

Invited Article

Υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ Β. ΒΟΥΛΓΑΡΗ
Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας,
Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Περίληψη

Η υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα (ΥΠ) είναι μία σπάνια πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος, άγνωστης αιτίας, που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής και προοδευτικής καταστροφής των χόνδρινων ιστών. Προσβάλλεται ο χόνδρος του πτερυγίου του ωτός, της μύτης, του τραχειοβρογχικού δένδρου, των περιφερικών αρθρώσεων και της σπονδυλικής στήλης, καθώς και οι πλούσιες σε πρωτεογλυκάνες δομές του οφθαλμού, καρδιάς, αγγείων και έσω ωτός. Στους περισσότερους ασθενείς, η νόσος εκδηλώνεται με διακυμάνσεις υφέσεων και εξάρσεων που οδηγούν σε προοδευτική βλάβη των προσβεβλημένων οργάνων και τελικά σε μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Στην ΥΠ ανιχνεύονται αντισώματα έναντι κολλαγόνου τύπου II. Η σπανιότητα της νόσου, η κλινική της εικόνα και η ποικίλη πορεία δυσκολεύουν την έγκαιρη διάγνωση. Τα κορτικοστεροειδή παραμένουν η κύρια θεραπεία της νόσου συχνά σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Σε ανθεκτικές στην κλασική θεραπεία μορφές της ΥΠ έχει χρησιμοποιηθεί ο βιολογικός παράγοντας ινφλιξιμάμπη (infliximab) με επιτυχία.

Λέξεις κλειδιά: υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, χονδρίτιδα, ίλιγγος, αντισώματα έναντι κολλαγόνου τύπου II.

Εισαγωγή

Η υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα (ΥΠ) είναι μία συστηματική φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει νεαρούς ενήλικες και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής των χόνδρινων στοιχείων που καταλήγουν σε ιστική βλάβη. Αρχικά περιγράφηκε το 1923 απ' τον Jaksch-Wartenhorst με τον όρο «πολυχονδροπάθεια» σαν εκφυλιστική νόσος¹². Το 1960, ο Pearson εισήγαγε τον όρο ΥΠ που συνεχίζει να χρησιμοποιείται και σήμερα. Σήμερα γνωρίζουμε ότι πρόκειται για φλεγμονώδη πάθηση που προσβάλλει όλους

τους τύπους χόνδρου του ανθρώπινου σώματος, όπως τους ελαστικούς χόνδρους της μύτης και των αυτιών, τον υαλώδη χόνδρο των περιφερικών αρθρώσεων, τις ινοχόνδρινες δομές του αξονικού σκελετού, καθώς και το χόνδρο του τραχειοβρογχικού δένδρου. Η ΥΠ προσβάλλει επίσης ιστούς και όργανα πλούσια σε πρωτεογλυκάνες όπως όπως το μάτι, η καρδιά, τα αγγεία και το έσω ους, προκαλώντας πληθώρα κλινικών σημείων και συμπτωμάτων και θέτοντας διαγνωστικά διλήμματα^{1,5,8,13,14,17,25,26,31}. Λόγω της ποικιλίας της κλινικής εικόνας της νόσου, η διάγνωσή της συνήθως καθυστερεί με μέσο χρόνο διάγνωσης απ' το αρχικό σύμπτωμα μέχρι και 3 χρόνια.

Στους περισσότερους ασθενείς, η νόσος εκδηλώνεται με διακυμάνσεις υφέσεων και εξάρσεων που οδηγούν σε προοδευτική βλάβη των προσβεβλημένων οργάνων και τελικά σε μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η σπανιότητα της νόσου, η κλινική της εικόνα και η ποικίλη πορεία δυσκολεύουν την έγκαιρη διάγνωση.

Η ετήσια επίπτωση της ΥΠ εκτιμήθηκε να είναι 3,5 περιπτώσεις/εκατομμύριο στο Rochester της Minnesota. Η ηλικία εμφάνισης της νόσου βρίσκεται στην 5^η δεκαετία, αν και έχουν αναφερθεί περιστατικά σε παιδιά και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η ΥΠ συμβαίνει με ίση συχνότητα στα δύο φύλα αν και μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι η αναλογία γυναικών/ανδρών είναι περίπου 3/1. Η νόσος εμφανίζεται σε όλες τις φυλές, αλλά υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σε μη Καυκάσιους πληθυσμούς. Η κύηση δε φαίνεται να επηρεάζει την πορεία της νόσου και 72% των κυήσεων ήταν επιτυχείς^{14,24,31}.

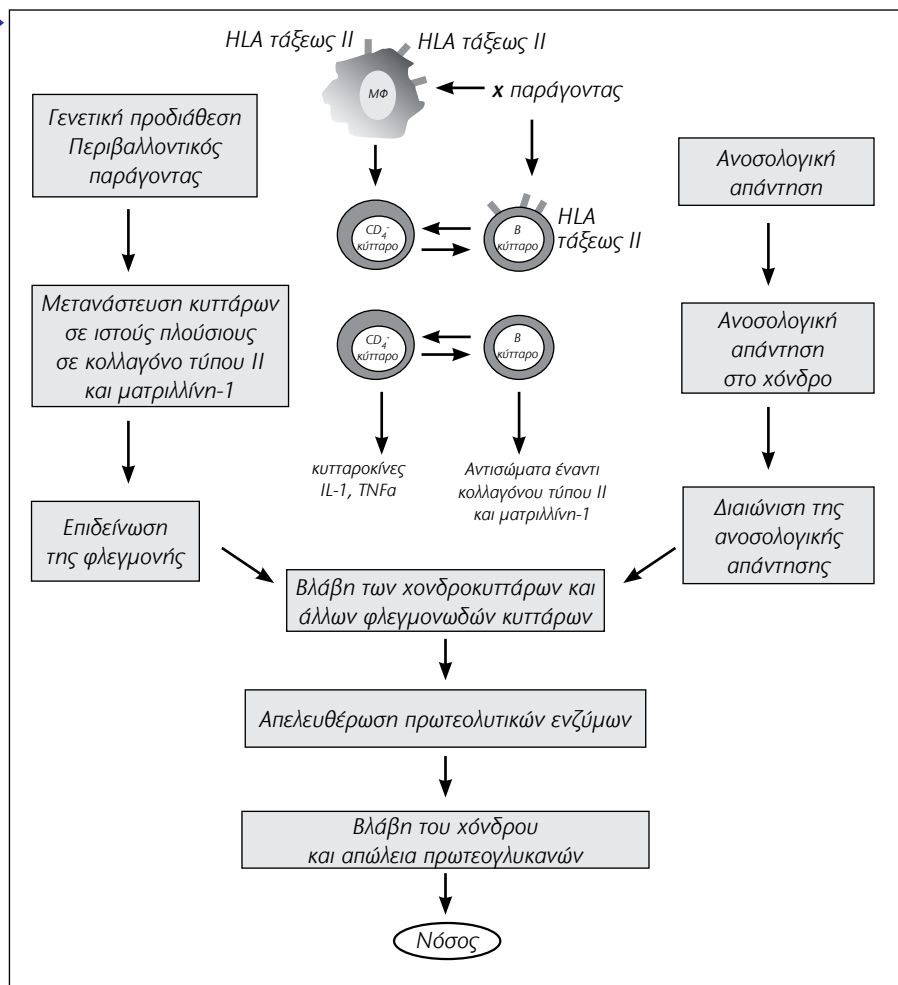
Επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου

Η ετήσια επίπτωση της ΥΠ εκτιμήθηκε να είναι 3,5 περιπτώσεις/εκατομμύριο στο Rochester της Minnesota. Η ηλικία εμφάνισης της νόσου βρίσκεται στην 5^η δεκαετία, αν και έχουν αναφερθεί περιστατικά σε παιδιά και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η ΥΠ συμβαίνει με ίση συχνότητα στα δύο φύλα αν και μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι η αναλογία γυναικών/ανδρών είναι περίπου 3/1. Η νόσος εμφανίζεται σε όλες τις φυλές, αλλά υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σε μη Καυκάσιους πληθυσμούς. Η κύηση δε φαίνεται να επηρεάζει την πορεία της νόσου και 72% των κυήσεων ήταν επιτυχείς^{14,24,31}.

Αιτιοπαθογένεια

Η ΥΠ είναι νόσος άγνωστης αιτιολογίας. Η ιστολογική εικόνα τμημάτων του χόνδρου δείχνει απώλεια της βασεοφιλίας του χόνδρου με τη χρώση αιματοξυλίνης ηωσίνης και φλεγμονή με περιαγγειακά διηθήματα από πολυμορφοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Κατά την εξέλιξη της νόσου, ο χόνδρος αντικαθίσταται από κοκκιωματώδη ιστό και ίνωση³⁰. Ο ανοσοφθορισμός μπορεί να δείξει την παρουσία εναποθέσεων ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος C3 κατά μήκος του ινοχόνδρινου ορίου καθώς και στο τοίχωμα των αγγείων³².

Για την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου έχουν γίνει πειράματα ▶



Εικόνα 1. Προτεινόμενη παθοφυσιολογία υποτροπιάζουσας πολυχονδρίτιδας.

σε διαγονιικά ποντίκια για την έκφραση του HLA-DQ8 που έχει συσχετιστεί με αυτοάνοσα νοσήματα. Μετά από ανοσοποίηση με κολλαγόνο τύπου II, το 85% των ποντικών ανέπτυξε σοβαρή πολυχονδρίτιδα με χονδρίτιδα του ωτός, κλινικά και ιστολογικά όμοια με αυτή της ΥΠ²⁹. Στους ανθρώπους, η καταστροφή του χόνδρου προκαλείται απ' την απελευθέρωση ενζύμων αποδόμησης, όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες και οι μεταβολίτες ενεργού οξυγόνου, από χονδροκύτταρα και άλλα κύτταρα. Η απελευθέρωση αυτών των ενζύμων είναι πιθανά αποτέλεσμα της ανοσολογικής ενεργοποίησης των χονδροκυττάρων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων από κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων. Αν και η παθογένεια της ΥΠ παραμένει άγνω-

στη, ωστόσο η αυτοανοσία εμπλέκεται με διάφορους τρόπους όπως:

- 1) Η ιστική φλεγμονή αποτελείται από μακροφάγα, CD4+, T και B λεμφοκύτταρα. Επιπρόσθετα, σε ιστικές βλάβες ασθενών με ΥΠ έχει βρεθεί εναπόθεση ανοσοσφαιρινών και στοιχείων του συμπληρώματος.
- 2) Στον ορό ασθενών με ΥΠ έχουν μετρηθεί αντισώματα έναντι κολλαγόνου τύπου II, IX και XI⁷. Τα αυτοαντισώματα έναντι κολλαγόνου τύπου II έχουν, ωστόσο, ανιχνευθεί και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.
- 3) Η κυτταρική ανοσία είναι σημαντική στην παθογένεια της ΥΠ καθώς έχει περιγραφεί T κυτταρική απάντηση έναντι κολλαγόνου τύπου II².

4) Η ανοσοποίηση τρωκτικών με κολλαγόνο τύπου II και των αρουραίων με την πρωτεΐνη του χόνδρου ματριλλίνη-1 (matrilin-1) καταλήγουν στην ανάπτυξη χονδρίτιδας στο αυτί και σε φλεγμονή του χόνδρου της τραχείας αντίστοιχα^{3,9,20}. Υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων έναντι ματριλλίνης έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΥΠ και συσχετίζονταν με τα αναπνευστικά συμπτώματα στο 69% των ασθενών¹⁰. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΥΠ έχουν ανιχνευθεί αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein)⁸.

5) Έχει αναφερθεί συσχέτιση της ΥΠ με αυτοάνοσα νοσήματα και με τα μόρια του μεγίστου συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξεως II (DR4).

6) Το γεγονός ότι ο ιστός στόχος στην ΥΠ είναι ο χόνδρινος υποδηλώνει ότι αντιγόνα που προέρχονται απ' αυτόν παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου.

Έτσι, με βάση τα παραπάνω, προκύπτει η ακόλουθη υπόθεση: σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο ένας άγνωστος X παράγοντας μπορεί να προκαλέσει ανοσολογική απάντηση σε ιστούς πλούσιους σε κολλαγόνο τύπου II και ματριλλίνη-1^{3,9,20}. Αυτό οδηγεί σε μία φλεγμονώδη διεργασία του χόνδρου η οποία προκαλεί παραγωγή κυτταροκινών και αυτοαντισωμάτων και διαιώνιση της ανοσολογικής απάντησης. Σαν αποτέλεσμα, μπορεί να δημιουργηθεί βλάβη των χονδροκυττάρων, απελευθέρωση των πρωτεολυτικών ενζύμων, με καταστροφή του χόνδρου και εκδήλωση της νόσου (εικόνα 1).

Κλινική εικόνα

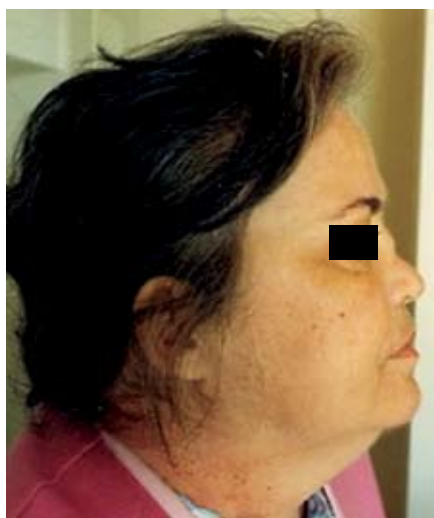
Η έναρξη της νόσου είναι συνήθως αιφνίδια. Η προσβολή του χόνδρινου τμήματος του πτερυγίου του αυτιού είναι το πρωταρχικό σύμπτωμα σ' όλους σχεδόν τους ασθενείς. Σε αντίθεση με λοιμώδεις παθήσεις, δεν προσβάλλεται το λοβίο του αυτιού που στερείται χόνδρου. Η χονδρίτιδα του πτερυγίου εκδηλώνεται με πόνο, ερυθρότητα ή ερυθροϊώδη απόχρωση, οίδημα και ευαισθησία σ' ένα ή και στα δύο αυτιά (εικόνα 2). Τα επεισόδια διαρ-

Πίνακας 1. Κλινικά στοιχεία ασθενών με υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα από 4 μεγάλες σειρές

Παράμετροι	McAdam ¹⁹ (1976) N=159	Michet ²² (1986) N=112	Zeuner ³⁴ (1997) N=62	Trentham ³¹ (1998) N=66	Kong ¹⁵ (2003) N=12
Μέση ηλικία διάγνωσης (έτη)	44	51	47	46	34
Γυναίκες/Άνδρες	1/1	1/1	1,8/1	3/1	3/1
Μέση διάρκεια παρακολούθησης (έτη)	-	6	-	8	8
Προσβολή αυτιού (%)					
- χονδρίτιδα πτερυγίου	27	40	93,5	92	83
- ακουστική δυσλειτουργία	7	9	19	7	17
- αιθουσαία δυσλειτουργία	-	4	23	6	42
Πολυαρθρίτιδα (%)	24	37	53	48	75
Χονδρίτιδα μύτης (%)	14	25	56,5	33	33
Οφθαλμική φλεγμονή (%)	15	20	50	25	67
Φλεγμονή αναπνευστικού (%)	15	26	31	39	50
Φλεγμονή καρδιαγγειακού (%)	9	1	23	1	8
Προσβολή δέρματος (%)	17	7	-	0,5	0
Νεφρική νόσος (%)	-	-	6,5	-	0
Προσβολή νευρικού συστήματος (%)	-	-	10	-	0



Εικόνα 2. Χονδρίτιδα πτερυγίου αυτιού σ' έναν ασθενή με υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα. Το λοβίο του αυτιού δεν προσβάλλεται.



Εικόνα 3. Επιπιοειδής παραμόρφωση σε μία ασθενή με υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα.

κούν μέρες ή εβδομάδες και υποχωρούν αυτόματα ή με θεραπεία. Ωστόσο, όταν συμβαίνουν υποτροπές ή

επεισόδια με εμμένουσα φλεγμονή, τελικά ο χόνδρος καταστρέφεται και το πτερύγιο χάνει την αρχική του εμ-

φάνιση και γίνεται μαλακό^{1,8,14,17,26,31,34}. Η προσβολή του ωτός καταλήγει σε μείωση της ακοής λόγω σύγκλεισης του εξωτερικού ακουστικού στομίου, ορώδους μέσης ωτίτιδας και απόφραξης της ευσταχιανής σάλπιγγας. Επιπρόσθετα, μπορεί να συμβεί φλεγμονή του μέσου ωτός και/ή αγγειίτιδα της έσω ακουστικής αρτηρίας με αποτέλεσμα τη νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής και την αιθουσαία δυσλειτουργία που εκδηλώνεται με ζάλη, αταξία, ναυτία και εμέτους. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου από τέσσερις μεγάλες σειρές παρουσιάζονται στον πίνακα 1^{15,19,22,31,34}.

Η δεύτερη πιο συχνή κλινική εκδήλωση της ΥΠ είναι αρθραλγίες με ή χωρίς αρθρίτιδα. Συχνότερα προσβάλλονται οι μετακαρποφαλαγγικές, οι εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές, οι καρποί και τα γόνατα. Μπορεί να συμβεί μονο- ή oligoαρθρίτιδα των περιφερικών μεγάλων αρθρώσεων, η οποία είναι μη διαβρωτική, μη καταστροφική, ενώ οι ασθε-

Πίνακας 2. Καταστάσεις που σχετίζονται με υποτροπιάζουσα πολυχωνδρίτιδα

1. Αγγειίτιδες

- Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
- Κοκκιωμάτωση Wegener
- Οζώδης πολυαρτηρίτιδα
- Churg-Strauss
- Σύνδρομο MAGIC
- Νόσος Behçet
- Μικτή κρουσφαιριναιμία

2. Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Σύνδρομο Sjögren
- Μικτή νόσος συνδετικού ιστού

3. Οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες

- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Σύνδρομο Reiter

4. Νοσήματα του γαστρεντερικού

- Νόσος του Crohn
- Ελκώδης κολίτιδα
- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση

5. Αιματολογικές παθήσεις

- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Νόσος Hodgkin
- Μη Hodgkin λεμφώματα
- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
- Κακοήθης αναιμία

6. Ενδοκρινικές διαταραχές

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I
- Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
- Νόσος Graves
- Υποθυρεοειδισμός

7. Άλλες παθήσεις

- Μυασθένεια Gravis
- Γαγγραινώδες πυόδερμα
- Κοινή ψωρίαση

νείς έχουν αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα^{1,8,14,17,26,31}. Η προσβολή του ρινικού χόνδρου εκδηλώνεται με πόνο, ερυθρότητα και οίδημα, ενώ οι υποτροπές οδηγούν σε καταστροφή της ράχης της μύτης, δημιουργώντας τη χαρακτηριστική παραμόρφωση «επιπιοειδής μύτη» (εικόνα 3)^{1,8,14,17,26,28,31}. Τα οφθαλμολογικά συμπτώματα αντανακλούν υποτροπιάζοντα επεισόδια επισκληρίτιδας ή σκληρίτιδας, κερατίτιδας ή ραγοειδίτιδας. Επιπρόσθετα, μπορεί να συμβούν πρόπτωση, διάτρηση του κερατοειδούς, αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς και οπτική νευρίτιδα οδηγώντας σε τύφλωση^{1,8,11,14,17,26,31}.

Η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος είναι συχνή (25% των ασθενών στην αρχή και 50% στη διάρκεια της νόσου) και ενδεχόμενα είναι θανατηφόρα (5-10% των ασθενών). Περιλαμβάνει τη φλεγμονή του λαρυγγικού, τραχειακού και βρογχικού χόνδρου και εκδηλώνεται με βράγχος φωνής, μη παραγωγικό επίμονο βήχα, δύσπνοια και εισπνευστικό συριγμό^{1,8,14,17,26,28,31}. Στην αρχή της νόσου μπορεί να παρουσιαστεί ευαισθησία πάνω απ' το θυρεοειδή χόνδρο και την τραχεία, ενώ η συμμετοχή του λαρυγγικού και επιγλωττιδικού χόνδρου οδηγεί σε κολλαψάρισμα των ανώτερων αναπνευστικών οδών και στενώματα σχηματίζονται υπογλωττιδικά, προκαλώντας επιρρόπεια σε λοιμώξεις.

Η προσβολή του καρδιαγγειακού, αν και ασυνήθιστη, είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΥΠ, κυρίως λόγω πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού και ρήξης της αορτικής βαλβίδας. Ανεπάρκεια της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας συμβαίνει σε 2-6%, ενώ ταυτόχρονη διάταση του στομίου μιτροειδούς και τριγλώχινας προκαλεί διπλή βαλβιδική ανεπάρκεια^{1,8,14,17,18,26,31}. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τα ανευρύσματα θωρακικής και κοιλιακής αορτής, τη μυοκαρδίτιδα, την περικαρδίτιδα, το σιωπηλό έμφραγμα μυοκαρδίου και τις αρρυθμίες.

Η προσβολή των νεφρών είναι σπάνια και εκδηλώνεται ιστολογικά με ήπια μεσαγγειακή υπερπλασία και λιγότερο συχνά με εστιακή και τμηματική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με μηννοειδείς σχηματισμούς. Μπορεί, επίσης, να εμφανιστούν σπειραματοσκλήρυνση, IgA νεφροπάθεια και σωληναριοδιάμεση νεφρίτιδα. Ήπιες εναποθέσεις C3, IgG και

IgM στο μεσαγγείο κυρίως αναδεικνύονται με τον ανοσοφθορισμό^{21,31}.

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν παραλύσεις κraniaκών νευρών, εγκεφαλικά ανευρύσματα και άσηπτη μηνιγγίτιδα^{1,8,14,17,26,31}.

Στο δέρμα των ασθενών μπορεί να εμφανιστούν βλάβες όπως κηλίδες, βλατίδες, οζίδια, φυσαλίδες και έλκη που ιστολογικά παρουσιάζουν εικόνα λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας³¹, διήθησης με ουδετερόφιλα ή θρόμβωσης των αγγείων. Η συνύπαρξη δερματικών εκδηλώσεων και ΥΠ σε ηλικιωμένους ασθενείς χρειάζεται έλεγχο για τυχόν ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. Τέλος, γενικά συμπτώματα όπως κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός είναι συχνά, ιδίως στις εξάρσεις της νόσου³¹.

Η ΥΠ στο 1/3 των περιπτώσεων συσχετίζεται με αγγειίτιδα και αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (πίνακας 2)¹⁶. Το σύνδρομο MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage), δηλαδή έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων με φλεγμονή του χόνδρου, αντιπροσωπεύει μία αλληλοεπικάλυψη μεταξύ ΥΠ και νόσου του Αδαμαντιάδη-Behçet. Έχει, επίσης, αναφερθεί συσχέτιση της ΥΠ με αιματολογικές κακοήθειες, γαστρεντερικές διαταραχές, καθώς και ενδοκρινολογικές παθήσεις (πίνακας 2).

Διάγνωση

Η κλινική εικόνα θέτει την υποψία της νόσου. Εμπειρικά διαγνωστικά κριτήρια για την ΥΠ έχουν θεσπιστεί απ' τους McAdam και συν.¹⁹, Michet και συν.²² και Damiani και συν.⁵. Τα διαγνωστικά κριτήρια των McAdam και συν. απαιτούν τρία ή περισσότερα κλινικά στοιχεία, ακόμη και χωρίς επιβεβαιωτική βιοψία (πίνακας 3), ενώ των Damiani και Levine χρειάζονται ένα ή περισσότερα απ' τα κλινικά χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με θετική βιοψία. Η διάγνωση κάποτε καθυστερεί όταν τα συμπτώματα κατά την έναρξη της νόσου είναι μη ειδικά. Τα εργαστηριακά ευρήματα στη διάρκεια των εξάρσεων είναι χαρακτηριστικά της φλεγμονής, όπως υψηλή ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αναιμία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση και πολυ-

κλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία. Ο ανοσολογικός έλεγχος είναι αρνητικός, εκτός αν συνυπάρχει άλλο αυτοάνοσο νόσημα. Σε 40% ως 50% των ασθενών ανιχνεύονται στον ορό αντισώματα έναντι κολλαγόνου τύπου II. Επίσης, στα ούρα βρίσκονται υψηλές συγκεντρώσεις γλυκοσαμινογλυκανών.

Με τις απλές ακτινογραφίες καθώς και την αξονική τομογραφία αναγνωρίζονται οι λαρυγγοτραχειακές και βρογχιικές βλάβες, ενώ η μαγνητική τομογραφία τις αναδεικνύει καλύτερα. Οι πνευμονικές δοκιμασίες χρησιμεύουν στην παρακολούθηση των ασθενών, ενώ η βιοψία του φλεγμονώδους χόνδρου επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

Διαφορική διάγνωση

Η ΥΠ πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από λοιμώξεις όπως στρεπτοκοκκικές, μυκητιασικές, λέπρα, σύφιλη, που επίσης προκαλούν περιχονδρίτιδα. Η προσβολή του πτερυγίου του ωτός πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από τραύματα και χημικές βλάβες, κρουπαγίματα και δείγματα εντόμων. Ο παρατεταμένος καθετηριασμός της τραχείας προκαλεί βλάβη παρόμοια με την ΥΠ^{1,8,14,17,26,31}. Επιπρόσθετα, διάφορα νοσήματα μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονώδεις ή κοκκιωματώδεις βλάβες στο λάρυγγα και την υπογλωττιδική περιοχή όπως η σαρκοειδωση, η αμυλοειδωση και η φυματίωση. Η προσβολή της μύτης πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από λοιμώξεις όπως μυκητιάσεις, φυματίωση, σύφιλη, λέπρα, νόσο του Wegener και λέμφωμα από κύτταρα φυσικούς φονείς^{33,34}.

Τέλος, η προσβολή του ματιού πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από ανάλογες βλάβες που συμβαίνουν στη ΡΑ, σε αγγειίτιδες, στη νόσο του Αδαμαντιάδη-Behçet και στη νόσο του Cogan^{1,8,14,17,26,31}.

Πρόγνωση

Η ΥΠ είναι προοδευτική νόσος με επίμονες εξάρσεις που οδηγούν με την πάροδο του χρόνου σε μόνιμες βλάβες όπως κώφωση, διαταραχή της όρασης και φωνήσης, καθώς και σε καρδιοαναπνευστικά προβλήματα. Το 1986, η πενταετής επιβίωση ήταν 74% και η δεκαετής 55%, ενώ πρόσφατα παρατηρήθηκε βελτίωση της επιβίωσης σε 94% σε οκταετή πα-

**Πίνακας 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΠΟΛΥΧΟΝΔΡΙΤΙΔΑ**

1. Υποτροπιάζουσα χονδρίτιδα και των δύο πτερυγίων.
2. Μη διαβρωτική φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα.
3. Χονδρίτιδα του χόνδρου της μύτης.
4. Φλεγμονή των στοιχείων του οφθαλμού (κερατίτιδα, σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα, ραγοειδίτιδα, επιπεφυκίτιδα).
5. Χονδρίτιδα του αναπνευστικού (λαρυγγικών ή/και τραχειακών χόνδρων).
6. Κολχιακή ή/και αιθουσαία βλάβη που προκαλεί αισθητήρια απώλεια της ακοής, εμβοές ή/και ίλιγγο.

*Η οριστική διάγνωση απαιτεί 3 ή περισσότερα κλινικά κριτήρια.
Στις άλλες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η θετική βιοψία του χόνδρου¹⁹.*

ρακολούθηση^{1,8,14,17,26,31}. Οι κυριότερες αιτίες θανάτου είναι οι λοιμώξεις κυρίως του αναπνευστικού, η αναπνευστική ανεπάρκεια, βαλβιδικές επιπλοκές και η αγγειίτιδα^{1,8,14,17,26,31,34}.

Θεραπεία

Οι ασθενείς με ήπια συμπτώματα αντιμετωπίζονται συνήθως με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και χαμηλές δόσεις πρεδνιζόνης. Σε βαρύτερη κλινική εικόνα, π.χ. προσβολή του αναπνευστικού, χορηγούνται υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης (1 mg/kg/μέρα) ή ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζόνης (1 gr/μέρα) για 3 μέρες^{1,8,14,17,26,31}. Σε ασθενείς με αντίσταση στα στεροειδή ή για τη μείωση των δόσεων χρησιμοποιούνται ανοσοκατασταλτικά όπως αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη-A και μεθοτρεξάτη, ενώ έχει δοκιμαστεί και η πλασμαφαίρεση. Η δαψόνη (50-200 mg/μέρα) έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς χωρίς καρδιοαναπνευστική νόσο³¹ όπως και η Δ-πενικιλλαμίνη, η κολχικίνη, η μινοκυκλίνη ή συνδυασμός των παραπάνω φαρμάκων. Σε περιπτώσεις ΥΠ με σημεία συστηματικής αγγειίτιδας είναι χρήσιμη η κυκλοφωσφαμιδίνη.

Σε ασθενείς με ΥΠ έχουν χορηγηθεί anti-CD4 μονοκλωνικά αντισώματα. Ωστόσο, τα αρχικά καλά αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν αργότερα στην κλινική πράξη. Ο ρόλος του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNFα) στην παθογένεια της νόσου οδήγησε τους ερευνητές στη χρησιμοποίηση των anti-TNFα παραγόντων στη θεραπεία ασθενών με ΥΠ, πετυχαίνοντας

ύφεση της νόσου^{4,23,27}. Τέλος, οι καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές αντιμετωπίζονται χειρουργικά (π.χ. τραχειοστομία ή τοποθέτηση stent, αντικατάσταση βαλβίδας)³¹. Η χειρουργική αντιμετώπιση της «επιπιοειδούς μύτης» σε ασθενείς με ύφεση νόσου μπορεί να καταλήξει σε περαιτέρω παραμόρφωση της μύτης αν η νόσος υποτροπιάσει.

Summary Relapsing polychondritis P.V. Voulgari

Relapsing polychondritis (RP) is a rare multisystem autoimmune disease of unknown origin characterized by recurrent episodes of inflammation and progressive destruction of cartilaginous tissues. Elastic cartilage of the ears and nose, hyaline cartilage of peripheral joints, vertebral fibrocartilage and tracheobronchial cartilage as well as proteoglycan-rich structures of the eye, heart, blood vessels or inner ear may all be affected. RP manifests in a fluctuating but progressive course which eventually results in a significant shortening of life expectancy. Corticosteroids remain the major treatment. Other therapies include nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dapsone, colchicine, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, and infliximab.

Key words: relapsing polychondritis, chondritis, vertigo, antibodies against collagen type II.



Βιβλιογραφία

1. Bachor E, Blevins NH, Karmody C, Kuhnel T. Otolgic manifestations of relapsing polychondritis. Review of literature and report of nine cases. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33:135-141.
2. Buckner JH, Van Landeghen M, Kwok WW, Tsarknaridis L. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:238-244.
3. Buckner JH, Wu JJ, Reife RA, Terato K, Eyre DR. Autoreactivity against matrilin-1 in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:939-943.
4. Carter JD. Treatment of relapsing polychondritis with a TNF antagonist. *J Rheumatol* 2005; 32:1413.
5. Clayton RN, Hoffenberg R. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease? *Br Med J* 1978; 2:999-1000.
6. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis - report of ten cases. *Laryngoscope* 1979; 89:929-944.
7. Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, Barnett EV, Lawley TJ, Katz SI. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 1978; 299:1203-1207.
8. Gergely P Jr, Poor G. Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:723-738.
9. Hansson AS, Heinegard D, Holmdahl R. A new animal model for relapsing polychondritis, induced by cartilage matrix protein (matrilin-1). *J Clin Invest* 1999; 104:589-598.
10. Hansson AS, Heinegard D, Piette JC, Burkhardt H, Holmdahl R. The occurrence of autoantibodies to matrilin 1 reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2402-2412.
11. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ Jr. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology* 1986; 93:681-689.
12. Jaksch-Warmenhorst R. Polychondropathia. *Wien Arch F Inn Med* 1923; 6:333-100.
13. Kaye RL, Sones DA. Relapsing polychondritis. Clinical and pathologic features in fourteen cases. *Ann Intern Med* 1964; 60:653-664.
14. Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:56-61.
15. Kong KO, Vasoo S, Tay NS, Chng HH. Relapsing polychondritis-an Oriental case series. *Singapore Med J* 2003; 44:197-200.
16. Kronborg IJ. Autoimmune disturbances in relapsing polychondritis and primary alopecia. *Arthritis Rheum* 1981; 24:862.
17. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:384-395.
18. Marshall DA, Jackson R, Rae AP, Capell HA. Early aortic valve cusp rupture in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:413-415.
19. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:193-215.
20. McCune WJ, Schiller AL, Dynesius-Trentham RA, Trentham DE. Type II collagen-induced auricular chondritis. *Arthritis Rheum* 1982; 25:266-273.
21. Mestres CA, Igual A, Botey A, Revert L, Murtra M. Relapsing polychondritis with glomerulonephritis and severe aortic insufficiency surgically treated with success. *Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 31:307-309.
22. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 104:74-78.
23. Mpofo S, Estrach C, Curtis J, Moots RJ. Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1117-1118.
24. Papo T, Wechsler B, Blety O, Piette AM, Godeau P, Piette JC. Pregnancy in relapsing polychondritis: twenty-five pregnancies in eleven patients. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1245-1249.
25. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 1960; 263:51-58.
26. Rapini RP, Warner NB. Relapsing polychondritis. *Clin Dermatol* 2006; 24:482-485.
27. Saadoun D, Deslandre CJ, Allanore Y, Pham XV, Kahan A. Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1394-1395.
28. Sane DC, Vidaillet HJ Jr, Burton CS 3d. Saddle nose, red ears and fatal airway collapse. Relapsing polychondritis. *Chest* 1987; 91:268-270.
29. Taneja V, Griffiths M, Behrens M, Luthra HS, David CS. Auricular chondritis in NOD.DQ8.Abetag (Ag7-/-) transgenic mice resembles human relapsing polychondritis. *J Clin Invest* 2003; 112:1843-1850.
30. Thompson LD. Relapsing polychondritis. *Ear Nose Throat J* 2002; 81:705.
31. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129:114-122.
32. Valenzuela R, Cooperrider PA, Gogate P, Deodhar SD, Bergfeld WF. Relapsing polychondritis. Immunomicroscopic findings in cartilage of ear biopsy specimens. *Hum Pathol* 1980; 11:19-22.
33. Valesini G, Priori R, Conti F. Saddle nose. *N Engl J Med* 1995; 333:525-526.
34. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Scholmerich J, Lang B. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol* 1997; 24:96-101.