

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Relapsing polychondritis. A literature review

Domas Grigoravičius¹

¹ Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania.

Abstract

Introduction: relapsing polychondritis is a rare disease that causes cartilage loss. The most commonly affected areas are the ears, joints, eyes, rib cartilage, skin, organs of the cardiovascular system, nose, kidneys, larynx, trachea and bronchial complex, and nervous system. **Aim:** this study aims to review the information available in the literature on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of relapsing polychondritis. **Literature search strategy:** PubMed and Google Scholar databases using the following keywords and their combinations were used for literature search: "relapsing polychondritis", "treatment", "diagnosis", "pathogenesis", "epidemiology". **Conclusions:** relapsing polychondritis is caused by an interaction between genetic, disease-causing, and autoimmune factors. Although clinical symptoms are the primary diagnostic tool, there are no uniform diagnostic criteria for the disease. Laboratory, radiological, and histological findings are nonspecific for relapsing polychondritis. Glucocorticoid therapy is commonly used to manage the symptoms and complications of relapsing polychondritis.

Keywords: relapsing polychondritis, diagnosis of relapsing polychondritis, rare diseases

Recidyvuojantis polichondritas. Literatūros apžvalga

Domas Grigoravičius¹

¹ Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva.

Santrauka

Įvadas: recidyvuojantis polichondritas yra reta liga, lemianti kremzlinio audinio nykimą. Dažniausiai paveikiamos sritys yra ausys, sąnariai, akys, šonkaulių kremzlės, oda, kardiovaskulinės sistemos organai, nosis, inkstai, gerklų, trachėjos ir bronchų kompleksas ir nervų sistema. **Tikslas:** šio darbo tikslas yra apžvelgti literatūroje esančią informaciją apie recidyvuojančio polichondrito epidemiologiją, patogenezę, diagnostiką ir gydymą. **Literatūros paieškos strategija:** literatūros paieška buvo vykdoma *PubMed* ir *Google Scholar* duomenų bazėse naudojant šiuos raktinius žodžius ir jų kombinacijas: „relapsing polychondritis“, „treatment“, „diagnosis“, „pathogenesis“, „epidemiology“. **Išvados:** recidyvuojantį polichondritą sukelia sąveika tarp genetinių, iššaukiančių ligų ir autoimuninių veiksnių. Nėra vieningų diagnostinių ligos kriterijų, nors ir pagrindinė diagnostikos priemonė yra klinikiniai simptomai. Laboratoriniai, radiologiniai bei histologiniai radiniai yra nespecifiški recidyvuojančiam polichondritui. Recidyvuojančio polichondrito simptomų ir komplikacijų valdymui dažniausiai skiriama gliukokortikoidų terapija.

Raktiniai žodžiai: recidyvuojantis polichondritas, recidyvuojančio polichondrito diagnostika, retos ligos.

Įvadas

Recidyvuojantis polichondritas (RP) yra reta liga, lemianti kremzlinio audinio nykimą. Šios ligos paplitimas yra apie 3-4 sergantieji 1 milijonui gyventojų kiekvienais metais (1,2). Susirgimo priežastis nėra žinoma (1,2). Dažniausiai paveikiamos sritys yra ausys, sąnariai, akys, šonkaulių kremzlės, oda, kardiovaskulinės sistemos organai, nosis, inkstai, gerklų, trachėjos ir bronchų kompleksas ir nervų sistema (3). Ligos sunkumas gali varijuoti ir priklausyti nuo pažeidimo masto (1,2). Recidyvuojantis polichondritas diagnozuojamas remiantis diagnostiniais kriterijais: abiejų ausų kremzlių uždegimas, seronegatyvus poliartritas, nosies kremzlės uždegimas, akių uždegimas, kvėpavimo takų kremzlių uždegimas ir vestibulinė disfunkcija (4). Diagnostikos patvirtinimui reikia bent 3 iš anksčiau išvardintų

požymių (4). Kortikosteroidai yra pagrindinis recidyvuojančio polichondrito gydymo metodas (3,4). Pacientams gali būti taikomas operacinis gydymas, kai sunkiai pažeidžiami širdies vožtuvai ar kvėpavimo takai (3,4).

RP epidemiologija

RP yra reta liga, kurios paplitimas yra apie 3-4 sergantieji 1 milijonui asmenų kasmet (1,2). Vis dėlto tikslus šios ligos paplitimas nėra žinomas (1,2), be to, duomenys apie paplitimą tarp šaltinių skiriasi (5). Dažniausiai serga 50-60 metų asmenys, tačiau liga aptinkama ir vaikų bei geriatrinėse populiacijose (5,6). Dauguma tyrimų rodo vienodą ligos pasiskirstymą tarp lyčių (6). Liga dažniau stebima tarp kaukazičių rasės pacientų, tačiau tvirtų įrodymų rasinei

predispozicijai trūksta (5,6). Duomenų apie šeiminę predispoziciją nėra (6).

RP etiologija ir patofiziologija

Tiksli RP etiologija nėra žinoma (5,7,8). Remiantis literatūros duomenimis, genetinė predispozicija, iššaukiantys veiksniai ir nenormalus autoimuninis atsakas yra RP patogenezės pagrindas (5). Numanomi iššaukiantys veiksniai yra įvairūs: cheminiai, toksiniai, infekciniai ar trauminiai (5). RP siejamas su HLA-DR4 genetiniu variantu (5,6,8). Pastebėtas atvirkštinis ryšys tarp organų pažeidimo sunkumo ir HLA-DR4 (5,6,8). Paminėti genetiniai ir iššaukiantys veiksniai paskatina autoimunio atsako išsivystymą (5).

Tiek ląstelinis, tiek humoralinis imunitetas dalyvauja RP išsivystyme ir organų pažeidime (8). Dažnas radinys RP sergantiems pacientams yra auto-antikūnai prieš II, IX ir XI kolagenus (8). Be to, histologinėje RP pažeistų kremzlių medžiagoje aptinkama uždegiminių ląstelių ir citokinų (5).

Kitas galimas ligos išsivystymo mechanizmas yra molekulinė mimikrija ir kryžminis reaktyvumas (5). Yra keletas panašumų tarp kremzlės matrikso antigenų ir *Mycobacterium tuberculosis*, *Myxoma virus* and *Streptococcus sp.* antigenų (5).

Vis dėlto nei viena iš aukščiau išvardintų hipotezių yra nepatvirtinta ir reikalingi didelės apimties tyrimai RP patogenezės išaiškinimui (5).

Klinikinis pasireiškimas

Liga prasideda ūmiai – pacientai dažniausiai atvyksta sunkios būklės. Dažniausias klinikinis pasireiškimas yra nosies ir ausų chondritas (5). Sąnariai, viršutiniai kvėpavimo

takai, akių skleros ir oda bei gleivinės taip pat gali būti pažeistos, bet rečiau. Recidyvuojantis uždegimas gali sukelti kremzlės destrukciją ir pažeistų organų deformacijas (5). Sunkiausios komplikacijos yra tracheobronchomaliacija ir kylančiosios aortos pažeidimas (5). Sąnarių pažeidimas gali būti įvairus: asimetrinis, migruojantis, ne erozinis smulkių ir stambių sąnarių bei šonkaulių kremzlių-kaulo jungties pažeidimas (5). Žemiau pateiktos detalesnės dažniausių pažeidimų charakteristikos:

– *Ausies kaušelio chondritas* yra dažniausia klinikinė RP išraiška ir dažnai vienintelis klinikinis požymis. Chondrito metu pažeidžiama visa išorinė ausis, išskyrus ausies spenelį. Kartojantis uždegiminiams epizodams gali išsivystyti ausies kaušelio deformacijos, plonėjant kremzlei gali išryškėti kaušelio kraujagyslių tinklas. Rečiau pasitaikančios komplikacijos yra kurtumas ir spengimas ausyse dėl išorinės klausomosios landos kremzlinės dalies pažeidimo (4).

– *Akies pažeidimai* taip pat dažna komplikacija, dažniau aptinkama ligai progresuojant. Dažniausiai akių pažeidimas pasireiškia konjunktyvitu, skleritu arba episkleritu. Taip pat gali būti matoma proptozė ir vokų edema. Aprašyti pavieniai tinklainės kraujagyslių okliuzijos, optinio neurito, retinopatijos ir tinklainės atšokos atvejai (4,9).

– *Nosies chondritai* yra retesni už ausų chondritus RP sergantiems pacientams, tačiau šių simptomų eiga panaši. Dažnai pacientai skundžiasi stipriu skausmu ir sunkiu kvėpavimu pro nosį. Kremzlės ilgai taip pat deformuojamos – gali būti stebima balno tipo nosis. Epistaksis ir

rinorėja aptinkami esant sunkiam pažeidimui (4).

– *Kostochondritas* pasireiškia retrosternaliniu krūtinės skausmu ir sutrikusiais kvėpavimo judesiais (4).

– *Šnarių skausmai* yra antra dažniausia klinikinė RP išraiška. Dažniausiai šnarių skausmas yra asimetrinis, protarpinis, paveikia tiek smulkiuosius, tiek stambiuosius šnarius. Tipinis pažeidimas yra neerozinis, seronegatyvus uždegimins poli-/oligoartritas (4).

Daugiau nei pusei pacientų pasireiškia kvėpavimo sistemos sutrikimo simptomų sergant RP. Dažniausia mirties priežastis sergant RP yra

respiracinės infekcijos. Gerklų chondritas aptinkamas daugiau nei pusei pacientų ir gali pasireikšti užkimimu, tempimu gerklų kremzlių projekcijoje, kosuliu ir dusuliu (4,10).

Diagnostika

Nėra vieningos RP klasifikacijos ar diagnostinių kriterijų. Dažniausiai klinikinėje praktikoje naudojami kriterijai yra *Michet* kriterijai (Lentelė 1), tačiau jie skirti ligos klasifikavimui, ne diagnostikai. Pacientai klasifikuojami kaip turintys RP, jei aptinkami bent 2 didieji ir vienas arba du mažieji kriterijai (10).

Lentelė 1. Recidyvuojančio polichondrito diagnostiniai kriterijai (10).

Recidyvuojančio polichondrito diagnostiniai kriterijai	
<u>Didieji kriterijai</u>	
1.	Ausies kaušelio chondritas
2.	Nosies chondritas
3.	Gerklų ir trachėjos chondritas
<u>Mažieji kriterijai</u>	
1.	Akių uždegimas (konjunktyvitas, keratitas, episkleritas, uveitas)
2.	Klausos praradimas, vestibulinė disfunkcija
3.	Seronegatyvus uždegiminis artritas

RP diagnozė yra grindžiama klinikiniais požymiais, nes nėra specifiskų laboratorinių tyrimų, histologinių radinių ar vaizdinimo priemonių (8). C reaktyvaus baltymo ir eritrocitų nusėdimo greičio vertės dažnai būna padidėję tik esant paūmėjimams. Kraujo tyrimuose galime stebėti anemiją, leukocitozę, trombocitozę, polikloninę hipergamaglobulinemiją ir serumo kreatinino padidėjimą esant inkstų pažeidimui (8).

Galimi ligos aktyvumo markeriai yra anti-kolageno II antikūnai, antimatrilino I antikūnai ir kiti autoantikūnai, nukreipti prieš kolageno struktūras. Vis dėlto, klinikinėje praktikoje nei vienas žymuo nėra naudojamas (3).

Radiologiniuose tyrimuose lėtinės ligos atveju gali būti matomi kalcifikatai pažeistose kremzlėse. Kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tyrimai gali parodyti gerklų ir trachėjos pažeidimus. Laringoskopija ir

bronchoskopija gali būti naudingi tyrimai, tačiau dėl trauminio poveikio kvėpavimo takų gleivinei atliekami retai (6).

Histopatologinis pažeistų kremzlių vertinimas gali būti naudingas nustatant RP. Tačiau nėra patognominių biopsijos pokyčių, būdingų RP, be to, biopsijos procedūra gali būti traumuojanti ir paskantinti tolimesnę bioptuotos kremzlės destruktiją. Kaulų scintigrafija gali padėti identifikuoti pažeistas sritis ir taip palengvinti biopsiją (6).

Gydymas

Pirminiai RP gydymo tikslai yra sumažinti simptomus ir išsaugoti nepakitusių kremzlių struktūrą. Prednizolonas yra pagrindinis RP gydymui skiriamas vaistinis preparatas. Kiti medikamentai, tokie kaip dapsonas, kolchicinas, azatioprinas, metotreksatas, ciklofosfamidai, hidrochlorokvinas, ciklosporinas, infliksimabas ir kiti biologinės terapijos preparatai gali būti naudojami ligos simptomų kontrolei (2,3,11).

Pacientams esant sunkioms kvėpavimo takų ir širdies vožtuvų komplikacijoms gali būti skiriamas operacinis gydymas (8,12).

Išvados

1. Recidyvuojantis polichondritas yra reta, tačiau potencialiai mirtina liga.
2. Iki šiol nėra vieningų diagnostinių recidyvuojančio polichondrito kriterijų.
3. Laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai yra nespecifiški, o autoimuniniai žymenys nenaudojami klinikinėje praktikoje.
4. Recidyvuojančio polichondrito gydymas remiasi simptomų valdymu ir ligos progresavimo slopinimu.

Literatūra

1. Relapsing Polychondritis [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). [cited 2021 May 6]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/relapsing-polychondritis/>
2. Relapsing polychondritis | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7417/relapsing-polychondritis>
3. Rednic S, Damian L, Talarico R, Scirè CA, Tobias A, Costedoat-Chalumeau N, et al. Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018 Nov 1;4(Suppl 1):e000788.
4. Kingdon J, Roscamp J, Sangle S, D’Cruz D. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Sep 1;57(9):1525–32.
5. Lekpa FK, Chevalier X. Refractory relapsing polychondritis: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2018 Jan 9;10:1–11.
6. Sharma A, Gnanapandithan K, Sharma K, Sharma S. Relapsing polychondritis: A review. *Clinical rheumatology*. 2013 Jul 26;32.
7. Zheutlin A, Schiopu E. Relapsing Polychondritis following Treatment with Secukinumab for Ankylosing Spondylitis: Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Rheumatology*. 2018 Jul 2;2018:e6760806.
8. Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, Cannavò SP. Relapsing Polychondritis: An Updated Review. *Biomedicines*

- [Internet]. 2018 Aug 2 [cited 2021 May 6];6(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164217/>
9. Tanaka R, Kaburaki T, Nakahara H, Komae K. Ocular inflammation associated with relapsing polychondritis in Japanese patients: a review of 11 patients. *Int Ophthalmol*. 2019 Nov 1;39(11):2649–59.
 10. de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Mouthon L, et al. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmunity Reviews*. 2019 Sep 1;18(9):102353.
 11. Farhat R, Clavel G, Villeneuve D, Abdelmassih Y, Sahyoun M, Gabison E, et al. Sustained Remission with Tocilizumab in Refractory Relapsing Polychondritis with Ocular Involvement: A Case Series. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021 Jan 2;29(1):9–13.
 12. Jeong N, Jang HJ, Lee JH, Kim H-K, Park JH, Lee YJ, et al. A case of tracheobronchomalacia due to relapsing polychondritis treated with Montgomery T-tube. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2019 Jan 1;7:2050313X19832164.