

Das Yellow-Nail-Syndrom

M. Riedel¹
V. Bohanes²

The Yellow Nail Syndrome

Zusammenfassung

Es wird der Fall einer 54-jährigen Frau mit Yellow-nail-Syndrom mit Pleuraergüssen, Lymphödem, Perikarderguss, Rhinosinusitis und Bronchiektasien beschrieben. Das Fallbeispiel illustriert einen eher benignen Verlauf des Syndroms über 10 Jahre. Das Yellow-nail-Syndrom sollte in differenzialdiagnostische Überlegungen bei bilateralen Pleuraergüssen mit einbezogen werden.

Abstract

A case of a 54-year-old woman exhibiting the yellow nail syndrome with exudative pleural effusions, lymphoedema, pericardial effusion, rhinosinusitis and bronchiectasis is described. This case illustrates the rather benign course of the syndrome over ten years. A review of the literature is provided. The etiology of the syndrome is obscure, while the pathogenesis seems to involve impaired lymphatic drainage. The entity should be considered in the differential diagnosis of bilateral pleural effusion. It is likely that the condition is not as rare as it appears from the number of published reports, and a greater awareness of its various forms will probably lead to more frequent diagnosis.

Das Yellow-nail-Syndrom wurde erstmalig 1964 von Samman und White beschrieben [1]. Zwei Jahre später berichtete Emerson über die volle Trias von langsam wachsenden gelben Fingernägeln, Lymphödem und Pleuraerguss [2]. Es wurde vorgeschlagen, dass Rhinosinusitis und Bronchiektasien aufgrund der häufigen Assoziation als ein Teil des Syndroms betrachtet werden könnten [3–5]. Wir berichten über eine Patientin mit einem voll entwickelten Bild dieses Syndroms mit allen klassischen, gleichzeitig vorliegenden Zeichen.

Fallbericht

Eine 54-jährige Frau wurde aufgrund von Dyspnoe, Husten und Beinödemen zur Abklärung eines möglichen Cor pulmonale zugewiesen. Sie gab an, dass sie seit 8 Jahren an leichter Dyspnoe beim Treppensteigen über drei Stockwerke sowie häufigen Episoden von produktivem, nicht purulentem Husten mit großen Sputummengen leidet, die zumeist beim Liegen in Rückenlage auftreten. Die Lungensymptome besserten sich nicht nach Antibiotika. Seither traten auch beidseitige Unterschenkel- und Knöchelödeme auf, die sich auch bei Hochlagerung der Beine und Tragen von Kompressionsstrümpfen nur minimal besserten. Die Patientin berichtete über eine Behandlung wegen akuter Sinusi-

Institutsangaben

¹Deutsches Herzzentrum, Technische Universität München

²Bezirks-Krankenhaus, St. Johann in Tirol, Österreich

Korrespondenzadresse

Doz. Dr. Med. M. Riedel, FESC · Deutsches Herzzentrum und I. Medizinische Klinik, Technische Universität München · Lazarettstraße 36 · 80636 München · E-mail: m.riedel@dhm.mhn.de

Eingang: 20. November 2002 · **Nach Überarbeitung angenommen:** 30. Januar 2003

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 144–148 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

tis vor 20 Jahren und über häufige Episoden von intermittierender Nasenverstopfung mit nachfolgendem grünem Sekretfluss. Vor vier Jahren sei im Thoraxröntgen „Wasser in der Lunge“ (vermutlich Pleuraergüsse) festgestellt worden.

Seit etwa 8 Jahren trat zudem eine Verdickung der Finger- und Zehennägel mit braun-gelblicher Verfärbung und Brüchigkeit auf. Die Nägel wuchsen nur langsam und die Patientin brauchte sie nur ca. alle 3 Monate zu schneiden. Manchmal lösten sich die Nägel von ihrem Bett, bei einer Gelegenheit alle 20 Nägel gleichzeitig. Das Aussehen der Nägel änderte sich nicht nach 7 Zyklen lokaler antimykotischer Therapie.

Die Patientin verneinte Fieber, nächtliche Schweißausbrüche, Giemen, Hämoptyse, Schluckbeschwerden oder Hinweise auf ein Immundefizit. Gewicht und Appetit waren konstant. Die Patientin rauchte nie und gab keine wesentliche berufliche Exposition an. Sie nahm regelmäßig keine Medikamente ein. In der Familienanamnese waren keine Nägeldystrophie, Lymphödeme, Bronchiektasien, Sinusitis oder Immundefekte zu verzeichnen.

In der physikalischen Untersuchung fielen ein gedämpfter Klopfeschall und abgeschwächte Atemgeräusche über beiden Lungenbasen auf, jedoch keine Rasselgeräusche. Die Patientin wies leichte symmetrische nicht eindrückbare prätibiale und perimaleolare Ödeme auf. Alle 20 Nägel waren braun-gelblich verfärbt, verdickt, brüchig und stark gewölbt. Die Lunulae fehlten (Abb. 1, 2). Zwei Nägel wiesen eine Onycholyse auf (Nägelseparation vom Bett). Es lagen keine Trommelschlegelfinger vor.

Das EKG war unauffällig. In der Echokardiographie zeigten sich normal große Herzabschnitte mit normaler Funktion. Die Morphologie und Beweglichkeit aller Klappen war ebenfalls normal. Es konnte ein schmaler Perikarderguss mit einer maximalen Perikardseparation von 9 mm (Abb. 3), jedoch keine Zeichen einer Konstriktion, Tamponade oder pulmonaler Hypertonie nachgewiesen werden.



Abb. 1 Dystrophische Fingernägel mit fehlenden Lunulae und Onycholyse.

Das Röntgenbild des Thorax zeigte große Pleuraergüsse mit normalem Herzschatten und normaler Gefäßzeichnung (Abb. 4). Die thorakale Computertomographie (CT) zeigte ebenfalls ein normales Herz, ein unauffälliges Bild der großen Gefäße und mediastinaler Strukturen sowie beidseitige Pleuraergüsse, die relativ niedrige Dichtewerte (5 HU) aufwiesen. Rechts parakardial fand sich eine kleine Atelektase, in beiden Unterlappen konnten diskrete Hinweise für Bronchiektasien gefunden werden (Abb. 5).

Die Lungenfunktionsuntersuchung zeigte eine moderate restriktive Ventilationsstörung (TLC 75%, inspiratorische VC 48%, FEV₁ 43% des Sollwertes) ohne Atemwegsobstruktion (FEV₁/VC 77%, normaler Atemwegswiderstand). Die arterielle Blutgasanalyse in Ruhe war normal, mit einer leichten PaO₂-Abnahme unter Belastung. Sowohl der Kohlenmonoxid-Transferfaktor (T_{L,co}, gemessen mittels der Single-breath-Methode und korrigiert für Hämoglobin) als auch das Alveolarvolumen (V_A) waren auf 54% des Sollwertes reduziert; der Transfer-Koeffizient K_{CO} (T_{L,co}/V_A) war normal.

Mittels Aspiration der Pleuraergüsse wurde eine klare, strohgelbe, nicht visköse Flüssigkeit mit einem Proteingehalt von 43,7 g/l gewonnen. Die Konzentrationen von Glukose (88,5 mg/dl), LDH (213 U/l), Lipiden und Amylase waren normal. Der Leukozytengehalt betrug 5400/mm³, wobei Lymphozyten mit 96% dominierten. Maligne Zellen konnten nicht gefunden werden. Die Kultur blieb negativ.

Die Farbduplex-Kompressionssonographie der Beinvenen war unauffällig. Die Abdomensonographie zeigte unauffällige Leber, Nieren, Pankreas, Aorta und Milz; es lag kein Aszites vor. Auch die Schilddrüsenultraschalluntersuchung war unauffällig. Das Nasennebenhöhlen-Röntgen und CT zeigten eine wandständige Verschattung beider Maxillarsinus, vermutlich aufgrund einer Mukosaverdickung, sowie eine Polsterbildung mit teilweise semiliquiden Dichtewerten (20–30 HU) im Bereich des linken Sinus frontalis und der linken Ethmoidalzellen.



Abb. 2 Lymphödem beider Beine und verdickte, braun-gelbliche dystrophische Nägel.

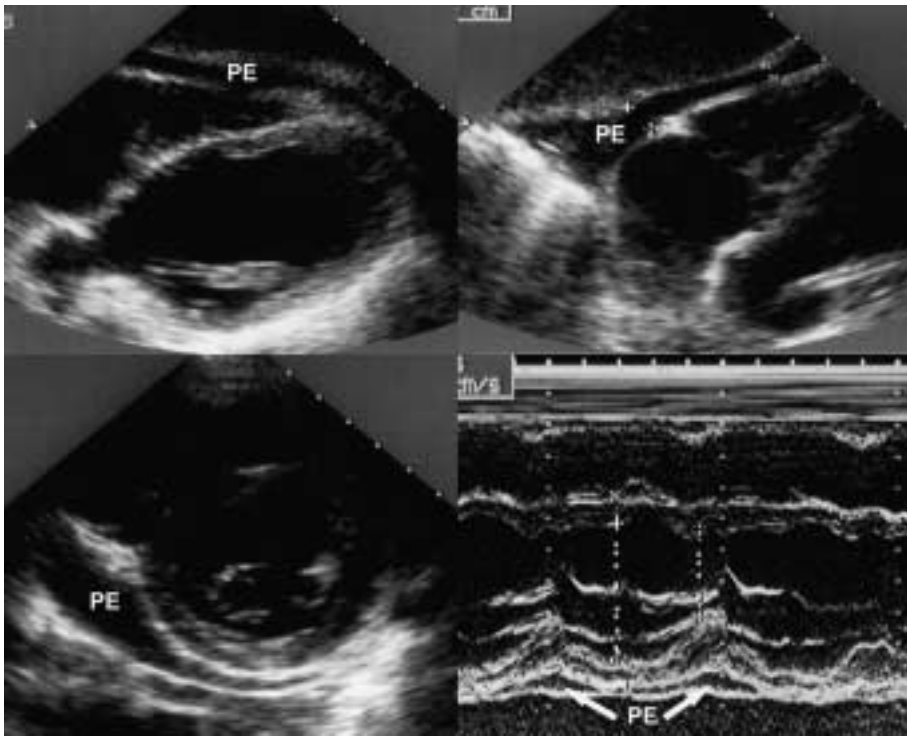


Abb. 3 Echokardiogramme des kleinen zirkulären Perikardergusses, sichtbar in allen Projektionen.

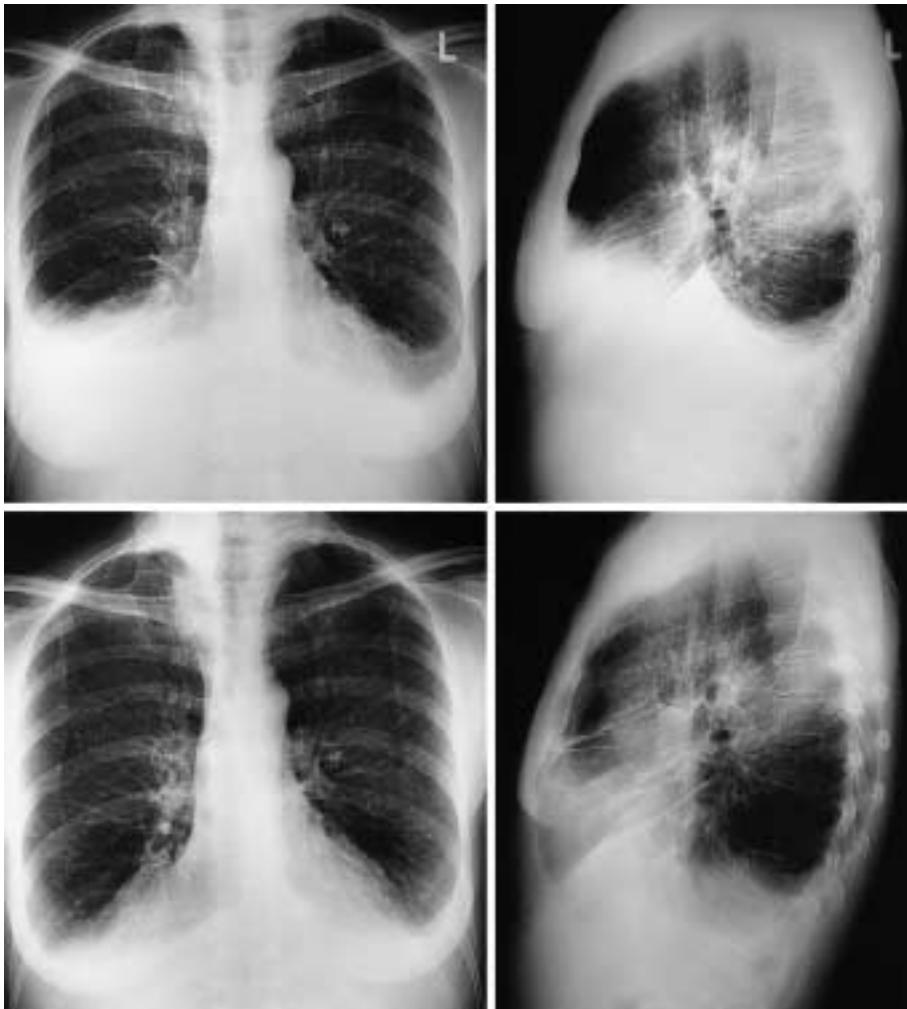


Abb. 4 Röntgenbild des Thorax bei Aufnahme (oben) mit beidseitigen Pleuraergüssen bei normalem Herzschatten und normaler Gefäßzeichnung. Spontane Abnahme der Pleuraergüsse nach 7 Wochen (unten).

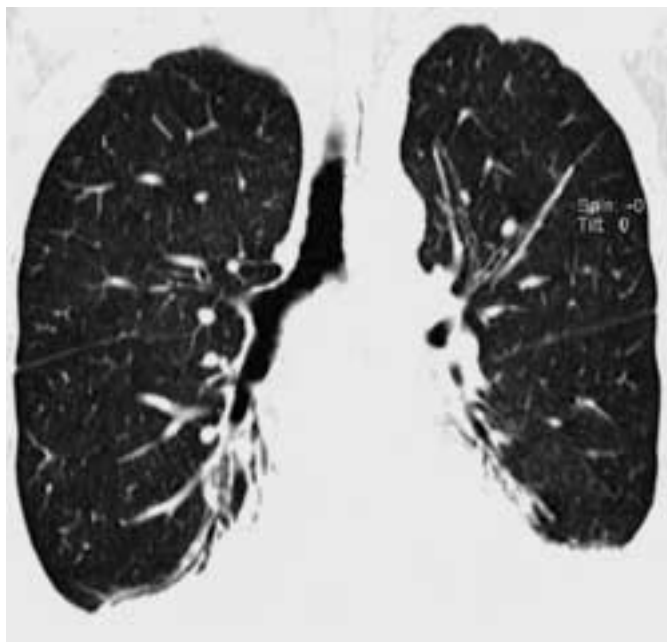


Abb. 5 Koronale Rekonstruktion der CT-Bilder mit Bronchiectasien in beiden Unterlappen.

Mikrobiologische Untersuchung des Sputum erbrachte keine pathologische Keime. Die üblichen hämatologischen und biochemischen Parameter inklusive Gerinnungsstatus, Eiweißelektrophorese und quantitativer Immunglobulinbestimmung waren im Normbereich. Das Serum-Gesamtprotein betrug 76 g/l. Serologische Untersuchungen auf Rheumafaktor, anti-DNA-Antikörper, antinukleäre Antikörper, RNP, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1 und Zentromere-Antikörper waren negativ. Die Plasmakonzentration des Angiotensin-converting-Enzyms sowie die Schilddrüsenfunktionsparameter lagen im Normbereich.

Es wurde die Diagnose „Pleuraergüsse infolge eines Yellow-nail-Syndroms“ gestellt und keine Therapie verschrieben. Eine Kontrolle des Röntgenthoraxbildes nach 7 Wochen zeigte eine deutliche Abnahme der Ergüsse (Abb. 4), die Lungenfunktionsparameter waren im Wesentlichen unverändert. Seit der Erstuntersuchung wurde die Patientin 2 Jahre lang wiederholt kontrolliert, eine Thorakozentese war nicht erforderlich. Die Röntgenaufnahmen zeigten kleine, im Ausmaß über die Zeit leicht variierende Pleuraergüsse, die Laborwerte lagen unverändert im Normbereich.

Diskussion

Das Yellow-nail-Syndrom ist eine seltene Erkrankung mit günstiger Prognose. Über die genaue Inzidenz besteht nach wie vor Unklarheit; die meisten Publikationen entstammen der Feder von Dermatologen. Die Diagnose beruht auf klinischen Kriterien. Die einzelnen Merkmale können allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten erscheinen, und der klinische Beginn erstreckt sich von der Geburt bis zum späten Erwachsenenalter. Berichte über das Syndrom stammen aus allen fünf Kontinenten und schließen Kaukasier, Mongoloide und Negroide ein; Frauen scheinen mehr

betroffen zu sein als Männer [4]. Charakteristisch sind – wie bei unserer Patientin – normale Laborparameter.

Die Ätiologie des Syndroms ist unklar, in der Pathogenese scheint eine gestörte Lymphdrainage eine wichtige Rolle zu spielen. Nach der ursprünglichen Theorie von Samman und White führt eine Beeinträchtigung der Lymphdrainage zu subungualen Ödemen, Lymphödem der Extremitäten und Pleuraergüssen [1]. Diese Theorie findet ihre Bestätigung in lymphangiographischen Befunden, die bei den meisten Patienten reduzierte, hypoplastische oder dilatierte insuffiziente Lymphgefäße zeigen [4]. Die Ursache dieser lymphatischen Pathologie wurde nicht definiert. Überlegt wird eine genetische Prädisposition, die Art der hereditären Übertragung ist jedoch unbekannt.

In den meisten Fallberichten handelt es sich um idiopathische Erkrankungen mit benigner Prognose. Allerdings wurde das Syndrom auch in Assoziation mit Malignomen und verschiedenen anderen Krankheiten beschrieben (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Rheumatoidarthritis, Immunerkrankungen, Nephritis, intestinaler Lymphangiektasie) [6–8], so dass eine sorgfältige Abklärung notwendig ist. Die Zusammenhänge zwischen diesen Erkrankungen und dem Yellow-nail-Syndrom sind nicht geklärt.

Bei der Erstuntersuchung unserer Patientin ergab die Lungenfunktionsprüfung eine leichte restriktive Ventilationsstörung mit einer proportionalen Abnahme von $T_{L,CO}$ und V_A und einem entsprechend normalen K_{CO} -Wert. Dieses Muster ist konsistent mit initialen Stadien einer interstitiellen Lungenerkrankung oder mit einer extrapulmonalen Restriktion, wie sie bei größeren bilateralen Pleuraergüssen vorkommt. Interessanterweise blieben alle Lungenfunktionsparameter trotz der deutlichen Abnahme der Pleuraergüsse nach 7 Wochen im Wesentlichen unverändert. Der PaO_2 -Abfall unter Belastung zu beiden Zeitpunkten könnte auch auf einen interstitiellen Lungenprozess hinweisen, vermutlich infolge einer gestörten lymphatischen Clearance.

Obwohl das Vorliegen beidseitiger Pleuraergüsse den Verdacht auf ein Transsudat infolge einer Systemerkrankung mit Veränderungen hydrostatischer Drucke und osmotischer Kräfte über der Pleuramembran nahe legt, konnten die häufigsten Ursachen dafür (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Nephropathie, Myxödem oder Hypoproteinämie) rasch ausgeschlossen werden. Die Untersuchung des lymphozytenreichen Pleurapunktats zeigte einen erhöhten Proteingehalt wie beim Exsudat. Exsudate treten in der Regel als Folge lokaler Erkrankungen auf, die eine Steigerung der Kapillarpermeabilität (möglicherweise durch Bakterientoxine und Entzündungsmediatoren mit Immunkomplexdepositionen) oder eine lymphatische Obstruktion verursachen. Proteine werden über Lymphgefäße, vor allem über jene in der parietalen Pleura abgeleitet, so dass sowohl deren Obstruktion als auch eine erhöhte Permeabilität der Pleurakapillaren eine häufige Ursache von Exsudaten darstellen [9]. Obwohl die meisten Exsudate einseitig auftreten, gibt es – wie bei unserer Patientin – Ausnahmen. Bilaterale Exsudate sind zumeist das Ergebnis von Lymphomen, Metastasen, disseminierten Bindegewebskrankheiten oder Infekten. All diese Ursachen konnten bei unserer Patientin ausgeschlossen werden. Die Ergüsse waren eher sekundär infolge der inadäquaten Drainage über die überforderten hypoplastischen Lymphgefäße bedingt als die Folge einer erhöhten Flüssigkeits-

bildung. In einigen Berichten ergaben Messungen des Umsatzes der pleuralen Flüssigkeit sowie mikroskopische und ultrastrukturelle Untersuchungen eine insuffiziente Lymphdrainage [10,11].

Durch die häufige Assoziation der Rhinosinusitis mit dem Yellow-nail-Syndrom kann diese als ein Teil des Syndroms betrachtet werden. Bei allen Patienten mit einer schweren Rhinosinusitis sollte eine sorgfältige Untersuchung der Fingernägel erfolgen. Mit Ausnahme der endoskopischen Nasennebenhöhlen-Chirurgie sprechen die Patienten im Allgemeinen schlecht auf eine konventionelle medizinische und chirurgische Behandlung an [5].

Von allen klassischen Merkmalen des Yellow-nail-Syndroms waren Bronchiektasien bei unserer Patientin am wenigsten ausgeprägt. Trotz der persistierenden großen Sputummengen war das Sputum überwiegend mukoid und nur selten mukopurulent. Die Patientin wies kein Fieber, keine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, keine Hämoptysen, Giemen oder Trommelschlägelfinger auf. Die Ursache der Bronchiektasien ist unklar, auch hier wird jedoch eine lymphatische Dysfunktion mit beeinträchtigter Drainage sowie eine gestörte lokale Immunfunktion angenommen [6,12]. Die aufgrund der gehäuften sinusbronchialen Infekte mit Ausbildung von Bronchiektasen angenommene ziliäre Abnormität konnte bisher nicht nachgewiesen werden [13].

Vom Interesse ist der Befund eines kleinen chronischen Perikardergusses (Abb. 3) zusätzlich zu den Pleuraergüssen. Auch nach gründlicher Suche konnten keine bekannten Ursachen für einen Perikarderguss eruiert werden. Obwohl einer Perikardbeeinträchtigung beim Yellow-nail-Syndrom bisher nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde [7,14,15], könnte ein Perikarderguss ein Zeichen des Syndroms darstellen und sollte nicht übersehen werden. Patienten mit Yellow-nail-Syndrom sollten daher öfter mittels Echokardiographie kontrolliert werden.

Die Nägelverfärbung (Abb. 1, 2) ist eine Folge des verlangsamten Wachstums, bedingt möglicherweise durch die gestörte Lymphdrainage. Die Nägel werden dicker, dystrophisch (Scleronychie) mit länglichen oder transversalen Leisten und verlieren ihre Lunulae und Nagelhaut. Sie weisen eine starke Wölbung auf [3]. Histopathologische Befunde der Nägelmatrix und des Stromas zeigen ein dichtes fibrotisches Gewebe, welches das subunguale Stroma ersetzt, mit zahlreichen ektatischen, mit Endothel ausgekleideten Gefäßen, die den Pleuragefäßen beim Yellow-nail-Syndrom ähnlich sind [16]. Möglicherweise führt die primäre Stromafibrose zur lymphatischen Obstruktion, was die klinischen Manifestationen erklären könnte.

Die einzelnen Zeichen des Yellow-nail-Syndroms können zu verschiedenen, breit gestreuten Zeitpunkten auftreten, so dass das Fehlen eines Merkmals die Diagnose nicht ausschließt, freilich unter der Voraussetzung, dass alle anderen möglichen Ursachen von Pleuraergüssen und Lymphödem ausgeschlossen wurden. Unser Fallbeispiel ist insofern einmalig, dass alle Symptome einschließlich Sinusitis, Bronchiektasien und Perikarderguss simultan vorhanden waren.

Eine spezifische Therapie des Yellow-nail-Syndroms oder dessen einzelnen Komponenten ist nicht bekannt. Nach Punktion rezidivieren die Pleuraergüsse oft. Eine chemische Pleurodese [17] oder Talkpleurodese [18] können manchmal Rezidive verhindern. Die offene Pleuraabrasion und Pleurektomie sind zwar effektiv, stellen allerdings einen großen Eingriff mit entsprechender perioperativer Morbidität dar. Manchmal kann eine kosmetisch befriedigende Verbesserung des Nägelzustandes durch orale oder topische Verabreichung von Vitamin E erreicht werden [4].

Literatur

- Samman PD, White WF. The „yellow nail“ syndrome. *Br J Dermatol* 1964; 76: 153–157
- Emerson PA. Yellow nails, lymphedema and pleural effusions. *Thorax* 1966; 21: 249–253
- Hiller E, Rosenow ECD, Olsen AM. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest* 1972; 61: 452–458
- 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
- Varney VA, Cumberworth V, Sudderick R et al. Rhinitis, sinusitis and the yellow nail syndrome: a review of symptoms and response to treatment in 17 patients. *Clin Otolaryngol* 1994; 19: 237–240
- Iqbal M, Rossoff LJ, Marzouk KA et al. Yellow nail syndrome: resolution of yellow nails after successful treatment of breast cancer. *Chest* 2000; 117: 1516–1518
- Malek NP, Ocran K, Tietge UJ et al. A case of the yellow nail syndrome associated with massive chylous ascites, pleural and pericardial effusions. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 763–766
- Radenbach KL, Wundschock M. Yellow-nail-Syndrome mit Pleuritis exsudativa, Krankheit der Atemwege, Skleronychie und Lymphangiopathie sowie Nephropathie als Besonderheit. *Prax Pneumol* 1974; 28: 1139–1145
- D'Alessandro A, Muzi G, Monaco A et al. Yellow nail syndrome: does protein leakage play a role? *Eur Respir J* 2001; 17: 149–152
- Runyon BA, Forker EL, Sopko JA. Pleural-fluid kinetics in a patient with primary lymphedema, pleural effusions, and yellow nails. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 821–825
- Solal-Celigny P, Cormier Y, Fournier M. The yellow nail syndrome. Light and electron microscopic aspects of the pleura. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 183–185
- Wiggins J, Strickland B, Chung KF. Detection of bronchiectasis by high-resolution computed tomography in the yellow nail syndrome. *Clin Radiol* 1991; 43: 377–379
- Miro AM, Vasudevan V, Shah H. Ciliary motility in two patients with yellow nail syndrome and recurrent sinopulmonary infections. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 890–891
- Morandi U, Golinelli M, Brandi L et al. „Yellow nail syndrome“ associated with chronic recurrent pericardial and pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 42–44
- Wakasa M, Imaizumi T, Suyama A et al. Yellow nail syndrome associated with chronic pericardial effusion. *Chest* 1987; 92: 366–367
- DeCoste SD, Imber MJ, Baden HP. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 608–611
- Jiva TM, Poe RH, Kallay MC. Pleural effusion in yellow nail syndrome: chemical pleurodesis and its outcome. *Respiration* 1994; 61: 300–302
- Glazer M, Berkman N, Lafair JS et al. Successful talc slurry pleurodesis in patients with nonmalignant pleural effusion. *Chest* 2000; 117: 1404–1409