

©Borgis

*Paweł Królik

Nawracające zapalenie chrząstek – opis przypadku

Relapsing polychondritis – case report

Oddział Geriatrii, Szpital Specjalistyczny w Jaśle
Kierownik Oddziału: lek. med. Paweł Królik

Słowa kluczowe

nawracające zapalenie chrząstek

Keywords

relapsing polychondritis

Streszczenie

Nawracające zapalenie chrząstek jest chorobą charakteryzującą się niszczeniem tkanki chrzęstnej ucha zewnętrznego, nosa, krtani, drzewa oskrzelowego, stawów obwodowych, ale również tkanek pozbawionych chrząstki, takich jak: oko, serce, naczynia krwionośne czy skóra. Nieleczona prowadzi do rozwoju poważnych, czasami zagrażających życiu powikłań: zniekształcenia ucha zewnętrznego, uszkodzenia błędnika, głuchoty, zapadnięcia grzbietu nosa, podgłośniowego zwężenia krtani i tchawicy z niewydolnością oddechową, zapalenia twardówki, rogówki i błony naczyniowej oczu, które mogą prowadzić do trwałego uszkodzenia wzroku. W przebiegu choroby może również dojść do poszerzenia aorty wstępującej z uszkodzeniem aparatu zastawkowego, zapalenia naczyń krwionośnych i niewydolności nerek. Przyczyna nawracającego zapalenia chrząstek nie jest znana. Istotną rolę odgrywają zaburzenia immunologiczne. W zajętych chorobą tkankach obecne są kompleksy immunologiczne i limfocyty. W 1/3 przypadków współistnieje z innymi schorzeniami systemowymi, które modyfikując jej przebieg, utrudniają rozpoznanie. Ze względu na różnorodność objawów klinicznych, które zmieniają się wraz z nasileniem i czasem trwania choroby, a także jej rzadkość proces diagnostyczny u ok. 70% pacjentów trwa ponad rok. W leczeniu stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz sterydy w małych dawkach. W stanach zagrożenia życia konieczne są wyższe dawki sterydów podawane doustnie lub w formie pulsów dożylnych. W artykule omówiono przypadek 65-letniej pacjentki, u której wystąpiło zapalenie małżowin usznych, nosa, rogówki oraz drobnych stawów dłoni. Opierając się na kryteriach diagnostycznych McAdama i wsp., rozpoznano nawracające zapalenie chrząstek. Włączenie niewielkiej dawki sterydów pozwoliło na szybkie ustąpienie dolegliwości.

Summary

Relapsing polychondritis (RPC) is an autoimmune disease characterized by the inflammation and destruction of the cartilaginous tissues, particularly the external ear, nose, larynx, respiratory tract, peripheral joints, but also tissues without cartilages such as the eye, heart, blood vessels or skin. Untreated disease leads to the development of serious, sometimes life-threatening complications: deformation of the ear, damage to the labyrinth, deafness, saddle nose deformity, subglottic stenosis of the larynx and trachea with airway obstruction resulting in even respiratory failure and death, scleritis, keratitis and uveitis, which can lead to permanent eye damage. In the course of the disease, it may also be possible aortic aneurysm with aortic annular dilatation, vasculitis and renal failure. The etiopathogenesis of relapsing polychondritis is still anonymous. Antibodies and humoral immunity play a role in disease pathogenesis. Immune complexes and lymphocytes are present in the diseased tissues. Approximately in one-third of the cases relapsing polychondritis is associated with other systemic diseases, which modifying the course of disease, makes it difficult to recognize. The widespread diversity of clinical manifestations, that change with the disease severity and duration, and its rare occurrence, make diagnostic procedures in about 70% of patients last for over a year. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and low-dose steroids are used in the treatment. In patients with potentially severe manifestations higher doses of steroids are required orally or in the form of intravenous pulses. This article discusses the case history of a 65-year-old-woman with the ear, nose, corneal and small joint of hands inflammation. The diagnosis, with normal laboratory results and without histopathological confirmation, was made on the basis of McAdam criteria. Medical treatment of RPC depends on disease severity and extension of the disease. Administration of a small dose of steroids allowed for a quick cure of ailments.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Paweł Królik
Oddział Geriatrii
Szpital Specjalistyczny w Jaśle
ul. Lwowska 22, 38-200 Jasło
tel. +48 (13) 443-77-95, +48 790-275-553
pawkrolik@interia.pl

WSTĘP

Nawracające zapalenie chrząstek (ang. *relapsing polychondritis* – RPC) to choroba autoimmunologiczna, charakteryzująca się zapaleniem tkanki chrzęstnej uszu, nosa, krtani, tchawicy i oskrzeli, stawów obwodowych, a także innych narządów bogatych w proteoglikany, takich jak: oko, serce, naczynia krwionośne, ucho wewnętrzne, kłębuszki nerkowe i skóra. Jej etiopatogeneza pozostaje niewyjaśniona. Często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi. Rozpoznanie opiera się na kryteriach diagnostycznych McAdama i wsp. Przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. Leczenie zależy od aktywności choroby, często konieczne jest zastosowanie glikokortykoidów w niskich dawkach (1-4).

OPIS PRZYPADKU

Sześćdziesięcioletnia pacjentka przyjęta została do szpitala na oddział geriatryczny z powodu występujących od 3 miesięcy bólu i obrzęków stawów nadgarstkowych, śródrečno-palczkowych i międzypalczkowych bliższych obu dłoni. Skarżyła się również na trwającą około godziny poranną sztywność stawów dłoni i nadgarstków. Dziesięć miesięcy wcześniej przechodziła ostre zapalenie małżowin usznych. Obydwie były zaczerwienione, obrzęknięte, ciepłe i bardzo mocno bolały (ryc. 1). Nie towarzyszyła im gorączka, nie poprzedziły objawy infekcyjne. Zapalenie ustąpiło dopiero po włączeniu przez konsultującego pacjentkę dermatologa doustnych sterydów (metyloprednizon stosowany był przez miesiąc, dawki pacjentka nie pamiętała). Rozpoznanie nie postawiono. Badania laboratoryjne nie były wykonane. Od tego czasu kilkakrotnie występowały zaostrzenia w postaci obrzęków i bólu obu małżowin usznych, ale o mniejszym nasileniu. Pacjentka trzykrotnie przechodziła zapalenie rogówki prawego oka. Po tygodniu od włączenia prednizonu w dawce 10 mg/dobę ból, obrzęki i sztywność poranna stawów, podobnie jak dolegliwości bólowe małżowin usznych były zdecydowanie mniejsze.

Pacjentka bez istotnej przeszłości chorobowej, do tychczas nie była hospitalizowana.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono występowanie niewielkich obrzęków oraz bólu przy ucisku stawów nadgarstkowych, śródrečno-palczkowych i międzypalczkowych bliższych obu dłoni. Małżowiny uszne, z wyjątkiem płatków, były bolesne przy dotyku, nieznacznie obrzęknięte i zaczerwienione. Występowała również niewielka bolesność dotykowa grzbietu nosa. Poza tym nie stwierdzono innych nieprawidłowości.

W badaniach laboratoryjnych morfologia prawidłowa, parametry zapalne niskie. Prawidłowe były też: wskaźniki funkcji wątroby, nerek i tarczycy, poziom kwasu moczowego, odczyn Waalera-Rosiego, przeciwciała przeciwcytrulinowe i przeciwdrożdżowe (ANA2 i ANA3). Nie stwierdzono zaburzeń elektrolitowych. Prawidłowe były poziom glukozy i lipidogram. W rtg klatki piersiowej pola płucne bez



Ryc. 1. Zdjęcie wykonane przez pacjentkę w czasie ostrego zapalenia ucha zewnętrznego: małżowina uszna obrzęknięta i zaczerwieniona. Typowo proces zapalny nie obejmuje płata ucha

zmian naciekowych i ogniskowych, sylwetka serca nieznacznie poszerzona. W usg jamy brzusznej wykazano obecność 17 mm okołomiedniczkowej torbieli lewej nerki, poza tym bez nieprawidłowości. W ECHO serca stwierdzono poszerzenie do 42 mm aorty wstępującej oraz obecność łagodnej niedomykalności zastawki mitralnej. Wielkość jam serca oraz kurczliwość odcinkowa i globalna ścian pozostały w normie. Wynik spirometrii był prawidłowy. Wykonano również rtg dłoni i stóp. Poza płaskostopiem poprzecznym obu stóp z koślawieniem paluchów obecne były drobne zmiany zwyrodnieniowe z niewielkimi cechami zaniku kostnego w stawach śródstopno-palczkowych I oraz śródrečno-palczkowych I i międzypalczkowych dalszych obu dłoni. Nie stwierdzono występowania zmian typowych dla procesu zapalnego: rozrzedzeń struktury kostnej, nadżerek, torbieli itp. Badanie usg nie wykazało obecności wysięku w stawach obwodowych.

Pacjentka konsultowana laryngologicznie – poza zmianami w zakresie małżowin usznych i bolesnością grzbietu nosa nie wykazano innych nieprawidłowości.

Kobietę wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji sterydoterapii (prednizon w dawce 5 mg/dobę). Do leczenia włączono też wapń i witaminę D.

DYSKUSJA

Nawracające zapalenie chrząstek jest chorobą rzadką. Częstość zachorowań wynosi 3-4 przypadki/milion osób. Początek choroby przypada najczęściej na 5. dekadę życia. Pojawić się może jednak w każdym wieku, również u dzieci (4). Nieco częściej chorują kobiety. Często, bo w ok. 30% przypadków, współistnieje z chorobami o podłożu immunologicznym (1). Są to układowe choroby tkanki łącznej, najczęściej zespół Sjögrena, ponadto reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, choroba

Behçeta (nakładanie się RPC z chorobą Behçeta to tzw. zespół MAGIC: *Mouth and Genital ulceration with Inflamed Cartilage*) (5). Pozostałe to: choroby zapalne naczyń, seronegatywne artropatie (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, tłuszczycowe zapalenie stawów), zaburzenia hematologiczne (zespół mielodysplastyczny, chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze), zaburzenia hormonalne (choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, cukrzyca t. I), choroby przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna, pierwotna marskość żółciowa wątroby) (2).

W patogenezie RPC brane są pod uwagę zaburzenia odporności zarówno typu humoralnego, jak i komórkowego z aktywacją limfocytów Th1. Zidentyfikowano związek między RPC a antygenem HLA-DR4 (1, 6). W zajętej chorobą tkance chrzęstnej mogą występować: złożone immunoglobuliny IgG, IgA, IgM, składowe dopełniacza, limfocyty CD4+ oraz plazmocyty. W surowicy wykazano obecność przeciwciał przeciwko kolagenowi typu II, IX i XI, przeciwko COMP (oligomeryczne białko macierzy chrzęstnej) oraz matrilinie-1 (niekolagenowe białko obecne w tkance chrzęstnej tchawicy, w mniejszym stopniu uszu i nosa). Matrilina-1 nie występuje w chrząstkach stawów obwodowych, prawdopodobnie dlatego pomimo ich zapalenia nie stwierdza się występowania nadżerek (2). Przeciwciała zarówno przeciwko kolagenowi typu II, jak i matrilinie-1 nie mają jednak dostatecznej czułości i swoistości, by znaleźć zastosowanie do celów diagnostycznych.

Początek choroby jest zazwyczaj nagły. Mogą występować objawy ogólne: osłabienie i stany podgorączkowe. Podstawowym objawem obserwowanym u 85-95% pacjentów, a u 40% chorych pojawiającym się jako pierwszy, jest zapalenie chrząstek ucha zewnętrznego: ból, tkliwość, zaczerwienienie i obrzęk obu małżowin usznych. Typowo proces zapalny nie obejmuje płata ucha, ponieważ nie ma w nim chrząstki. Objaw ten może istotnie pomóc w różnicowaniu RPC z innymi przyczynami zapalenia ucha zewnętrznego, np. w przebiegu infekcji bakteryjnej. Zaburzenia słuchu do utraty słuchu włącznie i uszkodzenie błędnika z ataksją i zawrotami głowy mogą wynikać ze zwężenia przewodu słuchowego zewnętrznego oraz zapalenia ucha środkowego i wewnętrznego. Zapalenie chrząstek nosa dotyczy 50% chorych, wywołuje ból, obrzęk i często zaczerwienienie grzbietu nosa. Rzuty choroby trwają od kilku dni do kilku tygodni, ustępują niekiedy samoistnie lub w ciągu kilku dni po włączeniu leczenia. Nawroty są jednak częste. Choroba nieleczone prowadzi do zniekształcenia ucha (tzw. ucha kalafiorowego) lub opadnięcia małżowiny usznej, a w przypadku nosa do zapadnięcia jego grzbietu (tzw. nos siodełkowaty).

Zajęcie chrząstek krtani, tchawicy i drzewa oskrzelowego (do 50% pacjentów) przejawia się chrypką, bólem okolicy szyi i klatki piersiowej, kaszlem, dusznością i częstymi infekcjami. Wystąpić mogą podgłośniewe zwężenie tchawicy oraz niewydolność oddechu.

Zapalenie stawów – najczęściej stawów nadgarstkowych, śródrečno-palczkowych, międzypalczkowych, rzadziej łokciowych, kolanowych i skokowych – występuje u ok. 30% pacjentów. Może dotyczyć również połączeń chrzęstno-kostnych żeber i mostka (zespół Tietza). Jest wędrujące, zwykle niesymetryczne i seronegatywne. W okresie zaostrzeń stwierdza się ocieplenie, bolesność i obrzęk stawów. Płyn punkcyjny nie wykazuje cech zapalnych. Nigdy nie powoduje powstania nadżerek oraz zniekształceń stawów.

Około 60% pacjentów (częściej mężczyźni) wykazuje zmiany w zakresie narządu wzroku, które mogą prowadzić do trwałego uszkodzenia i utraty wzroku. Stwierdza się nawracające zapalenia spojówek, twardówki i nadtwardówki, ciała rzęskowego, rzadziej rogówki i błony naczyniowej.

Zapalenie naczyń krwionośnych występuje rzadko i dotyczy najczęściej małych naczyń skóry, prowadząc do zmian troficznych skóry, zapalenia kłębuszków nerkowych, może być też przyczyną zapalenia twardówki oraz ucha wewnętrznego.

U ok. 10-50% pacjentów odnotowuje się zmiany w układzie krążenia pod postacią niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej wynikających z poszerzenia aorty wstępującej, zaburzeń przewodnictwa, zapalenia mięśnia sercowego lub naczyń wieńcowych.

Zajęcie nerek (u ok. 30% chorych) w postaci białkomoczu, krwiomoczu lub zmniejszenia się klirensu kreatyniny wskazuje na współistnienie lub predyspozycję do rozwoju tocznia rumieniowatego układowego lub układowego zapalenia naczyń i łączy się z gorszym rokowaniem.

Objawy dermatologiczne, występujące częściej u osób starszych, są mało specyficzne – od powstania aft na błonach śluzowych jamy ustnej, przez *liveco reticularis*, do owrzodzeń, a nawet zmian martwiczych skóry.

Rozpoznanie opiera się na kryteriach diagnostycznych McAdama i wsp., które obejmują 6 wiodących objawów (1, 2):

- nawracające zapalenie chrząstek obu małżowin usznych,
- zapalenie chrząstki nosa,
- zapalenie wielostawowe bez nadżerek,
- zapalenie struktur oka (spojówek, tęczówki, twardówki, naczyniówki),
- zapalenie chrząstek dróg oddechowych (krtani i/lub tchawicy),
- uszkodzenie aparatu przedsionkowo-ślimakowego (utrata słuchu o typie odbiorczym, szum w uszach i/lub zawroty głowy).

Wystąpienie trzech z powyższych objawów, nawet bez potwierdzenia histopatologicznego, umożliwia rozpoznanie choroby. Według Damiani i Levine do rozpoznania, przy potwierdzeniu histopatologicznym, niezbędny jest tylko jeden z objawów klinicznych lub wystąpienie stanu zapalnego chrząstki w co najmniej dwóch różnych lokalizacjach anatomicznych z dobrą odpowiedzią na kortykosteroidy lub dapson (7).

Nie ma typowych zmian w badaniach laboratoryjnych, mogą występować podwyższone parametry

zapalne (OB, CRP), niedokrwistość normocytarna, leukocytoza, trombocytoza oraz poliklonalna hipergammaglobulinemia. Do oceny dróg oddechowych stosowana jest tomografia komputerowa lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. Wykonuje się też badanie echokardiograficzne serca i spirometrię.

W badaniu histopatologicznym zajętej chorobą tkanki chrzęstnej stwierdza się występowanie zmian zwyrodnieniowych z wyraźnym odczynem zapalnym z limfocytów CD4+, makrofagów i neutrofilii. Dochodzi do wakuolizacji, a następnie martwicy chondrocytów. Tkanka chrzęstna zostaje zastąpiona tkanką włóknistą (8).

U ok. 70% pacjentów proces diagnostyczny trwa co najmniej rok.

Zmiany łagodniejsze, jak zapalenie chrząstek uszu i nosa czy zapalenie stawów, leczone są niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Opisywano również dobre efekty stosowania dapsonu lub kolchicyny (1). Podstawą leczenia pozostają jednak sterydy w małych dawkach (prednizon 10-15 mg/dobę). Alternatywnym sposobem leczenia może być miejscowe podawanie kortykosteroidów w obrąbek ucha zewnętrznego (9). W przypadku zajęcia ucha wewnętrznego z postępującą utratą słuchu skuteczną metodą leczenia są transtympanalne (dobębenkowe) iniekcje kortykosteroidów (10). Gdy dochodzi do zajęcia dróg oddechowych, serca, nerek, uszkodzenia wzroku lub słu-

chu podaje się wyższe dawki sterydów (prednizon 0,5-1,0 mg/kg/d), a w sytuacji zagrażającego życiu – zamknięcia dróg oddechowych – dożylnie pulsy sterydowe (metyloprednizon 1 g/d przez 3 dni) przed ewentualnym wykonaniem tracheostomii (2, 11).

W przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych steroidów, do leczenia można włączyć metotreksat, azatioprynę, cyklosporynę A lub cyklofosfamid. Nowymi lekami stosowanymi w leczeniu RPC są leki biologiczne – inhibitory TNF-alfa (12). Opisywano też korzystny wpływ plazmaferezy, szczególnie u pacjentów z zapaleniem nerek i zapaleniem naczyń. Efekty leczenia są aktualnie bardzo korzystne – od 94% pacjentów przeżywających 8 lat od momentu rozpoznania (13), do 91% przeżywających 10 lat (14). Głównymi przyczynami zgonów są zapadnięcie tchawicy oraz infekcje dolnych dróg oddechowych.

WNIOSKI

Nawracające zapalenie chrząstek jest schorzeniem rzadko występującym. Choroba nierozpoznana może narazić pacjenta na wiele groźnych powikłań. Jej rzadkość jest kompensowana przez typowe cechy kliniczne, które umożliwiają szybkie postawienie rozpoznania i skuteczne leczenie, bez konieczności uciekania się do złożonych procedur diagnostycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Emmungil H, Aydin SZ: Relapsing polychondritis. *Eur J Rheumatol* 2015; 2(4): 155-159.
2. Miłułka K, Batko B, Skura A et al.: Nawracające zapalenie chrząstek – wyzwanie współczesnej diagnostyki i terapii. *Prz Lek* 2008; 65(2): 77-81.
3. Puszczewicz M: Nawracające zapalenie chrząstek. *Prz Reumatol* 2007; 3-4(14-15): 4-5.
4. Sharma A, Law AD, Bamberg P et al.: Relapsing polychondritis: clinical presentations, disease activity and outcomes. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 198.
5. Horváth A, Páll N, Molnár K et al.: A nationwide study of the epidemiology of relapsing polychondritis. *Clin Epidemiol* 2016; 23(8): 211-230.
6. Zeuner M, Straub RH, Rauh G et al.: Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol* 1997; 24(1): 96-101.
7. Damiani JM, Levine HL: Relapsing polychondritis – report of ten cases. *Laryngoscope* 1979; 89(60): 929-946.
8. Longo L, Greco A, Rea A et al.: Relapsing polychondritis: A clinical update. *Autoimmun Rev* 2016; 15(6): 539-543.
9. DaCunha M, Christensen LC, Aires D, Liu D: Intralesional corticosteroid therapy for relapsing polychondritis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(5): 165-166.
10. Wasano K, Tomisato S, Yamamoto S et al.: Successful continuous intratympanic steroid injection therapy in a patient with refractory sensorineural hearing loss accompanied by relapsing polychondritis. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44(4): 489-492.
11. Puéchal X, Terrier B, Mouthon L et al.: Relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 118-124.
12. Kemta Lekpa F, Kraus VB, Chevalier X: Biologics in relapsing polychondritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42(5): 498-500.
13. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S: Relapsing polychondritis: a clinical review. *Arthritis Rheum* 2002; 31(6): 384-395.
14. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sene D et al.: Description of 142 cases of relapsing polychondritis followed in a single center since 2000 (abstract). *Arthritis Rheum* 2013; 10 (suppl.): S868.

otrzymano/received: 08.06.2017
zaakceptowano/accepted: 29.06.2017