

## Artículo de revisión

**Síndrome de la uña amarilla. Revisión con enfoque en el diagnóstico, patología y tratamiento*****Yellow nail syndrome. A review with focus on nail diagnosis, pathology, and treatment***Lauren Meshkov,<sup>1</sup> Antonella Tosti<sup>2</sup>**RESUMEN**

El síndrome de la uña amarilla es la tríada de enfermedades pulmonares, linfedema y cambios característicos en las uñas. En ausencia de secuelas pulmonares o linfedematosas, este síndrome debe incluirse entre los diferenciadores de las alteraciones de las uñas, y frecuentemente constituye un diagnóstico de exclusión. La enfermedad de las uñas probablemente es causada por anomalías de los vasos linfáticos, pero el mecanismo exacto aún no está claro. La esclerosis del estroma de la uña y compuestos bioquímicos acumulados que ocasionan obstrucción linfática son una posible explicación. El tratamiento que se cita con más frecuencia contra los cambios de las uñas en este síndrome es la terapia con vitamina E, aunque los reportes de éxito varían y se carece de evidencia en cuanto a otras opciones de tratamiento. Comúnmente se reporta la recuperación espontánea de la uña después del alivio de los síntomas pulmonares y otras alteraciones subyacentes. Otros trastornos médicos se han vinculado con la alteración y por ello han influido en las decisiones de tratamiento. Mientras que el síndrome de la uña amarilla en adultos es esporádico, los casos pediátricos indican herencia genética, lo que confunde aún más el origen del padecimiento.

**Palabras clave:** síndrome de la uña amarilla, uñas dystroóficas, vitamina E.

**ABSTRACT**

Yellow nail syndrome is the triad of pulmonary illness, lymphedema, and characteristic nail changes. In the absence of pulmonary or lymphedematous sequelae, yellow nail syndrome must be included in the differential of nail disorders and is often a diagnosis of exclusion. Nail pathology is likely caused by lymphatic vessel abnormalities, but the exact mechanism remains unclear. Sclerosis of the nail stroma and accumulated biochemical compounds that cause lymphatic obstruction may offer a possible explanation. The most frequently cited treatment for nail changes in yellow nail syndrome is vitamin E therapy, though reports of success vary and evidence is lacking for other treatment options. Spontaneous nail recovery after the resolution of pulmonary symptoms or other underlying disorders is a more frequently reported occurrence. Several other medical conditions have been associated with the disorder and have therefore, influenced treatment decisions. While adult yellow nail syndrome is considered a sporadic entity, pediatric cases show genetic inheritance, furthering confusing the etiology of this disorder.

**Key words:** yellow nail syndrome, dystrophic nails, vitamin E.

**E**l síndrome de la uña amarilla se define como la tríada de decoloración amarilla de la uña, linfedema y enfermedad respiratoria. Fue descrito por primera vez en 1964, por Samman y White, en un reporte de 13 casos de uñas amarillas y linfedema,<sup>1</sup> y fue refinado aún más por Emerson,<sup>2</sup> en 1966, para incluir el derrame pleural. Originalmente se

**Y**ellow nail syndrome (YNS) is defined as the triad of yellow nail discoloration, lymphedema, and respiratory illness. YNS was first described in 1964 by Samman and White as 13 case reports of yellow nails and lymphedema,<sup>1</sup> further refined to include pleural effusion by Emerson in 1966.<sup>2</sup> YNS was originally described as a familial disease of

<sup>1</sup> University of Miami Miller School of Medicine.

<sup>2</sup> Department of Dermatology and Cutaneous Surgery. University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA.

Correspondencia: Dra Lauren Meshkov. 650 West Avenue 1502, Miami Beach, FL 33139. 267-566-0410.  
Correo electrónico: lmeshkov@med.miami.edu

Recibido: febrero, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Meshkov L, Tosti A. Síndrome de la uña amarilla. Revisión con enfoque en el diagnóstico, patología y tratamiento. Dermatol Rev Mex 2013;57:251-260.

consideró una enfermedad familiar de herencia autosómica dominante, y existen reportes en la bibliografía de antecedente familiar;<sup>3-8</sup> sin embargo, la aparición tardía de la enfermedad, la frecuente reversión de los cambios en las uñas y el antecedente familiar poco frecuente disminuyen la probabilidad de que el síndrome sea genético cuando se manifiesta en adultos.<sup>9</sup> Hay publicados más de 150 casos de este síndrome y actualmente se acepta que es esporádico. La media de edad de los afectados es de 61 años, con límites de 18 y 82 años.<sup>10</sup> La incidencia en hombres y mujeres es bastante similar.<sup>10</sup>

## PRESENTACIÓN

Las características clínicas del síndrome de la uña amarilla pueden variar porque la tríada completa de síntomas rara vez ocurre al mismo tiempo. Una tercera parte de los pacientes experimenta primero cambios en las uñas, lo que puede ser un signo de gravedad en relación con el linfedema o con los síntomas pulmonares.<sup>11,12</sup> Los cambios típicos de las uñas incluyen: color amarillo, sobrecurvatura, engrosamiento, onicólisis, crestas cruzadas, pérdida de lúnulas y cutículas y tasa baja de crecimiento, que se ha reportado como menor de 0.25 mm por semana.<sup>1,13,14</sup> La onicólisis puede extenderse a la matriz y hacer que la placa ungueal se separe en capas.<sup>13</sup> Los cambios típicos de las uñas se observan en la Figura 1. La onicólisis y la onicomadesis relacionadas con el síndrome se muestran en la Figura 2.



**Figura 1.** Cambios en las uñas típicos del síndrome de la uña amarilla. Note la ausencia de cutícula, la decoloración amarilla, la sobrecurvatura incrementada y el crecimiento distal encarnado.

**Figure 1.** Changes in the nails typical of yellow nail syndrome. Note the absence of cuticle, yellow discoloration, increased over-curvature and skin distal growing.

autosomal dominant inheritance and reports of positive family history do exist in the literature.<sup>3-8</sup> However, the late onset of disease, frequent reversal of nail changes, and rare family history make it less likely genetic in adults.<sup>9</sup> There are over 150 cases of YNS reported in the literature and it is now widely accepted as most often sporadic. The median age of onset is 61 years with a range between 18-82 years.<sup>10</sup> Male and female incidence is roughly equal<sup>10</sup>

## PRESENTATION

Clinical features of YNS may vary, as the full triad of symptoms rarely occurs together. One-third of patients first present with nails changes, which may be a sign of severity in regards to lymphedema or pulmonary symptoms.<sup>11,12</sup> Typical nail changes include yellow color, over-curvature, nail thickening, onycholysis, cross-ridging, loss of lunulae and cuticles, and a slow rate of nail growth that has been reported as less than 0.25 mm per week.<sup>1,13,14</sup> Onycholysis may extend to the matrix and cause the nail plate to shed.<sup>13</sup> Typical nail changes can be seen in Figure 1. YNS-associated onycholysis and onychomadesis is shown in Figure 2.

The remaining two-thirds of patients present with lymphedema of the lower extremities or with a long history of recurrent lung disease.<sup>15</sup> One study showed pleural effusion representing 48% of cases<sup>16</sup> while another showed 50% with recurrent respiratory tract infections.<sup>3</sup> Pericardial



**Figura 2.** Onicólisis y onicomadesis en el síndrome de la uña amarilla. Los cambios típicos de la uñas pueden verse aún en la quinta uña.

**Figure 2.** Onycholysis and onychomadesis in the yellow nail syndrome. Typical changes of nails may be seen even in the fifth nail.



Los dos tercios restantes de los pacientes tienen linfedema de las extremidades inferiores o el antecedente de enfermedades pulmonares recurrentes.<sup>15</sup> Un estudio mostró derrame pleural en 48% de los casos,<sup>16</sup> mientras que otro reveló que 50% sufría infecciones recurrentes de las vías respiratorias;<sup>3</sup> puede mencionarse también el derrame pericárdico.<sup>17,18</sup> Durante el curso de la enfermedad, 89% de los pacientes tendrá uñas amarillas, 80% padecerá linfedema y 63% enfermedad pulmonar,<sup>13</sup> aunque sólo 10 a 27% mostrará los tres simultáneamente.<sup>13,16</sup>

El síndrome de la uña amarilla se ha relacionado con otros padecimientos, casi siempre en reportes de casos aislados, como se ve en el Cuadro 1. Estas asociaciones

**Cuadro 1.** Afecciones o situaciones relacionadas con el síndrome de la uña amarilla y el número de casos reportados a la fecha en la bibliografía

Relación con el síndrome de la uña amarilla	Número de casos
Artritis reumatoide tratada con D-penicilamina, tior u oro	25
Malignidad	20
Enfermedad cardiovascular	11
Inmunodeficiencia	11
Relación con el síndrome de la uña amarilla familiar	10
Gastrointestinal	6
Tiroides	6
Derrame pericárdico	5
Enfermedad del tejido conectivo	5
Celulitis o erisipela	4
Síndrome nefrótico	3
Diabetes mellitus	3
Matrimonio consanguíneo	3
Retraso mental	2
Hidropesía fetal no inmunitaria	2
Glomerulonefritis	2
Apnea del sueño obstructiva	2
Síndrome de Guillain-Barré	1
Aspergilosis	1
Pielonefritis xatogranulomatosa	1
Depresión	1
Insuficiencia hepática fulminante	1
Hipertelorismo ocular	1
Aneurisma cerebral	1
Pancitopenia	1
Anhidrosis	1
Tórax en embudo	1
Tuberculosis	1
Hemocromatosis	1
Micosis fungoide	1
Asimetría mamaria	1

effusion may also be noted.<sup>17,18</sup> Throughout the course of the disease, 89% of patients will show yellow nails, 80% will develop lymphedema, and 63% will develop pulmonary illness,<sup>13</sup> though simultaneously only 10-27% will show all three.<sup>13,16</sup>

YNS has been associated with several other maladies, largely in isolated case reports, as seen in Table 1. Such YNS-associations must be investigated, as optimal treatment may depend on co-morbid conditions. This is demonstrated in two case reports of immunodeficiency-associated YNS in patients with congenital T cell and B cell defects who showed reduced lymphedema, less frequent pleural effusions and less infection severity only after IV

**Table 1.** Conditions associated with YNS and the number of cases reported to date in the literature

YNS association	No. of cases
Rheumatoid arthritis treated with D-penicillamine, thiol, or gold	25
Malignancy	20
Cardiovascular disease	11
Immune deficiency	11
Familial YNS	10
Gastro-intestinal	6
Thyroid	6
Pericardial effusion	5
Connective tissue disease	5
Cellulitis or erysipelas	4
Nephrotic syndrome	3
Diabetes mellitus	3
Consanguineous marriage	3
Mental retardation	2
Nonimmune fetal hydrops	2
Glomerulonephritis	2
Obstructive sleep apnea	2
Guillain-Barre syndrome	1
Aspergilosis	1
Xanthogranulomatous pyelonephritis	1
Depression	1
Fulminant hepatic failure	1
Ocular hypertelorism	1
Cerebral aneurysm	1
Pancytopenia	1
Anhidrosis	1
Pectus excavatum	1
Tuberculosis	1
Hemochromatosis	1
Mycosis fungoides	1
Unequal breasts	1

deben investigarse, porque el tratamiento óptimo puede depender de condiciones de comorbilidad, como se demuestra en el reporte de dos casos de este síndrome asociado con inmunodeficiencia en pacientes con defectos congénitos de las células T y B que mostraron linfedema reducido, derrames pleurales menos frecuentes y menos severidad en las infecciones sólo después del tratamiento con inmunoglobulina IV.<sup>19</sup> Los casos pediátricos de este síndrome se han vinculado también con padecimientos inesperados, como insuficiencia fulminante del hígado,<sup>20</sup> la combinación de hepatitis, hipertelorismo ocular, infecciones de ascáride y anomalías genitales,<sup>21</sup> y celulitis y erisipela recurrentes.<sup>22,23</sup>

El síndrome de la uña amarilla afecta a gran parte de la comunidad adulta, pero en 1960, Lorber e Illingworth reportaron casos pediátricos de linfedema y uñas distróficas que expandieron el espectro de edad.<sup>24</sup> Govaert y su grupo fueron los primeros en describir este padecimiento en un neonato a quien se le diagnosticó hidropesía fetal no inmunitaria en un ultrasonido realizado a las 29 semanas.<sup>7</sup> Sin un origen claro, el niño nació con quilotórax izquierdo que recurrió a las cuatro semanas de edad, junto con hinchazón leve de los tobillos cuando era niño. Meses antes de la concepción, la madre tenía el síndrome de la uña amarilla, lo que se evidenció en cambios agudos de uña distrófica, sinusitis recurrente, bronquiectasia y deficiencia de IgG.<sup>2</sup> Un segundo caso neonatal se diagnosticó de manera similar por hidropesía fetal no inmunitaria en el ultrasonido y quilotórax bilateral durante el parto.<sup>8</sup> La madre también sufría cambios en las uñas y bronquiectasia, lo que demostró una clara predisposición genética de este padecimiento.

El síndrome de la uña amarilla familiar se hace evidente, además, en reportes comunes de hermanos afectados<sup>5,6,21,22</sup> y en la transmisión de padre a hijo.<sup>20</sup> Se ha encontrado en niños de matrimonios consanguíneos,<sup>6,20,25</sup> y en muchos casos induce síntomas aislados en la infancia que se convierten totalmente en este síndrome décadas más tarde.<sup>5,17,22,23,26</sup> Sin embargo, la mayoría de los niños afectados tiene crecimiento y desarrollo normales.

En niños con uñas distróficas, el síndrome de la uña amarilla debe incluirse en el diagnóstico diferencial, especialmente si hay antecedente familiar. El médico debe estar consciente de este síndrome y sus diferentes formas de presentación en todas las edades, ya que puede manifestarse en los niños con o sin cambios en las uñas en el

inmunoglobulina therapy.<sup>19</sup> Pediatric cases of YNS have also been associated with unexpected conditions, such as fulminant liver failure,<sup>20</sup> the combination of hepatitis, ocular hypertelorism, roundworm infection, and genital abnormalities,<sup>21</sup> and recurrent cellulitis and erysipelas.<sup>22,23</sup>

YNS is largely found in the adult community, but in 1960, Lorber and Illingworth reported pediatric cases of lymphedema and dystrophic nails that expanded the age spectrum in which YNS is seen.<sup>24</sup> Govaert et al. were the first to report YNS in a neonate, who was diagnosed with non-immune fetal hydrops by 29-week ultrasound.<sup>7</sup> With no clear etiology, the child was born with left chylothorax that recurred at 4-weeks of age, along with mild ankle swelling as an infant. Months before conception, the mother was noted to suffer from YNS, as evidenced by acute dystrophic nail changes, recurrent sinusitis, bronchiectasis, and associated IgG2 deficiency. A second case of neonatal YNS was similarly diagnosed by non-immune fetal hydrops on ultrasound and bilateral chylothorax at delivery.<sup>8</sup> The mother also suffered from nail changes and bronchiectasis, demonstrating a clear genetic predisposition to pediatric YNS.

Familial YNS is further evidenced by the common reports of affected siblings<sup>5,6,21,22</sup> and a reported transmission from father to son.<sup>20</sup> There have been several reports of YNS presenting in children of consanguineous marriage<sup>6,20,25</sup> and many pediatric cases show isolated symptoms in childhood that fully develop into YNS decades later.<sup>5,17,22,23,26</sup> The majority of pediatric cases however, show normal growth and development.

In children with dystrophic nails, YNS should be included in the differential diagnosis, especially given a positive family history. The clinician must be cognizant of YNS and its differing presentation at all ages, as children may present with or without nail changes at the time of diagnosis, before diagnosis,<sup>2,5,6,14,23,27,28</sup> or after the development of other symptoms.<sup>5,26,29</sup> Because pediatric YNS may have a genetic basis with autosomal dominant hereditary transmission, a thorough family history is crucial.

## DIAGNOSIS

Diagnosis of adult YNS is clinically based on patient history and physical exam, revealing at least two of three symptoms: yellow nails, lymphedema, or pulmonary illness.<sup>14</sup> The majority of patients will reveal



momento del diagnóstico, antes del diagnóstico<sup>2,5,6,14,23,27,28</sup> o después de otros síntomas.<sup>5,26,29</sup> Como el síndrome de la uña amarilla pediátrico puede tener una base genética con transmisión hereditaria autosómica dominante, es esencial hacer una historia familiar muy completa.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de la uña amarilla en adultos se basa clínicamente en que los antecedentes del paciente y el examen físico revelen por lo menos dos de tres síntomas: uñas amarillas, linfedema y enfermedad pulmonar.<sup>12</sup> La mayoría de los pacientes tendrá una extensa historia de enfermedad respiratoria, que incluye derrames pleurales recurrentes que requieren intervención y múltiples ataques de bronquitis, bronquiectasia, sinusitis, rinosinusitis, tos crónica, neumonía y pleuritis desde la niñez.<sup>3,15</sup> La toma de imágenes es útil para establecer el tipo y la intensidad de la enfermedad pulmonar, y para ayudar a determinar el tratamiento.

Se ha reportado el síndrome de la uña amarilla con y sin cambios en las uñas.<sup>29</sup> Preguntar acerca de la periodicidad con que se cortan las uñas es especialmente importante, más aun en pacientes que se las pintan.<sup>15</sup> Con frecuencia, el médico debe distinguir entre el síndrome de la uña amarilla y el amarillo de las uñas debido a la pintura, a cambios relacionados con la edad, a la ingestión de tetraciclina,<sup>13</sup> a micosis, candidiasis,<sup>30</sup> tiña de las uñas<sup>30</sup> y al liquen plano.<sup>31,32</sup> Es posible confirmarlo por medio del examen micológico, aunque varios estudios indican ausencia de micosis o bacterias en las uñas de pacientes con este síndrome.<sup>2,6,33-39</sup> Los cambios en las uñas resistentes a tratamiento contra los hongos frecuentemente se diagnostican, de manera equivocada, como este síndrome,<sup>30</sup> y cuando hay linfedema o síntomas pulmonares, el diagnóstico se hace por exclusión.<sup>13</sup>

## PATOGÉNESIS

La patogénesis del síndrome de la uña amarilla se desconoce, aunque se han postulado varias teorías, incluida la congénita<sup>1,17</sup> *versus* defectos linfáticos adquiridos y la anatómica<sup>7,40</sup> *versus* anomalías funcionales<sup>19</sup> de los vasos linfáticos. Otros autores sugieren síndromes paraneoplásicos<sup>41</sup> o microvasculopatía con filtrado de proteínas.<sup>3,42</sup>

an extenso history of respiratory disease, including recurrent pleural effusions requiring intervention and multiple attacks of bronchitis, bronchiectasis, sinusitis, rhinosinusitis, chronic cough, pneumonia, and pleuritis since childhood.<sup>3,15</sup> Imaging is helpful in establishing the type and severity of pulmonary illness and assists in determining treatment.

It is important to note that YNS has been reported in patients with and without nail changes.<sup>29</sup> Questioning the frequency of nail cutting is especially important and even more so in patients who paint their nails.<sup>15</sup> The clinician must often distinguish YNS from the yellowing of nails due to painting, age-related changes, tetracycline use,<sup>13</sup> mycosis, candidiasis,<sup>30</sup> tinea unguium,<sup>30</sup> and lichen planus.<sup>31,32</sup> Confirmation by mycological examination is possible, though several studies report the absence of mycosis or bacteria in the nails of YNS patients.<sup>2,6,33-39</sup> Nail changes refractory to antifungal treatment are often misdiagnosed cases of YNS<sup>30</sup> and in the presence of lymphedema or pulmonary symptoms; it is often a diagnosis of exclusion.<sup>11</sup>

## PATHOGENESIS

The pathogenesis of YNS remains unknown, though several theories have been postulated, including congenital<sup>1,17</sup> *versus* acquired lymphatic defects, and anatomical<sup>17,40</sup> *versus* functional<sup>19</sup> abnormalities of the lymphatic vessels. Others suggest paraneoplastic syndromes<sup>41</sup> or microvasculopathy with protein leakage.<sup>3,42</sup>

In 1996, Bull et al. found structural abnormalities of lymphatic vessels in YNS patients through lymphangiography and lymphoscintigraphy.<sup>40</sup> Hersh et al. followed up in 2011 with an immunohistological study that showed dilated, thin-walled vessels from the skin of a lymphedematous YNS patient.<sup>17</sup> The biopsy stained positive for endothelial markers that indicate lymphatic and vascular abnormalities, reflecting a possible mal-development of lymphatic vessels with a common vascular/lymphatic endothelial cell precursor.<sup>17</sup> However, it is noteworthy that patients with congenital lymphatic deficiencies or secondary lymphostasis do not suffer the classic triad of YNS symptoms and rarely have persistent lymphedema in the absence of trauma.<sup>18</sup> Regardless, it is likely that lymphatic congestion, of any etiology, leads to the clinical presentation of YNS.

En 1996, Bull y colaboradores encontraron anomalías estructurales de los vasos linfáticos de pacientes con síndrome de la uña amarilla por medio de linfangiografía y de linfocentellografía.<sup>40</sup> Hersh y su grupo dieron seguimiento en 2011, con un estudio inmunohistológico que mostró vasos dilatados de paredes muy delgadas en la piel de un paciente linfoedematoso.<sup>17</sup> La biopsia tiñó positiva para marcadores endoteliales que indicaban anomalías linfáticas y vasculares, lo que reflejaba un posible mal desarrollo de los vasos linfáticos con un precursor común de las células endoteliales vasculares y linfáticas;<sup>17</sup> sin embargo, pacientes con deficiencias linfáticas congénitas o linfostasis secundaria no sufren la tríada clásica de síntomas del síndrome de la uña amarilla y raramente tienen linfedema persistente en ausencia de traumatismo.<sup>18</sup> En cualquier caso, es probable que la congestión linfática, de diversa causa, conduzca a la presentación clínica del síndrome.

Se piensa que las alteraciones de los vasos linfáticos son responsables de los cambios en las uñas que se observan en el síndrome de la uña amarilla,<sup>2</sup> pero la patología exacta es poco clara. En un estudio realizado en 1970, Marks y su grupo inyectaron albúmina sérica I-131 intracutáneamente cerca del extremo proximal de la uña, y encontraron valores de eliminación más bajos, aunque estadísticamente insignificantes.<sup>33</sup> Se han sugerido varias hipótesis de la baja eliminación linfática, que incluyen hipoplasia linfática o atresia, como se demuestra en linfangiografías periféricas.<sup>25</sup>

En 1990 DeCoste y colaboradores<sup>43</sup> estudiaron la histopatología de los cambios de las uñas que ocurren en el síndrome de la uña amarilla. Al igual que los cambios en la pleura pulmonar del síndrome de la uña amarilla, el estudio encontró tejido fibroso denso en lugar del estroma subungueal fibrovascular suelto que se encuentra en las uñas sanas. Se halló que estos cambios alcanzaban al estroma subepitelial hasta una profundidad de 2.5 mm. El estroma mostraba densos depósitos de colágeno que habían eliminado la estructura subyacente. La biopsia del lecho ungueal era normal, pero revelaba alteración en la maduración, con células multinucleadas, pleomorfismo nuclear y queratinización cuticular aberrante focal.<sup>43</sup> Solal-Celigny y su grupo encontraron una fibroproliferación similar en la pleura del pulmón de un paciente con síndrome de la uña amarilla, aunque el endotelio era normal.<sup>12</sup>

Lymphatic vessel alterations are thought to be responsible for the nail changes seen in YNS,<sup>1,2</sup> but the exact pathology remains unclear. A 1970 study by Marks et al. injected I-131 serum albumin intracutaneously near the proximal end of the nail and found lower clearance values in YNS patients, though statistically insignificant.<sup>33</sup> Several hypotheses have been suggested for the cause of slow lymphatic clearance, including lymphatic hypoplasia or atresia, as demonstrated on peripheral lymphangiography.<sup>25</sup>

The histopathology of nail changes in YNS was studied by DeCoste et al. in the year 1990.<sup>43</sup> Similar to changes in YNS lung pleura, the study found dense fibrous tissue in place of the loose fibrovascular subungual stroma normally present in healthy nails. These changes were found to reach the subepithelial stroma to a depth of 2.5mm. The stroma showed dense collagen deposits that did not efface the underlying architecture. Biopsy of the nail bed was normal, but did show maturation disarray with multinucleate cells, nuclear pleomorphism, and focal aberrant cuticular keratinization.<sup>43</sup> Solal-Celigny et al. found similar fibroproliferation in the lung pleura of a YNS patient, though the endothelium was normal.<sup>12</sup>

The DeCoste et al. study hypothesized that slow nail growth may be a result of stroma sclerosis in the nail, causing subsequent lymphatic obstruction and reduced lymphatic drainage.<sup>43</sup> The study suggested that biochemical products in the stroma surround metabolically active nail matrix epithelium and cause sclerosis, vascular ectasia, and disrupt homeostasis. It remains unclear however, how this influences the characteristic changes seen in YNS affected nails.

A study in 2000 by Moffitt and de Berker evaluated the dynamics of nail growth in YNS by comparing the longitudinal growth, thickness, and number of cells in the affected thumbnail of an YNS patient *versus* that of his unaffected contralateral thumbnail.<sup>44</sup> Results showed longitudinal growth of 0.46 mm/week in the unaffected thumbnail *versus* 0.23 mm/week in the affected thumbnail. This is consistent with the YNS growth rate of 0.12-0.27 mm/week that was first measured in the 1960's by Samman and White<sup>1</sup>. The affected nail in Moffitt's study was over 1.5 times thicker with 1.5 times more cells seen in the dorsal/ventral axis of the nail plate (0.57 mm thick with 242 cells in the unaffected nail *versus* 0.97 mm thick with 358 cells in the affected nail). The study explains that the



En el estudio de DeCoste y colaboradores se planteó la hipótesis de que el crecimiento lento de las uñas podría ser resultado de la esclerosis del estroma en la uña, que ocasiona obstrucción linfática subsecuente y drenaje linfático reducido.<sup>43</sup> El estudio sugería que los productos bioquímicos del estroma rodeaban el epitelio de la matriz metabólicamente activa de la uña, provocaban esclerosis y ectasia vascular, y desestabilizaban la homeostasia; sin embargo, continúa siendo confuso cómo esto influye en los cambios característicos de las uñas afectadas por el síndrome de la uña amarilla.

En un estudio realizado en 2000, Moffitt y de Berker evaluaron las dinámicas del crecimiento de las uñas en este síndrome, comparando el crecimiento longitudinal, el grosor y el número de células de la uña afectada del pulgar de un paciente *versus* la del pulgar contralateral que no estaba afectada.<sup>44</sup> Los resultados indicaron un crecimiento longitudinal de 0.46 mm/semana en la uña no afectada y de 0.23 mm/semana en la afectada. Esto es consistente con la tasa de crecimiento del síndrome de la uña amarilla de 0.12 a 0.27 mm/semana que midieron por primera vez en la década de 1960 Samman y White.<sup>1</sup> La uña dañada del estudio de Moffitt era 1.5 veces más gruesa y se observaban 1.5 veces más células en el eje dorsal-ventral de la placa (0.57 mm de grosor con 242 células en la uña no afectada *versus* 0.97 mm de grosor con 358 células en la afectada). El estudio explica que las uñas más gruesas y con más células de los pacientes con síndrome de la uña amarilla demostraban una tasa de crecimiento longitudinal baja debido a una orientación del crecimiento desajustada, que hace que las uñas crezcan “hacia afuera” en vez de longitudinalmente.<sup>44</sup>

El crecimiento de las uñas hacia afuera puede ser causado por cambios en el pliegue proximal, en el lecho,<sup>45</sup> por surcos interdigitales longitudinales o por una falange subyacente.<sup>46</sup> Estos cambios anatómicos pueden alterar el crecimiento longitudinal y ocasionar engrosamiento hacia afuera. Klingman y su grupo mostraron este fenómeno con una matriz de uña explantada colocada en el antebrazo, que creció perpendicular al eje del explante de la matriz.<sup>45</sup> En el síndrome de la uña amarilla, el pliegue proximal de ésta se altera con acolchonamiento y pérdida de la cutícula. Esto resulta en pérdida de la influencia de moldeado y entonces ocurren el engrosamiento y el lento crecimiento longitudinal característicos.<sup>44</sup>

La inflamación es otra causa posible de los cambios típicos en las uñas que se ven en el síndrome de la uña

thicker and more cellular nails of YNS patients demonstrate slow longitudinal growth rate because of disrupted growth orientation, which causes nails to grow “out” rather than longitudinally.<sup>44</sup>

Outwards nail growth may be caused by changes in the proximal nail-fold, nail-bed,<sup>45</sup> interdigitated longitudinal furrows, or underlying phalanx.<sup>46</sup> These anatomic changes may deflect proper longitudinal growth and cause outward thickening instead. Klingman et al. demonstrated this phenomenon with an explanted nail matrix placed in the forearm, which grew perpendicular to the axis of the matrix explant.<sup>45</sup> In YNS, the proximal nail-fold is altered with bolstering and loss of the cuticle. This results in a “loss of molding influence” and the characteristic thickening and slow longitudinal growth occurs.<sup>44</sup>

Inflammation is another possible etiology causing the typical nail changes seen in YNS. Inflammatory conditions such as psoriasis or irritant paronychia, often extend to the nail matrix and cause a similar bolstering of the proximal nail-fold resulting in thick YNS-like nails.<sup>44</sup> YNS-like changes of the toenails are also seen in nail bed lichen planus.<sup>47</sup>

Although inflammation is not always found in YNS, nail recovery in 5 out of 10 patients after triamcinolone injection to the proximal nail fold suggests inflammation may play a role in the pathophysiology of YNS nail changes.<sup>38</sup>

## TREATMENT

Treatment of YNS is largely symptomatic with oral vitamin E as the mainstay of nail treatment.<sup>9,22,48</sup> Effective oral vitamin E dosages have ranged from 100 mg daily in pediatrics<sup>27</sup> to 800 IU daily in adults<sup>48</sup> or even 1200 IU daily in adults.<sup>49</sup> A randomized double blind trial of topical vitamin E used in three siblings with YNS also showed successful treatment<sup>50</sup> but others report a more varied or negative response<sup>10,34,41,51-53</sup> leaving the role of vitamin E in YNS uncertain and largely anecdotal.

Despite treatment options, the spontaneous recovery of nail changes is seen in 7-30% of YNS cases.<sup>1,33,37,52,54</sup> The number jumped to 30-56% after the resolution of pulmonary symptoms in a 2008 study of 41 YNS patients.<sup>10</sup> Out of 14 patients with nail resolution, 9 recovered spontaneously after the improvement of respiratory symptoms and the remaining 5 improved with vitamin E therapy.

amarilla. Afecciones inflamatorias, como la psoriasis o la paroniquia irritante, con frecuencia se extienden a la matriz de la uña y ocasionan un acolchonamiento similar del pliegue proximal en uñas gruesas parecidas a las del síndrome de la uña amarilla.<sup>44</sup> Cambios parecidos a los del síndrome en las uñas de los pies se ven también en el liquen plano del lecho ungueal.<sup>47</sup>

Aunque no siempre se observa inflamación, la recuperación de la uña en cinco de cada diez pacientes después de una inyección de triamcinolona en el pliegue proximal sugiere que la inflamación puede participar en la patología de los cambios de la uña en este síndrome.<sup>38</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de la uña amarilla es, en gran medida, sintomático y se basa en la administración de vitamina E oral.<sup>9,22,48</sup> Las dosis efectivas de vitamina E oral se encuentran en el límite de 100 mg diarios en niños<sup>27</sup> a 800 UI diarias en adultos<sup>48</sup> o incluso 1,200 UI al día también en adultos.<sup>49</sup> Un estudio con asignación al azar, doble ciego, en el que se aplicó vitamina E tópica a tres hermanos con síndrome de la uña amarilla también mostró que es un tratamiento efectivo;<sup>50</sup> sin embargo, otros autores destacan una respuesta más variada o negativa,<sup>10,34,41,51-53</sup> lo que deja el papel de la vitamina E en el tratamiento del síndrome como incierto y, en gran parte, anecdótico.

A pesar de las opciones de tratamiento, en 7 a 30% de los casos de síndrome de la uña amarilla<sup>1,33,37,52,54</sup> se aprecia una recuperación espontánea de los cambios de la uña. La cifra aumentó de 30 a 56% después de la resolución de los síntomas pulmonares en un estudio de 41 pacientes con este síndrome,<sup>10</sup> realizado en 2008. De 14 sujetos que se recuperaron, nueve lo hicieron espontáneamente después de la resolución de los síntomas respiratorios, y los cinco restantes mejoraron con la administración de vitamina E.

En varios estudios se ha demostrado una relación entre la uña y la patología sistémica en este síndrome, lo que sugiere que la recuperación de la uña es concomitante con la de los síntomas respiratorios.<sup>3,9,10,12,14,30,33,43,55</sup> Otros reportes destacan que las uñas afectadas por este síndrome mejoran con el control de la diabetes mellitus<sup>37</sup> y la resolución de la glomerulonefritis mesangioproliferativa,<sup>56</sup> la infección cardíaca<sup>57</sup> y los tumores malignos subyacentes,<sup>41,42,53,58,59</sup> sin embargo, también se han corroborado cambios persistentes en las uñas a pesar del tratamiento contra el cáncer, lo que

Several studies have demonstrated a relationship between nail and systemic pathology in YNS and this suggests that nail recovery is concomitant with that of respiratory symptoms.<sup>3,9,10,12,14,30,33,43,55</sup> Reports have further shown that YNS-affected nails will also improve with the resolution of underlying diabetes mellitus,<sup>37</sup> mesangioproliferative glomerulonephritis,<sup>56</sup> cardiac infection,<sup>57</sup> and malignant tumors.<sup>41,42,53,58,59</sup> However, reports of persisting nail changes despite cancer treatment have also been shown, possibly negating the previously seen relationship between nails and systemic pathology.<sup>36,60</sup>

Other nail treatments with inconsistent success have included zinc,<sup>9,61</sup> biotin,<sup>54</sup> local trimacinolone acetone injections,<sup>9,37,38</sup> topical corticosteroids plus active vitamin D3,<sup>13</sup> and the antibiotic combination of clarithromycin and ampicillin/sulbactam.<sup>30</sup> One study mentioned the debridement of hypertrophied nail plates and surgical removal of pinched and inflamed nails.<sup>62</sup> Reports of ineffective treatment regimens have included vinegar soaks, topical anti-fungals, and oral ketoconazole.<sup>9,27</sup>

Effective treatments for pleural effusions in YNS include thoracentesis, chemical pleurodesis, open pleural abrasion, pleuroperitoneal shunting, and pleurectomy.<sup>63</sup> Antibiotics may be used for the treatment of sinusitis or pneumonias.<sup>15,16</sup> Recurrent respiratory exacerbations are common and pleural effusions should be treated early to prevent thoracic empyema requiring severe intervention.<sup>18,64,65</sup> Diuretics, long-term octreotide, low-salt diet, manual lymphatic massage, and pneumatic intermittent pump therapy at low pressures have been reported useful in the treatment of lymphedema.<sup>3,9,15,16,66</sup> While the majority of cases will regress with appropriate treatment, the lifespan of YNS patients is reduced in comparison to the normal population.<sup>19</sup>

## CONCLUSION

YNS is a clearly defined condition that may or may not be associated with underlying disorders and lymphatic drainage problems. The triad of yellow nails, lymphedema, and pulmonary disease makes for an easy diagnosis, but is often difficult to treat due to recurrence and unpredictable response. Nail pathology remains uncertain, but studies on lymphatic obstruction, inflammation, and deflected nail growth contribute to our understanding of this disorder. Nail treatments are inconsistent, making the control of



posiblemente niega la relación que se observó anteriormente entre las uñas y las enfermedades sistémicas.<sup>36,60</sup>

Otros tratamientos para las uñas con resultados inconsistentes son: cinc,<sup>9,61</sup> biotina,<sup>54</sup> inyecciones de acetónido de triamcinolona local,<sup>9,37,38</sup> corticoesteroides tópicos más vitamina D3 activa<sup>13</sup> y la combinación antibiótica de claritromicina y ampicilina-sulbactam.<sup>30</sup> En un estudio se destacó el desbridamiento de las placas ungueales hipertrofiadas y la remoción quirúrgica de las uñas en pinza e inflamadas.<sup>62</sup> Los reportes de regímenes de tratamiento inefectivo han incluido: remojo en vinagre, antimicóticos tópicos y ketoconazol oral.<sup>9,27</sup>

Los tratamientos efectivos de los derrames pleurales en el síndrome de la uña amarilla son: toracocentesis, pleurodesis química, abrasión pleural abierta, desviación pleuroperitoneal y pleurectomía.<sup>63</sup> Pueden administrarse antibióticos para el tratamiento de la sinusitis o las neumonías.<sup>15,16</sup> Las exacerbaciones respiratorias recurrentes son comunes y los derrames pleurales deben tratarse de manera oportuna para prevenir empiema torácico que requiera una intervención mayor.<sup>18,64,65</sup> Los diuréticos, la octreótida de largo plazo, una dieta baja en sal, el masaje linfático manual y la terapia con una bomba neumática intermitente a bajas presiones han sido útiles en el tratamiento del linfedema.<sup>3,9,15,16,66</sup> Mientras que la mayoría de los casos revierte con un tratamiento apropiado, el tiempo de vida de los pacientes con síndrome de la uña amarilla se reduce en comparación con el de la población sana.<sup>19</sup>

## CONCLUSIÓN

El síndrome de la uña amarilla es un padecimiento claramente definido que puede o no estar vinculado con alteraciones subyacentes y problemas de drenaje linfático. La tríada de uñas amarillas, linfedema y enfermedad pulmonar da lugar a un diagnóstico fácil, pero con frecuencia complicado de tratar debido a la recurrencia y a una respuesta impredecible. La patología de la uña permanece incierta, pero los estudios de obstrucción linfática, inflamación y sobrecrecimiento ungueal desviado contribuyen a la comprensión de la alteración. Los tratamientos de las uñas son inconsistentes, lo que hace que el control de los síntomas respiratorios y las afecciones subyacentes se convierta en una tarea urgente y, tal vez, en tratamientos más efectivos contra las alteraciones ungueales.

respiratory symptoms and underlying conditions a more urgent task and perhaps a more effective treatment for nail pathology.

## REFERENCIAS

1. Samman PD, White WF. The yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 1964;76:153-157.
2. Emerson PA. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. *Thorax* 1966;21:247-253.
3. Maldonado F, Ryu JH. Yellow nail syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:371-375.
4. Valiyaparambath N, Reid D. Yellow nail syndrome in association with renal cell carcinoma in an elderly patient. *Age Ageing* 2010;39:513-514.
5. Wells GC. Yellow nail syndrome: with familial primary hypoplasia of lymphatics, manifest late in life. *Proc R Soc Med* 1966;59:447.
6. Kamatani M, Rai A, Hen H, Hayashi K, et al. Yellow nail syndrome associated with mental retardation in two siblings. *Br J Dermatol* 1978;99:329-333.
7. Govaert P, Leroy JG, Pauwels R, Vanhaesebrouck P, et al. Perinatal manifestation of maternal yellow nail syndrome. *Pediatrics* 1992;89:1016-1018.
8. Slee J, Nelson J, Dickinson J, Kendll P, Halbert A. Yellow nail syndrome presenting as non-immune hydrops: second case report. *Am J Med Genet* 2000;93:1-4.
9. 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;156:1230-1234.
10. Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, Ryu JH. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008;134:375-381.
11. Hayashi I, Abe R, Yanagi T, Abe Y, Shimizu H. SUA: Nail change reflects disease severity. *J Dermatol* 2012;39:415-416.
12. 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.
13. 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.
14. Hiller E, Rosenow EC 3rd, Olsen AM. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest* 1972;61:452-458.
15. Sahn SA, Heffner JE. Pulm pearls: a 52 yo woman with a pleural effusion for 10 years. *Up To Date*. www.uptodate.com. Lit review current through 2012.
16. Polat AK, Dang HT, Soran A. Yellow nail syndrome: treatment of lymphedema using low pressure compression. *Lymphat Res Biol* 2012;10:30-32.
17. Hersh EA, Berger G, Bergman R. Yellow nail syndrome. *Isr Med Assoc J* 2011;13:577-578.
18. Kimura T, Maeda H, Takeuchi Y. SUA with thoracic empyema: report of a case. *Surg Today* 2012;42:292-294.
19. Gupta S, Samra D, Yel L, Agrawal S. T and B cell deficiency associated with SUA. *Scand J Immunol* 2012;75:329-335.
20. Kuloglu Z, Ustundag G, Kirsacloglu CT. Successful living-related liver transplantation in a child with familial yellow nail

- syndrome and fulminant hepatic failure: report of a case. *Pediatr Transplant* 2008;12:906-909.
21. Kleinman PK. Congenital lymphedema and yellow nails. *J Pediatr* 1973;83:454-456.
  22. Siegelman SS, Heckman BH, Hasson J. Lymphedema, pleural effusions and yellow nails: associated immunologic deficiency. *Dis Chest* 1969;56:114-117.
  23. Zefras AJ. Yellow nail syndrome with bilateral bronchiectasis. *Proc R Soc Med* 1966;50:448.
  24. Lorber J, Illingworth RS. Generalized oedema of obscure origin. *Acta Paediatr* 1960;49:748-751.
  25. Razi E. Familial yellow nail syndrome. *Dermatol Online J* 2006;12:15.
  26. Yalçın E, Doru D, Gönç EN. Yellow nail syndrome in an infant presenting with lymphedema of the eyelids and pleural effusion. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:569-572.
  27. Magid M, Esterly NB, Prendiville J, Fujisaki C. The yellow nail syndrome in an 8-year-old girl. *Pediatr Dermatol* 1987;4:90-93.
  28. Awerbuch MS. The yellow nail syndrome, bronchiectasis and Raynaud's disease – a relationship. *Med J Aust* 1976;2:829-830.
  29. 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;117:595-599.
  30. Suzuki M, Yoshizawa A, Sugiyama H. A case of yellow nail syndrome with dramatically improved nail discoloration by oral clarithromycin. *Case Rep Dermatol* 2011;3:251-258.
  31. Baran R. Lichen planus of the nails mimicking the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2000;143:1117-1118.
  32. Haneke E. Isolated bullous lichen planus of the nails mimicking yellow nail syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:425-428.
  33. Marks R, Ellis JP. Yellow nails. A report of six cases. *Arch Dermatol* 1970;102:619-623.
  34. Dilley JJ, Kierland RR, Randall RV, Shick RM. Primary lymphedema associated with yellow nails and pleural effusions. *JAMA* 1968;204:670-675.
  35. Somorin AO, Adesugba AJ. The yellow nail syndrome associated with sinusitis, bronchiectasis and transitory lymphoedema in a Nigerian patient. *Clin Exp Dermatol* 1978;3:31-33.
  36. Mambretti-Zumwalt J, Seidman JM, Higano N. Yellow nail syndrome: complete triad with pleural protein turnover studies. *South Med J* 1980;73:995-997.
  37. Nelson LM. Yellow nail syndrome. *Arch Dermatol* 1969;100:499-500.
  38. Abell E, Samman PD. Yellow nail syndrome treated by intral-lesional triamcinolone acetonide. *Br J Dermatol* 1973;88:200-201.
  39. Muller RP, Peters PE, Kastrup W, Nolting S. Lymphographic findings in the yellow nail syndrome. *Rofo* 1978;129:501-503.
  40. Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS. Lymphatic function in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:307-312.
  41. Guin JD, Elleman JH. Yellow nail syndrome. Possible association with malignancy. *Arch Dermatol* 1979;115:734-735.
  42. Iqbal M, Rossoff LJ, Marzouk KA. Yellow nail syndrome: resolution of yellow nails after successful treatment of breast cancer. *Chest* 2000;117:1516-1518.
  43. DeCoste SD, Imber MJ, Baden HP. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:608-611.
  44. Moffitt DL, de Berker DA. Yellow nail syndrome: the nail that grows half as fast grows twice as thick. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:21-23.
  45. Kilgman A. Why do nails grow out instead of up? *Arch Dermatol* 1961;84:181-183.
  46. Baran R. Nail growth revisited. Why do nails grow out instead of up? *J Am Acad Dermatol* 1981;4:78-82.
  47. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N. Nail changes in lichen planus may resemble those of yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 2000;142:848-849.
  48. Ayres S Jr, Mihan R. Yellow nail syndrome: response to vitamin E. *Arch Dermatol* 1973;108:267-268.
  49. 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;127:1023-1028.
  50. 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;23:390-395.
  51. Venencie PY, Dicken CH. Yellow nail syndrome: report of five cases. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:187-192.
  52. Norton L. Further observations on the yellow nail syndrome with therapeutic effects of oral alpha-tocopherol. *Cutis* 1985;36:457-462.
  53. Burrows NP, Jones RR. Yellow nail syndrome in association with carcinoma of the gall bladder. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:471-473.
  54. Meiers HG, Greuel H, Perschmann U, Jost G, et al. The yellow nail syndrome: scleronychia, lymphoedema, and respiratory tract disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1973;98:1829-1834.
  55. Pavlidakey GP, Hashimoto K, Blum D. Yellow nail syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:509-512.
  56. Cockram CS, Richards P. Yellow nails and nephrotic syndrome. *Br J Dermatol* 1979;101:707-709.
  57. Scott J. Cardiac infarction and yellow nail syndrome. *Proc R Soc Med* 1974;67:323.
  58. Seve P, Thieblemont C, Dumontet C, Bouafia F, et al. Skin lesions in malignancy. Case 3. Yellow nail syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:2100-2101.
  59. Gupta AK, Davies GM, Haberman HF. Yellow nail syndrome. *Cutis* 1986;37:371-374.
  60. Ginarte M, Monteagudo B, Toribio J. Yellow nail syndrome and lung lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:432-433.
  61. Arroyo JF, Cohen ML. Improvement of yellow nail syndrome with oral zinc supplementation. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:62-64.
  62. Buchbinder MR, Brill LR, Louis JM. Lymphedema praecox and yellow nail syndrome: a literature review and case report. *J Am Podiatry Assoc* 1978;68:592-594.
  63. Brofman JD, Hall JB, Scott W, Little AG. Yellow nails, lymphedema, and pleural effusion. Treatment of chronic pleural effusion with pleuroperitoneal shunting. *Chest* 1990;97:743-745.
  64. Lodge JP, Hunter AM, Saunders NR. Yellow nail syndrome associated with empyema. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:328-329.
  65. Angelillo VA, O'Donohue WJ Jr. Yellow nail syndrome with reduced glucose level in pleural fluid. *Chest* 1979;75:83-85.
  66. Rajagopala S, Singh N, Gupta D. Nailing the diagnosis. *Am J Med* 2009;122:1085-1087.