

Danuta Kaczmarek,
Piotr Brzeziński

Zespół żółtych paznokci po karbamazepinie. Opis przypadku

Yellow nail syndrome after carbamazepine. A case report

STRESZCZENIE

Zmiany w obrębie paznokci mogą towarzyszyć wielu chorobom ogólnoustrojowym, a zaburzenia aparatu paznokciowego są niejednokrotnie trafnym wskaźnikiem toczącego się układowego procesu chorobowego. Zespół żółtych paznokci (YNS) to bardzo rzadka kliniczna jednostka chorobowa, na którą składa się wyraźnie pogrubiała zabarwiona na kolor żółty lub żółto-zielonkawy płytka paznokciowa; jest to schorzenie, w którym zastój chłonki odgrywa główną rolę w klinicznych objawach choroby. Obserwuje się wysięk w jamie opłucnej, obrzęki limfatyczne i dystroficzne, płytki paznokciowe o żółtej barwie. Patogeneza nie jest dokładnie poznana. Niejednokrotnie przyczyną YNS mogą być leki doustne.

Przedstawiono przypadek 33-letniej pacjentki, u której zażółcenie i pogrubienie płytek paznokciowych stóp pojawiło się około rok po rozpoczęciu terapii karbamazepiną z powodu padaczki. Terapię lekiem przeciwpadaczkowym pacjentka rozpoczęła 7 lat temu, a zmiany płytek paznokciowych, obejmujące 10 paznokci stóp trwają już 6 lat. W okresie od czerwca 2010 do czerwca 2011 roku chora była leczona flukonazolem 200 mg/tydzień w związku z rzekomym rozpoznaniem grzybicy paznokci stóp, bez efektu terapeutycznego po tym okresie terapii.

Obecnie wykonane w dwóch oddzielnych placówkach badanie mykologiczne było ujemne.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 6, 516–520

słowa kluczowe: zespół żółtych paznokci, paznokcie, flukonazol, karbamazepina

ABSTRACT

Nail changes can accompany many systemic diseases and very often indicate the ongoing systemic process of illness. The yellow nail syndrome (YNS) is very rare clinical entity characterized by marked thickening and yellow to yellow-green discoloration of the nails.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Piotr Brzeziński
ul. Andersa 5/8, 76–200 Słupsk
e-mail: brzezoo@wp.pl
tel.: (59) 815 13 89
faks: (59) 815 18 29

Congenitally hypoplastic lymphostasis plays a major role in the clinical manifestation of that disease. Syndrome includes pleural effusions, lymphedema and yellow dystrophic nails. The pathogenesis stays still unknown. Often the cause YNS may be oral medications.

Presentation a case of 33-year old patient who has yellowing and thickening of the nail feet appeared about a year after starting treatment with carbamazepine because of epilepsy. Antiepileptic drug therapy, the patient began 7 years ago, and nail changes, including 10 toenails have lasted 6 years. In the period from 06.2010 to 06.2011 has been ill treated by fluconazole 200 mg/week in connection with the alleged diagnosis of fungal toenails, with no therapeutic effect after this period of therapy.

Currently manufactured in two separate locations mycological examination was negative.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol 5, no 6, 516–520

key words: yellow nail syndrome, nails, fluconazole, carbamazepine

Nazwa „żółte paznokcie” została użyta po raz pierwszy w 1962 roku przez Sammana i Stricklanda [1]. Jako samodzielna jednostka chorobowa — zespół żółtych paznokci (YNS, *yellow nail syndrome*), została opisana 2 lata później przez Sammana i White’a [2]. Schorzenie to nie należy do częstych jednostek chorobowych. **Zespół żółtych paznokci może się charakteryzować dystroficznymi płytkami paznokciowymi o żółtym zabarwieniu, wrodzoną hipoplazją naczyń chłonnych, występowaniem *rhinosinusitis*, wysiękiem w jamie opłucnej, rozstrzeniami oskrzeli, obrzękiem limfatycznym** [3]. Klasyczną triadę objawów opisał Emerson, wymieniając żółte zabarwienie paznokci, obrzęk limfatyczny i zajęcie układu oddechowego [4]. Charakterystycznymi objawami, na podstawie których można rozpoznać ten zespół, są: żółto-zielonkawe zabarwienie płytek (całkowite lub dystalne), pogrubienie płytek, zakrzywienie wolnego ich brzegu, poprzeczne lub podłużne pobruzdowania lub wygładzona powierzchnia [5]. Ponadto opisywany jest zanik obrąbka naskórkowego lub obłączka. Szybkość wzrostu płytki paznokciowej ulega spowolnieniu (0,1–0,25 mm/tydz., przy normie 0,5–2 mm/tydz.) [1].

Zmiany rzadko dotyczą jednego paznokcia, zazwyczaj chorobą objętych jest kilka lub wszystkie płytki paznokciowe, zarówno rąk, jak i stóp [6]. Zespół żółtych paznokci występuje w każdym wieku [7].

Nie ma wyznaczonych standardów terapii YNS. Leczenie jest objawowe. **Zmiany z reguły ustępują po wyleczeniu choroby podstawowej** [3]. Można stosować witaminę E oraz pulsę itrakonazolu przez jeden tydzień w miesiącu [8].

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiono przypadek 33-letniej pacjentki, u której podczas badania dermatologicznego stwierdzono pogrubiałe, zażółcone płytki paznokciowe stóp. Zmiany obejmowały 10 paznokci u stóp. Ponadto wszystkie paznokcie stóp posiadały podłużne pobruzdowania. Takie zmiany utrzymywały się już 6 lat. Z wywiadu wiadomo, że od wczesnego dzieciństwa pacjentka jest pod stałą opieką poradni neurologicznej z powodu zdiagnozowanej padaczki. Od 7 lat przyjmuje doustną karbamazepinę. Nie stwierdzono innych objawów ogólnoustrojowych. W związku ze zmianami paznokciowymi klinicznie rozpoznano u chorej grzybicę paznokci stóp i w okresie od czerwca 2010 roku do czer-



Klasyczną triadę objawów opisał Emerson, wymieniając żółte zabarwienie paznokci, obrzęk limfatyczny i zajęcie układu oddechowego



Zmiany z reguły ustępują po wyleczeniu choroby podstawowej

”
Zmiany na paznokciach mogą pojawić się jako pierwszy objaw i wyprzedzać chorobę ogólnoustrojową lub wystąpić po zdiagnozowaniu schorzenia

ca 2011 roku była leczona flukonazolem w dawce 200 mg/tydzień. W trakcie obecnej wizyty pobrano od pacjentki zeszkrobiny i przeprowadzono badanie mykologiczne w dwóch oddzielnych palcówkach. Wyniki hodowli i badania bezpośredniego były w obu płacówkach ujemne. W związku z tym postawiono rozpoznanie zespołu żółtych paznokci, który mógł być spowodowany stosowaniem karbamazepiny. Zastosowano najbardziej powszechne według danych z piśmiennictwa leczenie: Witamina E 800 mg/dobę i tygodniowe pulsy intrakonazolu 400 mg/dobę. Pacjentka nie może odstawić leku podstawowego (karbamazepiny).

DYSKUSJA

Zmiany dotyczące paznokci w przebiegu YNS są opisywane w każdym wieku [9], występują nawet rodzinne przypadki [1]. U prezentowanej chorej pierwsze objawy na paznokciach wystąpiły w drugiej dekadzie życia. **Zmiany mogą obejmować od kilku do 20 paznokci [7]. Klasyczna triada objawów Emersona (żółte zabarwienie paznokci, obrzęk limfatyczny i zajęcie układu oddechowego) występuje tylko u 1/3 pacjentów [1, 4].** W prezentowanym przypadku zmiany chorobowe obejmowały 10 płytek paznokciowych.

Zmiany na paznokciach mogą pojawić się jako pierwszy objaw i wyprzedzać chorobę ogólnoustrojową lub wystąpić po zdiagnozowaniu schorzenia [7, 10]. Mogą też mieć związek z przyjmowaniem leków ogólnoustrojowym, podobnie jak w prezentowanym przypadku. W badaniach 97 pacjentów przeprowadzonych przez Nordkild w 1986 roku, YNS w 37% był pierwszym symptomem choroby, a obrzęk limfatyczny pojawił się jeszcze przed zażółceniem paznokci u 34% badanych [11]. Z kolei nieżyt oskrzeli czy przewlekłe zapalenie zatok w 29% przypadkach wyprzedzały występowanie żółtych paznokci.

Paradowski i wsp. opisują, że YNS może współistnieć z gromadzeniem się chłonki w jamie brzusznej [12]. Oprócz najczęstszej

wymienianego objawu towarzyszącego YNS (obrzęk limfatyczny) opisuje się również współistnienie żółtych paznokci z chorobami autoimmunologicznymi (reumatoidalnym zapaleniem stawów, zapaleniem tarczycy, toczniem rumieniowatym układowym) [3, 7]. Wymieniane są również przypadki współistnienia z rakiem piersi [3], krtani [13], płuc [14], endometrium [15], czerniakiem [16], chorobą Hodgkina [17], ziarninakiem grzybiastym [18] oraz przy zakażeniu wirusem HIV [19].

Brzeziński i wsp. przedstawili 3 pacjentów z objawami YNS, u których choroby ogólnoustrojowe (reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, obrzęk limfatyczny, przewlekłe zapalenie zatok, przewlekły kaszel) pojawiły się dużo wcześniej, zanim doszło do manifestacji objawów paznokciowych [7].

Elmariah i wsp. przedstawili przypadek pacjenta z przewlekłym zapaleniem zatok, kaszlem i żółtymi paznokciami [20].

Rosyjscy autorzy, opisując skórne objawy cukrzycy, stwierdzili występowanie YNS u 39,4% badanych [21].

Oprócz chorób również stosowanie niektórych leków może być przyczyną powstawania YNS. Wśród preparatów wymienia się najczęściej d-penicylaminę [22]. W przypadkach opisywanych YNS u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów autorzy zastanawiają się, czy przyczyną wystąpienia zmian na paznokciach jest tło choroby czy stosowane w terapii leki [23].

Autorzy hiszpańscy opisali YNS u pacjenta z infekcją *Mycobacterium tuberculosis* [24].

Yamagishi i wsp. przedstawili 70-letniego pacjenta, u którego doszło do cofnięcia się zmian w przebiegu YNS po zastosowaniu preparatu OK-432 przeciw obrzękowi limfatycznemu [6].

Omari przedstawił pacjenta z przepukliną pachwinową, której towarzyszył YNS [5].

Istnieje wiele doniesień na temat wyleczenia YNS po usunięciu czynnika przyczynowego.

Metha i wsp. opisują dializowanego pacjenta z YNS i przewlekłą niewydolnością nerek [25].

Leczenie YNS jest objawowe. W piśmiennictwie poleca się stosowanie witaminy E oraz itrakonazolu [8, 26]. W badaniach Lamberta i wsp. z udziałem dzieci z YNS, doustna witamina E nie powodowała statystycznie znaczącej poprawy w wyglądzie paznokci [26], z kolei Luyten i wsp. zaobserwowali korzystny wpływ doustnej witaminy E na odbudowę płytki paznokciowej. Efekt ten był jeszcze bardziej dostrzegalny po wprowadzeniu dodatkowo pulsów itrakonazolu [27]. Grupa angielskich naukowców zastosowała u pacjentów z YNS miejscowo DL- α -tokoferol na 3 paznokcie oraz dime-tylosulfotlenek na kolejne 3 paznokcie.

Zadowalające rezultaty przeważające na korzyść witaminy E były widoczne po 6 miesiącach terapii [28]. Baran i Thomas zaobserwowali pozytywne wyniki i obiecującą kombinację 2 leków w terapii YNS. U 13 pacjentów zastosowali doustną witaminę E i puls z flukonazolu [29], obserwując kliniczną poprawę u 11 badanych.

Mimo że opisywana pacjentka była leczona flukonazolem, nie zaobserwowano u niej jakiegokolwiek poprawy, być może było to spowodowane monoterapią.

Badacze japońscy uzyskali wyleczenie zmian paznokciowych w YNS z typową triadą objawów, stosując w terapii klarytromycynę [30].

WNIOSKI

W analizowanym przypadku karbamazepina mogła być przyczyną YNS. Istnienie choroby podstawowej i przyjmowanego na stałe leku może utrudnić obecną terapię (wit. E i itrakonazol). Być może dlatego stosowany przez 12 miesięcy (z powodu niewłaściwego rozpoznania) flukonazol nie dał efektu terapeutycznego, co mogło mieć też związek z monoterapią tym lekiem.

W związku z tym, że YNS był opisywany u pacjentów z chorobami nowotworowymi czy autoimmunologicznymi, każdy pacjent z YNS powinien mieć wykonaną diagnostykę w tym kierunku i pozostawać pod stałą kontrolą lekarską.

PIŚMIENNICTWO

1. Douri T. Yellow nails syndrome in two siblings. *Dermatol. Online J.* 2008; 15: 7.
2. Samman P.D., White W.F. The 'Yellow nail' syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1964; 76: 153–157.
3. Iqbal M., Rossoff L.J., Marzouk K.A. Resolution of yellow nails after successful treatment of breast cancer. *Chest* 2000; 117: 1516–1518.
4. Emerson P.A. Yellow nails, lymphedema and pleural effusion. *Thorax* 1966; 21: 247–253.
5. Omari A.K. Management of incarcerated inguinal hernia in a patient with yellow nail syndrome. *Singapore Med. J.* 2008; 49: 155–157.
6. Yamagishi T., Hatanaka N., Kamemura H. i wsp. Idiopathic yellow nail syndrome successfully treated with OK-432. *Intern. Med.* 2007; 46: 1127–1130.
7. Brzeziński P., Bury M., Jagiełło-Wieczorek E. Współistnienie zespołu żółtych paznokci z objawami ogólnoustrojowymi — prezentacja przypadków. *N. Dermatol. Online* 2010; 1: 15–18.
8. Bonifaz A., Vázquez-González D., Saúl A., Fierro-Arias L., Ponce-Olivera M.R. Refractory onychomycosis due to trichophyton rubrum: combination therapy with itraconazole and terbinafine. *N. Dermatol. Online* 2011; 2: 108–112.
9. Göçmen A., Küçükosmanoğlu O., Kiper N. i wsp. Yellow nail syndrome in a 10-year-old girl. *Turk. J. Pediatr.* 1997; 39: 105–109.
10. Levillain C., Faux N., Taillandier J. i wsp. Yellow-nail syndrome. Review of the literature apropos of 2 cases associated with cancer. *Ann. Med. Intern. (Paris)* 1984; 135: 440–443.
11. 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: 221–227.
12. Paradowski L., Mulak A., Cader J. Chłonka w płynie puchlinowym. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005; 14: 1063–1069.

13. Guin J.D., Elleman J.H. Yellow nail syndrome: possible association with malignancy. *Arch. Dermatol.* 1979; 115: 734–735.
14. Thomas P.S., Sidhu B. Yellow nail syndrome and bronchial carcinoma [letter]. *Chest* 1987; 92: 191.
15. Mambretti-Zumwalt J., Seidman J.A., Higano N. Yellow nail syndrome: complete triad with pleural protein turnover studies. *South Med. J.* 1980; 73: 995–997.
16. Emerson P.A. Yellow nails, lymphedema and pleural effusions. *Thorax* 1966; 21: 247–253.
17. Siegelman S.S., Heckman B.H., Hasson J. Lymphedema, pleural effusions and yellow nails: associated immunologic deficiency. *Dis. Chest* 1969; 56: 114–117.
18. Stosiek N., Peters K.P., Hiller D. i wsp. Yellow nail syndrome in a patient with mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28: 792–794.
19. Hershko A., Hirshberg B., Nahir M. i wsp. Yellow nail syndrome. *Postgrad. Med. J.* 1997; 73: 466–468.
20. Elmariah S.B., Ubriani R.R., Kovich O. Yellow nail syndrome. *Dermatol. Online J.* 2008; 15: 17.
21. Nikoleishvili L.R., Kurashvili R.B., Virsaladze D.K. i wsp. Characteristic changes of skin and its accessories in type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med. News* 2006; 131: 43–46.
22. Ilchyshyn A., Vickers C.F. Yellow nail syndrome associated with penicillamine therapy. *Acta Derm. Venereol.* 1983; 63: 554–555.
23. David-Vaudey E., Jamard B., Hermant C. i wsp. Yellow nail syndrome in rheumatoid arthritis: a drug-induced disease? *Clin. Rheumatol.* 2004; 23: 376–378.
24. Benaixa J.P., García-Morillo J.S., Estebany F. i wsp. El síndrome de las uñas amarillas: a propósito de una asociación con *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev. Clin. Esp.* 2006; 206: 534–538.
25. Mehta V., Vasanth V., Balachandran C. Yellow nails following hemodialysis in chronic renal failure: is it yellow nail syndrome or a variant. *Dermatol. Online J.* 2008; 15: 14–19.
26. Lambert E.M., Dziura J., Kauls L. i wsp. Yellow nail syndrome in three siblings: a randomized double-blind trial of topical vitamin E. *Pediatr. Dermatol.* 2006; 23: 390–395.
27. Luyten C., André J., Walraevens C. i wsp. Yellow nail syndrome and onychomycosis. Experience with itraconazole pulse therapy combined with vitamin E. *Dermatology* 1996; 192: 406–408.
28. Williams H.C., Buffham R., du Vivier A. Successful use of topical vitamin E solution in the treatment of nail changes in yellow nail syndrome. *Arch. Dermatol.* 1991; 127: 1023–1028.
29. Baran R., Thomas L. Combination of fluconazole and alpha-tocopherol in the treatment of yellow nail syndrome. *J. Drugs Dermatol.* 2009; 8: 276–278.
30. Risa Doi, Hiroyuki Okamoto, Takeshi Horio. Yellow nail syndrome with major triad and sinusitis treated with clarithromycin. *Jpn. J. Dermatol.* 2002; 112: 261–265.