

Melanija Zidar¹, Tim Schaubach², Vesna Breznik³

Prikaz bolnice s sindromom rumenih nohtov – izzivi zdravljenja in prva uporaba mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije

The Presentation of a Patient with Yellow Nail Syndrome – Therapeutic Challenges and the First Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sindrom rumenih nohtov, limfedem, bronhiektazije, koronavirusna bolezen 2019, mikronizirana prečiščena flavonoidna frakcija

Sindrom rumenih nohtov je redko stanje, ki vključuje rumeno obarvanje nohtov (ksantonihija), limfedem in pljučne manifestacije. Za postavitev diagnoze sta potrebna vsaj dva od treh kriterijev, najpogostejši med njimi je prizadetost nohtov, ki jo najdemo pri 80 % bolnikov. Prikazali bomo primer 43-letne bolnice, ki se ji je tri mesece po preboleli koronavirusni bolezni 2019 razvil sindrom rumenih nohtov z izraženo celotno triado – ksantonihijo, limfedemom goleni, kašljem in bronhiektazijami. Zdravili smo jo z inhalacijskim beklometazon dipropionatom, formoterolijevim fumarat dihidratom, kompresijskimi krožno tkanimi dokolenkami, sistemskimi in lokalnimi antimikotiki, peroralnim vitaminom E, cinkom in mikronizirano prečiščeno flavonoidno frakcijo. Slednjo smo, po svojem védenju prvič doslej, uporabili za zdravljenje sindroma rumenih nohtov. Po 18 mesecih smo dosegli izboljšanje ksantonihije in limfedema, medtem ko je pljučna simptomatika vztrajala. Primer poudarja diagnostične izzive in izzive zdravljenja ter predstavlja prvo uporabo mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije pri zdravljenju tega sindroma, ob čemer dodatno izpostavlja možno povezavo s koronavirusno boleznijo 2019.

ABSTRACT

KEY WORDS: yellow nail syndrome, lymphedema, bronchiectasis, coronavirus disease 2019, micronized purified flavonoid fraction

Yellow nail syndrome is a rare condition characterized by yellowing of the nails (xanthonychia), lymphedema, and pulmonary manifestations. Diagnosis requires at least two of the three criteria, with nail involvement being the most common, present in 80% of patients. We present the case of a 43-year-old woman who developed yellow nail syndrome with the full triad – xanthonychia, lymphedema of the lower leg, cough, and bronchiectasis,

¹ Melanija Zidar, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; melanija.zidar@student.um.si

² Tim Schaubach, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Asist. dr. Vesna Breznik, dr. med, Klinični oddelek za kožo in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

three months after recovering from coronavirus disease 2019. She was treated with inhaled beclometasone dipropionate and formoterol fumarate dihydrate, compression stockings, systemic and topical antifungals, oral vitamin E, zinc, and micronized purified flavonoid fraction. To our knowledge, this is the first time micronized purified flavonoid fraction has been used in the treatment of yellow nail syndrome. After 18 months, improvement in xanthonychia and lymphedema was achieved, while pulmonary symptoms persisted. This case highlights diagnostic and therapeutic challenges and represents the first use of micronized purified flavonoid fraction in treating this syndrome, while at the same time raising the possibility of a link with coronavirus disease 2019.

UVOD

Sindrom rumenih nohtov (angl. *yellow nail syndrome*, YNS) je redko stanje, ki vključuje rumenkasto obarvanje nohtov (ksantonihija), limfedem in pljučne manifestacije. Prvi primer YNS je bil opisan leta 1927, termin pa sta opredelila Samman in White leta 1964. Najpogostejše gre za pridobljen sindrom, ki se običajno pojavi po 50. letu starosti. Opisanih je tudi nekaj primerov juvenilnega, kongenitalnega in familiarnega YNS, kar nakazuje na možen vpliv genetskih dejavnikov (1–3). Za diagnozo YNS je treba potrditi vsaj dva od treh kriterijev, vsi trije pa so prisotni le pri 1/3 bolnikov (1, 2). Ksantonihija je najpogostejši znak, ki je prisoten pri vsaj 80 % bolnikov, vendar ni nujen za postavitev diagnoze, če sta prisotna druga dva kriterija. Prizadeti so lahko nohti rok in nog. Obarvanje nohtov se giblje od blede rumenih do temno zelenih, nohti so lahko prosojni ali motni, zadebeljeni in z distalno oniholizo, njihova rast je zelo počasna. Velikokrat jih napačno diagnosticiramo kot onihomikozo, ki je sicer lahko prisotna sekundarno (1, 4). Dihala so prizadeta pri več kot polovici bolnikov v obliki kroničnega kašlja z izmečkom, plevralnega izliva, hilotoraksa, bronhiektazij, ponavljajočih se pljučnic, sinuzitisov in pljučne fibroze. Plevralni izliv, v katerem prevladujejo limfociti, je eksudativen in je pri 70 % bolnikov obojestranski. Testiranje pljučne funkcije in biopsija pljuč v večini primerov ne pripomoreta k diagnozi (1, 4–6).

Limfedem je prisoten pri 30–80 % bolnikov z YNS in se skoraj v vseh primerih kaže na obeh spodnjih okončinah. Edemi so vtisljivi in jih zlahka zamenjamo z edemi pri srčnem popuščanju, predvsem pri bolnikih s pridruženim plevralnim izlivom. Epidemiologija YNS ni znana, saj večino literature predstavljajo prikazi primerov, ki nakazujejo na relativno enakomerno porazdelitev med spoloma. Prevalenco YNS ocenjujejo na približno 1/1.000.000 (1, 6).

Etiologija YNS ni povsem pojasnjena zaradi majhne incidence in pomanjkanja raziskav. Glavni teoriji zajemata disfunkcijo limfnega sistema in mikrovaskulopatijo z znižano vsebnostjo beljakovin v krvi ter povečano kapilarno prepustnostjo. Disfunkcijo limfnega sistema lahko dokažemo z limfoscintigrafijo ali drugo slikovno diagnostiko limfnega sistema. Patofiziološko gre pri limfedemu v sklopu YNS za funkcionalne in reverzibilne motnje (1, 4, 6). Opisanih je nekaj primerov YNS kot paraneoplastičnega sindroma, katerega simptomi so se po kemoterapiji razrešili. YNS je lahko povezan tudi z določenimi avtoimunskimi boleznimi in imunsko pomanjkljivostjo. Opisanih je več primerov YNS po preboleli pljučnici. Burglund in sodelavci so leta 2011 objavili raziskavo o možni vzročni povezavi med titanom in YNS, saj so v vzorcih nohtov vseh preiskovanih bolnikov z YNS izmerili povišane vrednosti titana, za razliko od normalnih vrednosti titana v nohtih oseb iz kontrolne skupine.

Povišane vrednosti titana so v večini primerov povezovali s titanovimi endoprotezami, redkeje pa z zaužitjem izdelkov, ki so vsebovali titanov dioksid – aditiv E171 (zobne paste, zdravila, hrana). Z odstranitvijo endoprotez in drugih virov titana so se simptomi YNS razrešili (4, 7).

Pri diagnosticiranju YNS je ključna natančna in poglobljena anamneza, pri čemer se moramo zavedati, da so lahko simptomi blagi in ponavljajoči s prekinitvami. Pri telesnem pregledu moramo natančno pregledati nohte rok in nog ter iskati znake limfedema (med njimi so predvsem oteklina, pozitiven Stemmerjev znak, kožne spremembe, kot so vnetje, papilomatoza in hiperkeratoza), kroničnega kašlja in sinuzitisa. Za izključitev diferencialnih diagnoz lahko opravimo avskultacijo pljuč, RTG prsnega koša, UZ srca, CT pljuč ali sinusov, mikrobiološko analizo izmečka, mikološko gojenje vzorcev nohtov, torakocentezo in slikanje limfnih žil (npr. radionuklidna limfoscintigrafija, MR-limfangiografija) (1).

Zdravljenje YNS je simptomatsko. Če odkrijemo vzrok, recimo karcinom, ga zdravimo. YNS v nekaterih primerih izgine spontano. Pogosto se z izboljšanjem enega od kliničnih znakov izboljšata tudi ostala dva (7).

V primeru plevralnega izliva naredimo torakocentezo. Ker se v večini primerov plevralni izliv ponavlja, je potrebna dokončna oskrba s plevrodezo, dekortikacijo ali embolizacijo torakalnega voda (lat. *ductus thoracicus*). Pri plevralnih izlivih, hlozmem ascitesu in limfedemu lahko koristi somatostatinski analog oktreotid (8). Pri ponavljajočih se okužbah pljuč in napredovalih bronhiektazijah se priporoča usmerjeno antibiotsko zdravljenje. Pogosto se uporablja zdravljenje s klaritromicinom, ki naj bi delovalo tudi protivnetno, protiedematozno in naj bi vzpodbujalo rast nohtov (9). V nekaterih objavljenih primerih poročajo o izboljšanju ksantonihije po izboljšanju simptomatike dihal. Priporočljiva so pre-

ventivna cepljenja, npr. proti pnevmokoku in sezonski gripi (6).

Opisani so posamezni primeri izboljšanja ksantonihije po uporabi vitamina E, cinka, antimitotikov in lokalnih kortikosteroidnih injekcij v kutikulo nohta (1).

Prognoza YNS je razmeroma dobra in je odvisna od moči simptomov ter časa do postavitve diagnoze. Nekaterim bolnikom simptomi spontano izzvenijo, večinoma pa vztrajajo kljub zdravljenju in pomembno vplivajo na kakovost življenja in funkcioniranje. Možnih je več zapletov YNS, kot so ponavljajoče se okužbe mehkih tkiv, pljučnice, odpornost na antibiotike in fibroza pljuč (1). Pogosti plevralni izlivi so neprijetni in večajo verjetnost okužbe, še posebej kadar so potrebne številne torakocenteze. Limfedem predstavlja tveganje za celulitis in druge okužbe, dolgoročno pa povzroča nepovratno okvaro tkiva. To je še posebej pomembno pri nabiranju limfe v peritoneju, periorbitalnem predelu in v spolovilu. V literaturi ni opisanih smrtnih primerov, ki bi bili neposredno povezani z YNS, kljub temu pa lahko imajo ti bolniki krajšo življenjsko dobo v primerjavi s splošno populacijo (1, 6, 10).

PRIKAZ PRIMERA

43-letna bolnica je tri mesece po preboleli koronavirusni bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) leta 2021 začela opazovati spremembe nohtov palcev nog, ki so se razširile na vse nohte nog in rok. Ob tem so se ji pojavljale otekline goleni po dolgotrajnejšem stanju, blage otekline prstov rok, kroničen produktiven kašelj in ponavljajoči se sinuzitisi, zaradi katerih je bila obravnavana pri specialistu pulmologu. Nihče izmed družinskih članov ni imel podobnih sprememb nohtov, limfedema ali kroničnih težav s pljuči.

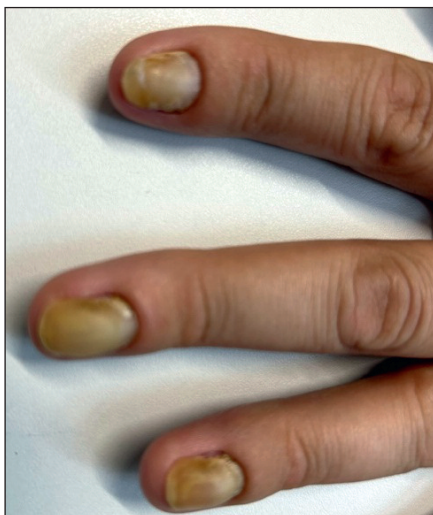
Ob pregledu smo ugotavljali nevtisljiv edem distalno od kolen, ki je vključeval prste nog in narte (slika 1). Stemmerjev znak je bil pozitiven. Izmerili smo obsege goleni

5 cm nad notranjim gležnjem in 10 cm pod spodnjim robom pogačice: desno 26 cm/40 cm in levo 26 cm/41 cm. Nohti rok in nog so bili zadebeljeni, rumeno obarvani in brez leska. Na posameznih prstih rok je bila vidna tudi blaga paronihija, najverjetneje v sklopu kandidne paronihije. Na več nohtih so bile odsotne lunice (slika 2, slika 3).

V laboratorijskih preiskavah hemograma, sedimentacije eritrocitov, tirotropina, tiroksina, trijodtironina, imunoglobulinov A, G in M ter tumorskih označevalcev (alfa fetoproteina, karcinoembrionalnega antigena (angl. *carcinoembryonic antigen*, CEA) ter karcinomskih antigenov (angl. *carcino-*
ma antigen, CA) CA 19-9, CA 15-3 in CA 125)



Slika 1. Limfedem goleni in nog.



Slika 2. Rumeni, motno zadebeljeni nohti rok z distalno oniholizo.



Slika 3. Ksantonihija 20 nohtov z limfedemom rok in nog.

ni bilo odstopanj od normale. Iz vzorcev nohtov nog sta bili izolirana *Candida guilliermondii* in *Cryptococcus uniguttulatus*, kasneje pa še *Aureobasidium pullulans*. Limfoscintigrafija je prikazala manj limfnih poti v levi kot desni spodnji okončini, manjši relativen zastoj limfe lateralno na področju leve goleni in slabši prikaz levih ingvinalnih bezgavk, kar je lahko združljivo z levostranskim limfatičnim popuščanjem. Specialist pulmolog je indiciral RTG prsnega koša, kjer je bil poudarjen intersticijski obojestransko bazalni. Na CT prsnega koša so bile vidne manjše bronhiektazije, brez izliva. Spirometrija je pokazala pljučno funkcijo na spodnji meji normale: forsirana vitalna kapaciteta (angl. *forced vital capacity*, FVC) je bila 3.700 ml (81 %), forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi (angl. *forced expiratory volume in one second*, FEV1) 2.820 ml (77 %), Tiffeneaujev indeks (TI) 76 % in difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO) 95 %.

Ob pojavu prvih sprememb na nohtih nog je bila zaradi izoliranih kvasovk zdravljena z antimikotiki: peroralnim flukonazolom 150 mg tedensko 3 mesece, ciklopiroksom v obliki laka in klotrimazolom v kremi, ki niso privedli do izboljšanja. Glede na prisotnost zgolj saprofitne plesni (*Aureobasidium pullulans*) v kontrolni mikološki preiskavi nohtov se za ponovno antimikotično zdravljenje nismo odločili.

Na podlagi nohtne simptomatike, klinično in limfoscintigrafsko potrjenega limfedema ter sočasne prizadetosti dihal (bronhiektazije, kronični kašelj, sinuzitisi) smo bolnici postavili diagnozo YNS. Za zdravljenje limfedema stadija II smo ji predpisali krožno tkane kompresijske dokolenke stopnje 2 v kombinaciji z ročnimi limfnimi drenažami, redno telesno aktivnost in peroralno mikronizirano prečiščeno flavonoidno frakcijo (MPFF) 500 mg sprva 3 × 2 tableti dnevno 5 mesecev, nato

pa 2 × 1 tableto dnevno 10 mesecev. Ob tem smo ji predpisali vitamin E v odmerku 800 enot dnevno in cink 300 mg dnevno. Odsvetovali smo ji prehranske dodatke z vsebnostjo titanijevega dioksida. Dosegli smo zmanjšanje limfedema goleni, nohti so postali tanjši in svetlejši (slika 4, slika 5, slika 6). Izmerjeni obsegi goleni 5 cm nad notranjim gležnjem in 10 cm pod spodnjim robom pogačice po izboljšanju so bili: desno 24 cm/39 cm in levo 24 cm/39 cm. Bolnica ni imela kirurških posegov nohtov. Prihajalo je do spontanega odpadanja končnih delov nohtov, na katerih je bila prisotna oniholiza, medtem ko so ji proksimalno izraščale nove, tanjše nohtne plošče (slika 4, slika 5, slika 6). Ker so spremembe nohtov rok imele negativen psihosocialni vpliv na bolničino življenje, smo ji svetovali manikuro.

Specialist pulmolog je bolnici predpisal inhalacijsko zdravljenje z beklometazon dipropionatom in formoterolijevim fumarat dihidratom, vendar se simptomatika kašlja ni izboljšala. V izmečku je porastla *Moraxella catarrhalis*, zato je bolnica prejela 14-dnevno



Slika 4. Delno izboljšanje ksantonihije rok po zdravljenju – mestoma so še vidne distalne zadebelitve in oniholize.



Slika 5. Delno izboljšanje simptomatike nohtov rok in nog ter limfedema goleni po zdravljenju.



Slika 6. Izraščajoči nohti nog po zdravljenju so bili tanjši in svetlejši.

zdravljenje s peroralnim klaritromicinom. Zaradi kroničnega kašlja in slabšanja pljučne funkcije (FVC = 3.480 ml (77 %), DLCO = 84 %) je prejela električni inhalator za respiratorno fizioterapijo s 3-% natrijevim kloridom (NaCl).

RAZPRAVA

Diagnozo YNS postavimo z izključitvijo drugih vzrokov kožnih in pljučnih manife-

stacij (lat. *per exclusionem*). Za postavitev diagnoze zadoščata dva od treh kriterijev. Prikazana bolnica je imela izražene vse tri klinične znake YNS, kar je opisano pri zgolj 1/3 bolnikov (1, 2, 6). Prizadetost nohtov se je pri bolnici kazala s spremembami na vseh nohtih rok in nog, ki so bili rumeni in zadebeljeni z distalno oniholizo in so rastle zelo počasi. Nismo opažali brazd na nohtnih ploščah, ki so jih opisovali drugi avtorji (1, 4). Nekateri avtorji priporočajo kot zdravljenje prvega izbora ksantonihije pri YNS azolne antimikotike, kot sta flukonazol in itrakonazol, ki naj bi delovali tudi s spodbujanjem linearne rasti nohtov (8, 11). Pri bolnici kljub usmerjenemu sistemskemu in lokalnemu antimikotičnemu zdravljenju ni bilo doseženo izboljšanje prizadetosti nohtov, zato smo sklepali, da gre za prizadetost nohtov v okviru sindroma. Ker zdravljenje ni privedlo do izboljšanja in ker klinična slika ni kazala bistvenih sprememb, se za ponovno mikološko ali bakteriološko preiskavo nismo odločili. Potrditev popolnega izkoreninjenja glivične okužbe bi bila sicer mogoča s kontrolno mikološko preiskavo – z mikroskopskim

pregledom, gojenjem na gojišču ali verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR).

Z limfoscintigrafijo smo potrdili manj limfnih poti v levi kot v desni spodnji okončini, kar bi lahko pojasnjevalo klinično nekoliko izrazitejši limfedem leve goleni. Klinično in laboratorijsko s preiskavami pri bolnici nismo ugotovili znakov morebitne novotvorbe ali bolezni ščitnice (1, 4, 7). Zanimivo je, da se je YNS pri prikazani bolnici razvil po prebolelem COVID-19, kar bi lahko nakazovalo na virusni sprožilec. V dostopni literaturi nismo našli opisane povezave med COVID-19 in YNS, vendar je opisanih več primerov pojava omenjenega sindroma po preboleli pljučnici (12). Splošno znano je, da lahko nepravilnosti na nohtih nudijo dragocene informacije o morebitnih sistemskih boleznih (13). V doslej objavljeni literaturi so pri bolnikih po prebolelem COVID-19 opisovali različne izolirane spremembe nohtov (Beaujeve brazde, onihomadeza, prečna levkonihija, oranžno obarvanje nohtne plošče, ozeblinam podobne spremembe in žilne poškodbe obnohtij), a brez pridruženega limfedema ali pljučnih manifestacij. Te spremembe nohtov so povezovali z okužbo, z zdravljenjem s sistemskimi virostatiki in s prejetimi cepivi (13, 14). Tammaro in sodelavci so poročali o primeru starejše bolnice, ki je v sklopu pokovidnega sindroma razvila sideropenično anemijo, sarkopenijo in oranžno obarvanost nohtov v predelu lunul, a brez pljučne simptomatike in limfedema (15).

Ker anamneza opazovane bolnice ni nakazovala na povečano izpostavljenost titanovemu dioksidu, se za analizo njegove vsebnosti v nohtih nismo odločili (4, 7). Glede na poročila o posamičnih primerih in serijah bolnikov z YNS, ki so bili zaradi ksantonihije uspešno zdravljeni s sistemskim vitaminom E in cinkom, smo tudi svoji bolnici svetovali tovrstna prehranska dopolnila (1, 6).

Peroralno nadomeščanje vitamina E (α -tokoferola) naj bi izboljšalo stanje nohtov zaradi antioksidativnega delovanja vitamina E in zaviranja sinteze pigmenta lipofuscina. Slednji nastane iz predhodnikov lipidov, ki se z oksidacijo preoblikujejo v različne stopnje rumene barve. Priporočena količina vitamina E je 800–1200 enot dnevno, po morebitnem izboljšanju simptomatike pa je priporočen vzdrževalni odmerek 400 enot dnevno. Prav tako je možen kožni nanos vitamina E, vendar je še premalo obetavnih dokazov o učinkovitosti, zato ga svoji bolnici nismo svetovali (6, 8).

Poleg tega smo prikazani bolnici z YNS, po svojem vedenju prvič doslej, predpisali zdravljenje z MPFF, ki je indiciran in registriran tudi za zdravljenje limfedema (16, 17). Po 17-mesečnem kompresijskem zdravljenju nog, 15-mesečnem zdravljenju s peroralnim cinkom in vitaminom E ter 10-mesečnem zdravljenju z MPFF smo ugotavljali manjše edeme nog in izboljšano simptomatiko nohtov, predvsem nog, manj pa rok. Najbolj poznana je učinkovitost MPFF pri edemih in drugih simptomih, povezanih s kronično vensko boleznijo, manj pa pri pomastektomijskem limfedemu, idiopatskem cikličnem edemu in edemih zaradi zdravil (16, 18). Uporaba in učinkovitost MPFF pri zdravljenju limfedema v sklopu YNS doslej v literaturi nista bili opisani. V skladu s Priporočili za obravnavo bolnikov z limfedemom smo bolnici za limfedem goleni in nog stadija II predpisali kompresijske krožno tkane dokolenke (19). Glede na blago izražen limfedem rok pri bolnici bi lahko v prihodnje poskusili tudi z uporabo kompresijskih rokavic in ročnimi limfnimi drenažami ter vodeno telesno aktivnostjo, kar bi morda prispevalo k dodatnemu izboljšanju simptomatike limfedema in ksantonihije. Kljub izboljšanju teh dveh manifestacij YNS in pulmološkemu zdravljenju, nasprotno od podatkov v literaturi, pri predstavljeni

bolnici zaenkrat nismo dosegli izboljšanja pljučne simptomatike (6).

ZAKLJUČEK

Prikazali smo prvi primer bolnice z YNS, ki se je razvil po prebolelem COVID-19, zato menimo, da bi lahko bila ta bolezen sprožilec sindroma. Pri prikazani bolnici je bila prisotna celotna triada YNS, ki se je kazal z zmerno izraženo ksantonihijo, limfedemom nog in rok ter postopnim slabšanjem pljučne simptomatike. Prvič doslej smo bolnici z YNS predpisali zdravljenje z MPPF, ki je uradno indiciran za zdravljenje kro-

nične venske bolezni in tudi limfedema. Po omenjenem flavonoidnem zdravljenju v kombinaciji z vitaminom E, cinkom in kompresijskimi krožno tkanimi dokolenkami smo dosegli izboljšanje limfedema goleni in ksantonihije, medtem ko ugodnega učinka na pljučno simptomatiko YNS pri bolnici nismo dosegli. Ta primer prispeva k boljšemu poznavanju redke entitete YNS s poudarkom na diagnostičnih izzivih in možnostih zdravljenja. Odpira tudi vprašanje o možni vzročni povezavi YNS s prebolelim COVID-19, kar bi bilo smiselno preveriti v nadaljnjih raziskavah.

LITERATURA

1. Cheslock M, Harrington WD. Yellow Nail Syndrome. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 [citirano 2024 Maj 5]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557760/>
2. Kalomenidis I, Lee YCG. Pleural Effusions: Chylothorax, pseudochylothorax, LAM, and yellow nail syndrome. Encyclopedia of Respiratory Medicine. 2006; 388–93.
3. Maldonado F. Yellow Nail syndrome [internet]. Quincy: National Organization for Rare Disorders. 2023. [citirano 2024 Dec 19]. Dosegljivo na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/yellow-nail-syndrome/>
4. Berglund F, Carlmark B. Titanium, sinusitis, and the yellow nail syndrome. Biol Trace Elem Res. 2011; 143 (1): 1–7. doi: 10.1007/s12011-010-8828-5
5. Valdes L, Huggins TJ, Gude F, et al. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. Respirology. 2014; 19 (7): 985–92. doi: 10.1111/resp.12357
6. Kurin M, Wiesen J, Mehta CA. Yellow nail syndrome: A case report and review of treatment options. Clin Respir J. 2017; 11 (4): 405–10. doi: 10.1111/crj.12354
7. Hsu TE, Lin CC, Lee MD, et al. Titanium dioxide in toothpaste causing yellow nail syndrome. Pediatrics. 2017; 139 (1). doi: 10.1542/peds.2016-0546
8. Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome: A review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017; 12 (1): 42. doi: 10.1186/s13023-017-0594-4
9. Matsubayashi S, Suzuki M, Suzuki T, et al. Effectiveness of clarithromycin in patients with yellow nail syndrome. BMC Pulm Med. 2018; 18 (1): 138. doi: 10.1186/s12890-018-0707-4
10. Maldonado F, Tazelaar H, Wang CW, et al. Yellow nail syndrome: Analysis of 41 consecutive patients. Chest. 2008; 134 (2): 375–81. doi: 10.1378/chest.08-0137
11. Schachtel A, Lipner RS. Highlights of the council for nail disorders semiannual meeting 2024. JAAD Reviews. 2024; 2: 34–35. doi: 10.1016/j.jdrv.2024.08.007
12. Sidbury R, Turcios LN. Pulmonary manifestations of dermatologic diseases. In: Pulmonary manifestations of pediatric diseases. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 256–273
13. Wollina U, Kanitakis J, Baran R. Nails and COVID-19 – A comprehensive review of clinical findings and treatment. Dermatol Ther. 2021; 34 (5). doi: 10.1111/dth.15100

14. Haderler E, Morrison BW, Tosti A. A review of nail findings associated with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35 (11): 699–709. doi: 10.1111/jdv.17448
15. Tammaro A, Erasmus HP, Chello C, et al. Transverse orange nail lesions following SARS-CoV-2 infection. *Dermatologic Therapy*. 2020; 34 (1). doi: 10.1111/dth.14688
16. Olszewski W. Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in edema. *Angiology*. 2000; 51 (1): 25–9. doi: 10.1177/000331970005100106
17. Badger CMA, Preston JN, Seers K, et al. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2. doi: 10.1002/14651858.CD003140.pub2.
18. Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Clinical effectiveness of bioflavonoids in the treatment of secondary lower limb lymphedema. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021; 29 (2): 245–50. doi: 10.17816/PAVLOVJ63283
19. Planinšek RT, Kozak M, Slana A, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z limfedemom. *Zdrav Vestn*. 2018; 87 (7–8): 393–402.

Prispelo 2. 2. 2025.