

Heilkenni gulra nagla

Ágrip

Heilkenni gulra nagla er afar sjaldgæft en einkenni af gulum nöglum, öndunarfæraeinkennum og bjúg. Orsakir eru ekki að fullu kunnar en taldar eiga sér uppsprettu í vanstarfsemi sogæðakerfis. Lýst er 77 ára gömlum manni með endurteknar öndunarfærasýkingar sem leitaði á bráðadeild með nokkurra mánaða sögu um hósta, uppgang, vaxandi mæði og reyndist vera með fleiðruvökva á lungnamynd. Fleiðruholsástunga og fleiðrusýnistaka leiddi í ljós eosinophiliu og bólgu án skýringa. Við líkamsskoðun reyndist hann vera með gular neglur á fingrum og tām og var hann eftir útilokun annarra sjúkdóma greindur með heilkenni gulra nagla. Hann var meðhöndlaður með sterum og minnkuðu einkennum við það en hurfu þó ekki að fullu.

Sjúkratilfelli

Lýst er tilfelli 77 ára gamals karlmanns með tíðar lungna- og berkjubólgu frá árinu 2003 auk háþrýstings og blóðþurrðarsjúkdóms í hjarta. Hann hafði reykt og fengið lungnateppu en ekki berklasýkingu. Úr hráka ræktaðist endurtekið Hemophilus Influenza en einnig Pseudomonas Aeruginosa. Tölvusneiðmynd af sinusum 2004 sýndi alskúta-bólgu (pansinusitis) og tölvusneiðmynd af brjóstholi sýndi einungis grisjóttar þéttingar í neðri hluta hægra lunga. Flæðirúmmálslykkja (spirometria) sýndi nokkra teppu. Ónæmisfræðileg uppvinnsla leiddi í ljós ófullkomna svörun við ákveðnum hjúperðum pneumókokka og því var um nokkurt skeið reynd meðferð með Sandoglobulin® sem

á þeim tíma var talin hafa skilað nokkrum árangri til fækkunar öndunarfærasýkingum. Rannsóknir með tilliti til ónæmis- og gigtarprófa voru að öðru leyti eðlilegar.

Í lok árs 2005 leitaði hann á bráðamóttöku með nokkurra mánaða sögu um hósta, uppgang og vaxandi mæði. Lungnamynd sýndi verulegt magn vökva í vinstri fleiðru sem nær fyllti vinstri helm-ing brjóstholis (mynd 1). Gerð var fleiðruástunga og hleypt út tveimur lítrum af blóðlituðum vökva. Rannsóknir á vökvanum staðfestu vilsu (exudate), ræktanir voru neikvæðar og frumurannsókn sýndi bólgumynd með verulegri eosinophiliu. Við eftirlit safnaðist fleiðruvökvi fyrir endurtekið og því var ákveðið að gera fleiðruspeglun til sýnatöku.

Við komu á brjóstholsskurðeild var sjúklingurinn móður við litla hreyfingu, hafði töluverðan hósta með uppgangi og var með hitatilfinningu en mældist þó hitalaus (36,9 °C). Líkamsskoðun var að mestu ómarkverð fyrir utan önglhjóð/brak við lungnahlustun og minnkuð öndunarhljóð vinstra megin. Einnig var non-pitting bjúgur á ökkulum og eftirtektarvert var að neglur á öllum fingrum og tām höfðu sterkan gulleitan blæ (myndir 2 og 3). Við eftirgrennslan kom fram að hann hafði leitað til húðsjúkdómalæknis tveimur árum áður vegna þessa. Svepparæktanir höfðu endurtekið verið neikvæðar og þriggja mánaða meðferð með Terbinafin (Lamisil®) hafði engin áhrif haft. Neglurnar voru þykkar, stökkar og uxu hægt.

Blóðprufur við innlögn sýndu eðlilegt blóðgildi fyrir utan væga eosinophiliu 0,6 (viðmið-

Örvar Gunnarsson
Deildarlæknir lyflækningasviði

Eyþór Björnsson
Sérfræðingur í lungna- og lyflækningum

Unnur Steina Björnsdóttir
Sérfræðingur í lyflækningum, ofnæmissjúkdómum og ónæmisfræði

Tómas Guðbjartsson
Sérfræðingur í almennum skurðlækningum og hjarta- og lungnaskurðlækningum

Lykilorð: fleiðruvökvi, endurteknar loftvegasykingar, gular neglur, skútabólga.

ENGLISH SUMMARY

Gunnarsson Ö, Björnsson E, Björnsdóttir US, Guðbjartsson T

Yellow nail syndrome

We describe a 77 year old man with a prior history of recurrent airway infections, who presented with a history of cough, dyspnea and increased mucous production that had lasted several months. On chest X-ray a pleural effusion was observed. Subsequent thoracocentesis demonstrated an exudate with predominant eosinophils. An infectious cause was ruled out. The pleural effusion subsequently recurred and he was admitted for pleural biopsy, which revealed chronic pleuritis. On physical examination yellow nails on fingers and toes were noted. Subsequently, after exclusion of other diseases, a

diagnosis of yellow nails syndrome was established. He was treated with corticosteroids, which were tapered over 6 months. One year later the eosinophilia had subsided, however the pleural effusion remained, although on a much smaller scale.

Key words: pleural effusion, recurrent respiratory tract infections, yellow nails, sinusitis.

Correspondence: Eyþór Björnsson,

eythorbj@landspitali.is

Landspítala

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Eyþór Björnsson,
Landspítala
Fossvogi, 108
Reykjavík.

eythorbj@landspitali.is



Mynd 1. Fleiðruvökvi í vinstra fleiðruholi.

unarmörk $<0,5$) sem hafði hæst farið í 1,8 rúmmum mánuði fyrr. Röntgenmynd af lungum sýndi mikinn fleiðruvökva vinstra megin, “grófan lungnastrúktúr” en eðlilega æðavidd. Tölvusneiðmynd af lungum sýndi ekki fram á fyrirferð í lungum en þykkun á fleiðru vinstra megin auk fleiðruvökva í báðum fleiðruholum. Aðrar krónískar breytingar sáust ekki. Fjölmörg fleiðrusýni voru tekin við fleiðruspeglun. Meinafræðisvar sýndi einungis ósérhæfða langvarandi fleiðrubólgu. Sem fyrr var veruleg bólgusvörun í fleiðruvökva og mikil eosinophilia (tafla 1). Mergsýni var tekið og sýndi það einnig væga eosinophilii. Úr hrákasýni ræktaðist *Pseudomonas Aeruginosa*. Sjúklingur var útskrifaður eftir tveggja vikna innlögn á sýklalyfjum og barksterum í lækandi skömmtum.

Sjúklingi hefur nú verið fylgt eftir í eitt ár. Barkstarar voru minnkaðir í lítinn viðhaldsskammt og hætt eftir um hálfis árs meðferð. Enn er

Tafla 1. Sýnir niðurstöður rannsókna á brjóstholsvökva.

| Br-Litur | Ljósgulur |
|------------------|-----------------------------|
| Br-pH 7,54 | |
| Br-Hvít blóðkorn | 1400* $<1000 \times 10^6/L$ |
| Br-Rauð blóðkorn | 23000* $0 \times 10^6/L$ |
| Br-Neutrófilar | 4 $<50\%$ |
| Br-Eósínófilar | 56% |
| Br-Basófilar | 0% |
| Br-Lymfócýtar | 25% |
| Br-Mónócýtar | 15% |
| Br-Glúkósi | 5,8 mmól/L |
| Br-Prótein | 39 g/L |

til staðar óverulegt magn af fleiðruvökva í báðum fleiðruholum en virðist þó standa í stað og þá hefur eosinophilia gengið vel til baka. Meðferð með Sandoglobulin® var hætt og virtist öndunarfarfærasýkingum ekki fjölga við það en eru þó áfram vandamál.

Eftir ítarlegar rannsóknir til útilokunar á öðrum sjúkdómum virðast einkenni þessa manns helsta koma heim og saman við heilkenni gulra nagla.

Umræða

Sú mynd einkenna sem lýst er hjá viðkomandi sjúklingi eru gular neglur, fleiðruvökvi og endurteknar öndunarfarfærasýkingar og geta þau hvert og eitt átt sér margar útskýringar. Algengasta orsök gulra nagla er sveppasýking sem útilokuð var í þessu tilviki. Þær helstu orsakir sem liggja að baki fleiðruvökva eru hjartabilun, lungnabólga, lungnasegi, krabbamein og langvinnar sýkingar, svo sem berklar. Eosinophilia í fleiðruvökva getur átt sér ótal orsakir þar sem krónísk erting er sú algengasta. Þetta birtingarform endurtekinna sýkinga sem lýst er hjá viðkomandi sjúklingi hefði til að mynda getað verið orsakað af sjaldgæfum galla í ónæmiskerfi, svo sem “chronic granulomatous disease”, heilkenni Job’s eða þá bandvefssjúkdómi, svo sem Wegener’s granulomatosis. Þegar búið er að útiloka slíka sjúkdóma sem áður eru nefndir og greiningin enn á huldu er mikilvægt að víkka sjónvæðingunni og skoða hvort og þá hvaða heilkenni viðkomandi einkenni geta samrýmt.

Heilkenni gulra nagla (HGN; Yellow nail syndrome) var fyrst lýst árið 1964 og var þá talið einkennast af hægt vaxandi, (1) þykknuðum gulum nögglum ásamt útlægum bjúgi. Síðan þá hafa fleiri einkenni verið talin hluti af þessu heilkenni svo sem fleiðruvökvi (2, 3), berkjuskúlk (bronchiectasis) (4), berkjuauðreitni (5), langvinn berkjubólga og langvinn ennisholubólga auk vessabjúgs (lymphedema) sem oftast er á neðri útlimum. Þá hefur nú nýlega einnig verið lýst skertri mót-efnasvörun af IgG gerð við hjúpuðum bakteríum sem passar við aukna tíðni sýkinga (6). Flest tilfelli eru án sjáanlegra orsaka en þó hefur einnig verið lýst tilfellum tengdum illkynja frumuvexti (7) sem og fjölskyldulægum tilfellum (4) og jafnvel búið að finna einn þann genagalla sem er þar talinn liggja að baki (8). Flest af ofanskráðu á við þann sjúkling sem hér er lýst. Þó var ekki sýnt fram á berkjuskúlk eða illkynja frumuvöxt.

Greiningin á heilkenni gulra nagla byggist á þrennu einkenna sem eru gular neglur, bjúgur og öndunarfarfæraeinkenni af ýmsum toga. Þessi þrjú einkenni eru hins vegar eingöngu til staðar hjá



Mynd 2. Neglur viðkomandi sjúklings með heilkenni gulra nagla.

Mynd 3. Tánegglur viðkomandi sjúklings með heilkenni gulra nagla.

Þriðjungi tilfella á sama tíma (2). Í grein þar sem farið var í gegnum 97 tilfelli var miðgildisaldur við upphaf einkenna 40 ár en gat verið til staðar við fæðingu eða komið fram mun síðar (7). Gular neglur voru til staðar í 89% tilfella, 80% höfðu misslæman bjúg og 36% höfðu fleiðrúvökva. Hjá 29% einstaklinga var fyrsta einkenni tengt fleiðrúvökva (7).

Orsakir þessara afbrigðilegu nagla og vökva-söfnunar í líkamshol eru ekki þekktar en almennt er talið að skýringuna sé að finna í sogæðakerfinu. Þekkt er að hjá 7-30% tilfella ganga naglbreytingar að einhverju eða öllu leyti til baka en þær koma þó oft aftur síðar meir (1, 9). Sú staðreynd að bjúgurinn kemur og fer bendir jafnframt til þess að þessi truflun á virkni sogæðakerfisins sé starfræn (functional) frekar en vegna byggingargalla í sogæðatrénu (10). Orsakasamhengið milli þessarar starfrænu truflunar og þess ónæmisgalla sem svo leiðir til langvinnra/endurtekinna sýkinga í efri og neðri öndunarvegum er ekki þekkt.

Líkt og við mörg önnur heilkenni þar sem undirliggjandi orsakir eru óþekktar er markviss meðferð við heilkenni gulra nagla ekki til. Gjöf háskammta E-vítamíns hefur verið reynd með misjöfnum árangri. Þá hefur verið lýst notkun á octreotide við bæði kviðarholsvökva (11) og fleiðrúvökva (12) tengdum heilkenni gulra nagla. Verkunarmáti octreotide í þessu tilviki er óþekktur en lyfið er þó talið minnka vessaframleiðslu í sogæðum. Sveppalyf hafa eins og gefur að skilja engin áhrif. Meðferð er því beint að einkennum.

Höfundar vita ekki til þess að þessu heilkenni hafi áður verið lýst hérlendis. Almennt er heilkennið þó talið vangreint og tilgangur þessarar greinar því fyrst og fremst að vekja athygli á þess-

um sjúkdómi. Mikil eosinophilia var áberandi í fleiðrúvökva þessa sjúklings og hefur því ekki áður verið lýst sem hluta af heilkenninu. Talað er um eosinophil fleiðrúvökva ef hlutfall eosinophila fer yfir 10%. Þetta er þó ósértækt og eosinophilia getur sést við flesta fleiðrusjúkdóma eins og áður kom fram (13).

Heimildir

1. Samman PD, White WF. The „Yellow nail“ syndrome. Br J Dermatol 1964; 76: 153-7.
2. Emerson PA. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. Thorax 1966; 21: 247-53.
3. Dilley JJ, Kierland RR, Randall RV, Shick RM. Primary lymphedema associated with yellow nails and pleural effusions. JAMA 1968; 204: 670-3.
4. Hiller E, Rosenow EC, Olsen AM. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. Chest 1972; 61: 452-8.
5. Luyten C, Andre J, Walraevens C, De Docker P. Yellow nail syndrome and onychomycosis. Experience with itraconazole pulse therapy combined with vitamin E. Dermatology 1996; 192: 406-8.
6. Bokszczanin A, Levinson AI. Coexistent yellow nail syndrome and selective antibody deficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 496-500.
7. Nordkild P, Kromann - Andersen H, Struve - Christensen E. Yellow nail syndrome - the triad of yellow nails, lymphedema and pleural effusions. A review of the literature and a case report. Acta Med Scand 1986; 219: 221-7.
8. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR, et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. Hum Mol Genet 2001; 10: 1185-9.
9. Norton L. Further observation on the yellow nail syndrome. Cutis 1985; 36: 457-62.
10. Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS. Lymphatic function in the yellow nail syndrome. Br J Dermatol 1996; 134: 307-12.
11. Widjaja A, Gratz KF, Ockenga J, Wagner S, Manns MP. Octreotide for therapy of chylous ascites in yellow nail syndrome. Gastroenterology 1999; 116: 1017-8.
12. Makrilakis K, Pavlatos S, Giannikopoulos G, Toubanakis C, Katsilambros N. Successful octreotide treatment of chylous pleural effusion and lymphedema in the yellow nail syndrome. Ann Intern Med 2004; 141: 246-7.
13. Kalomenidis I, Light RW. Eosinophilic pleural effusions. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 254-60.