

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA

GABRIELA POGLIA FONSECA

*CLIPPING* UNGUEAL COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES COM  
PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁTICA

Porto Alegre

2013

GABRIELA POGLIA FONSECA

*CLIPPING* UNGUEAL COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES COM  
PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁTICA

Dissertação apresentada como requisito  
para a obtenção do grau de Mestre pelo  
Programa de Pós Graduação de Medicina e  
Ciências da Saúde da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Henrique Luiz Staub

Co-orientadora: Dra Betina Werner

Porto Alegre

2013

## DADOS DE CATALOGAÇÃO

F767c Fonseca, Gabriela Poglia

Clipping ungueal como método diagnóstico em pacientes com psoríase e artrite psoriática / Gabriela Poglia Fonseca. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

74 f.: il. tab. Inclui artigo encaminhado para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Staub.

Co-orientadora: Profa. Dra. Betina Werner.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Médica.

1. *CLIPPING* UNGUEAL. 2. ARTRITE PSORIÁTICA. 3. PSORÍASE. 4. ESTUDO TRANSVERSAL CONTROLADO. I. Staub, Henrique Luiz. II. Werner, Betina. III. Título.

CDD 616.526

CDU 616.517(043.3)

NLM WR 205

Isabel Merlo Crespo  
Bibliotecária CRB 10/1201

GABRIELA POGLIA FONSECA

*CLIPPING* UNGUEAL COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES COM  
PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁTICA

Dissertação apresentada como requisito  
para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa  
de Pós Graduação de Medicina e Ciências da  
Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul.

Aprovada em: 18 de março de 2013

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Doutor Luís Eduardo Martins

---

Prof. Doutor Juliano Breunig

---

Profa. Doutora Letícia Maria Eidt

---

Prof. Doutor Rodrigo Duquia (suplente)

Porto Alegre

2013

Dedico esta dissertação à Professora Doutora Betina Werner, mente brilhante e exemplo de dedicação gratuita e amor à Dermatopatologia.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Henrique Luiz Staub, Professor do Serviço de Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela orientação, incentivo e oportunidade de aprendizado.

Ao Dr. Jesus Rodriguez Santamaria pela disponibilidade de realizar meu trabalho no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba, Universidade Federal do Paraná.

À colega Gabriela Seidel, pela ajuda na coleta de dados e aprimoramento deste estudo.

“Acreditar na medicina seria a suprema loucura,  
senão acreditar nela não fosse uma maior ainda,  
pois desse acumular de erros, com o tempo,  
resultaram algumas verdades.”

Marcel Proust

## RESUMO

**TÍTULO:** *Clipping* ungueal como método diagnóstico em pacientes com psoríase e artrite psoriática.

**INTRODUÇÃO:** A psoríase acomete 1 a 2% da população mundial. De 7% a 40% dos pacientes com psoríase desenvolvem artropatia. A doença ungueal afeta até 50% dos pacientes com psoríase e mais de 80% daqueles com artrite psoriática. O *clipping*, abordagem histológica recente em onicopatias, foi pouco utilizado em pacientes com psoríase e artrite psoriática até o momento.

**OBJETIVO:** Descrever os achados microscópicos do *clipping* ungueal em pacientes com psoríase com e sem onicopatia e artrite psoriática com e sem onicopatia, comparativamente a controles saudáveis.

**METODOLOGIA:** Neste estudo, transversal e controlado, foram incluídos pacientes com artrite psoriática, psoríase (com ou sem onicodistrofia) e controles saudáveis. Todos os pacientes foram avaliados para o NAPSÍ (*Nail Psoriasis Severity Index*). Um fragmento da porção distal da lâmina ungueal com cinco milímetros de comprimento e dois milímetros de largura foi obtido para o *clipping*. Os fragmentos foram preparados, corados e avaliados por uma única dermatopatologista experiente. O teste do qui-quadrado e o teste de Fischer foram utilizados para a comparação das variáveis categóricas, enquanto o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Mann-Whitney foram empregados na comparação das variáveis quantitativas. A correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a correlação do NAPSÍ com as variáveis do *clipping*. O nível de significância para estes testes foi de 5%.

**RESULTADOS:** Vinte pacientes com artrite psoriática e onicodistrofia (APO), 21 pacientes com artrite psoriática e unhas normais (AP), 30 pacientes com psoríase e onicodistrofia (PO), 25 pacientes com psoríase e unhas normais (P) e 22 controles saudáveis foram estudados. A média de idade não diferiu entre os grupos ( $P=0,06$ ). O sexo feminino predominou em todos os grupos, com exceção de pacientes do grupo PO ( $P<0,01$ ). Os primeiros quirodáctilos foram os dedos mais acometidos em pacientes dos grupos APO e PO. Metotrexate foi utilizado em 64,29% dos pacientes com artrite psoriática e em 16,36% dos pacientes com psoríase ( $P<0,01$ ). A largura



subungueal foi significativamente maior em todos os grupos comparativamente aos controles, mesmo após ajuste para uso de metotrexate ( $P=0,04$ ). Todos os pacientes tiveram maior retificação da região subungueal comparativamente aos controles, mesmo após ajuste ( $P<0,01$ ). Hipereosinofilia da lâmina ungueal foi característica relevante do grupo controle, dado confirmado após ajuste ( $P=0,02$ ). O número de neutrófilos foi maior no grupo PO em relação aos outros grupos, quando avaliado na estimativa ajustada ( $P=0,04$ ). Lagos serosos foram significativamente mais presentes em todos os grupos em relação aos controles, achado confirmado após ajuste ( $P<0,01$ ). A estimativa ajustada revelou mais corpúsculos de Civatte no grupo APO do que nos demais grupos ( $P<0,01$ ). A presença de sangue foi mais freqüente no grupo PO do que nos outros grupos, de acordo com a estimativa ajustada ( $P=0,05$ ). Bactérias foram mais vistas em todos os grupos de pacientes em relação aos controles, mesmo após ajuste ( $P<0,01$ ). Fungos, por sua vez, foram mais freqüentes no grupo PO do que nos outros grupos na estimativa ajustada ( $P=0,04$ ). Nenhuma das variáveis do *clipping* foi diferencial na comparação de pacientes com psoríase e artrite psoriática ( $P>0,05$ ). Não houve correlação significativa entre NAPSI alterado e variáveis do *clipping* ungueal ( $r_s<0,20$ ,  $P>0,05$ ).

**CONCLUSÃO:** O *clipping* ungueal procedido em pacientes com psoríase e artrite psoriática evidenciou, para a maioria das variáveis, achados claramente distintos dos observados em controles. Entretanto, o método não exibiu variáveis que estatisticamente diferenciassem pacientes com artrite psoriática e psoríase per si.

**PALAVRAS-CHAVE:** *clipping* ungueal, artrite psoriática, psoríase.

## ABSTRACT

**TITLE:** Nail clipping as diagnostic tool in psoriasis and psoriatic arthritis.

**INTRODUCTION:** Psoriasis affects 1-2% of world population. From 7% to 40% of patients with psoriasis develop arthropathy. Nail psoriasis is present in up to 50% of patients with psoriasis, while more than 80% of patients with psoriatic arthritis (PsA) have nail abnormalities. Nail clipping is a recent microscopical method, and its usefulness in psoriasis and psoriatic arthritis is yet to be defined.

**OBJECTIVE:** To describe the microscopic findings of nail clipping in patients with psoriasis and PsA in comparison to controls.

**METHODS:** Individuals with psoriasis and PsA (with or without onychodystrophy ) and controls were evaluated in a cross-sectional design. All patients were evaluated for NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). The clipping fragments were obtained from the distal nail plate (5 mm-length and 2 mm-width). Fragments were analysed by an expert Dermatopathologist. The chi-square and Fisher tests were used to compare categorical variables, while the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests were used to compare quantitative variables. Significance level was 5%.

**RESULTS:** Twenty patients with psoriatic arthritis and onychodystrophy (APO), 21 patients with psoriatic arthritis and normal nails (AP), 30 patients with psoriasis and onychodystrophy (PO), 25 patients with psoriasis and normal nails (P) and 22 healthy controls were studied. Mean age did not differ among groups ( $P=0,06$ ). Females predominated in all groups, except for patients in group PO ( $P<0.01$ ). The first fingers were the most affected in APO and PO groups. Methotrexate was used in 64.29% of patients with psoriatic arthritis and 16.36% of patients with psoriasis ( $P<0.01$ ). The subungual width was higher in patients with psoriasis and PsA when compared to controls, even after adjustment for methotrexate intake ( $P=0.04$ ). All patients had a higher rectified subungueal region compared to controls, even after adjustment ( $P<0.01$ ). Hypereosinophily of nail plate was a relevant characteristic of control group, as confirmed after adjustment ( $P=0.02$ ). Neutrophils were higher in PO group compared to the other groups, when evaluated in the adjusted estimate ( $P=0.04$ ). Serous lakes were significantly more present in all groups compared to controls, a

finding confirmed after adjustment ( $P < 0.01$ ). The adjusted estimate revealed more Civatte bodies in APO group than in the others ( $P < 0.01$ ). Blood cells were more frequent in PO group than in the others ( $P = 0.05$ ). More bacteria were seen in all groups of patients compared to controls, even after adjustment ( $P < 0.01$ ) while fungi were more frequent in PO group in the adjusted estimate ( $P = 0.04$ ). Clipping variables did not discriminate PsA from psoriasis, nevertheless ( $P > 0.05$ ). There was no significant correlation of variables of nail clipping with the modified NAPSI ( $r_s < 0.20$ ,  $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Nail clipping clearly distinguished patients with PsA and psoriasis from controls, but not PsA from psoriasis.

**KEY WORDS:** nail clipping, psoriasis, psoriatic arthritis

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Anatomia do aparelho ungueal. ....	22
Figura 2 - <i>Pitting</i> e onicólise. ....	24
Figura 3 - Oligoartrite assimétrica envolvendo terceiras interfalangeanas proximais de mãos, com acometimento ungueal em terceiro quirodáctilo esquerdo. ....	26
Figura 4 - Relação da matriz ungueal e tendão extensor em análise histológica.....	28
Figura 5 - Fragmento de lâminas ungueais distais- <i>clipping</i> ungueal.....	30
Figura 6 - Lagos serosos (A) e neutrófilos em meio a paraceratose (B) .....	31

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Idade, sexo e tempo de doença entre os grupos avaliados. ....	39
Tabela 2 - Quirodáctilos mais acometidos em pacientes com psoríase e artrite psoriática. ....	40
Tabela 3 - Uso de medicamentos nos pacientes com psoríase e artrite psoriática...	41
Tabela 4 - Parâmetros microscópicos I. ....	42
Tabela 5 - Parâmetros microscópicos II. ....	43
Tabela 6 - Comparação das variáveis microscópicas entre pacientes com psoríase e artrite psoriática. ....	44
Tabela 7 - Correlação do NAPSI com os achados do <i>clipping</i> ungueal .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CAA**- células apresentadoras de antígenos

**dC**- depois de Cristo

**DMARDS**- drogas anti-reumáticas modificadoras de doença

**GM-CSF**- fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos

**INF-gama**- interferon gama

**IL 2**- interleucina 2

**MHC**- complexo de histocompatibilidade principal

**NAPSI**- *nail psoriasis severity index*

**PAS**- ácido periódico Schiff

**PASI**- *psoriasis severity area index*

**PSORS**- psoriasis susceptibility loci

**Th1**- T helper 1

**Th 17**- T helper 17

**TNF-alfa**- fator de necrose tumoral alfa

**UVA**- ultravioleta A

**UVB**- ultravioleta B

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1 psoríase.....	16
1.1.1 epidemiologia da psoríase.....	16
1.1.2 a história da psoríase .....	16
1.1.3 genética da psoríase .....	17
1.1.4 imunologia da psoríase .....	18
1.1.5 manifestações clínicas da psoríase.....	19
1.1.6 tratamento da psoríase.....	19
1.2 psoríase ungueal.....	21
1.2.1 anatomia ungueal.....	21
1.2.2 manifestações clínicas da psoríase ungueal.....	22
1.2.3 tratamento da psoríase ungueal.....	24
1.3 artrite psoriática.....	25
1.3.1 epidemiologia da artrite psoriática.....	25
1.3.2 manifestações clínicas da artrite psoriática .....	26
1.3.3 tratamento da artrite psoriática.....	26
1.4 psoríase ungueal e artrite psoriática .....	27
1.5 <i>clipping</i> ungueal .....	29
<b>2 JUSTIFICATIVAS DO ESTUDO .....</b>	<b>32</b>
<b>3 HIPÓTESES DO ESTUDO.....</b>	<b>33</b>
<b>4 OBJETIVOS DO ESTUDO.....</b>	<b>34</b>
<b>5 METODOLOGIA .....</b>	<b>35</b>
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>8 CONCLUSÕES .....</b>	<b>46</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Psoríase

### 1.1.1 Epidemiologia da psoríase

A psoríase é uma doença imunomediada de ocorrência freqüente, acometendo 1 a 2% da população mundial, sendo condição menos prevalente na África, Ásia e em índios norte-americanos<sup>1-2</sup>.

Homens e mulheres são igualmente afetados, embora o início seja mais precoce nas mulheres. Distribuição bimodal da doença com picos entre os 15 e 20 anos de idade e entre os 55 e 60 anos de idade tem sido relatada. Em pessoas com história familiar, o início parece ocorrer mais precoce<sup>3</sup>.

A associação da psoríase com o consumo aumentado de álcool, tabagismo e síndrome metabólica tem sido evidenciada em inúmeros estudos recentes, sendo a doença considerada fator de risco independente para a aterosclerose e infarto do miocárdio<sup>4,5</sup>.

O aumento dos índices de malignidades, principalmente linfomas, entre os pacientes com psoríase, também tem sido destacado em estudos de grandes amostragens<sup>5,6</sup>.

### 1.1.2 A História da psoríase

A palavra psoríase deriva do grego *psora*, significando prurido. Foi estudada pela primeira vez por Galeno (133-200 d.C.). No passado, a psoríase foi erroneamente englobada com doenças como a hanseníase e a escabiose, o que levava o doente ao isolamento. Estes eram excluídos da sociedade, sendo obrigados a utilizarem um manto especial e se anunciando pelo som de uma matraca ou sino<sup>6</sup>.

Dezesseis séculos mais tarde, Robert Willian (1757-1812) publicou em 1808 a primeira verdadeira descrição da doença: "(...) doença de pele caracterizada pelo aparecimento de placas brancas descamativas sobrepostas, formando massas de tamanhos variados, discóides ou já círculos completos ou incompletos. As escamas repousam sobre uma base avermelhada, ligeiramente elevada e sangrando



facilmente. As placas de psoríase, limitadas por grupos escamativos em base eritematosa, são isoladas na fase aguda e é tão somente quando evolutivas que confluem. Essa afecção, tendo embora uma predileção para os joelhos e cotovelos, pode, outrossim, atingir todas as regiões do corpo. Mas cada placa separa-se das outras por áreas de pele sã. Por regra geral, a evolução da psoríase se arrasta por anos, durante os quais, no entanto, se observa a freqüente modificação na sua forma e mesmo o seu desaparecimento por intervalos consideráveis”<sup>6- pg 14</sup>.

Jean Darier (1928) salienta a importância de técnicas semióticas como o sinal da vela e o sinal do orvalho sangrante ou Auspitz. Dentro da análise morfológica, sinal importante foi aquele descrito por Heinrich Köbner, reação isomórfica conseqüente ao trauma. Essa análise é complementada pela descrição de alterações epidérmicas descritas por Achille Civatte (paraceratose, acantose e papilomatose), incluindo os característicos abscessos de leucócitos (William John Munro 1898)<sup>6</sup>.

### 1.1.3 Genética da psoríase

A psoríase possui etiologia multifatorial, com envolvimento genético, ambiental e alterações emocionais levando à desregulação do sistema imunológico. Entre os fatores desencadeantes da psoríase, destacam-se o estresse emocional, trauma cutâneo e infecções, principalmente causadas por estreptococos<sup>7,8</sup>. A associação da psoríase com outros agentes infecciosos, como o parvovírus B19, herpesvírus, vírus da hepatite C, vírus da imunodeficiência humana, já foi constatada<sup>8</sup>.

A predisposição genética à doença ocorre de forma poligênica, sendo a ocorrência familiar encontrada em torno de 30% dos casos. Estudos entre gêmeos detectaram a presença de psoríase entre 55 e 70% dos gêmeos monozigóticos e entre 15 e 20% dos gêmeos dizigóticos<sup>7,9</sup>.

Vem sendo demonstrado, através de mapeamento genético, diferentes loci de susceptibilidade à psoríase, chamados PSORS (do inglês, *psoriasis susceptibility loci*)<sup>6,10</sup>. O PSORS 1, localizado na região 6p21.3, é responsável por 30% a 50% da hereditariedade da doença, sendo o alelo HLA-Cw06 o de maior risco genético. Evidências apontam para a possibilidade de diferenças clínicas entre os pacientes com psoríase cutânea, portadores deste alelo, sendo a doença de aparecimento

mais precoce, de evolução mais severa, com maior acometimento de padrão gutato e melhor resposta frente à exposição solar neste subgrupo de pacientes<sup>10</sup>. A associação deste alelo com a psoríase ungueal e artrite psoriática não foi demonstrada<sup>11</sup>.

Entretanto, outras nove regiões gênicas já foram identificadas, sendo sua associação com o surgimento de psoríase ainda controversa. Os marcadores genéticos se correlacionam mais freqüentemente com a psoríase de início precoce (85,3%) do que com a de início tardio (14,7%)<sup>10,12</sup>.

#### 1.1.4 Imunologia da psoríase

O processo inicial de formação da lesão psoriática ocorre através da ativação de células apresentadoras de antígenos (CAA) na epiderme e derme: células de *langerhans* ou células dendríticas<sup>13,14</sup>. Estas células capturam antígenos ainda não identificados na epiderme, ocorrendo a maturação e migração das mesmas para os linfonodos locais<sup>14</sup>.

Dentro dos linfonodos, o complexo antígeno-CAA irá interagir com o linfócito T *naïve*, necessitando uma estimulação primária e sinais coestimulatórios para realizar o processo de proliferação linfocitária. A estimulação primária requer que o receptor do linfócito T reconheça o antígeno apresentado ao seu complexo de histocompatibilidade principal (MHC) I ou II. Secundariamente, é necessária uma série de sinais coestimulatórios representados por moléculas de adesão da CAA (ICAM-1, CD80/CD86) e o do linfócito T (LFA-1,CD28). A ativação linfocitária desencadeia proliferação celular e diferenciação a células de memória<sup>13,14</sup>.

A partir da liberação de citocinas inflamatórias IL-2, INF-gama, TNF-alfa e fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), os linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> sofrem proliferação, desencadeando uma resposta imune do tipo T *helper* 1 (Th1), cujo protótipo é a resposta inflamatória granulomatosa. Estudos recentes apontam também para outro padrão de resposta imune na psoríase, chamado T *helper* 17 (Th17), desencadeado a partir da liberação de interleucina 23<sup>13,14</sup>.

Os linfócitos T ativados migram para dentro dos vasos sangüíneos e chegam à pele através de um processo de rolamento, onde ocorre uma ligação entre moléculas de adesão do linfócito (CLA e LFA-1) e das células endoteliais dos vasos

(E selectina e ICAM-1)<sup>13,14</sup>. Conseqüentemente, a partir da interação entre linfócitos T ativados, células dendríticas e macrófagos; ocorre hiperproliferação da epiderme, neovascularização e potencialização dos efeitos pró-inflamatórios, sendo responsável pela manutenção do processo inflamatório crônico da psoríase<sup>14</sup>.

#### 1.1.5 Manifestações clínicas da psoríase

A psoríase em placas ou psoríase vulgar é o subtipo clínico mais freqüente em adultos, acometendo aproximadamente 90% dos pacientes<sup>15</sup>.

Estudo, avaliando a espessura das placas de psoríase, demonstrou um aumento na prevalência de artrite psoriática e psoríase ungueal entre os pacientes com lesões cutâneas mais espessas<sup>9,16</sup>.

A psoríase gutata caracteriza-se pelo surgimento abrupto e generalizado de pápulas eritematosas, ocorrendo preferencialmente em crianças e adolescentes, onde 70% destes pacientes evoluirão para a forma de psoríase vulgar<sup>16</sup>. As lesões são de menor tamanho, usualmente ocorrendo no tronco e extremidades proximais dos membros<sup>16,17</sup>.

A psoríase invertida se caracteriza por lesões menos descamativas em áreas flexurais, ocorrendo em 2 a 6% dos pacientes. Os subtipos pustular e eritrodérmica representam as formas mais severas da doença. Alguns pacientes desenvolvem lesões cutâneas de psoríase em áreas de trauma, reação conhecida como fenômeno de *koebner*<sup>16,17</sup>.

#### 1.1.6 Tratamento da psoríase

O tratamento da psoríase deve ser individualizado, de acordo com as características de cada paciente, sendo dividido em local, sistêmico e fototerápico. Percentual entre 75 e 80% dos pacientes apresenta doença controlável com tratamento tópico<sup>17</sup>.

Os corticóides tópicos continuam sendo uma das principais opções terapêuticas na psoríase, em diferentes veículos dependendo da espessura da pele tratada. Uma das principais desvantagens deste tratamento é a taquifilaxia, sendo reservado como estratégia para sair da crise. O calcipotriol é um análogo sintético da vitamina D3, que atua inibindo a proliferação de queratinócitos e aumentando a

diferenciação de linfócitos, desta forma, com alteração da resposta imune. Seu efeito se assemelha ao dos corticóides. O evento adverso mais comum é a irritação cutânea, que pode ocorrer em 25% dos casos<sup>17</sup>.

O coaltar e a antralina possuem efeito antimitótico, suprimindo o DNA celular. O coaltar possui odor desagradável e pode desencadear reações alérgicas e foliculite, assim como a antralina pode desencadear irritações cutâneas e impregnar na pele e vestimentas. O tacrolimus é um potente imunossupressor com grande eficácia na psoríase. Os queratolíticos, como o ácido salicílico, e umectantes devem ser usados como terapia coadjuvante, em alternância com os produtos ativos e nas fases assintomáticas. O lactato de amônia parece contribuir para atenuar a atrofia induzida pelo corticóide<sup>17</sup>.

Os tratamentos sistêmicos são reservados para as formas agudas e graves de psoríase. Entre estes, o metotrexato é muito utilizado, sendo um antagonista do ácido fólico, com ação antimitótica direta, além de imunossupressora e antiinflamatória<sup>17,18</sup>. O acitretin consiste em retinóide oral sintético de segunda geração, sendo droga de primeira escolha para o tratamento da psoríase pustulosa generalizada. A ciclosporina é polipeptídeo cíclico de origem fúngica, com potente efeito imunossupressor, inibindo a ativação de linfócitos T e com efeito indireto na dilatação vascular e na proliferação epidérmica, sendo adotado em terapias de curto tempo preferencialmente<sup>18,19</sup>.

A fototerapia é largamente utilizada na psoríase pelos efeitos imunomoduladores da radiação ultravioleta A e B (UVA e UVB). A radiação UVA associada a um agente fotosensibilizante (puvaterapia) tem mostrado maior eficácia, porém o uso de UVB de banda estreita induz menos efeitos colaterais e remissão mais prolongada<sup>17,19</sup>.

Novas modalidades terapêuticas contra citocinas específicas na cascata inflamatória, os chamados biológicos, têm surgido, representando uma opção alternativa aos agentes sistêmicos tradicionais<sup>19,20</sup>.

O uso de adalimumabe por 16 semanas resultou em redução do PASI (*psoriasis severity area index*- escore de gravidade da psoríase cutânea) em 90%<sup>20</sup>. Metade dos pacientes utilizando o etanercept por 12 semanas, na dose de 50 miligramas bisemanalmente, atingiram remissão de 75% das lesões cutâneas (PASI 75) e 59% de melhora quando do uso prolongado por 24 semanas<sup>21</sup>.

Uma série de casos apresentada por Rigoni e Carneiro evidenciou melhora clínica entre boa e ótima em 60% dos vinte e dois pacientes tratados com pentoxifilina na dose de 1200mg/dia por 2 meses, porém ainda faltam estudos controlados com placebos ou comparativos com outras medicações consagradas que consolidem o uso da pentoxifilina na psoríase <sup>22</sup>.

## 1.2 Psoríase ungueal

Apesar de as alterações cutâneas serem as manifestações clínicas mais freqüentes da psoríase, as unhas também são acometidas em muitos pacientes <sup>23,24</sup>.

A psoríase ungueal pode ser observada em todas as formas clínicas de psoríase, sendo comumente encontrada na variante em placas. Os quirodáctilos são mais freqüentemente acometidos do que os pododáctilos, 50% e 35%, respectivamente. A psoríase ungueal pode preceder ou não as lesões cutâneas <sup>23,24</sup>.

Estima-se que 80% a 90% dos pacientes com psoríase irão apresentar alterações nas unhas em algum momento de suas vidas, causando dor, dificuldades no trabalho e na vida diária, além da questão estética, com comprometimento da qualidade de vida. Estudos evidenciam maiores escores de depressão e ansiedade em pacientes com psoríase ungueal <sup>24,25</sup>.

### 1.2.1 Anatomia ungueal

A unha é composta por cinco estruturas principais:

- A matriz ungueal, localizada abaixo da borda ungueal proximal, sendo responsável pela formação da lâmina ungueal: sua porção dorsal forma as camadas mais superficiais da lâmina, a região intermediária produz as camadas mais profundas e a porção ventral contribui na formação do leito ungueal. A porção distal da matriz é chamada de lúnula, composta por uma queratina neoformada, apresentando uma coloração esbranquiçada e opaca característica <sup>26</sup>.
- A lâmina ungueal, estrutura que recobre a porção distal dos dígitos das mãos e pés. Ela é composta por células escamosas compactadas formando estruturas lamelares.

- As dobras ungueais, proximal e laterais, estruturas idênticas a pele normal, exceto pela ausência de folículos pilosos e glândulas sebáceas.
- O sistema cuticular representado pelo eponíquio, derivado da prega ungueal proximal e o hiponíquio, representando a transição entre o leito ungueal e a epiderme normal, localizado abaixo da borda livre da unha .
- O leito ungueal, local onde repousa a lâmina ungueal, composto por uma fina camada epidérmica sem as células granulosas, a camada dérmica repousando diretamente sobre a falange distal, estando ausente o tecido subcutâneo<sup>26,27</sup>

O suprimento sangüíneo do leito e da matriz é composto por rede derivada das artérias digitais, assim como a inervação do quinto e metade medial do quarto quirodáctilo é fornecida pelo nervo ulnar, enquanto o restante se dá pelo nervo mediano<sup>27</sup>. A Figura 1 ilustra a anatomia do aparato ungueal.

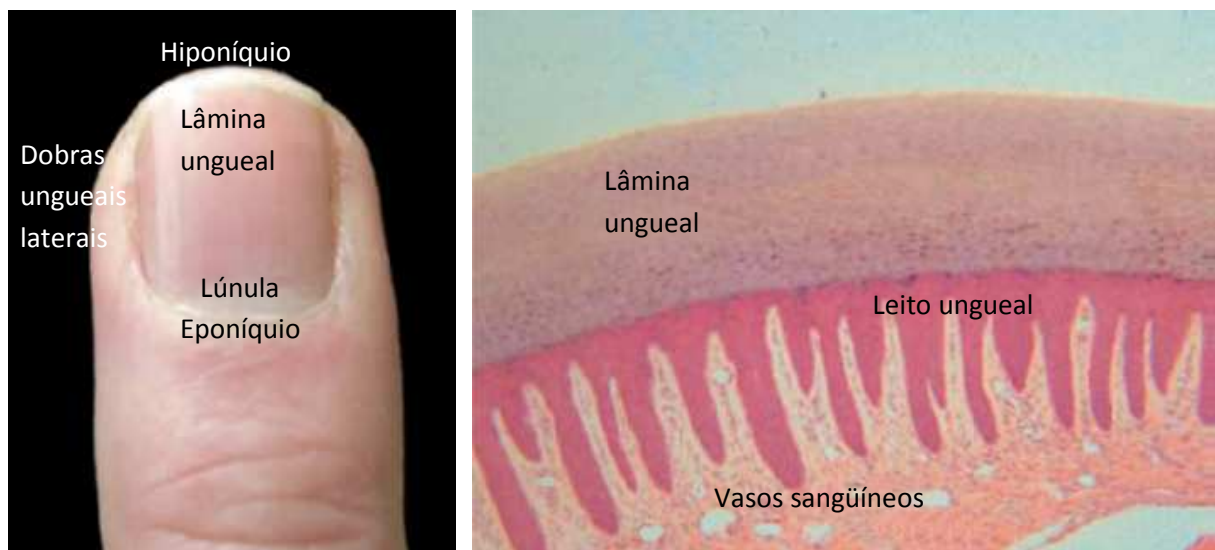


Figura 1 - Anatomia do aparelho ungueal.

Fonte: McGonagle D, Palmou Fontana N et al. *Dermatology*, v. 221, n. 1, p. 15-22, 2010.

### 1.2.2 Manifestações clínicas da psoríase ungueal

As características clínicas da psoríase ungueal são divididas em alterações da matriz e do leito ungueal<sup>24,28</sup>.

### **Alterações da matriz ungueal:**

Pittings: depressões superficiais na lâmina ungueal que variam em morfologia e distribuição. Podem ser encontrados no eczema crônico, alopecia areata e líquen plano, sendo tipicamente mais profundos na psoríase. Representam o comprometimento da matriz dorsal. Os *pittings* representam focos de células paraceratósicas na matriz ungueal que interrompem o processo fisiológico de queratinização.

Leuconíquia: áreas esbranquiçadas na lâmina ungueal.

Nail crumbling: distrofia e comprometimento de toda a estrutura da unha, representando um comprometimento global da matriz ungueal.

Hemorragias na lúnula: pequenas máculas vermelhas ou róseas, representando comprometimento da matriz ventral e intermediária<sup>28,29</sup>.

### **Alterações do leito ungueal:**

Hiperkeratose subungueal: espessamento da lâmina ungueal decorrente da deposição de células abaixo da mesma, as quais não sofreram descamação.

Hemorragias em estilhaço: pequenas áreas de hemorragia com configuração linear, nunca maiores que 2 a 3 milímetros, resultantes da ruptura de capilares dérmicos. Também encontrado em traumas, eczema, vasculite e endocardite bacteriana.

Manchas salmão ou óleo em água: áreas focais de alteração da coloração vistas através da lâmina ungueal, em virtude de comprometimento do leito ungueal, com acúmulo de debris celulares e exsudato no local.

Onicólise: descolamento da lâmina ungueal do leito, permitindo a entrada de ar e formação de um espaço virtual que fornece uma coloração esbranquiçada à unha. A onicólise representa a presença de lesão psoriática ao nível do hiponíquio.

O *pitting* e a hiperkeratose subungueal representam as formas mais freqüentemente encontradas de psoríase ungueal<sup>28,29</sup>. A Figura 2 ilustra alterações típicas da psoríase ungueal.



Figura 2 - *Pitting* e onicólise.

Fonte: Baran R. *Dermatology*, v. 221, n. 1, p.1-5, 2010.

### 1.2.3 Tratamento da psoríase ungueal

A falta de evidências clínicas sobre os tratamentos para psoríase ungueal torna difícil a escolha da melhor terapêutica. Geralmente, o tratamento é longo e com resultados inconstantes<sup>24,29</sup>.

Se as alterações ungueais são as únicas manifestações da doença, a escolha deve ser pela terapêutica tópica, sendo esta de resposta variável<sup>30</sup>. Os corticóides e os análogos da vitamina D3 ainda permanecem como as mais freqüentes escolhas por seus efeitos antiinflamatórios e antiproliferativos. Estas medicações são efetivas na redução da hiperqueratose subungueal, sem alterações em outras distrofias ungueais.

Estudos iniciais foram conduzidos no tratamento da psoríase ungueal com 5-fluoracil, antralina, tazaroteno e ciclosporina tópica. O 5-fluoracil reduziu *pitting*, tazaroteno e ciclosporina foram efetivas no controle do *pitting* e onicólise, enquanto a antralina foi mais eficaz para as alterações de leito ungueal<sup>31</sup>.

A terapia intralesional consiste na aplicação de corticoesteróides injetáveis, particularmente o acetato de triancinolona, nos bordos ungueais, sendo indicado como tratamento de escolha para alterações da matriz ungueal. As doses e intervalos de aplicação são variáveis na literatura, sendo um procedimento limitado pela dor da aplicação<sup>31</sup>.



Com relação à terapia de radiação, fotoquimioterapia (PUVA) ainda é a modalidade terapêutica mais efetiva para a psoríase ungueal, sendo os resultados inconsistentes com outros tipos de radiação<sup>31</sup>.

As medicações sistêmicas devem ser disponibilizadas nos casos com comprometimento cutâneo associado ou em pacientes resistentes aos tratamentos anteriores. Estudos com ciclosporina e etretinato evidenciaram melhora nas alterações ungueais dos pacientes tratados.

Existem ainda poucos estudos avaliando a eficácia dos biológicos no tratamento da psoríase ungueal. O uso do infliximabe demonstrou redução de 56% do NAPSI (*Nail psoriasis severity index*- escore de gravidade da psoríase ungueal) após seis meses de tratamento<sup>30,31</sup>.

### 1.3 Artrite psoriática

#### 1.3.1 Epidemiologia da artrite psoriática

Até meados do século XX, a artrite psoriática era considerada uma manifestação da artrite reumatóide. Atualmente, já está bem estabelecida como uma entidade clínica distinta. A doença está classificada entre as espondiloartropatias soronegativas, nas quais há ausência de fator reumatóide e entesopatia<sup>17,32</sup>.

A prevalência da artrite psoriática ocorre entre 7% e 40% dos pacientes com psoríase, freqüentemente se manifestando após o surgimento das lesões cutâneas<sup>15,33</sup>. Ambos os gêneros são envolvidos em igual freqüência e a idade mais acometida é entre a terceira e quarta décadas de vida. A ocorrência familiar é descrita em 30% dos casos<sup>33</sup>.

A artrite psoriática causa significativa morbidade, sendo responsável por destruição articular progressiva e disfunção. O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais na prevenção das seqüelas da doença<sup>34</sup>.

A relação entre a severidade das lesões cutâneas e da doença articular ainda permanece controversa. Diversos fatores têm sido avaliados em busca de preditores para artrite em pacientes com psoríase. Em um estudo de caso controle realizado por Thumboo e colegas, o uso de corticóides sistêmicos até dois anos antes da apresentação da artrite foi associado com o desenvolvimento de artrite psoriática, após análise multivariada, (OR 5,54, IC 95% 1,54-19,87, P= 0,009) e a gravidez foi

considerada fator protetor para o desenvolvimento de artrite (OR 0,16, IC 95% 0,02-0,99, P=0,05). Os resultados sugerem que estes fatores são importantes na modulação do sistema imune e, conseqüentemente, no surgimento da artrite<sup>34</sup>.

### 1.3.2 Manifestações clínicas da artrite psoriática

Existem cinco formas clínicas de artrite psoriática: oligoartrite assimétrica (70%), poliartrite simétrica (15%), clássica ou de envolvimento das articulações interfalangeanas distais (5-10%), mutilante (menos de 5%) e a espondilítica (menos de 5%)<sup>6,35</sup>. A espondilite psoriática está associada com a presença de HLA-B27, tende a ser assimétrica e é assintomática em um terço dos casos<sup>35</sup>. A Figura 3 ilustra quadro oligoarticular de artrite psoriática.



Figura 3 - Oligoartrite assimétrica envolvendo terceiras interfalangeanas proximais de mãos, com acometimento ungueal em terceiro quirodáctilo esquerdo.

Fonte: Zachariae H. Am J Clin Dermatol, v. 4, n. 7, p. 441-447, 2003.

### 1.3.3 Tratamento da artrite psoriática

Muitos pacientes com artrite psoriática apresentam um quadro clínico leve, necessitando tratamento com antiinflamatórios não esteróides e injeções de corticóide intra-articulares<sup>15,35</sup>.

Metotrexate, com seu efeito imunomodulador e antiinflamatório, permanece como droga de escolha, entre aquelas drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDS). Ciclosporina, azatioprina e sulfasalazina também se mostraram importantes opções no arsenal terapêutico da artrite psoriática erosiva<sup>35</sup>.

Nos últimos anos, os novos agentes biológicos contra citocinas específicas do processo inflamatório surgem de forma promissora, com menores efeitos adversos e altas taxas de resposta terapêutica, destacando-se os antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF)<sup>15,35</sup>. Os agentes biológicos mais conhecidos são o infliximabe, anticorpo monoclonal quimérico e o etanercept, proteína de fusão, com diferenças nos locais de ligação do TNF, na especificidade e estabilidade. O adalimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado já aprovado para uso na artrite psoriática. Seu uso na artrite exige doses maiores<sup>20,35</sup>.

#### 1.4 Psoríase ungueal e artrite psoriática

A associação entre psoríase ungueal e artrite psoriática tem sido demonstrada em diversos estudos<sup>28,36</sup>.

Estudo japonês, comparando 23 pacientes com artrite psoriática e 23 pacientes com psoríase, demonstrou uma correlação estatisticamente significativa entre a artrite presente na articulação interfalangeana distal e a gravidade da psoríase ungueal, calculada através do NAPSI modificado. A presença de lesões psoriáticas em dobra ungueal também está associada ao envolvimento ungueal nos pacientes com artrite psoriática<sup>36</sup>.

Os mesmos achados foram encontrados em outros estudos, com maior severidade do acometimento ungueal nos pacientes com comprometimento da articulação interfalangeana distal e entesite clínica evidente, não havendo a mesma correlação com dactilite ou espondilite<sup>15,37</sup>.

Scarpa e colegas não demonstraram a mesma correlação entre artrite na articulação interfalangeana distal e psoríase ungueal em 50 pacientes através de análise radiológica, porém houve evidência de maior comprometimento da falange distal nos pacientes com onicopatía<sup>38</sup>. Os mesmos resultados foram obtidos em pacientes com psoríase sem acometimento articular em estudo realizado na Turquia<sup>39</sup>. Posteriormente, utilizando ressonância nuclear magnética como método de avaliação, Scarpa evidenciou que o acometimento da articulação interfalangeana

distal esteve presente em 58,3% dos pacientes com artrite psoriática e onicopatia comparativamente à 9,1% dos pacientes com artrite e unhas clinicamente normais ( $p=0,03$ )<sup>40</sup>.

Não houve associação entre psoríase ungueal e sacroileíte psoriática. O envolvimento poliarticular parece estar mais comumente associado às manifestações ungueais<sup>2,40</sup>.

Uma possível explicação para esta associação entre psoríase ungueal e artrite psoriática está na ligação anatômica entre as estruturas ungueais e a articulação interfalangeana distal<sup>28,41</sup>. As fibras do tendão extensor estão ancoradas diretamente na matriz ungueal e no periósteo da falange distal, local onde repousa o leito ungueal. Adicionalmente, ligamentos colaterais fixam-se nos bordos laterais da unha, demonstrando a unha como parte integrante do sistema musculoesquelético<sup>11,41</sup>. A Figura 4 ilustra as relações microanatômicas entre o tendão extensor e a matriz ungueal.

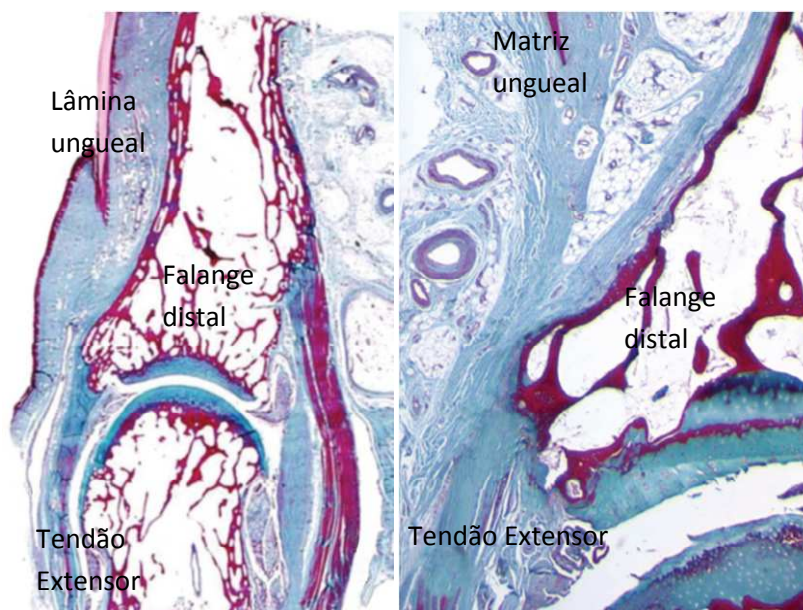


Figura 4 - Relação da matriz ungueal e tendão extensor em análise histológica.

Fonte: McGonagle D. JEADV, v. 23, n. 1, p. 09-13, 2009..

McGonagle e colegas vêm, através de inúmeras publicações, tentando criar um modelo fisiopatogênico que esclareça a relação entre psoríase ungueal e artrite psoriática. O modelo tradicional teoriza que a inflamação crônica presente na

psoríase é decorrente da autoimunidade, mediada pelos linfócitos T do sistema imune adaptativo, contra um autoantígeno ainda não identificado<sup>11,41</sup>.

Através de estudos histológicos e ressonância magnética de alta definição, tem sido demonstrado que as ênteses, locais de inserção de tendões e ligamentos nos ossos, são sujeitas à grande estresse mecânico e microtraumas, desencadeando ativação do sistema imune inato e se tornando o epicentro dos processos inflamatórios na artrite psoriática. Conseqüentemente, a inflamação compromete as estruturas adjacentes como o aparato ungueal e a falange distal no caso dos ligamentos articulares das mãos<sup>40,41</sup>.

A grande dúvida é se a doença ungueal representa um tipo de entesite subclínica que poderá ser relevante como um preditor de uma doença músculo-esquelética mais grave futura<sup>41,42</sup>.

### 1.5 *Clipping* ungueal

O *clipping* ungueal consiste na análise histopatológica dos fragmentos cortados da lâmina ungueal distal. O exame surgiu da necessidade de se obter uma resposta rápida, de baixo custo e indolor, visto que a biópsia consiste em um procedimento doloroso e que pode acarretar em distrofias ungueais permanentes. Métodos não invasivos são grandes auxiliares ao diagnóstico clínico da psoríase nas unhas<sup>42</sup>.

O conhecimento da histopatologia das doenças de unha é muito mais limitado do que das doenças de pele devido à um menor número de biópsias assim como por suas estruturas anatômicas distintas e mais complexas que as da pele. Os fragmentos obtidos das biópsias ungueais podem ser de difícil orientação, processamento e interpretação, sendo importante manter contato direto com dermatopatologista experiente.

Para diagnóstico de psoríase ungueal é necessária a presença de um critério maior com ou sem critérios menores ou dois critérios menores:

Critérios maiores: neutrófilos no leito ungueal ou paraceratose na lâmina ungueal;

Critérios menores: hiperkeratose com paraceratose, lagos serosos na camada córnea, alterações focais na camada granulosa e hiperplasia psoriasiforme no leito ungueal associada à dilatação dos vasos sangüíneos subepiteliais<sup>27,43</sup>.

A maior indicação do *clipping* ungueal está na elucidação diagnóstica de onicomicoses, onde a sensibilidade do mesmo consegue ultrapassar o exame micológico direto e a cultura de fungos, exames estes considerados padrão ouro <sup>42,44</sup>.

Entretanto, o *clipping* ungueal também pode auxiliar no diagnóstico de psoríase, líquen plano, traumas, discromias, melanoníquias e tumores ungueais. Há poucos estudos de diagnóstico de onicopatias feitos por meio do *clipping* e pouca familiaridade dos médicos com o exame <sup>45</sup>.

Através deste exame, o patologista busca evidenciar alterações como paraceratose, lagos serosos, corpos citóides, sangue, pigmentos, fungos, bactérias e até corpos estranhos <sup>45</sup>.

A presença de neutrófilos, paraceratose, lagos serosos e hiperkeratose pode ser observada nas onicomicoses e psoríase. Hifas septadas e uniformes invadindo a lâmina sugerem infecção por dermatófitos. Conídeos na face ventral da lâmina podem indicar infecção por *Candida*. A ocorrência de hemácias sugere causa traumática, assim como pigmento melânico na lâmina ungueal confirma o diagnóstico de melanoníquia <sup>45</sup>. As Figuras 5 e 6 ilustram, respectivamente, fragmentos do *clipping* ungueal e algumas alterações vistas histologicamente no exame.



Figura 5 - Fragmento de lâminas ungueais distais- *clipping* ungueal.

Fonte: Fillus Neto J, Tchornobay AM. An Bras Dermatol, v. 84, n. 2, p. 173-176, 2009.

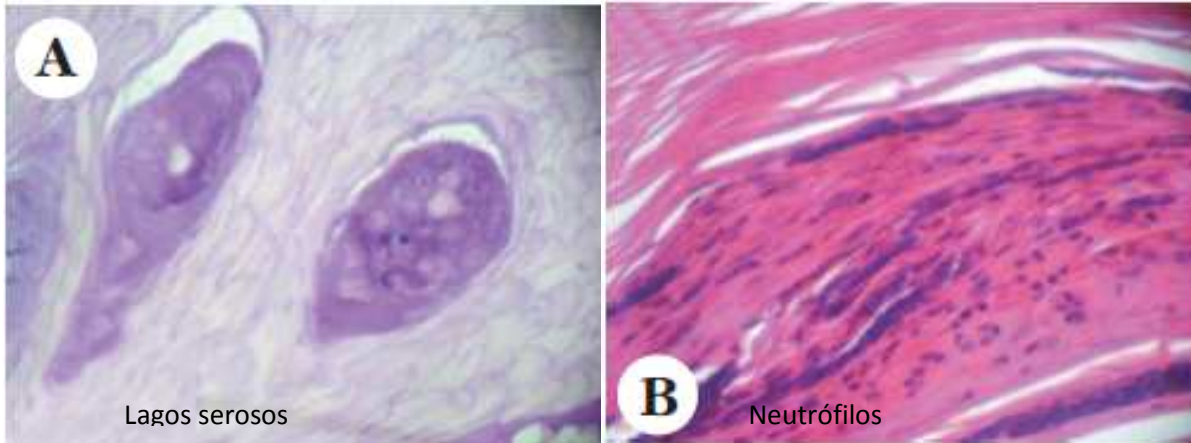


Figura 6 - Lagos serosos (A) e neutrófilos em meio a paraceratose (B)

Fonte: Fillus Neto J, Tchornobay AM. An Bras Dermatol, v. 84, n. 2, p. 173-176, 2009.

## 2 JUSTIFICATIVAS DO ESTUDO

O presente estudo se justifica dada a necessidade de um método diagnóstico menos invasivo e de maior praticidade do que a biópsia de unha, método considerado “padrão-ouro” para a psoríase atualmente.

Adicionalmente, o exame de *clipping* ungueal já é considerado um auxiliar diagnóstico em algumas onicopatias, incluindo onicomicoses e a própria psoríase. Em indivíduos com psoríase, entretanto, os dados da literatura que detalhem os parâmetros microscópicos do *clipping* são escassos. Da mesma forma, não há descrições de utilização do *clipping* ungueal em pacientes com artrite psoriática.



### 3 HIPÓTESES DO ESTUDO

Hipótese operacional: Os achados microscópicos do *clipping* ungueal não são distintos em pacientes com psoríase e artrite psoriática comparativamente a controles saudáveis; os achados do *clipping* não diferem em indivíduos com psoríase e artrite psoriática per se.

Hipótese conceitual: Os achados microscópicos do *clipping* ungueal são distintos em pacientes com psoríase e artrite psoriática comparativamente a controles saudáveis; os achados do *clipping* diferem em indivíduos com psoríase e artrite psoriática per se.

#### 4 OBJETIVO DO ESTUDO

Descrever os achados microscópicos do *clipping* ungueal em indivíduos com psoríase com e sem onicopatia, artrite psoriática com e sem onicopatia e controles sadios.

## 5 METODOLOGIA

### *Pacientes*

O estudo foi transversal controlado. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de artrite psoriática, não necessariamente apresentando lesões cutâneas de psoríase, em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e pacientes com diagnóstico de psoríase em acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), no período entre agosto de 2011 e março de 2012. Adicionalmente, indivíduos saudáveis participaram como controles no estudo. O grupo controle foi composto por estudantes de medicina e médicos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

O cálculo amostral, considerando o nível de significância ( $\alpha$ ) igual a 0,05 e o poder do teste ( $1 - \beta$ ) igual a 0,90 além das informações referentes à incidência da doença, foi sugerido pelo menos 21 observações em cada grupo de artrite psoriática e 31 observações em cada grupo de psoríase.

Após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram coletados dados clínicos como sexo, idade, tempo de doença e fármacos utilizados no tratamento da psoríase e artrite psoriática.

O estudo foi aprovado previamente pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambas as instituições, obedecendo a Resolução CNS/MS 196/96 (registro CEP 11/05562, PUCRS).

O diagnóstico de psoríase foi efetuado por Dermatologista em bases clínicas e utilizando técnicas semióticas como a curetagem de Brocq, o sinal da vela e o sinal de Auspitz; em casos de dúvida diagnóstica, foi confirmado através de biópsia de pele. Os achados clínicos clássicos incluíram lesões eritematosas e descamativas, de limites precisos e com halo periférico hipocrômico (halo de *Woronoff*) em alguns casos<sup>46</sup>.

O diagnóstico de artrite psoriática foi estabelecido por médico Reumatologista através dos critérios CASPAR (*Classification of Psoriatic Arthritis Study*) de 2006. Os referidos critérios, com sensibilidade (91%-100%) e especificidade (97%-99%)<sup>46</sup>,

estabelecem como necessária a presença de inflamação musculoesquelética (artrite, entesite ou lombalgia inflamatória) associada a, pelo menos, três dos seguintes:

- Lesão de psoríase atual (02 pontos), história de lesão de psoríase (01 ponto) ou histórico familiar de psoríase (01 ponto);
- Lesões ungueais de psoríase (01 ponto);
- Dactilite (01 ponto);
- Fator reumatóide negativo (01 ponto);
- Formação óssea justa-articular na radiografia (01 ponto)<sup>47</sup>.

Um escore de três pontos ou mais associado à presença de artrite, entesite ou espondilite é satisfatório para estabelecer o diagnóstico de artrite psoriática<sup>47</sup>.

Os critérios de exclusão foram presença de onicomicose, líquen plano ungueal ou trauma nas unhas dos pacientes avaliados, assim como outras artropatias inflamatórias que preenchessem critérios próprios. O diagnóstico de exclusão foi feito em bases clínicas. Se os pacientes do estudo apresentassem alguma dermatose ou artropatia, eram encaminhados para tratamento.

### *Métodos*

No exame físico, foram avaliados os quirodáctilos mais comprometidos. Subseqüentemente, calculou-se o NAPSI da unha com maior alteração clinicamente visível, no intuito de se quantificar, de forma mais objetiva, a extensão da doença. A unha mais comprometida foi dividida em linhas imaginárias, horizontal e vertical, em quatro quadrantes. Em cada quadrante, foi avaliada, a olho nu, a presença ou ausência das alterações de matriz ungueal (*pitting*, leuconíquia, hemorragia na lúnula e *nail crumbling*) e leito ungueal (onicólise, hiperkeratose subungueal, mancha de óleo em água e hemorragias em estilhaço)<sup>23,48</sup>.

Cada alteração de matriz e leito ungueal recebeu um escore de zero a quatro:

Zero: sem a alteração avaliada;

1: um quadrante comprometido com a alteração avaliada;

2: dois quadrantes comprometidos com a alteração avaliada;

3: três quadrantes comprometidos com a alteração avaliada;

4: quatro quadrantes comprometidos com a alteração avaliada.

Após avaliação dos oito parâmetros ungueais, um escore de 0 a 32 foi considerado para o NAPSI<sup>23,48</sup>. Arbitrariamente, um escore de NAPSI acima de zero foi considerado anormal.

Os participantes do estudo foram então submetidos ao exame de *clipping* ungueal. Cada participante forneceu um fragmento de unha; um número maior de amostras foi coletado mediante disponibilidade. Nos participantes dos grupos sem onicodistrofia, a coleta foi realizada aleatoriamente, sendo escolhida a unha que oferecia a melhor amostra no momento.

A coleta do material foi realizada cortando-se a porção distal da lâmina ungueal com, no mínimo, 5 milímetros de comprimento e 2 milímetros de largura para uma boa fixação do fragmento na parafina. A lâmina ungueal foi coletada da borda livre da unha, não resultando em desconforto ao paciente. Nenhuma curetagem foi realizada para coleta de debris subungueais. O material foi armazenado em frascos estéreis de urina contendo formol.

No preparado histopatológico, não foram utilizados produtos que decompõem a queratina como KOH a 20%, solução aquosa de Tween de 10 a 40% ou metacrilato. As lâminas foram coradas em hematoxilina-eosina e PAS-díastase resistente. A análise histopatológica foi efetuada por Dermatopatologista com grande experiência na avaliação de material ungueal, no laboratório de patologia do Hospital de Clínicas- Universidade Federal do Paraná. A mesma estava cegada para os dados clínicos ao avaliar as lâminas.

O *clipping* ungueal foi realizado, utilizando microscopia óptica, em aumento de 10 vezes. Em pacientes com mais de uma amostra ungueal, foi considerada aquela com mais alterações. As seguintes variáveis microscópicas foram avaliadas por sugestão da dermatopatologista: larguras da placa ungueal e subungueal, mensuradas em milímetros; paraceratose, avaliada em número de camadas na região subungueal; região subungueal retificada (caracterizada por alinhamento celular na região subungueal) e hipereosinofilia da lâmina ungueal (caracterizada por impregnação de coloração eosina na lâmina ungueal), ambas arbitrariamente consideradas como presentes ou ausentes; onicocariose, arbitrariamente definida pela presença de núcleos basofílicos em mais de 50% da largura da placa ungueal.

As presenças de neutrófilos, lagos serosos, sangue, corpúsculos de Civatte, bactérias e fungos compreenderam variáveis categóricas.

Os pacientes submetidos ao clipping ungueal foram subdivididos em cinco grupos:

- Grupo APO: Pacientes com artrite psoriática e unhas alteradas clinicamente;
- Grupo AP: Pacientes com artrite psoriática e unhas sem alterações visíveis clinicamente;
- Grupo PO: Pacientes com psoríase e unhas alteradas;
- Grupo P: Pacientes com psoríase e unhas sem alterações visíveis clinicamente;
- Grupo N: grupo controle.

#### *Avaliação Estatística*

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas STATISTICA 7.0 e ACTION 1.0. As metodologias utilizadas para a avaliação das variáveis categóricas foram o teste do qui-quadrado ou teste de Fischer, na impossibilidade de aplicação do primeiro teste. Para as variáveis quantitativas, foram aplicados o teste de Kruskal-Wallis, quando comparados mais de dois grupos, e o teste de Mann-Whitney, quando comparados apenas dois grupos. A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Lilliefors. Perante significância estatística, as comparações complementares do teste de Kruskal-Wallis foram realizadas através do teste da Diferença Mínima Significativa (dms). O nível de significância aplicado em todos os testes foi de 0,05. O coeficiente de Spearman foi utilizado para avaliar a relação entre NAPSI e os parâmetros microscópicos significativos do *clipping*.

## 6 RESULTADOS

O número de indivíduos avaliados em cada grupo foi: APO: 20; AP: 21; PO: 30; P: 25 e N: 22. Como um todo, compôs-se um grupo de adultos de meia-idade. Após análise e comparação das variáveis clínicas, se constatou não haver diferença entre os grupos com relação à idade. Houve predominância do sexo feminino em todos os grupos, exceto naqueles do grupo PO. A duração média da doença nos pacientes dos grupos P e PO foi menor do que nos pacientes dos grupos AP e APO, embora este achado não seja estatisticamente significativo. Estes dados são expressos na tabela 1.

Tabela 1 - Idade, sexo e tempo de doença entre os grupos avaliados.

	APO (20)	AP (21)	PO (30)	P (25)	N (22)	Valor P
<b>Idade (anos + DP)</b>	48,8 (40-65)	53,6 (28-80)	51,37 (19-87)	51,84 (16-82)	41,73 (20-80)	0,06*
<b>Sexo feminino</b>	57,1%	80,9%	33,3%	68%	86,3%	<0,01**
<b>Tempo de doença (anos)</b>	14,43(1-35)	19,27 (0,5-40)	16,22 (1,5-49)	8,07(0,25-20)	-	0,06***

Grupo APO: artrite psoriática e onicodistrofia; Grupo AP: artrite psoriática e unhas normais; Grupo PO: psoríase e onicodistrofia; Grupo P: psoríase e unhas normais; Grupo N: controle.

DP: desvio padrão

\*Teste de Kruskal Wallis.

\*\*Teste do qui-quadrado: diferença estatística entre o grupo PO em relação aos demais grupos.

\*\*\*Teste de Mann-Whitney.

A tabela 2 lista os dedos mais acometidos em pacientes dos grupos APO e PO. Houve predomínio dos primeiros quirodáctilos em ambos os grupos, porém sem diferenças estatisticamente significantes entre eles ( $P>0,05$ ).

Tabela 2 - Quirodáctilos mais acometidos em pacientes com psoríase e artrite psoriática.

Quirodáctilo mais acometido	APO		PO	
	N	%	N	%
1QDD	4	19,05	5	16,67
2QDD	2	9,52	1	3,33
3QDD	2	9,52	1	3,33
4QDD	2	9,52	3	10,00
5QDD	1	4,76	2	6,67
1QDE	3	14,29	6	20
2QDE	2	9,52	5	16,67
3QDE	2	9,52	1	3,33
4QDE	1	4,76	5	16,67
5QDE	2	9,52	1	3,33
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Grupo APO: artrite psoriática e onicodistrofia; Grupo PO: psoríase e onicodistrofia.

N: número amostral

QDD: quirodáctilo direito; QDE: quirodáctilo esquerdo

Os valores são apresentados em tabelas de frequências.

Não houve significância estatística quando da comparação entre as variáveis ( $P > 0,05$  no teste do qui-quadrado).

Em relação aos fármacos utilizados pelos pacientes dos diversos grupos, o metotrexate, os analgésicos, a prednisona e a sulfasalazina foram significativamente mais prescritos em pacientes dos grupos AP+APO do que nos pacientes com psoríase. O acitretin e a fototerapia foram utilizados apenas na psoríase. Agentes biológicos e ciclosporina foram utilizados infreqüentemente nos dois grupos. A relação de medicamentos utilizados pelos pacientes dos dois grupos pode ser vista na tabela 3.



Tabela 3 - Uso de medicamentos nos pacientes com psoríase e artrite psoriática.

	AP+APO (41)	P+PO (55)	TOTAL (96)	Valor P*
<b>Metotrexate</b>	64,29%	16,36%	30,25%	<0,01#
<b>Analgésicos</b>	59,52%	0,00	21,01%	<0,01#
<b>Prednisona</b>	45,24%	0,00	15,97%	<0,01#
<b>Acitretin</b>	0,00	20,00%	9,24%	<0,01##
<b>Biológicos</b>	9,52%	1,82%	4,20%	0,10
<b>Sulfassalazina</b>	11,90%	0,00	4,20%	0,01#
<b>Fototerapia</b>	0,00	7,27%	3,36%	0,09
<b>Ciclosporina</b>	0,00	3,64%	1,68%	0,31

Grupos AP+APO: todos com artrite psoriática, onicodistrofia ou unhas normais; P+PO: todos com psoríase, onicodistrofia ou unhas normais.

\*Teste de Fischer.

#Diferença estatística significativa, com uso mais freqüente do fármaco nos grupos AP+APO.

##Diferença estatística significativa, com uso mais freqüente do fármaco nos grupo P+ PO.

A tabela 4 contempla os achados do *clipping* ungueal em que uma média de valores foi calculada para três variáveis: largura da placa ungueal, largura subungueal e camadas de paraceratose. No teste estatístico não-ajustado, a largura da placa ungueal foi significativamente maior em todos os grupos em relação aos controles, mas o dado não se confirmou após ajuste para uso do metotrexate. A largura subungueal foi significativamente maior em todos os grupos comparativamente aos controles, mesmo após ajuste ao metotrexate. Pacientes do grupo APO apresentaram maior número de camadas de paraceratose do que outros grupos e controles, mas esta diferença não foi significativa em termos estatísticos.

Tabela 4 - Parâmetros microscópicos I.

	APO (20)	AP (21)	PO (30)	P (25)	N (22)	Valor P *	Valor P ajuste **
<b>Largura da placa ungueal (mm)</b>	0,47 (0,26-0,85)	0,41 (0,2-0,8)	0,42 (0,26-0,8)	0,40 (0,25-0,7)	0,34 (0,2-0,53)	0,05	0,08
<b>Largura subungueal (mm)</b>	0,14 (0-0,4)	0,17 (0-0,55)	0,22 (0-0,7)	0,12 (0-0,3)	0,05 (0-0,21)	<0,01	0,04
<b>Camadas de paraceratose</b>	8,67 (0-53)	2,9 (0-9)	7,23 (0-36)	2 (0-8)	2,16 (0-7)	0,30	0,12

Grupo APO: artrite psoriática e onicodistrofia; Grupo AP: artrite psoriática; Grupo PO: psoríase e onicodistrofia; Grupo P: psoríase; Grupo N: controles.

\*Kruskal Wallis, comparando todos os grupos em relação aos controles.

\*\*Análise estatística ajustada com pacientes que não fizeram uso do metotrexate.

A tabela 5 contempla os achados do *clipping* ungueal com percentuais de frequência e contagem absoluta de nove variáveis.

Pacientes de todos os grupos apresentaram maior retificação da região subungueal comparativamente aos controles, dados que se mantiveram estatisticamente significativos após ajuste para uso do metotrexate. Hipereosinofilia da lâmina ungueal, por sua vez, foi mais freqüente nos controles do que em todos os grupos de pacientes, dado também confirmado após ajuste. O número de neutrófilos foi maior no grupo PO em relação aos outros grupos, dado visto apenas na estimativa ajustada. Lagos serosos foram significativamente mais presentes em todos os grupos em relação aos controles, achado confirmado após ajuste. A localização predominante dos lagos serosos foi a ventral ( $P < 0,01$ ). A estimativa ajustada revelou mais corpúsculos de Civatte no grupo APO do que nos demais grupos. A presença de sangue foi mais freqüente no grupo PO do que nos outros grupos, de acordo com a estimativa ajustada. Bactérias foram significativamente mais raras em controles do que nos outros grupos, dado confirmado após ajuste. Quando presentes, as bactérias estiveram principalmente em localização ventral. Com relação à presença de fungos, a estimativa ajustada demonstrou que foi mais freqüente no grupo PO do que nos outros grupos, sendo predominante a forma em conídeos ( $P < 0,01$ ) e a localização ventral ( $P < 0,01$ ).

Tabela 5 - Parâmetros microscópicos II.

	APO (20)	AP (21)	PO (30)	P (25)	N (22)	Valor P	Valor P ajuste +
<b>Região subungueal retificada</b>	5 (23,81%)	10 (47,62%)	9 (30%)	8 (32%)	0	<0,01*#	<0,01* #
<b>Onicocariose</b>	3	4	2	3	4	0,76**	0,44**
<b>#Hipereosinofilia da lâmina ungueal</b>	5 (23,81%)	4 (19,05%)	7 (23,33%)	3 (12%)	17 (53,13%)	0,01*##	0,02*##
<b>Neutrófilos</b>	2	1	4	0	0	0,10**	0,04** ###
<b>#Lagos serosos</b>	8 (38,10%)	10 (47,62%)	16 (53,33%)	5 (20%)	2 (6,25%)	<0,01*#	<0,01* #
<b>Corpúsculos de Civatte</b>	2	1	1	1	1	0,53**	<0,01** ####
<b>Sangue</b>	1	1	5	1	0	0,08**	0,05**###
<b>#Bactérias</b>	12 (57,14%)	16 (76,19%)	26 (86,67%)	18 (72%)	5 (15,63%)	<0,01*#	<0,01*#
<b>Fungos</b>	3	3	8	2	1	0,08**	0,04** ##

Grupo APO: artrite psoriática e onicodistrofia; Grupo AP: artrite psoriática e unhas normais; Grupo PO: psoríase e onicodistrofia; Grupo P: psoríase e unhas normais; Grupo N: controles.

\*Teste do qui-quadrado.

\*\*Teste de Fischer.

#Diferença estatística entre todos os grupos comparativamente a controles.

##Diferença estatística do grupo controle em relação aos demais grupos

###Diferença estatística entre o grupo PO comparativamente aos demais grupos.

####Diferença estatística do grupo APO comparativamente aos demais grupos.

Análise estatística ajustada para uso de metotrexate.

A tabela 6 compara as variáveis do *clipping* ungueal em pacientes com psoríase e artrite psoriática. Não houve diferença estatística em nenhuma das variáveis estudadas.

Tabela 6 - Comparação das variáveis microscópicas entre pacientes com psoríase e artrite psoriática.

	AP+APO (41)	P+PO (55)	valor P
<b>Largura da placa ungueal+</b>	0,44 (0,16)	0,41 (0,12)	0,49***
<b>Largura subungueal +</b>	0,15 (0,13)	0,17(0,13)	0,27***
<b>Camadas de paraceratose+</b>	5,78 (9,74)	4,85 (6,72)	0,86***
<b>Região subungueal retificada</b>	15 (35,71%)	17 (30,91%)	0,61*
<b>Quantidade onicocariose (mais 50%)</b>	7 (16,66%)	5 (9,09%)	0,26*
<b>Hipereosinofilia da lâmina ungueal</b>	9 (21,4%)	10 (18,1%)	0,69*
<b>Neutrófilos</b>	3 (7,14%)	4 (7,27%)	0,98*
<b>Lagos Serosos</b>	18 (42,86%)	21 (38,18%)	0,64*
<b>Corpúsculos de Civatte</b>	3(7,14%)	2(3,64%)	0,64**
<b>Bactérias</b>	28 (66,6%)	44 (80%)	0,13*
<b>Fungos</b>	6 (14,29%)	10 (18,18%)	0,60*

Grupos AP+APO: todos com artrite psoriática, onicodistrofia e unhas normais; P+PO: todos com psoríase, onicodistrofia e unhas normais; Grupo N: controles.

Os valores das primeiras 9 variáveis são apresentados por números absolutos e por percentuais. Os valores das últimas 3 variáveis são apresentados em médias e desvio padrão.

\*Teste do qui-quadrado.

\*\*Teste de Fischer.

\*\*\*Teste de Mann-Whitney.

A correlação entre valores de NAPSÍ de pacientes dos grupos APO e PO (n=51) e variáveis de relevância estatística do *clipping* ungueal pode ser vista na tabela 7. Não houve correlação significativa entre valores de NAPSÍ e largura subungueal, região subungueal retificada, presença de lagos serosos, bactérias e hipereosinofilia da lâmina ungueal.

Tabela 7 - Correlação do NAPSI com os achados do *clipping* ungueal

<b>Correlação do NAPSI com</b>	<b>Coefficiente de Spearman</b>	<b>Valor P</b>
<b>Largura Subungueal</b>	0,18	0,21
<b>Região subungueal retificada</b>	0,17	0,23
<b>Bactérias</b>	0,07	0,63
<b>Hipereosinofilia da lâmina ungueal*</b>	NC	0,48
<b>Lagos serosos*</b>	NC	0,06
<b>Neutrófilos*</b>	NC	0,33
<b>Corpúsculos Civatte*</b>	NC	0,5
<b>Sangue*</b>	NC	0,9
<b>Fungos*</b>	NC	0,68

\*Teste de Mann-Whitney.

NC: coeficiente de Spearman não calculado pelo fato de as variáveis serem dicotômicas.

## 7 DISCUSSÃO

O *clipping* ungueal, método ainda incipiente em onicopatias, tem sido fundamentalmente utilizado no diagnóstico de onicomicoses até o momento. O *clipping* é um método prático e menos invasivo do que a biópsia ungueal, exame considerado confirmatório para diagnóstico da psoríase ungueal<sup>49</sup>.

O acometimento ungueal pode ser detectado em cerca de 50% dos pacientes com psoríase e em aproximadamente 80% daqueles com artrite psoriática<sup>39,50</sup>. O *clipping* ungueal pode, potencialmente, ser utilizado como ferramenta diagnóstica nas alterações ungueais da psoríase e da artrite psoriática. Este estudo descreve, de forma original, os achados do *clipping* em pacientes com artrite psoriática e psoríase comparativamente a controles sadios.

Em nossa casuística (predomínio de adultos de meia-idade), não houve diferença significativa de idade entre os grupos. A psoríase sabidamente apresenta distribuição bimodal de freqüência, com picos entre os 15 e 20 anos e entre os 55 e 60 anos de idade; a média de idade de nossos pacientes se aproxima deste segundo pico. O grupo etário mais acometido entre os pacientes com artrite psoriática é o da terceira e quarta décadas de vida<sup>51</sup>. Nossos dados de pacientes com artrite psoriática apontaram para um acometimento um pouco mais tardio.

Com exceção do grupo PO, os demais foram caracterizados por predomínio do sexo feminino. Os dados de literatura, diferentemente, apontam para acometimento similar em homens e mulheres, tanto na psoríase como na artrite psoriática<sup>52</sup>.

O comprometimento cutâneo é freqüentemente a primeira manifestação da doença psoriática, com quadros articulares surgindo subsequentemente. Em apenas 10% dos casos, a doença articular se manifesta antes do quadro cutâneo. Por conseqüência, espera-se um tempo maior de doença nos pacientes com artrite psoriática<sup>52,53</sup>, como foi o caso em nossa amostra (embora sem significância estatística em relação aos outros grupos).

Os primeiros quirodáctilos foram os dedos clinicamente mais acometidos entre os pacientes da amostra, provavelmente como decorrência de uma maior exposição ao trauma, conhecido fator precipitante de lesões psoriáticas<sup>54</sup>.

O metotrexate, fármaco de eficaz ação imunomoduladora e antiinflamatória, foi a droga mais utilizada entre os participantes do estudo, principalmente no grupo com artrite psoriática. A droga é, de acordo com dados atuais, 60%, efetiva em pacientes com doença psoriática<sup>35,55</sup>. Haja vista a considerável freqüência de uso do metotrexate em nossa casuística, os parâmetros do *clipping* foram estatisticamente ajustados para esta variável clínica.

A literatura acerca dos achados do *clipping* ungueal em pacientes com psoríase, foco maior deste estudo, é escassa e pouco baseada em evidência. Nossos resultados evidenciaram maior largura subungueal e maior retificação da região subungueal em pacientes com psoríase e artrite psoriática relativamente a controles, mesmo após ajuste dos dados para o uso do metotrexate. Gisondi et al, em avaliação ungueal por ultrassonografia, documentaram maior espessura da lâmina e leito ungueais em pacientes com psoríase comparativamente à pacientes com eczema (mesmo com unhas normais) e controles<sup>56</sup>. Não há menção de literatura sobre retificação da região subungueal em pacientes com psoríase ou artrite psoriática.

Ao realizarmos a análise ajustada para uso de metotrexate, foi possível identificar uma maior presença de neutrófilos, sangue e fungos nos pacientes do grupo PO. Embora mais frequente no grupo PO, a infiltração neutrofílica foi vista em apenas 5,4% de nossa casuística global. A expectativa de encontrarmos neutrófilos na amostra ungueal em uma freqüência semelhante a da pele, onde a infiltração neutrofílica foi considerada uma característica histológica cardinal da psoríase, foi frustrada<sup>57,58</sup>.

A presença de sangue, por sua vez, pode estar associada a traumas prévios ou micro-lesões resultantes da coleta do material ungueal. A presença de maior quantidade de fungos neste grupo é, de certa forma, surpreendente; colonização por dermatófitos não são freqüentes em pacientes com psoríase em virtude do metabolismo celular acelerado ou ação de mediadores inibitórios, ainda desconhecidos<sup>59</sup>.

A presença de lagos serosos no *clipping*, significativa tanto na análise não ajustada como na ajustada em nosso estudo, representa acúmulo de exsudato na lâmina ungueal como decorrência do processo inflamatório. A manifestação clínica correlata se dá através da mancha de óleo em água<sup>31,60</sup>.

Os corpúsculos de Civatte, também conhecidos como células disqueratósicas, estiveram particularmente presentes em indivíduos do grupo APO. Originam-se de queratinócitos degenerados. São observados com freqüência na junção dermoepidérmica de pacientes com doenças caracterizadas por degeneração da camada basal, como o líquen plano e o lúpus eritematoso. Foram também descritos em alguns casos de neoplasias epidérmicas, como o carcinoma basocelular e a doença de *Bowen*. A relação entre estas células e psoríase, assim como artrite psoriática, é ainda nebulosa <sup>61,62</sup>.

Pacientes de todos os grupos apresentaram maior freqüência de bactérias no *clipping* em relação a controles, seja na análise ajustada para uso de metotrexate ou não. A maior freqüência de bactérias nas unhas de indivíduos com psoríase e artrite psoriática se justifica pela freqüente colonização de debris de unhas distróficas por cocos gram positivos e *Pseudomonas aeruginosa* <sup>59,63</sup>.

Há uma estreita e definida relação entre psoríase ungueal e artrite psoriática, em função da intimidade anatômica das articulações interfalangeanas distais com o aparato ungueal <sup>11,64</sup>. Embora tenha se mostrado um método eficaz na diferenciação de pacientes com psoríase e artrite psoriática em relação a controles sadios, o *clipping* não exibiu quaisquer variáveis que diferenciassem a artrite psoriática da psoríase em nosso estudo. Comparamos pacientes com psoríase e artrite psoriática independentemente de onicodistrofia clinicamente visível, e mesmo assim não se obteve parâmetros diferenciais no *clipping*. Novos estudos deverão contribuir para um melhor esclarecimento desta importante questão clínica.

O NAPSI foi criado no intuito de se avaliar mais objetivamente os achados clínicos da psoríase, e também para contribuir na aferição e interpretação de resultados em ensaios clínicos <sup>23,65</sup>. Em prol de uma melhor sensibilidade e especificidade, o método tem passado por diversas modificações recentes <sup>48,66</sup>. Em nosso estudo, um NAPSI alterado (arbitrariamente acima de zero) não se correlacionou com variáveis microscópicas relevantes do *clipping* ungueal.

Nosso estudo apresenta limitações que devem ser mencionadas. O delineamento transversal não nos permitiu avaliar relações longitudinais entre alterações do *clipping* e evolução clínica dos pacientes, como a transição de psoríase para artrite psoriática. Embora tenhamos procedido ajuste para uso de metotrexate, o uso freqüente de outros fármacos pode ter interferido na interpretação do exame. Não foi possível correlacionar achados do *clipping* com



parâmetros laboratoriais de atividade da doença, ou proceder o *clipping* em outras onicopatias para fins comparativos . Por fim, um número amostral maior poderia ter contribuído para uma análise estatística mais acurada.

## 8 CONCLUSÕES

I) O *clipping* ungueal, método seguro e de fácil execução, foi discriminativo para a maioria das variáveis quando se comparou pacientes com psoríase ou artrite psoriática com controles sadios. Maior espessura subungueal e de região subungueal retificada, e maior presença de lagos serosos e bactérias foram características definidoras de psoríase ungueal no exame. Uma maior presença de neutrófilos, sangue e fungos foi vista no grupo PO na estimativa ajustada. A mesma demonstrou significativa presença de corpúsculos de Civatte em pacientes do grupo APO. Hipereosinofilia da lâmina ungueal foi significativo parâmetro de normalidade.

II) O *clipping* ungueal não exibiu variáveis que diferenciassem a artrite psoriática da psoríase.

## 9 PERSPECTIVAS

O *clipping* ungueal, dada a sua praticidade e riqueza de informações, deverá ser estudado de maneira crescente em afecções ungueais. Na doença psoriática, os parâmetros que neste estudo não foram diferenciadores de normalidade ou de subgrupos (incluindo-se aqui a artrite psoriática) devem ser reavaliados em estudos futuros. O presente estudo, embora focado em uma doença autoimune, fornece uma idéia inicial da utilidade clínica do método em doenças ungueais como um todo.

## REFERÊNCIAS

1. Kaçar C, Sezar I et al. Sacroiliac joint involvement in psoriasis. *Rheumatol Int*, v. 30, p.1263-1266, 2010.
2. Elkayam O, Ophir J et al. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol*, v.19, p. 301-305, 2000.
3. Soy M, Karaca M et al. Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*, v.29, p. 223-225, 2008.
4. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *JEADV*, v. 20, p. 52-55, 2006.
5. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, v.159, p. 2-9, 2008.
6. Romiti, R. *Compêndio de Psoríase*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1 edição, p. 9-246.
7. Quekenborn-Trinquet V, Fogel P et al. Gene expression profiles in psoriasis: analysis of impact of body site location and clinical severity. *Br J Dermatol*, v.12, p. 489-504, 2005.
8. Yazici AC, Aslan G et al. A high prevalence of parvovirus B19 DNA in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*, v.298, p. 231-235, 2006.
9. Christensen TE, Callis KP et al. Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes. *J Invest Dermatol*, v. 126, p. 2397-2403, 2006.
10. Gudjonsson JE, KA et AL. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol*, v. 118, p. 362-365, 2002.
11. McGonagle D. Enthesitis: na autoinflamatória lesão linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *JEADV*, v. 23, p. 09-13, 2009.
12. Burden AD, Javed S et al. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol*, v. 110, p. 958-960, 1998.
13. Lima EAL, Lima MA. Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos. *An Bras Dermatol*, v. 86, p. 1151-1158, 2011.
14. Sanchez APG. Imunopatogênese da psoríase. *An Bras Dermatol*, v. 85, p. 747-749, 2010.

15. Cohen MR, Reda DJ et al. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, v.26, p. 1752-1756, 1999.
16. Ayala F. Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo*, v.59, p. 40-45, 2007.
17. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol*, v. 76, p. 141-167, 2001.
18. Lebwohl MG. Use of etanercept in the dermatology setting. *Am J Clin Dermatol*, v. 6, p. 49-59, 2005.
19. O'Daly JA, Ledama R et al. Antigens from *Leishmania amastigotes* induced clinical remission of psoriasis. *Arch Dermatol Res*, v. 301, p. 1-13, 2009.
20. Bongiorno MR, Pistone G et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy*, v. 21, p. S15-S20, 2008.
21. Poulin Y, Gupta AK et al. Efficacy of etanercept in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Cutaneous Med and Surg*, v. 11, p. 14-22, 2007.
22. Rigoni ACM, Silva Carneiro SC. Estudo aberto com pentoxifilina em pacientes com psoríase. *An Bras Dermatol*, v. 76, p. 39-49, 2001.
23. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, v.49, p. 206-212, 2003.
24. Baran R. The Burden of Nail Psoriasis: an introduction. *Dermatology*, v. 221, p.1-5, 2010.
25. Cassell S, Kavanaugh AF. Therapies for psoriatic nail disease. A systematic review. *J Rheumatol*, v. 33, p. 1452-1456, 2006.
26. McGonagle D, Tan AL et al. The nail as a musculoskeletal appendage-implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology*, v. 218, p. 97-102, 2009.
27. Magalhães GM, Succi ICB et al. Subsídios para o estudo histopatológico das lesões ungueais. *An Bras Dermatol*, v. 78, p. 49-61, 2003.
28. McGonagle D, Palmou Fontana N et al. Nailing down the genetic and immunological basis for psoriatic disease. *Dermatology*, v. 221, p. 15-22, 2010.
29. Cassell SE, Bieber JD et al. The modified nail psoriasis severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, v. 34, p. 123-129, 2007.
30. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatologic Therapy*, v. 20, p. 60-67, 2007.

31. Jiaravuthisan MM, Sasseville D et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation and review of the literature on therapy. *JAAD*, v. 57, p 1-27, 2007.
32. Wilson FC, Icen M et al. Incidence and Clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, v. 61, p. 233-239, 2009.
33. Ciocon DH, Kimball AD. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? *Br J Dermatol*, v.157, p. 850-860, 2007.
34. Thumboo J, Uramoto K et al. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control. *J Rheumatol*, v. 29, p. 757-762, 2002.
35. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, v. 4, p. 441-447, 2003.
36. Maejima H, Taniguchi T et al. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol*, v. 49, p. 901-906, 2010.
37. Williasom et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis- clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology*, v. 43, p. 790-794, 2004.
38. Scarpa R, Manguso F et al. Is the involvement of the distal interphalangeal joint in psoriatic patients related to nail psoriasis? *Clin Rheumatol*, v. 23, p. 27-30, 2004.
39. Seraslan G, Güller H et al. The relationship between nail and distal phalangeal bone involvement severity in patients with psoriasis. *Clin Rheumatol*, v. 26, p. 1245-1247, 2007.
40. Scarpa R, Soscia E et al. Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*,v. 33, p. 1315-1319, 2006.
41. McGonagle D, Benjamin M et al. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol*, v. 21, p. 340-347, 2009.
42. Wilsmann-Theis D, Sareika F et al. New reasons for histopathological nail-clipping examination in the diagnosis of onychomycosis. *JEADV*, v. 25, p.235-237
43. Grover C, Reddy BSN, Chatuverdi KU. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol* v.153, p.1153-1158, 2005.
44. Lawry MA, Haneke E et al. Methods for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol*, v.136, p. 1112-1116, 2000.
45. Fillus Neto J, Tchernobay AM. Como o clipping pode auxiliar o dermatologista. *An Bras Dermatol*, v. 84, p. 173-176, 2009.

46. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. São Paulo. Artes Médicas, 2008, 3 edição, p.227-241.
47. Tillett W, Costa L et al. The Classification of psoriatic arthritis (CASPAR) criteria- a retrospective feasibility, sensitivity and specificity study. *J Rheumatol*, v. 39, p. 154-156, 2012.
48. Parrish CA, Sobera JO et al. Modification of the nail psoriasis severity index (letter). *J Am Acad Dermatol*, v. 53, p. 745-746, 2005
49. Gianni C, Morelli V et al. Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis. *Dermatology*, v. 202, p. 283-288, 2001.
50. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail Psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*, v. 13, p. 375-388, 2012.
51. Swanbeck G, Inerot A et al. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol*, v. 133, p. 768-773, 1995.
52. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. *Dermatology*. Elsevier, 2008, Second edition, p.115-137.
53. Ogdie A et al. Identification of risk factors for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*, v. 146, p. 785-788, 2010.
54. Kalayciyan A, Aydemir EH, Kotogyan A. Experimental Koebner phenomenon in patients with psoriasis. *Dermatology*, v. 215, p. 114-117, 2007.
55. Mastroiani A, Minutilli E et al. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*, v. 153, p. 531-536, 2005.
56. Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Ultrasonography reveals nail thickening in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol Res*, v. 304, p. 727-732, 2012.
57. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol*, v. 9, p. 1-10, 2000.
58. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* v.187, p.490-500, 2011.
59. Zaias N. Psoriasis of the nail. *Arch Dermatol*, v. 99, p. 567-579, 1969.
60. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*, v. 59, p. 46-48, 2007.
61. Reibel J, Schiodt M. Immunohistochemical studies on colloid bodies (Civatte bodies) in oral lesions of discoid lupus erythematosus. *Scand J Dent Res* v. 94, p. 536-544, 1986.

62. Hosokawa M, Masu S, Seiji M. Immunofluorescence studies on civatte bodies and dyskeratotic cells with anti-keratin antibody. *Tohoku J Exp Med*, v. 135, p. 701-704, 1981.
63. Sakata S, Howard A. *Pseudomonas chloronychia* in a patient with nail psoriasis. *Med J Aust*, v. 186, p 424, 2007.
64. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR et al. Ultrasonographic Assessment of Nail in Psoriatic Disease Shows a Link between Onychopathy and Distal Interphalangeal Joint Extensor Tendon Enthesopathy. *Dermatology*, v. 3, 2012, in print.
65. Mukai MM, Poffo IF, Werner B ET AL. NAPSI utilization as an evaluation method of nail psoriasis in patients using acitretin. *An Bras Dermatol*, v. 87, p. 256-262, 2012.
66. Cassel SE, Bieber JD, et al. The modified nail psoriasis severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, v. 24, p. 123-129, 2007.

## APÊNDICE I: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1439/11

Porto Alegre, 27 de setembro de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05562 intitulado **"Clipping ungueal como método diagnóstico em pacientes com psoríase e artrite psoriática"**

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider  
Coordenador do CEP-PUCRS

Prof.<sup>a</sup> Dr. Virginia Mingheili Schmitt  
Coordenadora Substituta  
Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS  
CEP - PUCRS

Ilmo. Sr.  
Prof. Henrique Luiz Staub  
HSL  
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central  
Av. Itália, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000  
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

**APÊNDICE II: Aprovação do Comitê Científico da PUCRS**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Of. 378/11-PG

Porto Alegre, 05 de julho de 2011.

A Pós-Graduanda  
Gabriela Pogliá Fonseca  
N/Faculdade

Prezada Pós-Graduanda:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada "**Clipping ungueal como método diagnóstico em pacientes com psoríase e artrite psoriática**" foi **aprovada** pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa, através do setor de **Pesquisas e Estágios**, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS. Após aprovação do CEP entregar cópia na secretaria do Programa. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese**  
Coordenador em Exercício  
Programa de Pós-Graduação  
em Medicina e Ciências da Saúde

**C/c: Prof. Dr. Henrique Luiz Staub**



## APÊNDICE III: Termo de consentimento livre e informado

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Clipping ungueal como método diagnóstico em pacientes com psoríase e artrite psoriática

Prezado (a) participante:

Através deste documento, convidamos o senhor (senhora) a participar de um projeto de pesquisa cujo objetivo é avaliar as alterações nas unhas decorrentes da psoríase através de um método diagnóstico recente e ainda pouco utilizado na avaliação de pacientes com psoríase e artrite psoriática. O método é chamado de clipping ungueal e consiste em um exame de fácil execução e indolor, sendo realizado o corte da porção final da unha e posterior avaliação histopatológica por profissional experiente.

Sua participação envolve a doação de material biológico, que será coletado através do corte da unha com alicate, retirando 5mm de comprimento e 2mm de largura, após assinatura do termo de consentimento. O procedimento não acarreta em riscos para o paciente que for submetido ao mesmo.

A participação neste estudo é voluntária e se você decidir não participar ou quiser desistir de continuar a qualquer momento, tem absoluta liberdade de fazê-lo, sem penalização ou prejuízo ao seu tratamento.

Na publicação dos resultados da pesquisa, sua identidade será mantida em sigilo. Serão omitidas todas as informações que permitam identificá-lo(a).

Mesmo não tendo benefícios diretos em participar, indiretamente você estará contribuindo para a compreensão da doença estudada e para a produção do conhecimento científico.

Quaisquer dúvidas relativas à pesquisa poderão ser esclarecidas pelos pesquisadores pelo fone (54) 91284570 ou pela entidade responsável – Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, fone (51) 3320 3345

Atenciosamente

---

Gabriela Poglia Fonseca – pesquisadora responsável

---

Dr Henrique Luiz Staub

**Consinto em participar deste trabalho e declaro ter recebido uma cópia deste termo de consentimento.**

---

Nome e assinatura

---

Local e data

**APÊNDICE IV:** Confirmação da submissão do artigo para a revista *Journal of American Academy of Dermatology*

De: **ees.jaad.0.1e937e.1f2ba4bc@eesmail.elsevier.com** em nome de **Journal of the American Academy of Dermatology** (JAADManagingEditor@aad.org)

Enviada: terça-feira, 15 de janeiro de 2013 06:03:27

Para: [gabipoglia@hotmail.com](mailto:gabipoglia@hotmail.com)

Dear Dr.Med. Fonseca,

Your submission entitled "Nail clipping as diagnostic method in patients with psoriasis and psoriatic arthritis" has been received by the Journal of the American Academy of Dermatology

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to EES as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/jaad/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Yours sincerely,

Detra Davis  
Managing Editor  
Journal of the American Academy of Dermatology

## **Nail clipping as diagnostic method in patients with psoriasis and psoriatic arthritis**

### Authors:

1. Gabriela Poglia Fonseca  
Dermatologist by Brazilian Society of Dermatology,  
Clinical Hospital of Curitiba, Federal University of Parana, Brazil;
2. Gabriela Seidel  
Dermatologist by Brazilian Society of Dermatology,  
Clinical Hospital of Curitiba, Federal University of Parana, Brazil;
3. Jesus Rodriguez Santamaria, MD  
Professor of Dermatology of Clinical Hospital of Curitiba, Federal University of Parana, Brazil
4. Betina Werner, MD, PhD  
Professor of Dermatophatology of Clinical Hospital of Curitiba, Federal University of Parana, Brazil
5. Henrique Luiz Staub, MD, PhD  
Professor of Rheumatology of Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Brazil

Funding sources: none.

Conflicts of interest: none

Prior presentation: none

Correspondence:

Gabriela Poglia Fonseca.

Pinheiro Machado, 540, 302 B, Vacaria- RS, Brazil. Zip Code: 95200 000.

Phone number: (xx5554) 32311925

Email: gabipoglia@hotmail.com

## ABSTRACT

**Background:** Nail psoriasis is present in 10% to 50% of patients with psoriasis, while more than 80% of patients with psoriatic arthritis (PsA) have nail abnormalities. Nail clipping is a recent microscopical method, and its usefulness in psoriasis and psoriatic arthritis is to yet be defined. **Objective:** To describe the microscopic findings of nail clipping in patients with psoriasis and PsA in comparison to controls.

**Methods:** Individuals with psoriasis, PsA (with or without onychodystrophy) and controls were evaluated in a cross-sectional design. The clipping fragments were obtained from the distal nail plate (5 mm-length and 2 mm-width). Fragments were analysed by an expert Dermatopathologist. The chi-square and Fisher tests were used to compare categorical variables, while the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests were used to compare quantitative variables. Significance level was 5%.

**Results:** The subungual width was higher in patients with psoriasis and PsA when compared to controls, even after adjustment for methotrexate intake ( $P=0.04$ ). Bacteria and serous lakes were also more present in these groups (adjusted  $P<0.01$ ). After adjustment, patients with psoriasis and onychodystrophy had more neutrophils, blood cells and yeast as compared to other groups ( $P=0.04$ ,  $0.05$  and  $0.04$ , respectively). Clipping variables did not discriminate PsA from psoriasis, nevertheless ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Nail clipping clearly distinguished patients with PsA and psoriasis from controls, but not PsA from psoriasis. Newer studies are necessary to determine the usefulness of nail clipping in such patients.

**Key words:** nail clipping, psoriasis, psoriatic arthritis, nail diseases, pathology.

## CAPSULE SUMMARY

- Nail clipping is the microscopical analysis of the fragments cut from the distal nail plate. So far, its major indication has been onychomycosis.
- Little is known about nail clipping in patients with psoriasis and PsA.
- Nail clipping might be an effective diagnostic method for nail psoriasis; it is less invasive and more practical than nail biopsy.

## INTRODUCTION

Psoriasis is an immune-mediated disease affecting 1-2% of world population<sup>1,2</sup>. Its etiology is multifactorial, involving genetic, environmental and emotional changes leading to deregulation in immune system<sup>3,4</sup>. Psoriatic arthritis (PsA), in turn, occurs in 7%-40% of patients with psoriasis<sup>5,6</sup>.

Although skin changes are the most frequent clinical manifestation of psoriasis, the nails are affected in many patients. The nail psoriasis may precede or not the skin lesions<sup>7,8</sup>. Clinical features of nail psoriasis are divided into changes of matrix (pitting, leukonychia, nail crumbling, red spots in lunula) and nail bed (onycholysis, splinter hemorrhages, oil drop discoloration, nail bed hyperkeratosis)<sup>9</sup>.

An association of nail psoriasis with PsA has been claimed<sup>10,11</sup>. One possible explanation is the anatomic link of nail structures with the distal interphalangeal joint<sup>12</sup>.

Nail clipping is the microscopical analysis of fragments obtained from the distal nail plate. It is a rapid and inexpensive test, differently from the nail biopsy. It is painless and does not cause permanent nail dystrophies<sup>13</sup>. The method has been

considered a valuable diagnostic tool in onychomycosis<sup>13,14</sup>, but published data on psoriasis and PsA are scarce.<sup>15</sup>

We here evaluate whether the microscopic findings of nail clipping are distinct in patients with psoriasis and PsA as compared to healthy controls.

## **METHODS**

### **Patients**

This cross-sectional study included patients diagnosed with PsA in the Rheumatology Outpatient Clinic of Sao Lucas Hospital, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), and patients with psoriasis attending the Dermatology Outpatient Clinic of Clinical Hospital, Federal University of Paraná (UFPR). Data were collected between August 2011 and March 2012. Healthy subjects entered as controls. Free consent was obtained from each individual. The local ethics committee previously approved the study.

Diagnosis of psoriasis was carried out by an experienced Dermatologist; when necessary, skin biopsy was performed<sup>16</sup>. Psoriatic arthritis was diagnosed by a Rheumatologist according to the CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis Study)<sup>17</sup>. Patients with onychomycosis, nail lichen planus, nail trauma, as well as those with different inflammatory arthropathies, were excluded. Patients were evaluated as to age, gender, duration of disease and drug therapies. NAPSI (nail psoriasis severity index) were calculated in target nail. NAPSI more than 1 was considered abnormal.

7,18

Individuals who entered the study were divided into five groups: PsAO: Patients with psoriatic arthritis and onychodystrophy; PsA: Patients with psoriatic

arthritis and normal nails; PO: Patients with psoriasis and onychodystrophy; P: Patients with psoriasis and normal nails; N: healthy individuals with no nail abnormalities.

### **Samples**

Each participant provided a nail fragment for the clipping analysis; a larger number of samples were collected if available. Samples were collected by cutting the distal portion of the nail plate with at least 5 mm-length and 2 mm-width; the fragment was then fixed in paraffin. No curettage was performed to collect subungual debris. The material was stored in sterile vials containing formaldehyde solution. The slides were stained with hematoxylin-eosin and PAS-diastrase resistant coloration. Histopathological analysis was performed by an expert Dermatopathologist, blinded to clinical information.

### **Variables**

Nail clipping was performed using optic microscopy, 10 times magnifier. The following microscopic variables were evaluated: nail plate width and subungual width, measured in millimeters; parakeratosis, assessed by number of layers in subungual region; onychocariosis, arbitrarily confirmed when basophilic nuclei were present in more than 50% of the nail plate width. The presence of neutrophils, serous lakes, blood cells, bacteria and fungi comprised categorical variables.

### **Statistical analysis**

Statistical analyzes were performed using STATISTICA 7.0 and ACTION 1.0 softwares. The chi-square or Fisher tests were used for comparison of categorical variables. For quantitative variables, we applied the Kruskal-Wallis test for

comparison of more than two groups, and the Mann-Whitney test for comparison of two groups. Data normality was verified by the Lilliefors test. Faced with statistical significance, complementary comparisons of Kruskal-Wallis test were performed using the least significant difference test. The level of significance for all tests was 0.05.

## RESULTS

All groups were composed of middle-aged adults. There was no difference among groups regarding to age. A predominance of females was seen in all groups except the PO group. Mean duration of disease in patients of groups P and PO was lower than in patients of groups PsA and PsAO, although this finding was not statistically significant. These data are shown in Table 1.

Methotrexate (mtx), sulfasalazine (ssz) and prednisone (pred) were significantly more prescribed in patients of the PsA+PsAO groups than in patients with psoriasis [PsA+PsAO: 64.29% (mtx), 11.9% (ssz) and 45.24% (pred); P+PO: 16.36% (mtx), zero (ssz) and zero (pred), all  $P < 0.01$ ]. Acitretin and phototherapy were used only in psoriasis (20% and 7.27%, respectively). Biological agents (bag) and cyclosporine (ccp) were used rarely in both groups [PsA+PsAO: 9,52% (bag) and zero (ccp); P+PO: 1,82%(bag) and 3,64%(ccp)].

Both the PsAO group and PO group had elevated NAPSI (5.95 and 4.87, respectively), but there was no significant difference between groups ( $P = 0.30$ , test of Mann-Whitney).

Table 2 includes the findings of nail clipping whereby a mean value was calculated for three variables: nail plate width, subungual width, and layers of parakeratosis. In an unadjusted statistical test, the nail plate width was significantly



higher in all groups compared to controls, but the data was not confirmed after adjustment for mtx intake. The subungual width was significantly higher in all groups compared to controls, even after adjustment for mtx intake.

Table 3 shows microscopic findings of six other variables of nail clipping. The number of neutrophils was higher in the group PO only in the adjusted estimate. This finding was present in 5.4% of the samples (7 in 129 cases). Serous lakes were significantly more present in all groups compared to controls, a finding confirmed after adjustment. The predominant location of serous lakes was ventral ( $P < 0.01$ , test of chi-square). The presence of blood cells was more frequent in the PO than in the other groups, according to the adjusted estimate. Bacteria were significantly less common in controls than in the other groups, as confirmed after adjustment. When present, the bacteria were mainly located in the ventral region.

Regarding the presence of fungi, adjusted analysis showed that they were more frequent in the PO group than in the other groups, being more frequent the ventral location (8 of 17 cases,  $P < 0.01$ ).

Table 4 compares the nail clipping variables in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. No significant differences were obtained to any of the parameters compared.

## **DISCUSSION**

Nail clipping, a practical and painless microscopical method for nail disorders, has been mostly utilized in the diagnosis of onychomycosis so far<sup>19</sup>. Nail involvement is found in approximately 50% of patients with psoriasis and 80% of those with PsA<sup>20,21</sup>. Clipping utilization in psoriasis is recent. In the current study, we set up to originally compare clipping findings of individuals with psoriasis, PsA and controls.

In our sample of patients with psoriasis and PsA, middle-aged individuals predominated. Knowingly, psoriasis shows a bimodal distribution (between 15 and 20 years, and between 55 and 60 years)<sup>22</sup>. With the exception of the PO group, females were more affected in our survey; this is in discordance with previous data, which pointed to a similar gender prevalence in both psoriasis and PsA<sup>23</sup>.

Skin involvement is usually the first manifestation of psoriatic disease, with joint manifestations emerging subsequently. Only in 10% of cases, arthritis precedes the skin changes. Consequently, it is expected a greater duration of disease in patients with PsA<sup>24,25</sup>, as seen in our survey.

Mtx was the leading drug utilized by our patients, especially in the PsA group. The drug is expectedly 60% effective in patients with psoriasis and PsA, according to previous reports<sup>26,27</sup>. Given the considerable frequency of use of mtx in our sample, clipping variables were statistically adjusted for this clinical parameter.

Our clipping analysis disclosed greater subungual width in patients with psoriasis and PsA as compared to controls, even after adjustment for mtx intake. Of note, Gisondi et al evaluated nails by ultrasound and demonstrated thicker nail plate and nail bed in patients with psoriasis as compared to patients with eczema and controls<sup>28</sup>.

In analysis adjusted for mtx intake, we were able to identify a greater presence of neutrophils, blood cells and fungi in the PO group. Neutrophils infiltration is characteristic of psoriatic lesions<sup>29</sup>. Although more frequent in the PO group, neutrophilic infiltration was seen only in 5.4% of all our patients. This finding is in discordance with the notion that neutrophils are predominant cells in histological samples of psoriasis<sup>30</sup>.

Blood cells, in turn, might be associated with previous trauma, a recognized precipitating factor for psoriatic lesions, or with micro-lesions related to the clipping procedure. The presence of larger amount of fungi in this group is probably unreal, since one case among 17 positive samples showed hyphae; the remaining cases were probably saprophytic fungi. Moreover, dermatophyte infections are infrequent in patients with psoriasis due to the accelerated cellular turnover or action of unknown inhibitory mediators<sup>31</sup>.

The presence of serous lakes in nail clipping, significant in unadjusted and adjusted analysis, represents the accumulation of exudate in the nail plate as a consequence of the inflammatory process. An oil crop discoloration eventually seen in physical examination is probably related to this clipping finding<sup>32,33</sup>.

Patients of all groups showed a higher number of bacteria as compared to controls, either in adjusted or unadjusted analysis. The higher frequency of bacteria in individuals with psoriasis and PsA might be associated with the frequent colonization of dystrophic nails by gram-positive cocci and *Pseudomonas aeruginosa*<sup>31,34</sup>.

It is well-recognized the close relationship of nail psoriasis with PsA, considering the anatomical link of the nail apparatus with the distal interphalangeal joint<sup>12,35</sup>. Even though our data discriminated patients with PsA and psoriasis from controls, the clipping did not exhibit any variable differentiating PsA from psoriasis themselves; thus, a link of PsA with nail psoriasis could not be confirmed using the nail clipping. Newer studies utilizing clipping shall better contribute to the understanding of this important clinical question.

Our study has limitations that should be mentioned. The cross-sectional design did not allow us to evaluate longitudinal relationships of clipping findings with

clinical outcome, including the transition from psoriasis to PsA. Although we have proceeded adjustment for mtx intake, the frequent use of other drugs may have affected the interpretation of the exam. Also, we did not correlate clipping findings with parameters of disease activity, nor evaluated other onychopaties. Finally, a larger sample size might contribute to a more accurate statistical analysis.

In summary, nail clipping was discriminative for the most of the variables when patients with PsA and psoriasis were compared to healthy controls. Nevertheless, clipping parameters did not distinguish patients with PsA from those with psoriasis. The role of the nail clipping as a microscopical tool in patients suspicious of psoriasis and PsA should be clarified in forecoming studies.

## REFERENCES

1. Kaçar C, Sezer I, Kocabas H, Çay HF, Çevikol C, Alpsoy E, et al. Sacroiliac joint involvement in psoriasis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1263-1266.
2. Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 301-305.
3. Quekenborn-Trinquet V, Fogel P, Aldana-Jammayrac O, Ancian P, Demarchez M, Richards HL, et al. Gene expression profiles in psoriasis: analysis of impact of body site location and clinical severity. *Br J Dermatol* 2005; 12: 489-504.
4. Yazici AC, Aslan G, Baz K, Ikizoglu G, Api H, Serin MS, et al. A high prevalence of parvovirus B19 DNA in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 231-235.

5. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1752-1756.
6. Ciocon DH, Kimball AD. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? *Br J Dermatol* 2007; 157: 850-860.
7. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 206-212.
8. Baran R. The Burden of Nail Psoriasis: an introduction. *Dermatology* 2010; 221:1-5.
9. McGonagle D, Palmou Fontana N, Tan AL, Benjamin M. Nailing down the genetic and immunological basis for psoriatic disease. *Dermatology* 2010; 221: 15-22.
10. McGonagle D, Benjamin M, Tan AL. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 340-347.
11. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage- implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2009; 218: 97-102
12. McGonagle D. Enthesitis: na autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *JEADV* 2009; 23: 09-13.
13. Wilsmann-Theis D, Sareika F, Bieber T, Schmid-Wendtner MH, Wenzel J. New reasons for histopathological nail-clipping examination in the diagnosis of onychomycosis. *JEADV* 2011; 25: 235-237.

14. Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, Martin S, Zimmer B, Romano PS. Methods for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol* 2000, 136: 1112-1116.
15. Fillus Neto J, Tchornobay AM. How the nail clipping helps the dermatologist. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 173-176.
16. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas; 2008.
17. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The Classification of psoriatic arthritis (CASPAR) criteria- a retrospective feasibility, sensitivity and specificity study. *J Rheumatol* 2012; 39: 154-156.
18. Cassel SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee J, Kalunian KC et al. The modified nail psoriasis severity index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007, 24: 123-129.
19. Gianni C, Morelli V, Cerri A, Greco C, Rossini P, Guiducci A. Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis. *Dermatology* 2001, 202: 283-288.
20. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Attenu M, Oriente P. Is the involvement of the distal interphalangeal joint in psoriatic patients related to nail psoriasis? *Clin Rheumatol* 2004, 23: 27-30.
21. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail Psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2012, 13: 375-388.
22. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlstrom J, Enerback C, Enlund F et al. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995, 133: 768-773.
23. Ayala F. Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo*, 2007, 59: 40-45.

24. Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF. Psoríase. *An Bras Dermatol* 2001, 76: 141-167.
25. Chirstophers E. Comorbidities in psoriasis. *JEADV* 2006, 20: 52-55.
26. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4: 441-447.
27. Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A, Bordignon V, Trento E, D'Agosto G et al. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2005, 153: 531-536.
28. Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Ultrasonography reveals nail thickening in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012, 304: 727-732.
29. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol* 2000, 9: 1-10.
30. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* 2011, 187: 490-500.
31. Zaias N. Psoriasis of the nail. *Arch Dermatol* 1969, 99: 567-579.
32. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CYI. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation and review of the literature on therapy. *JAAD* 2007, 57:1-27.
33. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo* 2007, 59: 46-48.

34. Sakata S, Howard A. Pseudomonas chloronychia in a patient with nail psoriasis.

Med J Aust 2007, 186: 424.

35. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield RJ et al. Ultrasonographic Assessment of Nail in Psoriatic Disease Shows a Link between Onychopathy and Distal Interphalangeal Joint Extensor Tendon Enthesopathy. Dermatology 2012, 3: in print.

**Table 1:** Demographic data of all groups included in the study.

	PsAO (20)	PsA (21)	PO (30)	P (25)	N (22)	P value
Age (years+SD)	48,8 (40-65)	53,6 (28-80)	51,37 (19-87)	51,84 (16-82)	41,73 (20-80)	0,06*
Female	57,1%	80,9%	33,3%	68%	86,3%	<0,01**
Duration of disease (years)	14,43(1-35)	19,27 (0,5-40)	16,22 (1,5-49)	8,07(0,25-20)	-	0,068***

Group PsAO: psoriatic arthritis and onychodystrophy; Group PsA: psoriatic arthritis and normal nails; Group PO: psoriasis and onychodystrophy, Group P: nail psoriasis and normal; Group N: control. SD: standard deviation.

\*Kruskal-Wallis test.

\*\*Chi-square test: statistical difference of PO group as compared to the other groups.

\*\*\*Mann-Whitney test.

**Table 2:** Microscopic findings of nail clipping, first part.

	PsAO (20)	PsA (21)	PO (30)	P (25)	N (22)	P value*	Adjusted P value**
Nail plate width (mm)	0,47 (0,26-0,85)	0,41 (0,2-0,8)	0,42 (0,26-0,8)	0,40 (0,25-0,7)	0,34 (0,2-0,53)	0,05	0,08
Subungual width (mm)	0,14 (0-0,4)	0,17 (0-0,55)	0,22 (0-0,7)	0,12 (0-0,3)	0,05 (0-0,21)	<0,01	0,045
Layers of parakeratosis	8,67 (0-53)	2,9 (0-9)	7,23 (0-36)	2 (0-8)	2,16 (0-7)	0,30	0,122

Group PsAO: psoriatic arthritis and onychodystrophy; Group PsA: psoriatic arthritis; Group PO: psoriasis and onychodystrophy; Group P: psoriasis; Group N: control.

\*Kruskal-Wallis test, comparing all groups with controls.

\*\*Adjustment for methotrexate intake.

**Table 3:** Microscopic findings of nail clipping, second part.

	PsAO (20)	PsA (21)	PO (30)	P (25)	N (22)	P value	Adjusted P value
Onychocariosis	3	4	2	3	4	0,76**	0,44**
Neutrophils	2	1	4	0	0	0,10**	0,04***
Serous Lakes	8 (38,10%)	10 (47,62%)	16 (53,33%)	5 (20%)	2 (6,25%)	<0,01#	<0,01***
Blood cells	1	1	5	1	0	0,08**	0,05***



#Bacteria	12 (57,14%)	16 (76,19%)	26 (86,67%)	18 (72%)	5 (15,63%)	<0,01*#	<0,01*##
Fungi	3	3	8	2	1	0,08**	0,047**###

Group PsAO: psoriatic arthritis and onychodystrophy; Group PsA: psoriatic arthritis and normal nails; Group PO: psoriasis and onychodystrophy, Group P: nail psoriasis and normal nails; Group N: control.

\*Chi-square test.

\*\*Fischer test.

#Statistical difference of PO group as compared to all groups.

##Statistical difference of all groups as compared to controls.

###Statistical difference of controls as compared to all groups.

Statistical analysis adjusted for methotrexate intake.

**Table 4:** Comparison of nail clipping findings in patients with psoriatic arthritis and psoriasis.

	PsAO +PsA (41)	P+PO (55)	P value
Nail plate width+	0,44 (0,16)	0,41 (0,12)	0,49**
Subungual width +	0,15 (0,13)	0,17(0,13)	0,27**
Layers of parakeratosis+	5,78 (9,74)	4,85 (6,72)	0,86**
Onychocariosis (mote than 50%)	7 (16,66%)	5 (9,09%)	0,26*
Neutrophils	3 (7,14%)	4 (7,27%)	0,98*
Serous lakes	18 (42,86%)	21 (38,18%)	0,64*
Bacteria	28 (66,6%)	44 (80%)	0,13*
Fungi	6 (14,29%)	10 (18,18%)	0,60*

Groups PsAO+PsA: all with psoriatic arthritis, with onychodystrophy or mal nails, P + PO: everyone with psoriasis, with onychodystrophy or normal nails; Group N: control.

The values of the first three variables are presented as means and standard deviations. The values of the last six variables are presented in absolute numbers and percentages.

\*Chi-square test.

\*\*Mann-Whitney test.

## Abbreviation and acronym list

**Bag-** Biological agents

**CASPAR-** Classification of Psoriatic Arthritis Study

**Ccp-** cyclosporine

**Mm-** millimeters

**Mtx-** methotrexate

**NAPSI-** Nail Psoriasis Severity Index

**Pred-** prednisone

**PsA-** psoriatic arthritis

**PUCRS-** Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul

**Ssz-** sulfasalazine

**UFPR-** Federal University of Paraná