

Síndrome de las uñas amarillas: ¿el diagnóstico oportuno modifica el desenlace?

Fernández-Sánchez M, Guzmán-Herrera S

Resumen

El síndrome de las uñas amarillas se caracteriza por la tríada de alteraciones ungueales, manifestaciones respiratorias crónicas y linfedema. La patogenia se asocia con alteración de capilares linfáticos. El tratamiento es sintomático y se han prescrito dosis altas de vitamina E; el pronóstico es variable. A propósito de la baja frecuencia de esta entidad, comunicamos el caso clínico de una paciente afectada por el síndrome. Se trata de una paciente de 64 años de edad, quien refería alteraciones ungueales desde hacía 16 años, que habían sido tratadas en múltiples ocasiones con medicamento tópico y sistémico no especificado sin mejoría, por medio de cultivos se descartaron procesos infecciosos. Años después padeció derrame pleural y quilotórax de causa no determinada, así como linfedema. Se inició protocolo de estudio sin poder establecer la causa desencadenante, ingresó a terapia intensiva donde se estableció el diagnóstico de neumonía asociada con la atención sanitaria y se documentó derrame pleural bilateral (quilotórax), derrame pericárdico, hipertensión arterial pulmonar y disfunción diastólica, falleció al día siguiente por tromboembolia pulmonar. Nuestra paciente cumplió clínicamente con los criterios del síndrome de las uñas amarillas. La falta de sospecha clínica y la rara presentación de la enfermedad propiciaron el retraso en el abordaje y en el tratamiento, que llevó a complicaciones que tal vez podrían haber sido evitadas.

PALABRAS CLAVE: derrame pleural, linfedema.

Dermatol Rev Mex 2018 January;62(1):42-47.

Yellow nail syndrome: Does an early diagnosis modify outcome?

Fernández-Sánchez M, Guzmán-Herrera S

Abstract

The yellow nail syndrome is characterized by nail deformities, chronic pulmonary manifestations and lymphedema. Abnormal lymphatic capillaries are the probable cause of the syndrome. Treatment is symptomatic and high doses of vitamin E has been prescribed. The prognosis is variable. Since this syndrome has a low incidence, we are presenting

Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

Recibido: enero 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dra. Mónica Fernández Sánchez
monica.fernandez@cieni.org.mx

Este artículo debe citarse como

Fernández-Sánchez M, Guzmán-Herrera S. Síndrome de las uñas amarillas: ¿el diagnóstico oportuno modifica el desenlace? Dermatol Rev Mex. 2018 ene;62(1):42-47.

an affected patient, 64 year-old female, with a 16 year-history of non-infectious nail deformities, presented with pleura effusion, chylothorax and lymphedema of unknown etiology. Hospital-acquired pneumonia was documented and the patient developed bilateral pleural effusion, pericardial effusion, pulmonary arterial hypertension and diastolic heart failure. The patient developed pulmonary embolism that caused her death. Patient had the three nail yellow syndrome criteria. Lack of clinical suspicion, along with the non-frequent occurrence of this entity, led to delay in the approach, treatment and complications that perhaps could be avoided.

KEYWORDS: pleural effusion; lymphedema

Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

Correspondence

Dra. Mónica Fernández Sánchez
monica.fernandez@cieni.org.mx

ANTECEDENTES

El síndrome de las uñas amarillas se caracteriza por la tríada de alteraciones ungueales, manifestaciones respiratorias crónicas y linfedema. Sólo 60% de los pacientes llega a padecer la tríada completa, por lo que para el diagnóstico se requieren dos de los tres criterios en ausencia de cualquier otra causa que justifique los síntomas.¹⁻³

Se trata de un síndrome de manifestación esporádica, aunque se han reportado casos familiares,⁴⁻⁶ así como asociación con la aplicación de materiales de curación dental,^{7,8} medicamentos⁹⁻¹¹ enfermedades autoinmunitarias¹² y con diversos tipos de neoplasias.¹³⁻¹⁶ La edad de manifestación promedio es de 60 años,¹⁷ es poco frecuente en niños,^{5,18} afecta por igual a uno y otro sexo.³

La fisiopatología del síndrome de las uñas amarillas no es clara, aunque se cree que consiste en el aumento de la permeabilidad microvascular de los vasos linfáticos.^{19,20}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 64 años de edad, quien refirió alteraciones ungueales desde hacía 16 años, que habían sido tratadas en múltiples ocasiones con medicamento tópico y sistémico, no especificado, sin mejoría; por medio de biopsias y cultivos se descartaron procesos infecciosos (bacterianos y micóticos). Estas alteraciones se distinguían por distrofia de las 20 uñas, caracterizada por engrosamiento, xantoniquia de predominio en la región distal, ausencia de lúnula y cutícula, traquioniquia y coiloniquia en los primeros orfejos de ambos pies (**Figura 1**). La paciente tenía carga genética de diabetes mellitus, tabaquismo suspendido hacía 20 años, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Inició su padecimiento actual en marzo de 2016 con tos seca, dolor tipo pleurítico, disnea progresiva hasta llegar a ser de mínimos esfuerzos, hiporexia y pérdida de peso de aproximadamente 4 kg en dos meses. La radiografía de tórax y la tomografía axial computada (TAC) evidenciaron derrame pleural derecho y bronquiectasias



Figura 1. Alteraciones ungueales en una paciente con síndrome de las uñas amarillas. Se observa distrofia ungueal de todas las uñas caracterizada por engrosamiento, xantoniquia de predominio en la región distal, ausencia de lúnula y cutícula, traquioniquia y coiloniquia en los primeros ortejos de ambos pies.

basales bilaterales, sin engrosamiento pleural; se inició tratamiento con azitromicina sin mejoría. Ingresó a hospitalización donde se realizó toracoscopia y punción de líquido pleural que demostró 200 cc de líquido quiloso, congestión vascular del mediastino y pleura hiperémica; ADA 35.1 UI/L, reacción en cadena de la polimerasa para micobacterias, reactantes de fase aguda, anticuerpos anticardiolipina y procalcitonina negativos. Durante el abordaje inicial, se

realizó linfogammagrafía que resultó negativa para linfedema en miembros pélvicos; en la exploración física se demostró hepatomegalia, linfedema de miembros inferiores, caracterizado por edema duro, godete positivo con apariencia de piel de naranja y signo de Stemmer positivo. Debido al deterioro de la función respiratoria, la paciente ingresó a la unidad de terapia intensiva, en donde se agregó insuficiencia renal aguda prerrenal; una nueva TAC demostró derrame pericárdico, derrame pleural de 30% en el pulmón izquierdo y de 20% en el pulmón derecho. El líquido pleural aspirado mediante guía ultrasonográfica mostró volumen de 580 cc, ADA 7.5 UI/L, glucosa 108 mg/dL, proteínas 2.49 g/dL, LDH 46 UI/L, triglicéridos 122 mg/dL; incontables eritrocitos, leucocitos 246 por campo, linfocitos 68 por campo y polimorfonucleares 32 por campo. El ecocardiograma transtorácico encontró disfunción diastólica tipo I, derrame pericárdico e hipertensión arterial pulmonar moderada. Sin embargo, el día siguiente la paciente falleció por una probable tromboembolia pulmonar.

DISCUSIÓN

La tríada clínica que conforma el síndrome de las uñas amarillas, descrita originalmente por Samman y White en 1964,²¹ consiste en manifestaciones de enfermedad respiratoria crónica, linfedema y alteraciones en las uñas; Emerson describió años después la asociación directa de este síndrome con derrame pleural.²² Debido a que los tres criterios no se encuentran siempre en todos los pacientes, se ha establecido que la existencia de dos de ellos apoya el diagnóstico.² El síndrome de las uñas amarillas es infrecuente; uno de los reportes más amplios hasta la fecha incluyó 112 pacientes y reveló que 79% de los casos se situó entre 41 y 80 años.¹⁷ Se cree que se trata de un síndrome adquirido, aunque existen reportes de manifestación hereditaria^{4,23,24} y casos aislados en niños, ya sea de aparición con-

génita o en pacientes menores de 10 años.^{5,18,25-27} En México se han reportado casos de pacientes con el síndrome incompleto.²⁸

La causa exacta que lleva al síndrome de las uñas amarillas se desconoce; hasta el momento se han postulado varias teorías con base en observaciones realizadas en casuísticas con pocos pacientes. Estas teorías incluyen la disfuncionalidad del endotelio de los vasos linfáticos observada en estudios inmunohistoquímicos con dilatación de los vasos linfáticos de la dermis;^{29,30} esta teoría se apoya en la aparición de quilotorax y linfedema en 18 a 30% de los pacientes afectados.¹⁷ La alteración de los vasos linfáticos, con la consecuente disfunción del drenaje linfático, lleva al sobrecrecimiento bacteriano y a la aparición de complicaciones infecciosas en estos pacientes,³¹ como sucedió con la paciente del caso comunicado.

Las alteraciones ungueales son frecuentemente el signo inicial y suelen manifestarse, en promedio, 3.6 años antes del resto de las alteraciones, hay casos con incluso 20 años de evolución antes de integrar el síndrome,³² como sucedió en la paciente del caso comunicado. Al principio se describió que las alteraciones ungueales se manifestaban en 99% de los pacientes,¹ pero un estudio más reciente demostró que 14% de los pacientes no muestran uñas amarillas.¹⁷ En general, se afectan las 20 uñas con diferentes grados de severidad; las alteraciones ungueales observadas con más frecuencia son los cambios de coloración (xantoniquia), que puede ir desde un color amarillo pálido hasta coloración verdosa, engrosamiento de la lámina ungueal, aumento en la curvatura de la uña, onicodistrofia, onicólisis, onicomadesis, pérdida de las lúnulas, ausencia de cutícula, paroniquia crónica y baja tasa de crecimiento (0.1-0.25 mm/semana).^{11,21,32} La capilaroscopia de las uñas ha mostrado vasos dilatados y tortuosos (microangiopatía),²⁰ lo que conlleva a un drenaje linfático deficiente con

la consiguiente esclerosis subungueal; se cree que la oxidación lipídica hacia lipofuscina en el lecho ungueal y la queratinización anormal de la uña dan la coloración amarillenta a las mismas.^{3,11}

La alteración pulmonar más característica del síndrome de las uñas amarillas es el derrame pleural, seguido de bronquiectasias, sinusitis crónica y neumonías recurrentes.^{12,33} El derrame pleural, en general, es un exudado paucicelular con aumento de proteínas y DHL, lo que sugiere alteración en la permeabilidad capilar y linfática más que inflamación local;¹⁷ 75% de los pacientes padece derrame seroso y sólo 19%, quilotorax,¹⁷ como en el caso de nuestra paciente.

El linfedema es una característica clínica presente en 30 a 80%^{1,32,34} de los pacientes afectados por el síndrome; aunque es más frecuente en las extremidades inferiores, puede localizarse también en los brazos y los párpados.^{35,36} Aunque la linfogammagrafía realizada a la paciente resultó negativa, el diagnóstico del linfedema en el síndrome de las uñas amarillas debe ser clínico; aunque la sensibilidad y especificidad del linfogammagrama es de 66 a 100% y de 83.5 a 99%, respectivamente,³⁷ se ha postulado que el linfedema en el síndrome de las uñas amarillas es más un defecto funcional, con fuga de líquido rico en proteínas y no un defecto anatómico,^{33,38} lo que explicaría el resultado negativo de tal estudio.

No existe un tratamiento específico contra el síndrome de las uñas amarillas, por lo que la mayor parte de los tratamientos prescritos son sintomáticos; se ha documentado la administración de dosis diarias de 1200 UI de vitamina E,^{39,40} pero la efectividad del tratamiento carece de evidencia estadísticamente significativa; existen también reportes de alivio del síndrome de las uñas amarillas con la administración de antifúngicos, suplementos de cinc, octreótido y

triamcinolona intralesional.⁴¹⁻⁴⁴ Sin tratamiento, sólo 27% de los pacientes tiene remisión espontánea de la coloración ungueal y de los síntomas. El control de las afecciones asociadas (ya sea infecciosas, neoplásicas o toxicológicas) se relaciona con alivio de los síntomas y la recuperación de las uñas. Desgraciadamente en nuestra paciente no pudo documentarse una causa subyacente. Con base en los estudios de series de casos más grandes de este síndrome es prudente recomendar la fisioterapia pulmonar, vacunación contra neumococo e influenza y el pronto tratamiento de las complicaciones infecciosas del aparato respiratorio.

El pronóstico es variable, aunque las personas afectadas por el síndrome parecen tener una supervivencia menor en comparación con la población sana.⁴⁵ Si el diagnóstico se hace de manera oportuna, la probabilidad de evitar complicaciones y recibir un tratamiento adecuado puede modificar el pronóstico y desenlace de los pacientes.

Debido a que el diagnóstico del síndrome de las uñas amarillas se establece por exclusión, los dermatólogos debemos pensar en ese diagnóstico una vez que se descartaron todos los procesos inflamatorios o infecciosos que puedan causar las alteraciones ungueales características del síndrome. En estos casos se sugiere iniciar tratamiento con vitamina E y vigilar los cambios de las uñas, así como mantener al paciente en vigilancia en caso de manifestarse el resto de la tríada. De esta manera, el diagnóstico oportuno y tratamiento dirigido podrán evitar las complicaciones ocasionadas por el síndrome y mejorar el pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Hiller E, Rosenow EC 3rd, Olsen AM. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest* 1972;61:452-8.
3. Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:42.
4. Razi E. Familial yellow nail syndrome. *Dermatol Online J* 2006;12:15.
5. Kuloglu Z, Ustundag G, Kirsaciloglu CT, et al. Successful living-related liver transplantation in a child with familial yellow nail syndrome and fulminant hepatic failure: report of a case. *Pediatr Transplant* 2008;12:906-9.
6. Wells GC. Yellow nail syndrome: with familiar primary hypoplasia of lymphatics, manifest late in life. *Proc R Soc Med* 1966;59:447.
7. Ataya A, Kline KP, Cope J, Alnuaimat H. Titanium exposure and yellow nail syndrome. *Respir Med Case Rep* 2015;16:146-7.
8. Baran LR. Yellow Nail Syndrome and Nail Lichen Planus may be induced by a common culprit. Focus on dental restorative substances. *Front Med (Lausanne)* 2014;1:46.
9. Ishizaki C, Sueki H, Kohsokabe S, Nishida H. Yellow nail induced by bucillamine. *Int J Dermatol* 1995;34:493-4.
10. Suzuki M, Yoshizawa A, Sugiyama H, et al. A case of yellow nail syndrome with dramatically improved nail discoloration by oral clarithromycin. *Case Rep Dermatol* 2011;3:251-8.
11. David-Vaudey E, Jamard B, Hermant C, Cantagrel A. Yellow nail syndrome in rheumatoid arthritis: a drug-induced disease? *Clin Rheumatol* 2004;23:376-8.
12. Mishra AK, George AA, George L. Yellow nail syndrome in rheumatoid arthritis: an aetiology beyond thiol drugs. *Oxf Med Case Reports* 2016;2016:37-40.
13. Ginarte M, Monteagudo B, Toribio J. Yellow nail syndrome and lung lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:432-3.
14. Carnassale G, Margaritora S, Vita ML, et al. Lung cancer in association with yellow nail syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29:e156-8.
15. Thomas PS, Sidhu B. Yellow nail syndrome and bronchial carcinoma. *Chest* 1987;92:191.
16. Gupta AK, Davies GM, Haberman HF. Yellow nail syndrome. *Cutis* 1986;37:371-4.
17. Valdes L, Huggins JT, Gude F, et al. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. *Respirology* 2014;19:985-92.
18. Cecchini M, Doumit J, Kanigsberg N. Atypical presentation of congenital yellow nail syndrome in a 2-year-old female. *J Cutan Med Surg* 2013;17:66-8.
19. Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS. Lymphatic function in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:307-12.
20. 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;17:149-52.
21. Samman PD, White WF. The "yellow nail" syndrome. *Br J Dermatol* 1964;76:153-7.

22. Emerson PA. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. *Thorax* 1966;21:247-53.
23. Hoque SR, Mansour S, Mortimer PS. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 2007;156:1230-4.
24. Herbert FA, Bowen PA. Hereditary late-onset lymphedema with pleural effusion and laryngeal edema. *Arch Intern Med* 1983;143:913-5.
25. Dessart P, Deries X, Guerin-Moreau M, Troussier F, Martin L. [Yellow nail syndrome: two pediatric case reports]. *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:611-9.
26. Gocmen A, Kucukosmanoglu O, Kiper N, Karaduman A, Ozcelik U. Yellow nail syndrome in a 10-year-old girl. *Turk J Pediatr* 1997;39:105-9.
27. Magid M, Esterly NB, Prendiville J, Fujisaki C. The yellow nail syndrome in an 8-year-old girl. *Pediatr Dermatol* 1987;4:90-3.
28. Martínez-Pérez CL, Laniado-Laborín R, Loaiza-Martínez LD. Síndrome de uñas amarilla. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:576-81.
29. Solal-Celigny P, Cormier Y, Fournier M. The yellow nail syndrome. Light and electron microscopic aspects of the pleura. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:183-5.
30. Avitan-Hersh E, Berger G, Bergman R. Yellow nail syndrome. *Isr Med Assoc J* 2011;13:577-8.
31. Battaglia A, di Ricco G, Mariani G, Giuntini C. Pleural effusion and recurrent broncho-pneumonia with lymphedema, yellow nails and protein-losing enteropathy. *Eur J Respir Dis* 1985;66:65-9.
32. Piraccini BM, Urciuoli B, Starace M, Tosti A, Balestri R. Yellow nail syndrome: clinical experience in a series of 21 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:131-7.
33. Maldonado F, Ryu JH. Yellow nail syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:371-5.
34. Beer DJ, Pereira W Jr., Snider GL. Pleural effusion associated with primary lymphedema: a perspective on the yellow nail syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:595-9.
35. Bokschanin A, Levinson AI. Coexistent yellow nail syndrome and selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:496-500.
36. Cimini C, Giunta R, Utili R, Durante-Mangoni E. Yellow nail syndrome as a cause of unexplained edema. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;71:176-9.
37. Lam MC, Luk WH, Tse KH. Lymphoscintigraphy in the evaluation of lower extremity lymphedema: local experience. *Hong Kong Med J* 2014;20:121-5.
38. Bilen N, Bayramgurler D, Devge C, Basdas F, Yildiz F, Tore G. Lymphoscintigraphy in yellow nail syndrome. *Int J Dermatol* 1998;37:444-6.
39. Lambert EM, Dziura J, Kauls L, Mercurio M, Antaya RJ. Yellow nail syndrome in three siblings: a randomized double-blind trial of topical vitamin E. *Pediatr Dermatol* 2006;23:390-5.
40. Williams HC, 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;127:1023-8.
41. Baran R. The new oral antifungal drugs in the treatment of the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2002;147:189-91.
42. Arroyo JF, Cohen ML. Improvement of yellow nail syndrome with oral zinc supplementation. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:62-4.
43. Lotfollahi L, Abedini A, Alavi Darazam I, Kiani A, Fadaei A. Yellow nail syndrome: Report of a case successfully treated with octreotide. *Tanaffos* 2015;14:67-71.
44. Elmariah SB, Ubriani RR, Kovich O. Yellow nail syndrome. *Dermatol Online J* 2008;14:17.
45. Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, Ryu JH. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008;134:375-81.