rzadkością i powinny być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej schorzeń występujących w tej lokalizacji.
2. Zarówno w przypadku czerniaka, jak i raka kolczystokomórkowego obraz kliniczny zmiany wynika z zaawansowania i zróżnicowania nowotworu.
3. Dermoskopia jest użyteczna w diagnostyce NAM i NASCC.

STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM

INTRODUCTION

The diseases of the nail apparatus are characterized by an extremely wide clinical spectrum. These include infectious diseases, inflammatory dermatoses, congenital and acquired structural disorders, benign tumours and malignant tumours [1].

The most common nail disorder is onychomycosis, which accounts for more than 50% of all diseases of the nail apparatus [2, 3].

An important group of diseases are inflammatory dermatoses. Changes occur most often in the course of psoriasis and lichen planus. Psoriasis affects about 2% of the population, of which among all patients with psoriasis, up to 80% have nail changes throughout their lives [4-6]. In 1-5% of patients, psoriasis manifests only in the nail apparatus [7,8].

A different group are congenital and acquired structural disorders such as subungual hematomas, ingrown nails, post-traumatic deformation (onychodystrophy), vitiligo (*leukonychia*).

An important group are tumours, which can be benign or malignant. The benign tumours include osteocartilaginous tumours, fibrous tumours, glomus tumours, myxoid pseudocysts, and vascular tumours [1].

Malignant neoplasms of the nail apparatus are relatively rare. They are diagnosed late, which in turn negatively affects the prognosis. The most frequent malignant neoplasms in this location are nail apparatus melanoma and nail apparatus squamous cell carcinoma.

Studies on melanonychia and nail apparatus cancers have been carried out at the Department of Dermatology, Venereology and Allergology in Gdańsk since 2005 [1, 9-15]. The research included in this doctoral thesis is their continuation. This dissertation includes papers on the incidence and analysis of fungal infections in patients with psoriasis, epidemiological, clinical

and dermoscopic analysis of nail apparatus malignant tumours, as well as study on childhood melanonychia, which is the first such report in Poland.

Dermoscopy is a simple, non-invasive and inexpensive method used to assess structures in the epidermis and dermis in vivo. Thanks to this technique, it is possible to examine skin lesions at 10x40x magnification in traditional handheld dermoscope and even 70-100x magnification in a video dermoscope [16]. Currently, it is a widely used method for the assessment of melanocytic lesions and melanoma. In recent years, this field has been developed and thanks to that the method is applied to hair diseases, inflammatory changes, parasitic infestations and to assess vein changes. However, there are few scientific reports on nail apparatus dermoscopy (onychoscopy) [17]. It improves the clinical differentiation of benign and malignant conditions of the nail apparatus, patients' follow-up and defining the margins during surgical intervention (intraoperative onychoscopy). In the light of the presence of such a variety of the nail apparatus diseases, onychoscopy can facilitate the diagnosis of the patient.

The term melanonychia is used in the case of nail pigmentations associated with the deposition of melanin in the nail plate, which arise as a result of increased melanin production by melanocytes of the nail matrix, less frequently the changes originate from the nail bed [14]. Haenssle et al. note that contrary to pigmented skin lesions in glabrous skin, in the case of nails, no direct changes are observed, only the secondary deposition of the pigment within the nail plate [18]. The presence of melanonychia may be ethnically conditioned, and may be iatrogenic. A uniform histological classification of the causes of melanonychia has not been established so far. Haneke et al. distinguish benign melanocytic hyperplasia, lentigo simplex, melanocytic nevus, atypical melanocytic hyperplasia and acral lentiginous melanoma [14, 19]. Tosti et al. for the causes of melanonychia include melanocyte activation, melanocytic nevus, melanocyte hyperplasia, and melanoma [14, 20]. From the clinician's point of view, the most important seems to be the distinction between benign and malignant lesions.

In dermoscopic images of melanoma, there are usually a longitudinal striations, light-brown to dark-brown and black, which are characterised by uneven thickness and length, usually non-parallel course, a jagged edge and can be arranged at different intervals. The changes are usually relatively wide (above 4mm) and can take a triangular shape, with a longer part in the proximal area. Occasionally, fissures or fractures are found within the nail plate. In addition,

the Hutchinson sign is often observed, i.e. the hyperpigmentation of the soft tissues surrounding the nail plate and the micro-Hutchinson sign, in which soft tissue pigmentation is visible only in dermoscopic examination. It is also worth noting that it is possible to have the "pseudo-Hutchinson" symptom, when the stained band glows through the perionychium, which imitates the presence of a dye within it. In the case of the diagnosis of melanoma, a medical history is important, in which attention should be paid to the features predisposing to its occurrence: changes limited to one nail plate in the 5th -7th decade of a life, a change in the colour of the nail bed in the previously unchanged nail, a change in the morphology of pre-existing bands: their widening or an uneven margin of the change, changes associated with discolouration of the nails, previous occurrence of melanoma in another area or in the patient's family [17]. Researchers observe more frequent occurrence of melanoma around the thumbs, index fingers and toes.

The clinical presentation of NASCC also depends on the location of the neoplastic process. Periungual squamous cell carcinoma manifests as a hyperkeratotic mass, fibrokeratoma-like tumour, erosion, scaling, fissuring and swelling. Subungual involvement may present as onycholysis, ulceration, subungual tumour, erythronychia, leukonychia and melanonychia. A common but under-recognized sign of NASCC seems to be oozing [15, 21].

OBJECTIVES OF THE WORK

1. To investigate the correlation between the occurrence of psoriasis, its severity and the method of treatment and the propensity for secondary nail fungal infections.
2. Epidemiological, clinical and dermoscopic analysis of nail apparatus melanocytic lesions (melanonychia) in children.
3. Epidemiological, clinical and dermoscopic analysis of malignant tumours of the nail apparatus diagnosed at Dermatology, Venerology and Allergology Department of the Medical University of Gdańsk.

STUDY MATERIAL AND METHODOLOGY

The studied group (n= 3615) included 2325 patients diagnosed for onychomycosis referred to mycological laboratory in years 2014-2016, 102 inpatients hospitalised in the Department of Dermatology, 348 patients consulted due to pigmentary changes in the nail apparatus in years 2010-2016 and 840 patients with skin cancer treated in the Dermatology, Venerology and Allergology Department from January 2015 to November 2017. The control group consisted of 100 people without dermatological diseases reporting to the Dermatology Outpatient Clinic in order to assess pigmental changes. Mycological examination was performed in patients diagnosed in the mycological laboratory in the direction of onychomycosis, in patients hospitalised for psoriasis in the Department of Dermatology and in patients constituting the control group. Severity of psoriatic lesions of the skin and nail plates (PASI, NAPSI) was correlated with the frequency of onychomycosis and the characteristics of isolated fungi.

In patients with pigmented lesions and diagnosed for malignant neoplasms, the dermoscopic examination was performed. Malignant neoplasms were finally confirmed histopathologically. The demographic data of patients and the presence of risk factors for cancer development were analysed.

The results were statistically developed using the Statistica 12.0 programme (Stat-Soft, Inc., 2015).

The studies conducted for the purpose of this PhD dissertation were approved by the Independent Bioethical Committee at the Medical University of Gdańsk (approval no. NKBBN / 680 / 2018-2019).

PRESENTATION OF THE PUBLICATIONS THAT FORM PART OF THE DISSERTATION

The dissertation consists of three papers that are original works.

In the paper entitled "**The prevalence and etiological factors of onychomycosis in psoriatic patients**", published in the *Advances in Dermatology and Allergology* in 2018, attempts were made to assess the incidence of onychomycosis in patients with psoriasis, examine the etiological factors of onychomycosis in patients with psoriasis, examine the correlation between the severity of psoriasis and the way of its treatment (local treatment vs. systemic treatment) and onychomycosis. On the basis of the obtained results and literature data, it can not be unequivocally stated that psoriasis predisposes to secondary nail fungal infections. Isolated in patients with psoriasis, mycological flora is different in relation to the flora in the general population - statistically more often was isolated the mold *Scopulariopsis brevicaulis* ($p=0.003$), more often, but without statistical significance, the presence of yeasts was also observed ($p=0.46$). Statistically more frequent occurrence of onychomycosis was found in patients with severe nail changes in the course of psoriasis (NAPSI > 40) (66.67% vs. 33.33%; $p = 0.02$) and in psoriatic patients receiving systemic treatment (systemic treatment vs. topical treatment 75% vs. 25% $p = 0.005$). These observations were presented using 4 tables. 3 tables detail the incidence and type of pathogenic fungi identified in patients hospitalised for psoriasis, patients diagnosed in the mycological laboratory and in the control group. 4th table presents the characteristics of patients with psoriasis in whom the mycological examination was positive. The results obtained were analysed in the "discussion" referring to the literature data. Literature data on the occurrence of onychomycosis in patients with psoriasis is inconsistent [22-27], which is why an attempt was made to examine this problem among the population of northern Poland.

Contribution of the PhD applicant towards the publication: participation in the creation of the concept of the paper; recruitment of the examined and control group and acquisition of research material (scrapings from the nails); collecting patients' history and conducting physical examination with assessment of psoriasis severity (PASI, NAPSI); collection and analysis of the data; participation in the collection and analysis of the literature and drafting of

the paper; editing the paper to comply with the recommendations of the reviewers and the editors; person responsible for mail contact with the editors and readers.

In the paper entitled "**Childhood longitudinal melanonychia - case series from Poland**", accepted for publication in the *Advances in Dermatology and Allergology*, an epidemiological, clinical and dermoscopic analysis of cases of childhood longitudinal melanonychia was presented.

There is little information on the incidence of melanonychia in the Caucasian population. According to Lauter and Andre LM incidence is estimated to be approximately 1% [28]. It should be noted that melanonychia in children is much less common than in adults [29]. In the present study, 348 patients were dermoscopically examined due to various nail pigmentation. 72 cases of LM have been identified (3 cases of melanoma), including 8 cases of childhood LM (<16 years of age). The paper presents the largest series of cases of childhood melanonychia in the Central and Eastern European population. This is the first such report in Poland. Clinicopathological and dermoscopic features of the analysed cases are summarized in Table 1. The work includes photographic documentation of the described cases, including an extremely rare case of spontaneous regression of LM.

The relationship between LM and NAM is currently undeniable. Although melanoma represents up to 2 % of all diagnosed cancers in children, NAM is very rare. Unfortunately the disease, if occurs, is characterised by high mortality [30]. There are no definite recommendations regarding the management of childhood LM, therefore in our material dermoscopic indications to biopsy were the same as in adults: the presence of Hutchinson sign, width of the pigmented band >1/3 of the nail plate width, irregular dermoscopic pattern (various colours and thicknesses of the longitudinal lines with uneven intervals), tendency to change the morphology of the band and its faint edge [10]. Another important factor was the change in clinical and dermoscopic presentation. Biopsy was performed in 4 patients, three of them were diagnosed with benign melanocytic nevus, one patient had melanocytic proliferation of lentiginous pattern along the dermoepidermal junction. NAM did not perform in children. Table 2 presents the literature review of clinical characteristics of cases of childhood nail apparatus melanoma (15 cases).

Contribution of the PhD applicant towards the publication: participation in the creation of the concept of the paper; participation in the recruitment of the studied group; participation in performing dermoscopic examination and performing dermatosurgical procedures; participation in collecting patients' history and conducting physical examination; participation in the collection and analysis of data; participation in the collection and analysis of the literature and the drafting of the paper; editing the paper to comply with the recommendations of the reviewers and the editors; person responsible for mail contact with the editors and readers.

In the paper entitled "**Malignancy of the nail apparatus – clinical and dermoscopic analysis**" published in the *Dermatology Review* in 2018, analysis of epidemiological and clinical data as well as dermoscopic images were performed in patients with nail apparatus melanoma and nail apparatus squamous cell carcinoma. Three cases of nail apparatus melanoma and 4 cases of nail apparatus squamous cell carcinoma were identified. Dermoscopy was available in 5 cases and was presented in the paper (3 cases of NAM and 2 cases of NASCC).

Nail apparatus melanoma represented 8.3% of all diagnosed melanomas and nail apparatus squamous cell carcinoma 9.2% of all squamous cell carcinomas in the analysed period of time. Nail apparatus melanoma was recognised based on histopathological results of excisional biopsy and patients were treated surgically. Nail apparatus squamous cell carcinoma was recognised based on histopathological evaluation of incisional biopsy. In one case due to the infiltration of the bone, amputation of the distal phalanx was performed. Two patients were treated surgically (total excision of nail apparatus and skin graft). One patient was treated with topical 5-fluorouracil. Exact characteristics of the patients are presented in table 1.

The discussion describes a summary of the current knowledge on epidemiology, clinical and dermoscopic images as well as the management of NAM and NASCC.

Contribution of the PhD applicant towards the publication: participation in the creation of the concept of the paper; participation in the recruitment of the studied group; participation in performing dermoscopic examination and performing dermatosurgical procedures; participation in collecting patients' history and conducting physical examination; participation

in the collection and analysis of data; participation in the collection and analysis of the literature and the drafting of the paper; editing the paper to comply with the recommendations of the reviewers and the editors;

CONCLUSIONS

Conclusions related to the examination of the correlation between the occurrence of psoriasis, its severity as well as the treatment method and the propensity for secondary nail fungal infections.

1. Based on the obtained results and literature data, it can not be unequivocally stated that psoriasis predisposes to secondary nail fungal infections.
2. Mycological flora in psoriatic patients is different in relation to mycological flora in the general population.
3. The severity of nail lesions in the course of psoriasis and the treatment of psoriasis seem to affect the incidence of fungal infections.
4. It is reasonable to perform routine mycological examinations of the nails in patients with psoriasis.

Conclusions related to epidemiological, clinical and dermoscopic analysis of nail apparatus melanocytic lesions (melanonychia) in children.

1. Melanonychia in children in the Caucasian population is very rare.
2. In children, compared to the adult population, the risk of malignant neoplasms of the nail apparatus seems to be low.
3. Histopathological verification of changes in ambiguous cases is justified.
4. Dermoscopy is useful in monitoring melanonychia in children.

Conclusions related to epidemiological, clinical and dermoscopic analysis of malignant tumours of the nail apparatus diagnosed at Dermatology, Venerology and Allergology Department of the Medical University of Gdańsk.

1. The above analysis shows that malignant neoplasms of the nail apparatus are not uncommon and should be taken into account in the differential diagnosis of diseases occurring in this localisation.
2. In both melanoma and squamous cell carcinoma, the clinical picture of the change is due to the severity and differentiation of the cancer.
3. Dermoscopy is useful in the diagnosis of NAM and NASCC.

WYKAZ CYTOWANEGO PIŚMIENNICTWA

1. Sobjanek M, Michajłowski I, Włodarkiewicz A, et al. Łagodne guzy aparatu paznokciowego w materiale Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. *Przegl Dermatol* 2011, 98, 477–482.
2. Nowicki R. Grzybica paznokci – jak usprawnić leczenie. Porady praktyczne nie tylko dla dermatologów. *Przew Lek*, 2002, 5, 6, 52-58.
3. 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.
4. Gudjonsson JE, Kavason A, Runarsdottir EH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw* 0602 positive and negative psoriasis patients – an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 740-745.
5. de Berker D. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 357-362.
6. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R 3rd, et al. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses* 2017; 60: 6-10.
7. Lavaroni G, Kokelj F, Pauluzzi P, et al. The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venerol Suppl (Stockh)*, 1994, 186, 113.
8. Ratajczak-Stefańska V, Maleszka R, Kacalak-Rzepka A, et al. Kliniczne aspekty łuszczycy paznokci stóp, z uwzględnieniem zakażeń grzybiczych. *Dermatologia Estetyczna* 2008, 10(3), 145-152.
9. Sobjanek M, Włodarkiewicz A, Toboła J. Melanonychia longitudinalis. *Post Dermatol Alergol* 2006; XXIII, 3: 130–137.
10. Sobjanek M, Michajłowski I, Biernat W, et al. Spektrum kliniczne i dermoskopowe zmian barwnikowych aparatu paznokciowego. *Przegl Dermatol* 2013; 100: 65-79.
11. Sobjanek M, Michajłowski I, Biernat W, et al. Czerniak aparatu paznokciowego – analiza epidemiologiczna, kliniczna i histopatologiczna. *Przegl Dermatol* 2011, 98, 384–389.
12. Sobjanek M, Michajłowski I, Konczalska M, et al. Childhood nail alterations in Polish population. *Acta Dermatovenerol Croat* 2012, 20, 95-97.
13. Sobjanek M, Włodarkiewicz A, Urban M, et al. Czerniak aparatu paznokciowego. *Dermatol Estet* 2007, 9, 18-24.

14. Sobjanek M. Ocena przydatności badania dermoskopowego w diagnostyce zmian barwnikowych aparatu paznokciowego. Praca doktorska, wyd. Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010, 1-115.
15. Sobjanek M, Michajłowski I, Malek M, et al. Squamous cell carcinoma of the nail apparatus in the population of Northern Poland. *Postep Derm Alergol* 2012; XXIX, 3: 148–151.
16. Kamińska-Winciorek G, Śpiewak R. Podstawy demoskopii zmian melanocytowych dla początkujących. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2011; 65: 501-508.
17. Kamińska-Winciorek G, Śpiewak R. Diagnostyka dermoskopowa czerniaka podpaznokciowego. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2013; 67: 380-387.
18. Haenssle HA, Brehmer F, Zalaudek I, et al. Dermatoskopie der Nägel. *Hautarzt* 2014, 65:301–311.
19. Haneke E, Baran R. Longitudinal melanonychia. *Dermatol Surg* 2001;27; 580-584.
20. Tosti A, Baran R, Piraccini BM, et al. Nail matrix nevi: a clinical and histopathologic study of twenty-two patients. *J Am Acad Dermatol*. 1996 May;34(5 Pt 1):765-771.
21. Lecerf P, Richert B, Theunis A, et al. A retrospective study of squamous cell carcinoma of the nail unit diagnosed in a Belgian general hospital over a 15-year period. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 253-261.
22. Leibovici V, Heirshko K, Ingber A, et al. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 31-33.
23. Sánchez-Regaña ML, Videla S, Villoria J, et al. Prevalence of fungal involvement in a series of patients with nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 33: 194-195.
24. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 317-321.
25. Kaçar N, Ergin S, Ergin C, et al. The prevalence, aethiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 1-5.
26. Staberg B, Gammeltoft M, Onsberg P. Onychomycosis in patients with psoriasis. *Acta Derm Venerol* 1983; 63: 436-438.
27. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 206-209.
28. Lauteur N, Andre J. Melanonychia: diagnosis and treatment. *Derm Therapy* 2002; 15: 131-41

29. Tosti A, Piraccini BM, Cagalli A, et al. In situ melanoma of the nail unit in children: report of two cases in fair-skinned Caucasian children. *Pediatr Dermatol.* 2012 Jan-Feb;29(1):79-83.
30. Saenz NC, Saenz-Badillos J, Busam K, et al. Childhood melanoma survival. *Cancer* 1999; 85: 750-754.