

ONICOMICOSE EM DOENTES COM PSORÍASE – UMA ENTIDADE SUBESTIMADA?

Ana Brasileiro¹, Célia Galhardas², Ana Fidalgo³, Margarida Apetato⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology and Venereology

²Técnica de Diagnóstico e Terapêutica/Therapy and Diagnosis Thechnologist

³Assistente Hospitalar do Serviço de Dermatovenereologia/Consultant of Dermatology and Venereology

⁴Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/Consultant Chief of Dermatology and Venereology and Head of the Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: As alterações ungueais em doentes com psoríase podem decorrer ou agravar-se mediante infecção fúngica, cujo risco se poderá encontrar aumentado decorrente de terapêuticas imunossupressoras e alterações estruturais do prato ungueal. A prevalência de onicomicose em psoriáticos é ainda alvo de controvérsia na literatura. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de onicomicose em doentes com psoríase e alterações ungueais observados em consulta externa no decorrer de um ano. **Material e Métodos:** Estudo prospetivo observacional realizado através da recolha de dados clínicos e colheita de escamas ungueais para exame micológico direto a fresco e cultura. Os dados obtidos foram tratados com os programas Excel e R. **Resultados:** Dos 47 doentes incluídos, 33 eram do sexo masculino. A média etária foi 55 anos. Vinte e sete doentes (55%) tinham alterações ungueais nas mãos, com NAPSI médio de 3.5. Foi isolada *Candida albicans* em 6 culturas (22%). Das alterações estudadas, ponteado e linhas longitudinais correlacionaram-se significativamente com cultura negativa ($p < 0.05$). Observaram-se alterações ungueais nos pés em 44 doentes (94%), com NAPSI médio de 3.7. A cultura foi positiva em 11 exames (25%), 7 das quais com isolamento de dermatófito. Não houve correlação estatisticamente significativa entre as alterações ungueais e o resultado da cultura. **Conclusão:** Na população estudada observou-se uma prevalência superior de onicomicose em relação à população em geral. Ponteado e linhas longitudinais foram preditores negativos de onicomicose das mãos.

PALAVRAS-CHAVE – Doenças da unha; Onicomicose; Psoríase, complicações.

ONYCHOMYCOSIS IN PSORIATIC PATIENTS – AN UNDERESTIMATE FINDING?

ABSTRACT – Introduction: Ungueal changes in psoriatic patients might occur or worsen due to mycotic infections, which are more likely to happen in the setting of immunosuppressive therapies and nail plate changes. There is still controversy about the prevalence of onychomycosis in psoriatic patients in the literature. The aim of this observational prospective study is to access the prevalence of ungueal mycotic infection in psoriatic patients with nail changes during one-year period. **Materials & Methods:** Relevant clinical data and samples of affected nails were collected. The biological material was subject to direct mycological exam and culture. Statistical analysis was performed with Excel and R software. **Results:** Of the 47 patients included, 33 were male. Mean age was 55 years. Twenty-seven patients (55%) had fingernail changes, with mean NAPSI 3.5. *Candida albicans* was isolated in 6 cultures (22%). Among the studied nail changes, pitting and longitudinal lines correlated with negative culture ($p < 0.05$). Toenail changes were found in 44 patients (94%), with mean NAPSI 3.7. Culture was positive in 11 exams (25%), in seven of which were found dermatophytes. There was no statistical correlation between toenail changes and culture. **Conclusions:** In our psoriatic popu-

Artigo Original

lation, onychomycosis was more prevalent than the reported data for non-psoriatic population. Pitting and longitudinal lines were negative predictors of fingernail onychomycosis.

KEY WORDS – Nail diseases; Onychomycosis; Psoriasis, complications.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Aprovação Ética/Ethics Approval: Estudo de acordo com as Recomendações de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar; *Study in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee.*

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr.^ª Ana Brasileiro

Alameda S. António dos Capuchos

1169-050 – Lisboa, Portugal

Tel.: +351213136300

Fax +351213562208

Email: afmbrasileiro@gmail.com

INTRODUÇÃO

As alterações ungueais têm uma prevalência de 20-50%¹ em indivíduos com psoríase, com maior expressão naqueles com envolvimento articular (75-86%).² A sua visibilidade e a interferência com as actividades diárias pode levar à diminuição da qualidade de vida dos doentes.²

A psoríase ungueal apresenta grande variabilidade clínica, compreendendo diversas alterações, que traduzem envolvimento da matriz ou do leito. As alterações mais frequentes encontram-se sumarizadas na Tabela 1.^{1,3,4}

Um dos seus principais diagnósticos diferenciais é a onicomicose, a doença ungueal mais comum,⁵ com prevalência estimada (Europa e América do Norte), de 4.3% na comunidade e de 8,9% em estudos hospitalares.⁶ A onicomicose é uma infecção fúngica do prato ungueal. Os dermatófitos, responsáveis por 65% dos casos, são os agentes mais frequentemente implicados, nomeadamente *Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes*.¹ A infecção por leveduras, mais frequente nas unhas das mãos, representa cerca de 21% dos casos, sendo *Candida albicans* a espécie mais frequentemente isolada.¹ Os fungos filamentosos não dermatófitos foram isolados em cerca de 13%.⁶

A onicomicose é mais frequente no sexo masculino e nas unhas dos pés.⁶ Outros factores predisponentes incluem idade avançada, trauma ungueal repetido, diabetes mellitus e outras doenças com imunodeficiência associada, doença vascular periférica, atividade/profissional lúdica com risco de exposição a fungos, ou alterações da estrutura da unha.^{1,4,7}

É ainda alvo de controvérsia se a psoríase poderá ser também um factor predisponente para onicomicose.

Por outro lado, importa também considerar que a terapêutica imunossupressora frequentemente utilizada nas formas moderadas a graves da doença – ciclosporina A (CyA), metotrexato (MTX), fármacos biológicos – bem como os tópicos ungueais com corticóides⁵ podem diminuir a resposta imunológica e consequentemente facilitar a infecção fúngica. Num estudo realizado em doentes com psoríase sob agentes biotecnológicos, verificou-se onicomicose em 33% (33/100) dos doentes sob infliximab, em cerca de 15% (17/110) nos sob etanercept e em aproximadamente 13% (14/105) nos tratados com adalimumab.⁸ De referir que o MTX diminui a velocidade de crescimento ungueal, o que poderá também facilitar a infecção.⁹

No que respeita aos agentes etiopatogénicos, existe ainda controvérsia na literatura se poderá haver diferença entre os doentes com psoríase e a população

Tabela 1 - Alterações ungueais mais frequentes no contexto de envolvimento por psoríase.

| TIPO DE ALTERAÇÃO UNGUEAL | DESCRIÇÃO |
|-------------------------------------|--|
| Ponteados | Uma das manifestações de psoríase ungueal mais comum. É mais frequente nas unhas das mãos. Reflete o envolvimento da porção proximal da matriz ungueal, onde as células paraqueratóticas se agrupam e se fixam ao prato ungueal, perdendo depois a coesão com o prato ungueal enquanto a unha cresce, o que causa defeito nas camadas superficiais da unha. ¹ |
| Hiperqueratose subungueal | Resulta da proliferação excessiva de queratinócitos sob o prato ungueal e da acumulação de células queratóticas que perderam a sua coesão. ¹ |
| Mancha de óleo | Manchas castanho avermelhadas que são visíveis através do prato ungueal, e que se pensa que resulte da acumulação de neutrófilos. ¹ |
| Mancha salmão | São mais rosadas e são causadas por hiperqueratose do leito ungueal e alteração da vascularização. ¹ |
| Onicorréxis | Fragilidade ungueal com linhas ou fissuras longitudinais. ^{1,3,4} |
| Hemorragias em estilhaço | Extravasamento hemático a nível dos capilares do leito ungueal. ¹ |
| Cor amarela-esverdeada | Acumulação de glicoproteínas do sangue sob o prato ungueal. ¹ |
| Leuconíquia | Resulta da queratinização anómala dos queratinócitos da matriz distal, com persistência de células paraqueratóticas no prato ungueal. Estas células não são transparentes e reflectem a luz, o que justifica o aspecto branco opaco. ³ |
| Onicólise | É geralmente precedida de hiperqueratose subungueal, e inicia-se a nível distal e lateral. A existência de uma banda amarelada na zona de transição é muito característica. ¹ |
| Linhas longitudinais | Envolvimento da matriz resulta no espessamento irregular da unha no sentido longitudinal. ¹ |
| Linhas transversas (linhas de Beau) | Depressões transversais do prato ungueal, causadas pela disfunção temporária da matriz. ¹ |

em geral. Alguns autores^{7,10,12,13} isolaram mais frequentemente leveduras e/ou fungos filamentosos não dermatófito em psoriáticos, dados que foram contrariados noutros estudos, em que os dermatófitos foram os agentes mais frequentemente implicados.¹⁴⁻¹⁷ Importa clarificar esta questão, não só pelo seu impacto em termos terapêuticos,⁵ mas também em termos de interpretação dos resultados laboratoriais, já que determinados micro-organismos que habitualmente são considerados não patogénicos poderão eventualmente sê-lo em certas circunstâncias.

O presente estudo teve como objectivo descrever e quantificar as alterações ungueais em doentes com psoríase e suspeição clínica de onicomiose, determinar a prevalência de onicomiose confirmada por exame micológico e os agentes etiológicos isolados e correlacionar as alterações ungueais encontradas com o resultado do exame micológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo com a duração de 12 meses, correspondendo ao período de Junho 2012 a Maio 2013. Foram incluídos os doentes com

diagnóstico de psoríase e alterações ungueais observados em consulta externa do Serviço de Dermatologia do Hospital Santo António dos Capuchos durante o período referido. Os doentes medicados com antifúngico sistémico ou tópico ungueal nos 3 meses anteriores foram excluídos.

O estudo foi efectuado de acordo com as Recomendações de Helsínquia e foi aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar.

Para cada doente incluído, foram recolhidos os dados demográficos e clínicos relevantes. As alterações ungueais foram registadas e avaliadas quantitativamente através do NAPSÍ simplificado, no qual é avaliada a unha pior quanto à presença de alterações da matriz ou do leito ungueal e o número de quadrantes afectados por cada tipo de alteração, numa escala numérica de 0 a 8.¹⁸

Foi efectuada colheita de escamas ungueais para exame direto a fresco com solução de hidróxido de potássio a 40% e realizada cultura no meio *BD Mycosel Agar*[®], que foi incubada em estufa a 24°C durante 3 semanas. Nos casos em que não se verificou crescimento de colónias, a cultura foi repetida da mesma forma.

Os dermatófitos foram identificados através de observação macroscópica e microscópica das colónias e da

Artigo Original

realização de subculturas para meios nutritivos quando necessário. No que respeita às leveduras, a identificação foi realizada através da cultura em meio cromogénico Candida ID2® (para *Candida albicans*) e do sistema ID32C® (restantes espécies do género *Candida*).

Os dados obtidos foram analisados nos softwares Excel® e R,19 através de métodos de estatística descritiva, teste t de Student e teste de Kolmogorov-Smirnov.

RESULTADOS

Foram incluídos 47 doentes, com média etária de 57,5 anos, variando entre os 13 e os 86 anos. Catorze (30%) eram do sexo feminino e 33 (70%) do sexo masculino.

A maioria dos doentes (43; 92%) tinha diagnóstico de psoríase em placas. Três (6%) apresentavam psoríase pustulosa e 1 doente apenas psoríase ungueal.

O tempo médio desde o diagnóstico de psoríase foi de 14,4 anos. Foi documentado envolvimento articular em 7 doentes (15%).

A terapêutica relevante de cada doente encontra-se esquematizada na Fig.1.

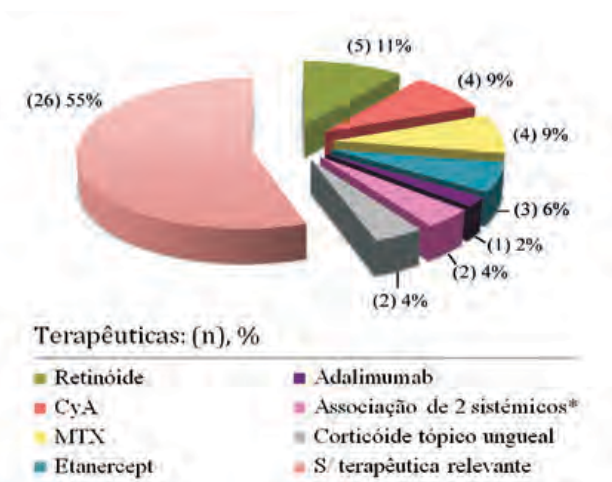


Fig 1 - Terapêutica sistêmica ou ungueal tópica à data da realização de exame micológico.
*um doente sob etanercept e retinóide e outro sob CyA e retinóide

De referir que 31 doentes (66%) não se encontram sob terapêutica sistêmica imunossupressora ou corticoterapia tópica ungueal (26 sem qualquer terapêutica sistêmica e 5 sob retinóide em monoterapia).

Quanto aos antecedentes pessoais, a referir 5 doentes (11%) com diagnóstico de insuficiência venosa, 3



Fig 2 - Frequência de cada alteração ungueal observada a nível das mãos (n=27).

(6%) com diabetes mellitus (DM), 1 com insuficiência arterial e outro com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Foi apurado risco ocupacional ou lúdico de exposição a fungos em 7 doentes (15%). Cinco doentes (11%) tinham antecedentes pessoais de onicomicose, todos há mais de 12 meses, com realização tratamento e documentação da cura em todos eles.

Foi realizado exame micológico das unhas das mãos em 27 doentes, sendo a média do NAPSI simplificado de 3.5 (variando entre 2 e 8). A Fig. 2, representa a frequência de cada alteração ungueal objectivada:

O exame direto foi positivo para levedura em 4 doentes (15%), e a cultura em 6 (22%), com isolamento de *Candida albicans* em todos eles.

Relativamente às alterações ungueais encontradas, de referir que o ponteado e as linhas longitudinais se correlacionaram significativamente com cultura



Fig 3 - Frequência de cada alteração ungueal observada a nível dos pés (n=44).

negativa ($p < 0.05$). Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre o resultado da cultura e as restantes alterações ungueais ou o valor de NAPSÍ.

No que concerne às unhas dos pés, foi efectuado exame micológico em 44 doentes. A média do NAPSÍ simplificado foi de 3.7 (1-8). A frequência de cada alteração ungueal encontra-se representada na Fig. 3.

O exame direto foi positivo para dermatófito em 3 doentes (7%) e a cultura foi positiva em 11 (25%), cujos resultados se encontram representados na Tabela 2.

Tabela 2 - Agentes isolados nas cultura positivas referentes às unhas dos pés (n=11).

| DERMATÓFITOS: | 7 (63.6%) |
|----------------------------|-----------|
| <i>Trichophyton rubrum</i> | 5 (45.5%) |
| <i>T. mentagrophytes</i> | 2 (18.2%) |
| Leveduras: | 4 (36.4%) |
| <i>Candida albicans</i> | 2 (18.2%) |
| <i>C. guilliermondii</i> | 1 (9.1%) |
| <i>Candida spp.</i> | 1 (9.1%) |

Não foi encontrada correlação significativa entre o valor de NAPSÍ ou qualquer das alterações ungueais a nível dos pés e o resultado da cultura ($p > 0.05$).

Quanto às restantes variáveis estudadas, de referir que não foi identificado nenhum caso de onicomicose em relação com risco ocupacional ou lúdico de exposição a fungos. A presença de outra doença concomitante predisponente para onicomicose (DM, VIH, insuficiência arterial ou venosa) também não se correlacionou com o resultado da cultura.

Verificou-se que 3 dos 6 doentes em que foram isoladas leveduras nas mãos se encontravam sob terapêutica imunossupressora, nomeadamente 2 sob etanercept e 1 sob MTX. Quanto às unhas dos pés, dos 11 doentes com cultura positiva, 5 encontravam-se medicados com imunossupressor - 2 sob CyA (com isolamento de *C. albicans* e *C. guilliermondii*), 1 sob MTX, 1 sob adalimumab e outro sobre etanercept (isolado *T. rubrum* em todos). Contudo, não se verificou relação estatisticamente significativa entre o uso de qualquer terapêutica imunossupressora e a presença de onicomicose.

Não se objectivou igualmente correlação significativa entre o valor do NAPSÍ simplificado e o resultado da cultura.

Dos 5 doentes com onicomicose prévia, 3 (60%) tiveram cultura positiva, 2 deles para *T. rubrum* e 1 para

C. guilliermondii. Em nenhum se isolou o mesmo agente que no episódio prévio.

Dois doentes tiveram cultura positiva nas mãos e nos pés, porém em ambos foi isolada *C. albicans* nas unhas das mãos, enquanto nas unhas dos pés foram isolados *T. mentagrophytes* e *Candida spp.*, respectivamente.

DISCUSSÃO

No presente estudo, num total de 47 doentes avaliados, 15 (34%) tiveram algum exame micológico ungueal positivo. Quando comparando com os dados epidemiológicos de onicomicose na Europa e América do Norte, a prevalência obtida parece estar bastante acima do expectável (8,9% em estudos hospitalares), o que está de acordo com a evidência mais recente disponível na literatura. Numa revisão sistemática publicada em 2014, a prevalência média de onicomicose em indivíduos com psoríase foi de 18% e de 9.1% na população controlo.⁵

O facto de se ter constatado onicomicose recorrente em 3 dos 47 doentes estudados, bem como de se ter verificado infecção por agentes diferentes nas unhas das mãos e dos pés em 2 doentes, poderá levantar a hipótese das alterações estruturais decorrentes da psoríase aumentarem o risco de onicomicose. Tal ocorre por comprometimento da função barreira conferida pela ortoqueratose compacta do prato ungueal,^{2,5} pelo que poderão predispor a colonização ou sobreinfecção fúngica.^{1,10,14} Também as alterações dos capilares inerentes à doença, ao diminuírem a vascularização do hiponíquio, podem diminuir a capacidade de defesa contra microorganismos.⁵

Quanto ao agente etiopatogénico, nos doentes incluídos no presente estudo foram isoladas leveduras em 10 culturas (*C. albicans* em 8, *C. guilliermondii* e *Candida spp.* em 1 cada) e dermatófitos em 7, nomeadamente *T. rubrum* em 5 casos e *T. mentagrophytes* em 2. Assim, na população estudada, as leveduras foram no global os agentes etiológicos mais frequentemente implicados. Esta predominância foi mais evidente a nível das mãos (6 em 27 exames, quando comparado com 4 em 44 exames nos pés), prevalecendo nos pés a infecção por dermatófito, *T. rubrum* na maioria dos casos (45,5% das culturas positivas nos pés).

Várias teorias têm sido formuladas pelos autores que hipotetizaram ou verificaram uma maior prevalência de leveduras em doentes com psoríase,

Artigo Original

nomeadamente a acumulação subungueal de material glicoproteico, que inibe os dermatófitos mas não as leveduras,⁵ o aumento da renovação queratínica, que é um factor protetor sobretudo da infecção por dermatófitos⁵ ou o facto de a hiperqueratose subungueal e onicolise facilitarem a invasão por leveduras.^{10,13,20} Contudo, importa ter em conta que as leveduras são mais frequentemente isoladas nas unhas das mãos do que nos pés, pelo que os estudos que apresentarem elevado número de amostras recolhidas a nível das mãos terão uma propensão maior para predomínio de leveduras.⁵ A heterogeneidade dos estudos disponíveis quanto aos critérios de inclusão e à avaliação de unhas das mãos, dos pés ou ambos dificulta a sua comparação direta e análise conjunta. Por outro lado, perante o isolamento de levedura, poderá ser difícil distinguir entre infecção e colonização do prato ungueal estruturalmente alterado, pelo que a interpretação do resultado do exame micológico deve ser sempre integrada no contexto clínico e repetida quando pertinente. Foi sugerido por Szepletowski e colaboradores que o isolamento repetido de leveduras na ausência de outros agentes patogénicos poderá indicar invasão ungueal.¹

As alterações decorrentes de psoríase são por vezes semelhantes às da onicomiose, pelo que é difícil a sua distinção com base na clínica. Por outro lado, a infecção pode induzir ou agravar as alterações ungueais pré-existentes através do fenómeno de kobner.^{10,14} Nestes casos, é necessário realizar exame micológico para confirmar ou excluir infecção fúngica coexistente.¹⁴ Esta avaliação poderá ser complementada por exame histopatológico de fragmento ungueal obtido através de *clipping*, o qual apresenta maior sensibilidade e valor preditivo negativo.²¹

Contudo, os resultados nem sempre se obtêm em tempo útil, pelo que importa conhecer as alterações ungueais que mais frequentemente se associam a cada uma das doenças.

As alterações ungueais mais frequentemente encontradas nos doentes estudados foram, a nível das mãos, onicolise (objectivada em 24 de 27 doentes, 89%), ponteado (12/27, 44%) e hiperqueratose subungueal (10/27, 33%) (Fig. 2). No que concerne às alterações ungueais nos pés, as mais frequentes foram hiperqueratose subungueal (34/44, 77%), onicolise (24/44, 55%) e onicogribose (11/44, 25%).

Estas observações diferem daquelas de Salomon e colaboradores, que encontraram mais frequentemente a nível das mãos a presença de ponteado, linhas longitudinais e mancha de óleo. Por outro lado,

nos pés, as alterações mais frequentemente descritas por aqueles autores foram hiperqueratose subungueal, onicorrexis e discromia.⁴

A reduzida dimensão da amostra, a utilização de terapêutica anti-psoriática tópica ungueal ou imunossupressor sistémico em cerca de um terço dos nossos doentes e a ausência de população controlo são limitações deste estudo.

CONCLUSÃO

Na população de doentes com psoríase estudada verificou-se uma elevada prevalência onicomiose, quer nas mãos quer nos pés (22 e 25%, respectivamente).

Quanto às alterações morfológicas, apenas o ponteado e as linhas longitudinais se correlacionaram negativamente com cultura positiva, podendo constituir preditores negativos de onicomiose das mãos. Assim, verificou-se uma fraca correlação clínico-laboratorial, quer por não ter sido possível identificar alterações ungueais específicas sugestivas de infecção fúngica, quer por não ser possível correlacionar o resultado da cultura com a gravidade de atingimento ungueal quantificada através do NAPSI, tal como previamente reportado na literatura.^{13,20}

Desta forma, conclui-se que é necessária a realização de exame micológico para uma adequada avaliação de alterações ungueais em doentes com psoríase, uma vez que as duas entidades, principalmente a nível dos pés, são clinicamente indistinguíveis. O tratamento adequado deve ser instituído sempre que é demonstrada onicomiose concomitante em doentes com psoríase, já que ambas as condições têm efeito sinérgico negativo.²⁰

REFERÊNCIAS

1. Szepletowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses*. 2007;50:437-42.
2. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Maateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis - a multicentre study. *Mycoses*. 2012;55:143-7.
3. Piraccini B. Nail Disorders - A practical guide to diagnosis and management. Berlin: Springer; 2014.
4. Salomon J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: A prospective clinical study. *J Cutan Med Surg*. 2003; 7:317-21.
5. Klaassen KM, Dulak MG, van de Kerkhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic

- patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:533-41.
6. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population - A literature study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015; 95:45-50.
 7. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88:31-3.
 8. Kaçar N, Ergin S, Ergin Ç, Erdogan BS, Kaleli I. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: A prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32:1-5.
 9. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83(3):206-9.
 10. Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: a randomized, prospective open label study comparing Etanercept, Infliximab and Adalimumab. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13:625-9.
 11. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Onychomycosis in psoriatic patients - Rationalization of systemic treatment. *Mycoses*. 2010; 53:340-3.
 12. Staberg B, Gammeltoft MP. Onychomycosis in patients with psoriasis. *Acta Derm Venerol*. 1983; 63:436-8.
 13. Stander H, Stander M. Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. *Hautarzt*. 2001; 52:418-22.
 14. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R. Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: A descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76(6):723.
 15. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR 3rd, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 1997; 136:786-9.
 16. Szepes E. Mykotische onfektionen psoriatischer nagel. *Mykosen*. 1986; 29:82-4.
 17. Pawlaczyk M, Rokowska A, Chmielewska I, Janicka D, Gutowska-Ryters A. Does onychomycosis more frequently affect patients suffering from psoriasis? *Mikol Lek*. 2007; 14:52-55.
 18. Rich P, Scher RK. Nail soriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:206-12.
 19. R 2.12.1 GUI 1.35 Leopard build 64-bit (5665), R: A language for statistical computing.
 20. Sánchez-Regaña ML, Videla S, Villoria J, Domingo H, Macaya A, Ortiz E, et al. Prevalence of fungal involvement in a series of patients with nail psoriasis *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33:194-5.
 21. Haghani I, Shokohi T, Hajheidari Z, Khalilian A. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *Mycopathologia*. 2013; 175:315-21.