

گزارش یک مورد سندرم ناخن زرد

امیر سلطانی⁺ (M.D.)^{*} عباس ارجمند^{**} (M.D.)^{*} فرشته آقابرابری^{**} (M.D.)^{*} آرش کاظمی^{***} (M.D.)^{*}

چکیده

سندرم ناخن زرد اختلال نادری است که با تغییر شکل و رنگ ناخن‌ها، گرفتاری پرده جنب و ادم لنفاوی مزمن تظاهر می‌یابد. اگرچه ممکن است تمام نشانه‌های فوق در یک بیمار دیده نشود، وجود تغییرات ناخنی، نیاز مطلق تشخیص می‌باشد. در این مقاله دختر ۲۴ ساله‌ای معرفی می‌شود که با علائم تنگی نفس، سرفه و تب مراجعه کرد. بیمار سابقه مشکلات تنفسی مشابه را به صورت مکرر از دوران کودکی داشت. در معاینه بالینی تغییرات ساختمانی و رنگ تمام ناخن‌ها مشهود بود. ادم غیر گوده گذار در یک سوم انتهایی اندام‌های فوقانی و تحتانی دو طرف، با ارجحیت در طرف چپ وجود داشت. در عکس سینه و برش نگاری رایانه‌ای (CT) اتساع برونش و تجمع غیرعادی مایع دو طرفه با ارجحیت در سمت راست، در پرتو نگاری سینوس‌ها افزایش ضخامت مخاط، دراکو تجمع غیرعادی مایع در پریکارد در حد خفیف و در سونوگرافی شکم، تجمع مختصر مایع گزارش شد. اندازه گیری هوای دمی و بازدمی (Spirometry) انسداد شدید راه‌های هوایی را نشان داد. بیمار با تشخیص سندرم ناخن زرد تحت معالجه قرار گرفت. همراهی تمامی علائم مشخصه سندرم ناخن زرد در یک بیمار، تنها در ۲۷ درصد موارد گزارش شده است. در بیمار معرفی شده علاوه بر وجود علائم کلاسیک، موارد نادری چون تجمع غیرعادی مایع در پریکارد و وجود خود به خودی گاز در پرده جنب (Pneumothorax) نیز دیده شد. یافته جالب در این بیمار وجود ادم مهاجر در اندام‌ها و تغییر شدت آن در طی روزهای مختلف بود. از آنجایی که این سندرم می‌تواند با بروز بیماری‌های داخلی همراهی داشته باشد و یا حتی قبل از تظاهر آن‌ها خود را نشان دهد، افزایش آگاهی از علایم آن می‌تواند در تشخیص زود هنگام و اقدامات درمانی اختلالات همراه، کمک کننده باشد.

واژه های کلیدی: سندرم ناخن زرد، پلورال افیوژن، ادم لنفاوی، آسیت، پریکاردیال افیوژن

مقدمه

۲۰۰۴ تا ۲۰۰۶ مورد از این سندرم گزارش شده است (۳). این سندرم بالینی شامل درگیری ناخن‌ها همراه با گرفتاری راه‌های هوایی به صورت تجمع غیر عادی مایع در جنب از نوع شیری (chylous) و یا اگزوداتیو،

سندرم ناخن زرد (YNS)^۱ نخستین بار در سال ۱۹۶۴ توسط (سامن و وایت) Sawman & White گزارش شد (۱). YNS اختلال نادری محسوب می‌شود و در دوران شیرخوارگی نیز گزارش شده است (۲). تا سال

1. Yellow nail syndrome

⁺ مؤلف مسئول: ساری- مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)
^{***} دستیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

^{*} فوق تخصص ریه، عضو هیات علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
^{**} پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۵/۴/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۸/۶ تاریخ تصویب: ۸۶/۱/۲۹

اتساع برونش، افزایش واکنش پذیری مجاری هوایی و برونشیت مزمن، سینوزیت مزمن و ادم لنفاوی مزمن به خصوص در اندام تحتانی می باشد (۴-۶). اگرچه ممکن است تمام نشانه های فوق در یک بیمار دیده نشود، وجود تغییرات ناخنی برای تشخیص ضروری می باشد (۵، ۷). این سندرم ناشناخته (Idiopathic) است ولی همراهی آن با برخی از بیماری ها گزارش شده است (۴، ۸). در این مقاله یک مورد سندرم ناخن زرد در یک دختر ۲۴ ساله که در سال ۱۳۸۴ در بخش داخلی بیمارستان امام خمینی ساری با یافته های ریوی و ادم لنفاوی و تب بستری شده بود، معرفی می گردد.

معرفی بیمار

بیمار دختر ۲۴ ساله اهل و ساکن شهر ساری بود که با علائم تنگی نفس، سرفه، خلط و تب مراجعه کرد. یک هفته قبل از مراجعه، بیمار دچار تشدید تنگی نفس و احساس درد در ناحیه پرده جنب سمت راست شده بود. سابقه مشکلات تنفسی مشابه (تنگی نفس، سرفه و خلط) را به صورت مکرر از دوران کودکی داشت که با درمان آنتی بیوتیکی بهبودی نسبی پیدا می کرد. سابقه تغییر شکل ناخن به صورت زرد و ضخیم شدگی را از دوران کودکی و ادم اندام ها را از ۶ سال قبل (که حالت مهاجر داشت و به طور متناوب در اندامی، بیش تر از اندام دیگر می شد) داشت. در معاینه بیمار: فشار خون ۱۳۰/۸۵، درجه حرارت دهانی ۳۸/۲ درجه سانتی گراد، تعداد ضربان قلب ۱۰۴ ضربه در دقیقه و تعداد تنفس ۲۴ عدد در دقیقه بود. در معاینه فیزیکی قفسه سینه افزایش ماتیته سینه راست و کاهش صدای دو طرفه به خصوص در قاعده ریه راست و خس خس (Wheez) بازدمی جلب توجه می کرد. در معاینه اندام ها، ادم غیر گوده گذار (++) در یک سوم انتهایی اندام های فوقانی و تحتانی دو طرف با ارجحیت در طرف چپ مشهود بود. تمامی ناخن ها

(دست ها و پاها) به رنگ زرد روشن بود. ضخامت برخی از ناخن ها افزایش یافته بود، همچنین فقدان لانولا و کوتیکول و جدا شدن ناخن از بستر آن (Onycholysis) در بعضی از ناخن ها مشاهده شد (تصویر شماره ۳ و ۲ و ۱). نتایج آزمایش های انجام شده به صورت : شمارش گلبول های سفید $14,000/mm^3$ ($P=84\%$, $L=14\%$, $M=2\%$)، هموگلوبین 13.2 gr/dl ، پلاکت $230000/cc$ ، سرعت رسوب گلبولی 20 mm در ساعت اول گزارش شد. آنزیم های کبدی، سدیم و پتاسیم خون و آزمایش ادرار طبیعی بودند. در نمونه گازهای خون شریانی: $HCO_3=42.6\text{ mmol/L}$ ، $pCO_2=89.1\text{ mmHg}$ ، $PH=7.3$ ، $PO_2=25\text{ mmHg}$ و مقدار اشباع اکسیژنی $40/3\%$ درصد، نتایج اسپرومتری نیز حاکی از انسداد بسیار شدید در راه های هوایی بود. پروتئین تام سرم $6/7\text{ gr/dL}$ (مقدار طبیعی $6/4$ تا $8/4$ گرم در دسی لیتر)، در آسپیراسیون مایع جنب: LDH مایع 143 U/L ، پروتئین $2/5\text{ g/dL}$ ، قند 83 mg/dl ، شمارش کلی سلول های مایع 890 عدد در میلی لیتر (850 عدد گلبول سفید با $P=93\%$ و 7% LDH، همزمان سرم 446 U/L ، گلوکز همزمان سرم 98 mg/dl و آزمون مانو و کشت خلط و مایع جنب از نظر باسیل های مقاوم به اسید (Acid fast) و آزمایش قارچ شناسی (مستقیم و کشت) از ناخن ها منفی بود. در پرتونگاری قفسه سینه تجمع غیرعادی مایع دو طرفه در پرده جنب (تصویر شماره ۴)، در CT ریه اتساع برونش و تجمع غیرعادی دوطرفه مایع با ارجحیت در سمت راست، در پرتونگاری سینوس ها افزایش ضخامت دو طرفه مخاط سینوس پیشانی و فک فوقانی، در اکو، تجمع غیرعادی مایع در پریکارد در حد خفیف و در سونوگرافی شکم، تجمع مختصر مایع گزارش شد. در طی بستری بیمار دچار پنوموتوراکس خود به خودی شد که منجر به تعیبه لوله سینه ای (chest tube) برای بیمار گردید (تصویر شماره ۶ و ۵) و به دلیل شدت نارسایی تنفسی به بخش مراقبت ویژه به (ICU) منتقل و پس از



تصویر شماره ۴: وجود مایع و هوا در سینه راست



تصویر شماره ۵: عکس سینه بعد از لوله گذاری



تصویر شماره ۶: CT سینه بعد از لوله گذاری

مدتی با بهبودی نسبی مرخص شد. در پی گیری های انجام شده بعدی، ادم اندام ها و تجمع غیرعادی مایع در پرده جنب کماکان باقی بود. تنگی نفس، سرفه و خلط بیمار نیز گاهی تشدید پیدا می کرد که بامصرف آنتی بیوتیک و متسع کننده های برونش و درمان های علامتی تخفیف می یافت.



تصویر شماره ۱: تغییر شکل و رنگ ناخن ها



تصویر شماره ۲: تغییر شکل و رنگ ناخن ها.



تصویر شماره ۳: تغییر شکل و رنگ ناخن ها

بحث

در این مقاله دختر ۲۴ ساله‌ای معرفی شد که با علائم عفونت راجعه راه‌های هوایی، تجمع غیرعادی مایع در پرده جنب و پریکارد، ادم مهاجر اندام‌ها، تغییرات ساختمانی و رنگ ناخن‌ها و سینوزیت با تشخیص YNS تحت درمان قرار گرفت.

سندرم ناخن زرد اختلال بسیار نادری است که با نشانه‌های رینوسینوزیت، تجمع غیرعادی مایع در پرده جنب، اتساع برونش، ادم لنفاوی و ناخن‌های زرد شناخته می‌شود (۹). تشخیص آن بالینی است (۱۱، ۱۰). علائم سه گانه (Triad) بیماری شامل ناخن‌های زرد، ادم لنفاوی و گرفتاری پرده جنب بوده که تنها در ۲۷ درصد بیماران یافت می‌شود (۱۳، ۱۲). برخی مطالعات تشخیص YNS را براساس وجود دو معیار از سه معیار آن مطرح نمودند (۱۴). میانگین سن شروع بیماری ۴۰ سالگی است (۱۵). در مطالعه نوردکیلد (Nordkild) و همکاران (۱۹۸۶)، در ۸۹ درصد از بیماران ناخن‌های زرد، در ۸۰ درصد ادم لنفاوی و در ۳۶ درصد تجمع غیرعادی مایع در پرده جنب (۱۵) و در مطالعه هرشکو (Hershko) و همکاران (۱۹۹۷) در ۶۳ درصد تجمع غیرعادی مایع در پرده جنب وجود داشت (۱۴). در ۵ مورد از ۱۲ بیماری که از مایو کلینیک (Mayo clinic) گزارش کردند اتساع برونش و در ۸ مورد، تجمع غیرعادی مایع در پرده جنب وجود داشت (۱۶). در این سندرم علت پیدایش اتساع برونش شناخته شده نیست، هرچند به طور شایع همراه با سینوزیت ذکر گشته است (۱۶). در گزارش نوردکیلد (Nordkild) و همکاران (۱۹۸۶) در ۲۹ درصد موارد شروع بیماری با تجمع غیرعادی مایع در پرده جنب طرف راست همراه بود (۱۵). در گزارش هیلر (Hiller) تظاهر اولیه بیماری به صورت ادم لنفاوی و یا ناخن‌های زرد بود و تجمع غیرعادی ماده در پرده جنب در مراحل بعدی از سیر بیماری ظاهر شد (۱۶) که با بیمار ما مشابهت

دارد. تجمع غیرعادی مایع در پریکارد یک یافته نادر در این سندرم می‌باشد (۱۷) که در بیمار ما به صورت خفیف وجود داشت. شرح حال حملات راجعه برونشیت در ۴۰ درصد موارد (۱۴)، سینوزیت مزمن، اتساع برونش، پنومونی‌های راجعه و سل نیز در YNS وجود دارد (۱۵). شایع‌ترین یافته ریوی-جنبی این سندرم تجمع غیرعادی ماده در پرده جنب است (۱۸، ۱۲) که در بیمار ما نیز وجود داشت. در YNS تجمع غیرعادی ماده در پرده جنب ممکن است ترانسوداتیو یا اگزوداتیو ثانویه به عفونت، شیلوتوراکس و یا ناشناخته باشد و درصد لنفوسیت‌های مایع جنب نیز افزایش نشان می‌دهد (۱۹). به غیر از آنچه که ذکر گردید بیماری‌های مختلفی در همراهی YNS گزارش شده است، از جمله بیماری‌های بدخیم (ملانوم، سرطان حنجره و ریه و پستان)، ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، لنفوم هوچکین، بیماری‌های تیروئید (هاشیماتو، هایپوتیروئیدیسم و تیروتوکسیکوز)، هایپو گاماگلوبولینمی، باد سرخ راجعه، اتروپاتی اتلاف پروتئین، سینوزیت، واکنش پذیری مجاری هوایی، آسیت شیلوس، لنفاژیکتازی، آرتریت روماتوئید، نقص ایمنی، ایدز، سندرم نفروتیک و داروها: استرپتومایسین و به خصوص دی پنی سیلیمین (۸، ۴).

تغییراتی که در ناخن این بیماران مشاهده می‌شود بدین شرح است: کاهش رشد، تغییر رنگ زرد، افزایش ضخامت، سخت شدن، تشدید تحلدب صفحه، فقدان لانولا و کوتیکول، جدا شدن ناخن از بستر آن به صورت جزئی یا کامل، خطوط عرضی، افتادن ناخن‌ها، کاهش شفافیت قاعده، از بین رفتن چین پوستی اطراف، قرمزی و ادم قسمت ابتدایی چین ناخن و عفونت نسج نرم (۲۰ و ۵). عللی که باعث بروز اختلال در ناخن‌ها می‌شود، مشخص نیست. تغییر در عروق لنفاتیکی در بعضی از موارد دخالت دارد. دی کاست (Decoste) و همکارانش

(۱۹۹۰) معتقدند که اسکروز اولیه استرومای ناخن ممکن است باعث انسداد لنفاتیك گردد (۲۱). کاهش جریان لنفاتیك منجر به کاهش رشد ناخن می شود. به غیر از کاهش جریان لنفاتیك، ایسکمی و تغییرات متابولیکی که در DNA سلول به علت اثر سوء ناشی از تجمع رادیکال های آزاد در داربست (Matrix) ناخن روی می دهد، در نهایت رشد آن را کند و مختل می کند (۲۲).

آسیب شناسی YNS نامشخص است. اختلال عروق لنفاتیك در این سندرم نخستین بار توسط سامن و وایت (Samman & White) گزارش شده است (۱). در پرتونگاری عروق لنفوی کاهش تعداد سلول ها یا اتساع و حتی فقدان مجاری لنفاتیك جلب توجه می کند. اگرچه انسداد مکانیکی عروق لنفاتیك به عنوان زیربنای آسیب شناسی YNS فرض شده است، بال (Bull) و همکاران (۱۹۹۶) پیشنهاد می کنند که علت اصلی آن اساسا ناشی از اختلال عروق لنفاتیك نمی باشد. به نظر می رسد اختلال عروق لنفاتیك همراه با YNS یک پدیده ثانویه است و غالبا دارای یک ماهیت عملکردی (Functional) و نه ساختمانی می باشد (۲۳). تجمع گسترده مایع در YNS مثل ایجاد ادم محیطی، تجمع غیر عادی مایع در پرده جنب و صفاق نیز موید این نظریه می باشد. همچنین احتمال دارد عوامل التهابی با تغییر بر جریان خون و نفوذپذیری عروقی در پیدایش ادم در این سندرم دخالت داشته باشند (۲۴، ۲۲). در تحقیقات انجام شده مشخص شد که انتقال (Turn over) آلبومین مایع پرده جنب در YNS کاهش داشته و این امر موید دخالت کاهش جریان لنفاتیك در تجمع غیرعادی مایع در پرده

جنب است (۲۵). در YNS ادم لنفوی بعد از ایجاد، به طور دائم باقی می ماند (۱۹ و ۲۱). نکته قابل توجه در بیمار معرفی شده مهاجربودن ادم اندام ها و تغییر شدت آن در طی روزهای مختلف است.

تا کنون درمان قطعی برای YNS یافت نشده و فقط به درمان علامتی بسنده می شود. بیماری ممکن است در ۱۰ تا ۳۰ درصد موارد خود به خود به طور نسبی یا کامل بهبود یابد (۱ و ۲۶). هر چند عود بیماری اغلب رخ می دهد، گزارش هایی مبنی بر بهبودی همزمان ناخن و یافته های ریوی نیز وجود دارد (۱۳ و ۲۱). درمان شامل تجویز بخور، داروهای حل کننده خلط، آنتی بیوتیک جهت عفونت های تنفسی، درناژ تنفسی و فیزیکی عروق لنفاتیك اندام ها می باشد (۵). درمان موفقیت آمیز به دنبال مصرف همزمان محلول موضعی ویتامین E حاوی DL-آلفا توکوفرول و دی متیل سولفوکساید خوراکی، رژیم کم چربی و روی خوراکی به شکل مکمل (۲۶ و ۲۷)، ترکیبات ضد قارچی اکترئوتاید (۲۸) گزارش شده است. با توجه به میانگین سنی این سندرم (۴۰ سال) و مقایسه آن با سن بیمار (۲۴ سال) و وجود تریاد کلاسیک بیماری به طور همزمان در این بیمار به همراه وجود تظاهرات نادری چون لنف ادم مهاجر اندام ها، تجمع غیرعادی مایع در پرریکارد و پنوموتوراکس خود به خود، علائم بیمار معرفی شده جزو موارد بسیار نادر محسوب می گردد. از آن جایی که این سندرم می تواند با بروز بیماری های داخلی همراهی داشته باشد و یا حتی قبل از تظاهر آنها خود را نشان دهد، آگاه بودن از علائم آن می تواند در تشخیص زود هنگام و اقدامات درمانی اختلالات همراه کمک کننده باشد.

فهرست منابع

1. Samman PD, White WF. The yellow nail syndrome. *Br J Dermatol*. 1964; 76: 153-57.
2. Paradisis M, Van Asperen P. Yellow nail syndrome in infancy. *J Paediatr Child Health*. 1997; 33: 454-457.

3. Wynn P. Vitamin E insignificant in yellow nail. *Dermatology Times*. 2004; 25:24.
4. Luyten G, Andre J, Walraevens C. Yellow nail syndrome and onychomycosis. *Dermatologist* 1996; 192: 406-408.
5. Stosiek N, Peters KP, Hiller D. Yellow nail syndrome in a patient with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28:792-94.
6. Verdejo C, Marin Hernandez G, Villacastin BP. Yellow nail syndrome: presentation of a case and review of the literature. *Rev Clin Esp*. 1992; 191: 152-55.
7. DeCoste SD, Imber MJ, Baden HP. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22: 608-11.
8. Amoli k. The Yellow nail syndrome relation to streptomycin. *Acta Medica Iranica*. 1994; 32: 110-115.
9. Varney VA, Cumberworth V, Sudderic R. Rhinitis, sinusitis and the yellow nail syndrome: a review of symptoms and response to treatment in 17 patients. *Clin Otolaryngol*. 1994; 19: 237-240.
10. Camilleri AE. Chronic sinusitis and the yellow nail syndrome. *J Laryngol Otol*. 1990; 104; 811-3.
11. Pang SM, Yellow nail syndrome resolution following treatment of pulmonary tuberculosis. *Int J Dermatol*. 1993; 32: 605-606.
12. Emerson PA. Yellow nails, lymphedema and pleural effusion. *Thorax*. 1966; 21: 247-253.
13. Pavlidakey GP, Hashimoto K, Blum D. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11: 509-512.
14. Hershko A, Hirshberg B, Nahir M, Friedman G. Yellow nail syndrome. *Postgrad Med J*. 1997; 73: 466-468.
15. Nordkild P, Kromann-Andersen H, Struve-Christensen E. Yellow nail syndrome-The triad of yellow nails, lymphedema and pleural effusions. *Acta Med Scand*. 1986; 219:221-227.
16. Hiller E, Rosenow EC, Olsen AM. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest* 1972; 61: 452-457.
17. Morandi U, Golinelli M, Brandi I, Ruggiero G, Stefani A, Lodi R. Yellow nail syndrome associated with chronic recurrent pericardial and pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995; 9(1): 42-44.
18. Dilley JJ, Kierland RR, Randall RV, Shick RM. Primary lymphedema associated with yellow nails and pleural effusions. *J Am Med Assoc*. 1968; 204: 670-674.
19. Solal- Celigny P, Cormier Y, Fournier M. The yellow nail syndrome: Light and electron microscopic aspects of the pleura. *Arch pathol lab Med*. 1993; 107: 183-185.

20. Tosti A, Baran R, Dawber RPR. The nail in systemic diseases and drug induced changes in Baran R, Dawber RPR (Eds): *Diseases of the nails and their management*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 1994: 175-261.
21. De Coste SD, Imber MJ, Baden HP. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22: 608-611.
22. Williams HC, Buffham R, du Viver A. Successful use of topical vit E solution in the treatment of nail changes in yellow nail syndrome. *Arch Dermatol*. 1991; 127: 1023-1028.
23. Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS. Lymphatic function in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol*. 1996; 134: 307-12.
24. De Alessandro A, Muzi G, Monaco A. Yellow nail syndrome: does protein leakage play a role? *Eur Repaie J*. 2000; 17: 149-52.
25. Runyon BA, Forker EL, Sopko JA. Pleural fluid kinetics in a patient with primary lymphedema, pleural effusion and Yellow nails. *Am Rev Resp Dis*. 1979; 119: 821-825.
26. Tosti A, Piraccini BM, Jorizzo M. Systemic itraconazole in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 1064-1067.
27. Odom R, James WD, Berger TG. *Diseases of the skin*. Philadelphia: W.B. Saunders. 2000: 943-90.
28. Konstantinos M, Spyridon P, Georgios G. Successful octreotide treatment of chylous pleural effusion and lymphedema in the Yellow nail syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 141: 246.