

Katarzyna Modrzewska¹, Justyna Fijołek¹, Jakub Ptak², Elżbieta Wiatr¹

¹III Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski-Śliż

²Zakład Radiologii Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: lek. med. Iwona Bestry

Zespół żółtych paznokci u chorego na błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek

Yellow nail syndrome in a patient with membranous glomerulonephritis

Praca sfinansowana ze środków statutowych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w ramach działalności naukowej

Abstract

Yellow nail syndrome (YNS) is a condition characterized by yellow-green coloration of nails, respiratory manifestations and lymphoedema. This article presents 52-year-old patient with membranous glomerulonephritis, hospitalized at the National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute in Warsaw, because of suspected allergic aspergillosis. Based on clinical and radiological evaluation the diagnosis of YNS was established. Treatment of renal disease did not affect the course of yellow nail syndrome. During the two-year follow-up, despite stable renal parameters we observed the progression of respiratory manifestations (bronchiectasis, pleural effusions).

Key words: yellow nail syndrome, lymphoedema, pleural effusion

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 158–162

Streszczenie

Zespół żółtych paznokci (YNS) jest zespołem chorobowym charakteryzującym się żółto-zielonym zabarwieniem paznokci, objawami ze strony układu oddechowego oraz obrzękami limfatycznymi. W niniejszej pracy zaprezentowano 52-letniego chorego na błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, hospitalizowanego w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie z powodu podejrzenia alergicznej aspergilozy. Na podstawie obrazu klinicznego i radiologicznego rozpoznano YNS. Leczenie choroby nerek nie miało wpływu na przebieg YNS. W trakcie 2-letniej obserwacji, mimo stabilnych parametrów nerkowych, obserwowano progresję zmian w obrębie układu oddechowego (rozstrzeni oskrzeli, płynu w jamach opłucnowych).

Słowa kluczowe: zespół żółtych paznokci, obrzęki limfatyczne, płyn w jamach opłucnowych

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 158–162

Wstęp

Zespół żółtych paznokci (YNS, *yellow nail syndrome*) jest rzadkim zespołem charakteryzującym się żółto-zielonym zabarwieniem paznokci, zmianami w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych, płynem w jamach opłucnowych oraz obrzękami limfatycznymi [1, 2]. W 1964 roku Samman i White po raz pierwszy opisali 13 chorych, u któ-

rych współistniało żółte zabarwienie paznokci z obrzękami podudzi [2–5]. W kolejnych latach poszerzono zakres zespołu o zmiany w obrębie układu oddechowego pod postacią wysięku w jamach opłucnowych oraz nawracających zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Rozpoznanie tej jednostki chorobowej opiera się na kryteriach klinicznych po wykluczeniu innych przyczyn opisanych wyżej objawów [1, 2]. Podłoże YNS nie jest ustalo-

Adres do korespondencji: lek. med. Katarzyna Modrzewska, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (22) 431 23 80, faks: (22) 431 24 08, e-mail: k.modrzewska@hotmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.07.2011 r.

Copyright © 2012 Via Medica

ISSN 0867–7077

ne. Sugeruje się rozwojowe lub czynnościowe zaburzenia układu chłonnego ujawniające się pod wpływem przewlekłego stanu zapalnego [2, 6]. Wobec niewielkiej liczby przypadków (opisano ok. 200) oraz niejasnej etiologii nie istnieją standardy leczenia chorych na YNS [2]. Próby leczenia polegają zwykle na zmniejszeniu objawów [2, 3]. Obserwowano również samoistne remisje choroby [3]. W poniższej pracy przedstawiono chorego na YNS z towarzyszącym błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek.

Opis przypadku

Pięćdziesięciodwuletni chory (J.K.), przewlekle palący tytoń, został przyjęty do Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiCHP) w listopadzie 2009 roku z podejrzeniem alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (AAOP).

W wywiadach pacjent zgłaszał występowanie nawracających objawów ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych od 1993 roku (przewlekły kaszel, ropny nieżyt nosa, zakażenie dróg oddechowych). Chory 3-krotnie przebył lewostronną odmę opłucnową. W czerwcu 2006 roku rozpoznano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) i wdrożono leki bronchodilatoryjne i kortykosteroid wziewny. W kolejnych miesiącach dołączyły się bóle głowy i ropna wydzielina z nosa oraz żółte zabarwienie płytek paznokciowych. W tomografii komputerowej (TK) stwierdzono obecność polipów w zatokach obocznych nosa, przyściennych zgrubień błony śluzowej oraz płynu w zatokach szczękowych i klinowych. Po konsultacji dermatologicznej sugerowano YNS. Do 2008 roku chory 2-krotnie przebył ostre infekcje dolnych dróg oddechowych wymagające hospitalizacji oraz parenteralnej antybiotykoterapii. W czerwcu 2008 roku wy-

kazano masywny białkomocz, a w pół roku później na podstawie biopsji nerki rozpoznano błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek. Wdrożono leczenie immunosupresyjne pulsami metyloprednizolonu, prednizonem i chlorambucylem doustnie. Leczenie powikłane było cukrzycą oraz pojawiły się obrzęki, głównie kończyn dolnych. Zmodyfikowano schemat leczenia, dołączając puls cyklofosfamidu, uzyskując częściową remisję białkomoczu. Nadal utrzymywały się dolegliwości ze strony układu oddechowego (kaszel, duszność wysiłkowa) oraz ropny katar. W listopadzie 2009 roku dolegliwości nasiliły się. Wystąpiła duszność spoczynkowa, silny kaszel z odkrztuszaniem ropnej plwociny oraz gorączka. Chorego hospitalizowano w Klinice Nefrologii, pod której opieką prowadzono leczenie immunosupresyjne. W trakcie diagnostyki w bronchoskopii stwierdzono zaleganie dużej ilości gęstej, ropnej wydzieliny oraz czopów ropnych w małych oskrzelach. W badaniu TK klatki piersiowej uwidoczniono płyn w obu jamach opłucnowych i zmiany włóknisto-rozedmowe w miąższu płuc. Zakończono leczenie immunosupresyjne. Wdrożono antybiotykoterapię, leki przeciwgrzybicze, uzyskano poprawę stanu klinicznego i z podejrzeniem AAOP chorego skierowano do IGiCHP.

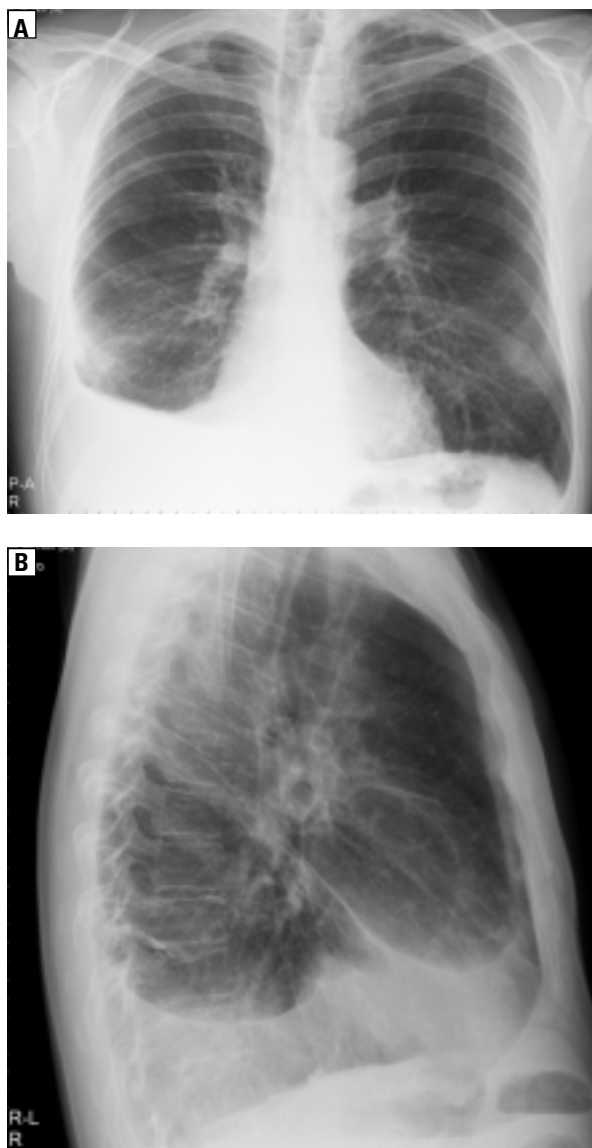
Przy przyjęciu stan ogólny pacjenta był dobry. W badaniu przedmiotowym stwierdzano żółte zabarwienie paznokci, pogrubiałą, odstającą płytkę paznokciową (ryc. 1A, B), niewielkie obrzęki podudzi, wzmożony odgłos opukowy w polach górnych obu płuc, osłabiony szmer pęcherzykowy oraz pojedyncze furczenia nad całymi polami płucnymi. W badaniu morfologii krwi wykazano: WBC (*white blood cells*): $3,8 \times 10^9/l$ (49% neutrofilii, 32% limfocytów, 12% monocytów, 5% eozynofili), RBC (*red blood cells*): $3,98 \times 10^{12}/l$, PLT (*platelet count*):



Rycina 1 A, B. Pogrubiałe, odstające, żółto zabarwione paznokcie u chorego na zespół żółtych paznokci

Figure 1 A, B. Thick, protruding, yellow-coloured nails in a patient with yellow nail syndrome

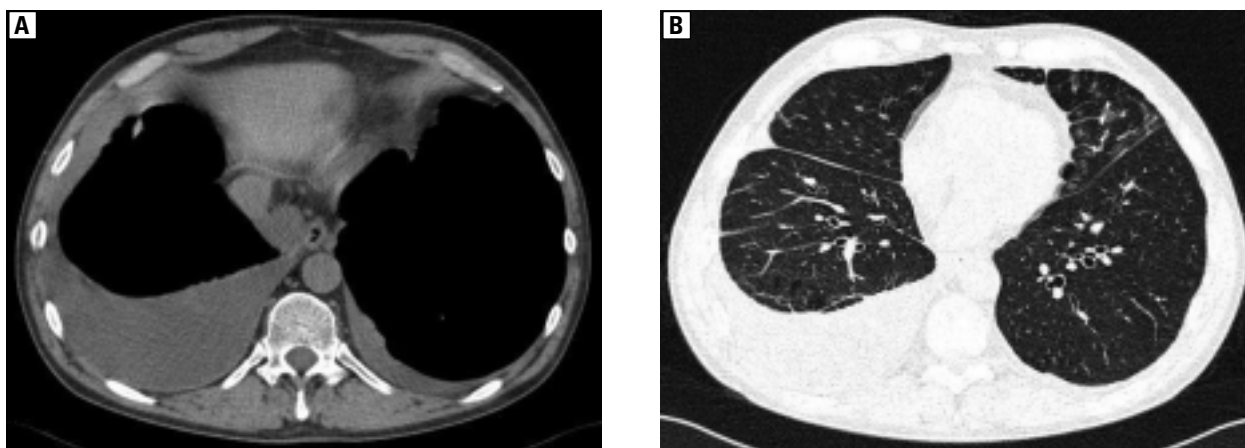
181 × 10⁹/l. W badaniach dodatkowych zwracały uwagę niskie wskaźniki stanu zapalnego, obniżone stężenie białka całkowitego do 5,9 g% (47% albumin, 16% α1-globulin, 14% β-globulin, 13% γ-globulin, 8% α1-globulin alfa 1), białkomocz — 1,07 mg/dl. Badanie gazometryczne krwi było prawidłowe. W badaniu spirometrycznym stwierdzono cechy łagodnej obturacji: FEV₁ (*forced expiratory volume in one second*): 2,74 (77%), FVC (*forced vital capacity*): 4,88 (110%), FEV₁/FVC: 56%. Badanie TK klatki piersiowej uwidocznilo w polach dolnych zgrubienia okołoskrzelowe z możliwością rozstrzeni oskrzeli, w dole płuca lewego odoskrzelowe zmiany zapalne, cechy rozedmy z obecnością pęcherzy rozedmy, zmiany bliznowate w szczytach, niewielką ilość płynu w prawym kącie przeponowo-żebrowym. Dodatkowo w badaniach wykazano nieznaczne podwyższenie stężenia IgE (*immunoglobulin E*): 128 jμ./ml, prawidłowe stężenie IgE specyficznego dla *Aspergillus fumigatus*: 1,43 jμ./ml, śladowe miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*). W surowicy nie wykryto obecności antygenów grzybiczych *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*. Badanie USG uwidocznilo płyn w prawej jamie opłucnej, a grubość warstwy wynosiła 22 mm. Na podstawie całokształtu wyników badań oraz wywiadu pacjenta wykluczono AAOP. Stwierdzone u chorego zmiany w obrębie układu oddechowego (rozstrzenie oskrzeli, przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, nawracający płyn w jamach opłucnowych, obrzęki kk. dolnych) przyporządkowano YNS. Utrzymano również rozpoznanie umiarkowanego stadium POChP. Z uwagi na dobry stan kliniczny pacjenta, niewielką ilość płynu w jamie opłucnowej, dyskretne obrzęki kończyn dolnych zalecono obserwację pulmonologiczną i nefrologiczną. Nie stwierdzono wskazań do ponownego leczenia immunosupresyjnego. W kwietniu 2011 roku, z powodu uwidocznionego w kontrolnym badaniu RTG klatki piersiowej zwiększenia ilości płynu w prawej jamie opłucnowej, pacjenta hospitalizowano ponownie w IGiCHP. Chory zgłaszał stopniowo narastającą od kilku miesięcy duszność wysiłkową oraz występowanie niewielkiego kaszlu z odkrztuszaniem śluzowej wydzieliny. W badaniu przedmiotowym wykazano stłumienie odgłosu opukowego i ściszenie szmeru pęcherzykowego u podstawy płuca prawego, niewielkie obrzęki kończyn dolnych, żółte zabarwienie i zniekształcenie płytek paznokciowych stóp i dłoni. W badaniach laboratoryjnych wykazano nieznaczne podwyższenie wskaźników stanu zapalnego CRP (*C-reactive protein*): 18 mg/l, WBC: 10,57 × 10⁹/l (76% neutrofilii, 17% limfocytów, 4% monocytów, 1% eozyno-



Rycina 2 A, B. RTG klatki piersiowej: płyn w prawej opłucnej, złamanie X żebra po stronie lewej, rozedma, zgrubienia okołoskrzelowe w polach dolnych, zmiany bliznowate w szczytach

Figure 2 A, B. Chest X-ray: pleural effusion on the right, fracture of the 10th left rib, emphysema, bronchial thickening in the lower zones, apical scars

fili), białkomocz 0,33 g/l. Wynik TK klatki piersiowej uwidocznil po stronie prawej podopłucnowe obszary zagęszczeń o charakterze ognisk okrągłej niedodmy, cechy rozedmy, głównie o charakterze brzeżnym, z obecnością w języczku i dolnym lewym płacie rozstrzeni oskrzeli, miejscami z zaleganiem wydzieliny. Wykazano również obecność płynu w jamach opłucnowych, o większym nasileniu po stronie prawej (ryc. 2A, B; 3A, B). Wobec wyraźnej asymetrycznej progresji płynu w porównaniu z poprzednimi badaniami wykonano punkcję i biopsję opłucnej prawej. Uzyskano 1420 ml



Rycina 3 A, B. A – tomografia komputerowa klatki piersiowej, okno śródpiersiowe: płyn w obu jamach opłucnowych, więcej po stronie prawej; **B** – tomografia komputerowa klatki piersiowej, okno płucne: pogrubiłe ściany oskrzeli, w płacie dolnym lewym i języczku z obecnością rozstrzeni oskrzeli miejscami z zaleganiem wydzieliny

Figure 3 A, B. A – computed tomography of the chest, mediastinum window: Bilateral pleural effusion, more prominent on the right; **B** – computed tomography of the chest, lung window: diffuse bronchial thickening; in the lower left lobe and lingula bronchiectasis locally filled with fluid

żółtego, mętnego płynu o charakterze wysiękowym z obecnością 79% limfocytów w rozmazie. Posiewy płynu w kierunku bakteriologii ogólnej były jałowe. W badaniu histologicznym wycinków opłucnej wykazano fragment zwłókniałej opłucnej ściennej z przewlekłymi naciekami zapalnymi. W badanym materiale nie stwierdzono utkania nowotworowego. Uzyskując poprawę stanu klinicznego, wypisano chorego do domu do obserwacji ambulatoryjnej.

Omówienie

Zespół żółtych paznokci jest chorobą osób w średnim wieku, choć opisywano przypadki zachorowań u dzieci i starszych osób [7, 8]. Występuje częściej u kobiet 1,6:1 [1, 8]. Etiologia zespołu nie jest jasna. Sugeruje się zaburzenie anatomiczne lub czynnościowe układu chłonnego, co potwierdzano wykonaną u części opisanych pacjentów limfografią [2, 4, 9]. Zespół żółtych paznokci charakteryzuje typowa triada objawów: żółte zabarwienie paznokci, płyn w jamach opłucnowych oraz obrzęki limfatyczne. Od czasu pierwszego doniesienia w 1964 roku w kolejnych latach uzupełniano obraz zespołu o przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, przewlekłe zmiany zapalne dróg oddechowych, rozstrzenie oskrzeli. Rozpoznanie jest ustalane na podstawie kryteriów klinicznych. Wymagane jest stwierdzenie dwóch objawów z klasycznej triady [2]. Najbardziej typową cechą YNS jest żółto-zielonkawe zabarwienie płytki paznokciowej z towarzyszącym jej pogrubieniem, zmniejszeniem szybkości wzrostu (< 0,25 mm na

tydzień) oraz zanikiem łękotki i obróbka naskórkowego [1, 7, 10]. Objaw ten występuje u 89% pacjentów [1]. U około 7–30% przypadków opisywano samoistne wycofywanie się zmian paznokci [10]. Obrzęki limfatyczne występujące u około 80% chorych dotyczą zazwyczaj kończyn dolnych i górnych, ale mogą obejmować również inne części ciała, na przykład powieki [1, 2, 11]. Zmiany w obrębie strony układu oddechowego występują u około 63% chorych [1]. Początkowo opisywano jedynie obecność płynu w jamach opłucnowych. Płyn ma zazwyczaj charakter wysiękowy, limfocytarny o podwyższonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej. Wysoka zawartość albumin w płynie może być związana z sugerowanym w niektórych doniesieniach przeciekaniem białek na poziomie naczyń włosowatych [12]. Obraz histologiczny biopsji opłucnej nie jest charakterystyczny. Zazwyczaj jest on prawidłowy lub widoczne są cechy przewlekłego stanu zapalnego, pogrubienie opłucnej [2, 9]. Z biegiem czasu do grupy zmian ze strony układu oddechowego dołączono przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, nawracające infekcje dróg oddechowych i rozstrzenie oskrzeli. Dominującymi patogenami stwierdzanymi w posiewach płwociny i wydzieliny oskrzelowej są *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Bywają również opisywane kolonizacje oskrzeli przez *Pseudomonas aeruginosa*. Przyczyna powstawania rozstrzeni jest niejasna. Sugeruje się, że być może zaburzone krążenie chłonki upośledza oczyszczanie oskrzeli z bakterii, co sprzyja przewlekłemu procesowi zapalnemu niszczącemu ich ścianę [4]. Wynik TK wykazuje

najczęściej rozstrzenie oskrzeli głównie w płatach dolnych, płyn w jamach opłucnowych oraz ogniskowe nacieki miąższowe [9]. Opisany przez autorów pracy pacjent prezentował wszystkie typowe objawy YNS. Dominowały: żółte zabarwienie paznokci i ich bardzo powolny wzrost, płyn w jamach opłucnowych, nawracające infekcje dróg oddechowych oraz przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa. Najmniej wyrażoną cechą były obrzęki, które przez cały okres obserwacji ograniczały się do niewielkich obrzęków podudzi. Charakter płynu oraz badanie histologiczne wycinka opłucnej naszego chorego również nie odbiegały od opisanych wyżej cech.

W piśmiennictwie zwraca się uwagę na współistnienie YNS z chorobami autoimmunologicznymi, nowotworami lub przewlekłymi stanami zapalnymi [2, 9, 5]. Opisano również przypadki równoczesnego występowania chorób nerek, co miało miejsce u prezentowanego przez nas chorego [13–15]. Z uwagi na sporadyczne występowanie zespołu nie jest jasne, czy opisywane towarzyszące schorzenia mają rzeczywisty związek z przyczyną YNS, czy też są jedynie przypadkową koincydencją. Wspólnym mianownikiem wielu tych schorzeń jest toczący się przewlekły proces zapalny, który mógłby stanowić bodziec do powstania zespołu. Opisywano przypadki remisji objawów w trakcie leczenia choroby podstawowej [15]. W przypadku chorego, opisywanego w niniejszej pracy, leczenie immunosupresyjne nie miało wpływu na nasilenie objawów YNS.

Naturalny przebieg YNS nie jest dobrze zbadany. W największych opisywanych grupach sugerowano, że długość życia pacjentów jest jedynie nieznacznie skrócona w porównaniu ze średnią populacyjną [4].

Z uwagi na niejasną przyczynę powstawania tego schorzenia oraz małą grupę chorych nie ustalono jednorodnego schematu postępowania. Wśród opisywanych przypadków dominuje leczenie objawowe. Zmiany dotyczące paznokci leczone są miejscowo preparatami zawierającymi witaminę E, maściami kortykosteroidowymi lub doustnie preparatami witaminy E, cynku czy leków przeciwgrzybiczych [2, 16, 10, 17]. Pozytywne efekty uzyskano jedynie w przypadku doustnej podaży cynku, witaminy E lub miejscowej sterydoterapii [2, 17]. W 1972 roku opisano pojedynczy przypadek skutecznego leczenia hormonalnego domięśniowym stilbestrolem [7]. Nawracający płyn w jamach opłucnowych stanowi dużo większe wyzwanie dla klinicystów. Drenaż opłucnej w większości przypadków przynosi jedynie krótkotrwały efekt. Nieco większą skuteczność wykazuje pleurodeza. W piśmiennictwie przedstawiano przypadki

skutecznego podawania bleomycyny, tetracykliny i OK-432 [18, 19]. Stosowane są również metody polegające na wszczępieniu shuntu opłucnowo-otrzewnowego, opłucnowo-żylnego, otrzewnowo-żylnego [2, 19]. Podejmuje się także próby zahamowania powstawania nowych rozstrzeni oskrzeli poprzez stosowanie drenażu ułożeniowego, innych zabiegów drenujących oskrzela i okresową antybiotykoterapię [4]. Leczenie obrzęków opiera się głównie na metodach uciskowych [11]. Nie wykazano wpływu na przebieg choroby leków diuretycznych [2].

Zespół żółtych paznokci jest rzadką jednostką chorobową jednak powinien być rozważany u chorych z przewlekłym płynem w jamach opłucnowych, rozstrzeniami oskrzeli oraz uporczywymi obrzękami.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Bokszczanin A., Levinson A.I. Coexistent yellow nail syndrome and selective antibody deficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 496–500.
2. Siemaszko J. Zespół żółtych paznokci — zaburzenia związane z dysfunkcją układu chłonnego i przewlekłym stanem zapalnym. *Postępy Medycyny Klinicznej i Wojskowej, Valetudinaria* 2008; 2: 51–55.
3. Hoque S.R., Mansour S., Mortimer P.S. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 1230–1234.
4. Maldonado F., Ryu J.H. Yellow nail syndrome. *Curr. Opin. Pulm. Med* 2009; 15: 371–375.
5. Hiller E., Rosenow E.C., Olsen A.M. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest* 1972; 61: 452–458.
6. Emerson P.A. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. *Thorax* 1966; 21: 247–253.
7. Budzanowska E., Lebioda J. Zespół żółtych paznokci. *Przeg. Derm.* 1972; 4: 523–526.
8. Cohen M., Sahn S.A. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest* 1999; 116: 1063–1074.
9. Maldonado F., Tazelaar H.D., Chih-wei Wang, Ryu J.H. Yellow nail syndrome. Analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008; 134: 375–381.
10. Machado R.F., Rosa D.J., Leite C.C.A., Neto M.P.M., Gamonal A. Yellow nail syndrome-Case report. *An. Bras. Dermatol.* 2009; 84: 659–662.
11. Cimini C., Giunta R., Utili R., Durante-Mangoni E. Yellow nail syndrome as a cause of unexplained edema. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2009; 71: 176–179.
12. D'Alessandro A., Muzi G., Monaco A., Filiberto S., Barboni A., Abbritti G. Yellow nail syndrome: does protein leakage play a role? *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 149–152.
13. Yañez S., Val-Bernal F.J., Fernandez-Llaca H. Yellow nails and minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1999; 82: 180–182.
14. Cockram C.S., Richards P. Yellow nails and nephrotic syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1979; 101: 707–709.
15. Danenberg H.D., Eliashar R., Flusser G., Rosenmann E., Chajek-Shaul T. Yellow nail syndrome and xanthogranulomatous pyelonephritis. *Postgrad. Med. J.* 1995; 71: 110–111.
16. Lambert E.M., Dziura J., Kauls L., Mercurio M., Antaya R.J. Yellow nail syndrome in three siblings: a randomized double-blind trial of topical vitamin E. *Pediatr. Dermatol.* 2006; 23: 390–395.
17. Arroyo J.F., Cohen M.L. Improvement of yellow nail syndrome with oral zinc supplementation. *Clin. Exp. Dermatol.* 1993; 18: 62–64.
18. Yamagishi T., Hatanaka N., Kamemura H., Nakazawa I., Hirano Y. Idiopathic yellow nail syndrome successfully treated with OK-432. *Inter. Med.* 2007; 46: 1127–1130.
19. Brofman J.D., Hall J.B., Scott W., Little A.G. Yellow nails, lymphedema and pleural effusion. *Chest* 1990; 97: 743–745.