

4. Sarı Tırnak Sendromu

Dr. Öğr. Üyesi Veysi TEKİN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Sarı tırnak sendromu (STS), sarı, yavaş büyüyen kalınlaşmış tırnaklar, lenfödem ve plevral efüzyon ve bronşektazi gibi akciğer bulguları üçlüsü ile tanımlanan, etiyolojisi bilinmeyen nadir bir durumdur. Kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, maligniteler, otoinflamatuvar hastalıklar ve immün yetmezlikler gibi geniş bir hastalık yelpazesine birlikte rapor edilmiştir. Genel olarak sendrom 50 yaş üstü yetişkinleri etkiler. Ancak STS'nin çocuklarda ve hatta yeni doğanlarda ortaya çıktığına dair vaka raporları vardır. Literatürün çoğu vaka raporlarından ve az sayıda araştırmadan elde edildiğinden patogenezi hala belirsizdir. Anatomik olarak STS, el tırnaklarını, ayak tırnaklarını, solunum yollarını ve sıvı biriktirebilen yer çekimine bağlı bölgeleri (tipik olarak alt ekstremiteler) etkiler. Bu belirti ve semptomların lenfatik drenajdaki fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığına inanılmaktadır. Tedavi seçenekleri sınırlıdır ve terapötik etkileri belirsizdir. STS'de diüretikler ve torasik drenaj sıklıkla etkili değildir ve en etkili tedaviler plöredex ve dekortikasyon/plörektomidir. Amacımız bu bozukluğa ilişkin patogenetik hipotezi, ilişkili koşulları ve tedavi seçeneklerini tartışan bir literatür taraması sunmaktır.

GİRİŞ

Sarı tırnak sendromu (STS) tahmini görülme sıklığı 1.000.000'de 1 olan; lenfödem ve solunum yolu hastalıklarıyla değişken şekilde ilişkili tipik tırnak değişiklikleriyle karakterize nadir bir hastalıktır (1-14). Nadir pediatrik vakalar bildirilmiş olmasına rağmen esas olarak 50 yaş üstü bireyleri etkilemektedir (1-14). Totalde literatürde 400'den az vaka yayınlanmıştır (15).

STS ilk kez 1964 yılında 13 hastadan oluşan bir seride tırnaklarda renk değişikliği ve primer lenfödem olarak tanımlanmıştır (16). O günden bu yana klinik özellikler, renksiz tırnaklar, lenfödem ve solunum semptomları (plevral efüzyon, bronşektazi, sinüzit ve kronik öksürük dahil) üçlüsünü içerecek şekilde gelişmiştir (17). Bu üç belirtiden en az ikisinin mevcut olması gerekir; belirtiler her zaman aynı anda mevcut olamayabileceğinden tırnak anormallikleri ana kriterdir (18). Neredeyse yalnızca 50 yaşın üzerindeki

yetişkinlerde, cinsiyet tercihi olmaksızın rapor edilmektedir (1-3). Son derece nadir olmasına rağmen, STS pediatrik popülasyonda da belgelenmiştir (18).

ETYOLOJİ

STS'nin etiyolojisi henüz belirlenmemiştir ve bu sendromun tedavi stratejisi hakkında fikir birliği yoktur (19). Ancak konjenital lenf anomalliliği, mikrovaskülopati ve protein sızıntısı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyon gibi stresler lenf drenaj sistemini daha da bozarak lenfödemin artmasını, oluşan lenfödem ise akciğerlerde bronşektaziye ve plevral efüzyonu tetikleyebilir ve tırnakta tırnağın büyümesini engelleyebilir (16). Bazı çalışmalar ayrıca STS'nin çevresel veya iatrojenik maruziyetlere sekonder olarak ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir (20-22). Malignite (bronşiyal karsinom, meme, Hodgkin dışı lenfoma, safra kesesi, larinks, renal hücreli karsinom endometriyum, melanom, hematopoietik kök hücre nakli sonrası multipl miyelom), hipoalbu-

minemi, hipotroidizm, hipertroidizm, tüberküloz, nefrotik sendrom, romatoid artritis, ile ilişkili olması STS'nin bir hastalık olduğu yönünde görüşlere yol açmaktadır (1-3,18). STS ayrıca diş tedavisi, kalp pili veya protez eklemlerden dolayı titanyuma maruz kalma sonrasında da gelişebilir (23).

Altta yatan bir immünolojik ilişki daha önce belirtilmiştir (24). Yaygın değişken immün yetmezlik ve kombine T ve B hücre eksikliği gibi immün yetmezliklerle birlikte STS raporları sinüs ve pulmoner enfeksiyonları açıklayabilir (18). Ancak bu hastalar arasındaki bağışıklık araştırmaları azdır ve rapor edilen birkaç vakada ciddi lenfopeni, saf CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin ve toplam B hücrelerinin eksikliği açısından dikkat çekicidir. Artmış geçici B hücrelerinin yanı sıra mitojenlere ve antikör eksikliğine karşı anormal T hücresi tepkisi de gözlemlendi (25).

Bazı çalışmalar, olası bir genetik neden olarak, transkripsiyon faktörlerinin çatal uçlu alan ailesinin bir üyesi olan FOXC2'yi vurgulamıştır. Lenfödem-distikiyazis sendromu (OMIM 153400), Meige lenfödem (OMIM 153200) ve lenfödem pitozu (OMIM 15300) dahil olmak üzere değişken fenotipik sunumlar açıklanmıştır (26).

STS ile NOD2'yi (nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein 2) kodlayan NOD2 geni arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Daha önce CARD15 (kaspaz toplama alanı içeren protein 15) olarak anılan NOD2, model tanıma reseptörlerinin hücre içi NOD benzeri reseptör ailesine aittir. Bunlar, bakteriyel peptidoglikandaki (yani muramil dipeptit) kalıpları tespit eden ve NF-kappa-B yolunun ve otofajinin aktivasyonu yoluyla bakteriyel temizliği destekleyen hücre içi sensörler olarak görev yapar. NOD2'deki mutasyonlar çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarla bağlantılıdır, bu da dengeli sinyalleminin bağışıklık homeostazisini korumak için kritik olduğunu düşündürmektedir (27). NOD2 öncelikle monositlerde eksprese edilir, aynı zamanda makrofajlarda, dendritik hücrelerde, lenfositlerde, epitelyal ve endotelial hücrelerde ve bağırsak paneth hücrelerinde de eksprese edilir (28). Bu güne kadar NOD2 deki patojenik mutasyonlar Blau Sendromu, erken başlangıçlı sarkoidozis, Crohn hastalığı ve NOD ilişkili Otoinflamatuvar Hastalık (NAID)/Yao Sendromu ile ilişkilendirilmiştir (29-33). Literatürde genetik değerlendirme sonrasında NOD2'de heterozigot mutasyon tespit edilen STS'li bir hasta tanımlanmıştır (28). İzole IgG2 eksikliği tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına duyarlılığı ve bronşektazi riskini artırır. Litera-

türde tek vaka olarak yayınlanmıştır (34). STS izole IgG2 eksikliği ve yaygın değişken immün yetmezlik dahil olmak üzere immün yetmezlik bozuklukları ile nadiren ilişkilendirilmiştir ve IVIG ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (18,35).

Göğüs cerrahisinin veya kalp damar cerrahisinin intratorasik operasyonlarında var olan STS hastalığı şiddetlenmektedir. İntratorasik cerrahi lenf damarlarının travmatik hasarına ve lenf sisteminin baskılanmasına neden olduğundan plevral şilotoraks ve sarı tırnağa sebep olabilir (36-38).

PATOFİZYOLOJİSİ

Kanıtların azlığına rağmen, STS'de lenfödem, plevral efüzyon ve tırnak değişikliklerinin gelişimini açıklamak için birleştirici bir lenfatik mekanizma önerilmiştir. Arızalı lenfatik drenaj, ışık mikroskobu incelemesinde gözlenen tırnak matris dokusunun sklerozundan sorumlu olabilir. Fibrotik stroma içine gömülmüş ektatik, endotel kaplı kanalları, tırnakların klinik olarak belirgin yavaş büyümesine ve kalınlaşmasına neden olur. STS hastalarında pariyetal plevra ve deri altı dokusunda da bulunan skleroz ve dilate lenfatik damarlardan aynı mekanizmalar sorumlu tutulabilir (39).

EPİDEMİYOLOJİ

STS'nin kesin prevalansı bilinmemektedir ve STS ile ilgili literatürün çoğunluğu vaka sunumlarını içermektedir. Tahmini yaygınlık 1/1.000.000'den azdır (18). Kadın erkek tutulumu eşit olup sıklıkla 50 yaş üstünü tutar (2,3). Konjenital ve pediatrik olgular oldukça nadirdir (7,9,40).

TANI

STS tanısı klinikdir ve spesifik bir test veya tanıya gerek yoktur. Kalp yetmezliği, primer lenfödem ve onikomikoz gibi daha sık karşılaşılan tanılar dışlanmalıdır. Anamnez ve fizik muayene önem arzemektedir. Vakaya göre de ek testler gerekebilir.

1. Kalp yetmezliğini dışlamak için ekokardiyografi,
2. Pnömoni veya diğer pulmoner patolojiyi tanımlamak için göğüs radyografisi,
3. Kronik sinüziti değerlendirmek için sinüslerin BT'si,
4. Balgam analizi veya CBC gibi enfeksiyon testleri,
5. Onikomikozu dışlamak için tırnak kazıntılarının veya kırıntılarının analizi,
6. Plevral sıvının değerlendirilmesi ile torasentez,

7. Lenfatik yetmezliği belirlemek için lenfosintigrafi (41).

Lenfatik damar anormalliğinin kanıtı, kasık lenf düğümlerinin veya ayak sırtının lenfatik damarlarının doğrudan delinmesini ve kontrast madde enjeksiyonunu içeren bir teşhis tekniğine dayanmaktadır (42). Ancak STS'deki lenfatik damarlar ve düğümler tipik olarak hipoplastik olduğundan bu delme tekniği üst düzey beceri gerektirir. Ek olarak, STS hastalarında zenginleştirilmemiş magnetik rezonans (MR) lenfanjiyografiye ilişkin daha önce bir rapor yayınlanmıştır, ancak yine de alan heterojenliği ve radyofrekans etiketleme verimsizliği ile ilgili sorunlar vardır, hipoplastik lenfatik damarların görselleştirilmesini zorlaştırır (43,44). Bu nedenle alternatif, kolayca uygulanabilen bir görüntüleme yöntemi olarak deri altı enjeksiyon yoluyla kontrastlı MR lenfanjiyografi gerçekleştirilebilir (45). Kontrastlı MR lenfanjiyografinin, kontrastsız MR lenfanjiyografiye kıyasla en büyük avantajı, yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlük nedeniyle anormal lenfatik damarları net bir şekilde tasvir edebilme yeteneğidir. Ayrıca, MR lenfanjiyografi, lenfatik damar morfolojisini daha iyi gösterdiği ve damar anormalliklerinin daha kapsamlı bir resmini verdiği için lenfatik sintigrafiye tercih edilir. Yan etkiler açısından hastamızda cilt altı enjeksiyona bağlı olarak sadece hafif lokal ağrı ve şişlik bildirilmiştir (46).

TIRNAK BULGULARI

Sağlıklı bireylerde minimum 0.5-1.2 mm/hafta ile karşılaştırıldığında tırnak haftada 0.2 mm'den daha yavaş büyür (47). Bu tırnak değişikliklerinin büyüme anormalliği olduğu düşünülmektedir. Tırnakların etrafındaki kusurlu lenfatik drenaj, protein sızıntısıyla birlikte mikrovaskülopati, lipofusin pigmentinin

birikmesi ve titanyum iyon tutulumu, tırnak anormalliğinin nedenleri olarak düşünülebilir (2,20,48). Tırnak rengi değişikliği (kromonişi), enine eğriliğin ve onikolizin artmasıyla birlikte soluk sarıdan koyu yeşilimsiye kadar değişir. Tırnak plağının kalınlaşması, tırnakların çok sertleşmesine ve kesilmesinin zor olmasına (skleronişi) neden olur ve lunula, tırnak hiperkeratozu nedeniyle gizlenir. Tırnak büyüme oranı normal tırnakların yarısı kadardır ve kütiküller kaybolur. Ayırıcı tanıda onikomikoz, ilaca bağlı tırnak rengi değişikliği, travma, kronik paronişi ve edinilmiş pakinişi yer alır. STS'li hastaların %90-100'ünde tırnak anormallikleri bulunur (18). STS genellikle hem ellerin hem de ayakların tüm tırnaklarını etkiler (Resim 1).

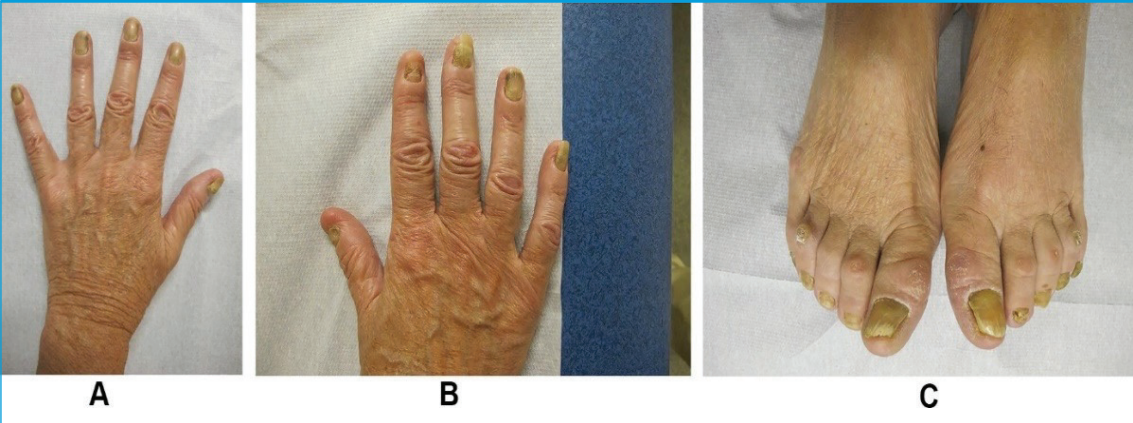
SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI

STS hastalarının %50-70'inde kronik öksürük, plevral efüzyon, bronşektazi, tekrarlayan pnömoni ve kronik sinüzit görülür (1-14). En yaygın STS semptomu, STS'li hastaların %56'sında bulunan kronik öksürüktür ikinci sıklıkta plevral efüzyon takip eder (2). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de simetrik, ağırlıklı olarak alt lob bronşektazisi bildirilmiştir (50). Plevral efüzyon hastaların %68.3'ünde iki taraftır ve %94.7'sinde eksüdatiftir (2). STS'de solunum fonksiyon testi bulguları tipik değildir ve biyopsiler genellikle tanıya katkıda bulunmaz (19).

LENFÖDEM

Vaka raporlarına göre, hastaların yaklaşık üçte birinde STS'nin başlangıç semptomu lenfödemdir ve hastaların %30-80'inde görülmektedir (18). En sık her iki alt ekstremitede, genellikle dizin altında görülür (18). Artan lenfödemin, fibroblastların ve adi-

Resim 1. (49) numaralı kaynaktan alınmıştır.



positlerin uyarılmasının neden olduğu aşırı lenfosit birikiminin ve lif oluşumunun göstergesi olduğu düşünülmektedir (51). Klinik belirtilerin tanısal güvenilirliği zayıf olsa da, Kaposi-Stemmer belirtisinin (ikinci ayak parmağının tabanının sırt kısmındaki deriyi sıkıştırılamama ve kaldıramama) en yararlı işaret olduğu gösterilmiştir (52). Dinamik lenfatik görüntüleme (lenfosintigrafi), STS'ye bağlı ödemli hastalar ile primer lenfödemli hastalar arasında farklılık gösterir (53). Ödem çukurlaşabilir ve sıklıkla dekompanse konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda görülen sıvı birikimiyle kolayca karışabilir. Bu durum özellikle hastaların eşzamanlı plevral efüzyonla başvurması durumunda aldatıcı olabilir. Primer lenfödemde olduğu gibi tedaviler sıklıkla masaj, kompresyon pansumanları, egzersizler ve daha az sıklıkla cerrahi müdahaleleri içerir (54).

TEDAVİ VE YÖNETİM

Literatürün dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi, geniş çaplı çalışmaların olmaması nedeniyle STS tedavisine ilişkin bir fikir birliğinin bulunmadığına işaret etmektedir. Tedavi tipik olarak anekdotsal kanıtlara, vaka raporlarına veya küçük serilere dayanır (39). STS'nin yönetiminde semptom tedavisine odaklanılmamıştır. Ayrıca, altta yatan hastalığın tedavisi hastalığın iyileşmesine sebep olabilir (55). Bazı vakalar spontan olarak iyileşebilir (18). Sarı tırnak sendromu tanısı konulduktan sonra çeşitli semptomatik yaklaşımlar olmasına karşın tedavide fikir birliği sağlanamamıştır (2).

Akciğer Bulgularının Tedavisi

Plevral efüzyonlar genellikle diüretikler ve torasentez ile tedavi edilir. (55). Oktreotidin, STS ile ilişkili bazı şilöz efüzyon vakalarında etkili olduğu gösterilmiştir (56). Ne yazık ki plevral efüzyonlar tekrarlama eğilimindedir ve dekortikasyon, plöredex veya torasik kanal embolizasyonu gibi kesin müdahaleler gerektirebilir. Plevral efüzyon için plöredex, dekortikasyon/plörektomi ve plevral-peritoneal şantın etkili oranları sırasıyla %81.8, %88.9 ve %66.7 olarak bildirilmiştir (19). Kalıcı plevral kateter malign plevral efüzyonların tedavisinde yararlı olabilir (57). Şilotoraks lipid ve protein açısından zengin olduğundan tedavide kullanılan kalıcı plevral kateterizasyon besin kaybına ve immünitinin bozulmasına yol açabilir (58). Hastada tekrarlayan enfeksiyonlar veya ilerlemiş bronşektazi varsa antibiyotik profilaksisi önerilebilir (50). Tekrarlayan enfeksiyonlarda balgam kültürleri istenilmeli kültürde üremeye dönük tedavi verilmelidir (55). Pnömonokok ve mevsimsel grip aşırı

önerilmektedir (18). STS'de makrolidlerin uzun süreli kullanımı hem akciğer semptomlarının iyileşmesini hem sekresyonların temizlenmesini hem de tırnak semptomlarının iyileşmesine katkı sağlayabilir (50). Makrolidler su ve mukusun epitelyal salgılanmasını ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmeleri nedeniyle hem antiinflamatuvar hem de antibakteriyel etkilere sahiptir (59,60). Makrolid yapıya sahip olan takrolimus, T hücreleri inflamatuvar yanıtını ve anti-lenfanjiyojenik büyüme faktörlerinin ekspresyonunu düzenleyerek lenfanjiyogenezini önemli ölçüde arttırmıştır (61). STS'li hastalarda makrolidlerin antiinflamatuvar aktivitesi muhtemelen sistemik inflamasyonun iyileşmesi ile ilişkilidir. Bu gelişme lenfödemin azaltılmasına ve tırnak büyümesinin desteklenmesine yardımcı olabilir (62).

Distrofik ve Renksiz Tırnaklara Yaklaşım

Sarı tırnaklar bazen spontan olarak düzelmektedir (41). Tırnakların şeklinin bozulmasının yanı sıra ince el ve ayak parmaklarının işlev bozukluğunun psikososyal sonuçları için de tedavi endike olabilir. Ancak bu sendromda tırnak tutulumuna yönelik standart bir tedavi şu anda mevcut değildir. Topikal veya oral E vitamini, triamsinolon enjeksiyonları ve oral çinko dahil olmak üzere tırnak büyümesini hedef alan farklı yöntemler rapor edilmiştir (14). Son zamanlarda, uzun süreli flukonazol ve itrakonazol kullanımının farklı sonuçlarla sonuçları rapor edilmiştir. Yukarıda bahsedilen 13 hastadan oluşan seride, flukonazol ve alfa-tokoferol tedavisi sırasıyla sekiz ve iki hastada tırnak semptomlarında iyileşme ve iyileşme ile sonuçlanmıştır (63). Tırnaklardaki renk değişikliğini tedavi etmek için yüksek doz oral veya topikal E vitamini kullanılmaktadır (1). Oral antifungallar tırnakların temizlenip büyümesini sağlayabilir (64). Bazı araştırmacılar, E vitamini ve antifungal ilaçların eşzamanlı oral uygulamasıyla semptomlarda iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (63,65). Ancak beraber kullanıldığında çok az fayda gören çalışmalarda mevcuttur. E vitamini ve itrakonazol alan dokuz hastayla yapılan başka bir retrospektif çalışmada ise yalnızca bir hastada tam iyileşme görülürken, diğer üç hastada hafif iyileşme görülmüştür (3). Bir çalışmada ise terbinafin ve topikal minoksidil kullanımına bağlı olarak hasta tedaviden tamamen yanıt alınmıştır (49). Başka bir çalışmada STS ve primer palmar hiperhidroz hastasına, botulinum toksin A enjekte edilmiş, üç ay sonra tırnaklar normal büyüyerek, altı ay sonra sağ başparmak hariç tüm parmaklar, 12 ay sonra da hasta tamamen iyileşmiştir (66).

Lenfödem Tedavisi

STS'de görülen lenfödem, primer lenfödemde uygulanan girişimlerin aynısı ile tedavi edilir. Genellikle cilt bakımı, manuel lenf drenajı ve egzersizlerle birlikte kullanılan kompresyon giysileri ve bandajları içeren cerrahi olmayan müdahaleler kullanılır (67).

Sinüslerin Tedavisi

Sinüs BT taramalarında en sık maksiller sinüslerde ve posterior etmoid sinüslerde köpüklü sekresyonlar görüldü. Sinüzitli STS hastalarında plevral efüzyon veya lenfödemden ziyade kronik öksürük veya bronşektazi daha sık görülür (68). Araştırmalar solunum semptomlarının iyileşmesinde endoskopik sinüs cerrahisinin yararlı olduğunu göstermiştir (69).

AYIRICI TANI

STS'nin tanısı farklı organ sistemlerinden gelen birden çok semptomun olması sebebiyle ayırıcı tanısı geniş kapsamlıdır. STS'nin plevral plaklar ve plevral kalınlaşma gibi pulmoner belirtileri asbestle ilişkili akciğer hastalığına benzer özelliklere sahiptir (70). STS'den çok daha yaygın olan kalp yetmezliği, sıklıkla alt ekstremitte ödemi ve dekompanse durumdaki pulmoner efüzyonlarla ilişkilidir (71). Damar tıkanıklığına bağlı ödem genellikle diürez ile düzelir, ancak lenfödemde durum böyle değildir (16). Sararmış distrofik tırnakları olan hastalarda da onikomikoz göz önünde bulundurulmalıdır (72).

PROGNOZ

STS'de prognoz hastanın spesifik semptomlarına ve eşlik eden hastalıklara bağlıdır. Semptomlar hafiften (kötü tırnak estetiği ve kronik öksürük) şiddetliye (belirgin ve tekrarlayan ödem, kalıcı akciğer enfeksiyonları) kadar değişir. STS'nin kür tedavisi yoktur. Tedavi semptomları iyileştirmeyi amaçlamaktadır (41).

KOMPLİKASYONLAR

STS birden fazla organ sistemini içerdiğinden, komplikasyonlar hastanın hangi spesifik semptomları gösterdiğine bağlıdır. Distrofik ve renksiz tırnaklar utançtan dolayı psikolojik sıkıntıya neden olabilir ve onikoliz ağırlı olabilir (18).

Plevral efüzyonlar solunum sıkıntısı ve enfeksiyonlara neden olup, mortal seyredebilmektedir (58). Çoğu vakada seri torasentez ihtiyacı olacağından enfeksiyon ve torasenteze bağlı kanama, pnömotoraks, reekspansiyon akciğer ödemi, intertorasik sinir zedelenmesi ve psikolojik rahatsızlıklar oluşturur (73). Plevral efüzyon protein açısından zengin olduğun-

dan torasentez sonrasında hipoalbuminemi gelişeceğinden tekrar sıvı birikmesine neden olabilir (74). Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle sık sık antimikrobiyal tedavi kullanıldığından ciddi antibiyotik direnciyle karşılaşılır.

Alt ekstremitede oluşan bilateral ödem ambulasyon ve kondisyon kaybına neden olur. Ayrıca, uzun süre olan lenf ödem cilt renginde ve dokusunda değişikliğe sebep olur, bu da estetik açıdan hoş olmayıp selülit ve diğer cilt enfeksiyonlarına sebep olabilir (75,76). Sıvı birikimi için ek alanlar arasında parasentez gerçekleştirilecek peritoneal boşluk, doku bozulmasına ve rahatsızlığa yol açan genital bölge ve görme güçlüğüne neden olabilen periorbital alan yer alır (77).

SONUÇ

STS çoğunlukla yıllarca teşhis edilememekte veya yanlış teşhis edilmektedir. Bu hastalar kalp yetmezliği, venöz yetmezlik, enfeksiyon veya ilaç yan etkisi gibi STS'den çok daha yaygın durumlarda ortaya çıkan öksürük, tekrarlayan enfeksiyon, alt ekstremitte ödemi ve tırnaklarda renk değişikliği gibi spesifik olmayan belirti ve semptomlar sergileyebilir. Hastalar yıllarca enfeksiyon hastalıkları, kardiyoloji, dermatoloji, göğüs hastalıkları ve endokrinoloji gibi çok sayıda uzmanlık alanına yönlendirilebilir. Bu da hastalığın teşhisini zorlaştırmakta ve gereksiz zaman kaybına yol açmaktadır. Bu açıdan 2 veya 3 semptomu olan hastalarda STS'yi düşünüp diğer tanıların dışlanması için tetkikler yapılmalıdır. STS'li hastaların yaklaşık üçte birinde bu üç belirti/semptomun tümü aynı anda görülür. Ayrıca tek bir semptomun birkaç ay, hatta yıllar boyunca mevcut olması tanıyı zorlaştırabilir ve geciktirebilir. Tedavi konusunda vaka sayısının az olması ve nedenlerinin çok fazla olmasından dolayı bir fikir birliği bulunmamaktadır.

STS nadir görülen bir hastalık olması, etyolojisinin altta yatan birçok hastalığa bağlı olması ve semptomlarının çok hastalıkta görülmesi nedeniyle tanı, teşhis ve tedavisi geciken bir sendromdur. Hastalığın patofizyolojisinin açığa çıkarılması ve tedavisinin daha efektif olması için farkındalığın artması ve var olan tüm vakaların bildirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, Ryu JH. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008; 134: 375-81.

3. Piraccini BM, Urciuoli B, Starace M.T., et al. Yellow nail syndrome: Clinical experience in a series of 21 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 131-7.
4. Magid M, Esterly NB, Prendiville J, Fujisaki C. The yellow nail syndrome in an 8-year-old girl. *Pediatr Dermatol*. 1987; 4: 90-3.
5. Paradisis M, Van Asperen P. Yellow nail syndrome in infancy. *J Paediatr Child Health*. 1997; 33: 454-7.
6. Göçmen A, Küçükosmanoğlu O, Kiper N, Karaduman A, Özçelik U. Yellow nail syndrome in a 10-year-old girl. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 105-9.
7. Yalçın E, Dogru D, Gönç EN, Cetinkaya A, Kiper N. Yellow nail syndrome in an infant presenting with lymphedema of the eyelids and pleural effusion. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 569-72.
8. Douri T. Yellow nails syndrome in two siblings. *Dermatol Online J* 2008; 14: 7.
9. Cebeci F, Celebi M, Onsun N. Nonclassical yellow nail syndrome in six-year old girl: A case report. *Cases J* 2009; 2: 165.
10. Nanda A, Al-Essa FH, El-Shafei WM, Alsaleh QA. Congenital yellow nail syndrome: A case report and its relationship to non-immune fetal hydrops. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 533-4.
11. Siddiq I, Hughes DM. Yellow nails, lymphedema and chronic cough: Yellow nail syndrome in an eight-year-old girl. *Can Respir J* 2012; 19: 35-6.
12. 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.
13. Dessart P, Deries X, Guérin-Moreau M, Troussier F, Martin L. Yellow nail syndrome: Two pediatric case reports [article in French] *Ann Dermatol Venereol*. 2014; 141: 611-9.
14. Al Hawsawi K, Pope E. Yellow nail syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2010; 27: 675-6.
15. Sarmast H, Takriti A. Yellow nail syndrome resulting from cardiac mitral valve replacement. *J Cardiothorac Surg* 2019; 14: 72.
16. Samman P.D. and White W.F. 1964. The "Yellow Nail" Syndrome. *Br J Dermatol*. 1964; 76: 153-7.
17. Hiller E, Rosenow EC, Olsen AM. 1972. Pulmonary Manifestations of the Yellow Nail Syndrome. *Chest*, 61: 452-8.
18. Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome: A review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 42.
19. Valdés L, Huggins JT, Gude F, et al. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. *Respirology* 2014; 19: 985-92.
20. Berglund F, Carlmark B. Titanium, sinusitis, and the yellow nail syndrome. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143: 1-7.
21. Nakagomi D, Ikeda K, Hirotohi K, et al. Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 36 reported cases. *Rheumatol Int* 2013; 33: 793-7.
22. Banta DP, Dandamudi N, Parekh HJ, Anholm JD. Yellow nail syndrome following thoracic surgery: a new association. *J Postgrad Med* 2009; 55: 270-1.
23. Suzuki T, Tokuda Y, Kobayashi H. The development of yellow nail syndrome after the implantation of a permanent cardiac pacemaker. *Intern Med* 2017; 56: 2667-9.
24. Siegelman SS, Heckman BH, Hasson J. Lymphedema, pleural effusions and yellow nails: Associated immunologic deficiency. *Dis Chest* 1969; 56: 114-7.
25. Gupta S, Samra D, Yel L, Agrawal S. T and B cell deficiency associated with yellow nail syndrome. *Scand J Immunol* 2012; 75: 329-35.
26. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet*. 2001 May 15;10(11):1185-9.
27. Negroni A, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. NOD2 and inflammation: Current insights. *J Inflamm Res* 2018; 11: 49-60.
28. Abrego Fuentes LE, Alsalamah M. Association between NOD2 and autoinflammation presenting as Yellow Nail Syndrome. *LymphoSign Journal* 2022; 9: 67-71.
29. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 19-20.
30. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
31. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411: 599-603.
32. King K, Sheikh MF, Cuthbert AP, et al. Mutation, selection, and evolution of the Crohn disease susceptibility gene CARD15. *Hum Mutat* 2006; 27: 44-54.
33. Yao Q, Zhou L, Cusumano P, et al. A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R148.
34. Tessier S, Longo S, Ido F. Selective IgG2-deficiency in yellow nail syndrome. *Respirol Case Rep* 2023; 11: e01102.
35. Lo Conte C, Allegrini C, Matucci A, et al. Immunoglobulin replacement therapy for yellow nail syndrome. *Scand J Immunol* 2018; 87(3).
36. Waliyany S, Chandler J, Hovsepian D, et al. Yellow nail syndrome with chylothorax after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 2018; 13: 93.
37. 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 Allied Sci* 1994; 19: 237-40.
38. Cousins E, Cintolesi V, Vass L, et al. A case-control study of the lymphatic phenotype of yellow nail syndrome. *Lymphat Res Biol* 2018; 16: 340-6.
39. Vollono L, Chessa MA, Bruno A, et al. Nails: The Window to the Nose: Update on Yellow Nail Syndrome. *Dermatol Pract Concept*. 2020; 10(2): e2020031.
40. 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.
41. Cheslock M, Harrington DW. Yellow Nail Syndrome. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491692.

4. Sari Tırnak Sendromu

42. Kariya S, Komemushi A, Nakatani M, et al. Intranodal lymphangiogram: technical aspects and findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1606-10.
43. Cholet C, Delalandre C, Monnier-Cholley L, et al. Nontraumatic Chylothorax: nonenhanced MR Lymphography. *Radiographics* 2020; 40: 1554-73.
44. Guerrini S, Gentili F, Mazzei FG, et al. Magnetic resonance lymphangiography: with or without contrast? *Diagn Interv Radiol* 2020; 26: 587-95.
45. Mazzei FG, Gentili F, Guerrini S, et al. MR lymphangiography: A practical guide to perform it and a brief review of the literature from a technical point of view. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 2598358.
46. Shimanuki Y, Miyoshi S, Anzai N, et al. Utility of contrast-enhanced magnetic resonance lymphangiography for yellow nail syndrome with lymphangiopathy: A case report. *Oxf Med Case Reports* 2022; 2022: omac077.
47. Emerson PA. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. *Thorax* 1966; 21: 247-53.
48. Norton L. Further observations on the yellow nail syndrome with therapeutic effects of oral alpha-tocopherol. *Cutis* 1985; 36: 457-62.
49. Algain M. Yellow Nail Syndrome Successfully Treated with Oral Terbinafine and Topical Minoxidil. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14: 249-52.
50. Woodfield G, Nisbet M, Jacob J, et al. Bronchiectasis in yellow nail syndrome. *Respirology* 2017; 22: 101-7.
51. Itagaki H, Katuhiko S. Yellow nail syndrome following multiple orthopedic surgeries: a case report. *J Med Case Rep* 2019; 13: 200.
52. Jayaraj A, Raju S, May C, Pace N. The diagnostic unreliability of classic physical signs of lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2019; 7: 890-7.
53. Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS. Lymphatic function in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134(2): 307-12.
54. Kayıran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg* 2017; 33: 51-7.
55. Ali MS, Ghori UK, Musani AI. Orphan Lung Diseases. *Med Clin North Am* 2019; 103: 503-15.
56. Brooks KG, Echevarria C, Cooper D, Bourke SC. Case-based discussion from North Tyneside General Hospital: Somatostatin analogues in yellow nail syndrome associated with recurrent pleural effusions. *Thorax* 2014; 69: 967-8.
57. Bhatnagar R, Maskell NA. Indwelling pleural catheters. *Respiration* 2014; 88: 74-85.
58. Valdés L, Huggins JT, Gude F, et al. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. *Respirology* 2014; 19: 985-92.
59. Ikeda K, Wu D, Takasaka T. Inhibition of acetylcholine-evoked Cl^- currents by 14-membered macrolide antibiotics in isolated acinar cells of the Guinea pig nasal gland. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 449-54.
60. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S, Iwamoto K. Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, in human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2643-7.
61. Zarogoulidis P, Pananas N, Kioumis I, et al. Macrolides; from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 6: 479-503.
62. Matsubayashi S, Suzuki M, Suzuki T, et al. Effectiveness of clarithromycin in patients with yellow nail syndrome. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 138.
63. Baran R, Thomas L. Combination of fluconazole and alpha-tocopherol in the treatment of yellow nail syndrome. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 276-8.
64. Preston A, Altman K, Walker G. Yellow nail syndrome, Baylor University Medical Center Proceedings 2018; 31: 526-7.
65. Luyten C, Andre J, Walraevens C, De Doncker P. Yellow nail syndrome and onychomycosis: Experience with itraconazole pulse therapy combined with vitamin E. *Dermatology*. 1996; 192: 406-8.
66. Li A, Sun Q. Botulinum Toxin A for the Treatment of Yellow Nail Syndrome and Palmar Primary Hyperhidrosis. *JAMA Dermatol* 2022; 158: 1218-9.
67. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013; 46: 1-11.
68. Gutierrez CN, Low CM, Stokken JK, et al. Characterization of Sinus Disease in Patients with Yellow Nail Syndrome. *Am J Rhinol Allergy* 2020; 34: 156-161.
69. Hosokawa Y, Kuboki A, Mori A et al. Yellow Nail Syndrome With Dramatic Improvement of Nail Manifestations After Endoscopic Sinus Surgery. *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2017; 10: 1179550617718184.
70. Dallmann A, Attanoos RL. Yellow Nail Syndrome with Bilateral Pleural Plaques and Diffuse Pleural Thickening: A Mimic of Asbestos Related Disease. *Case Rep Pulmonol* 2018; 2018: 7302898.
71. Porcel JM. Pleural effusions from congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 689-97.
72. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis-epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol* 2008; 26: 108-16.
73. Daniels CE, Ryu JH. Improving the safety of thoracentesis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17: 232-6.
74. Eid AA, Keddissi JI, Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions. *Chest* 1999; 115: 1066-9.
75. Okajima S, Hirota A, Kimura E, et al. Health-related quality of life and associated factors in patients with primary lymphedema. *Jpn J Nurs Sci* 2013; 10: 202-11.
76. Mortimer PS. Swollen lower limb-2: Lymphoedema. *BMJ* 2000; 320: 1527-9.
77. Bauer MA, Bauer KF. "You have a syndrome"-words you don't want to hear from a doctor. Battling yellow nail syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1476-9.