

RELABUJÚCA POLYCHONDRIŤIDA

RELAPSING POLYCHONDritis

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. FRCP. ¹

MUDr. Marie Sedláčková ²

¹ *Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, UCM v Trnave*

² *Revmatologické a rehabilitační oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha*

Abstrakt

Relabujúca polychondritida (RP) je zriedka sa vyskytujúce, zrejme imunopatologické sprostredkované ochorenie, ktoré postihuje viac orgánov.

Jej priebeh je epizodický, avšak väčšinou progredujúci. Pre vyššie uvedenú nozologickú jednotku je typické, že zápalový proces postihuje chrupky a tkanivá, ktoré sú bohaté na obsah glykozaminoglykánov. Klinické príznaky sa sústreďujú na ušnice, nos, hrtan, horné dýchacie cesty, kĺby, srdce, cievy, vnútorné ucho, rohovku a sklérú.

Môže sa jednať o:

- chondritídu ušných, nosných, laryngotracheálnej, a kĺbových či rebrových chrupaviek
- zápalové postihnutie oka a vnútorného ucha alebo chrupavčitých častí srdcových chlopní-kolaps laryngotracheálnej štruktúr a subglotické oblasti.

Pre polychondritidu je úplne typická rozmanitosť klinických prejavov, priebehu choroby i odpovede na liečbu.

Na zvýšenej morbidite a predčasnej mortalite sa môže podieľať súčasný výskyt systémovej vaskulitídy (vrátane vaskulitídy kožnej a CNS) alebo glomerulonefritídy. Približne v 30% prípadov sa RP asocjuje s ďalšími systémovými chorobami spojiva, ako je reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, granulomatózy s angiitídou, Sjögrenov syndróm, tyreoiditída, ulcerózna kolitída, psoriáza, Behçetov syndróm a myelodysplastický syndróm.

Diagnóza RP sa zakladá na diagnostických kritériách z roku 1986 (Minnesota) a je na ňu treba myslieť, pokiaľ ataky zápalov postihnú najmenej dve z predilekčných oblastí - ušné, nosné,

laryngotracheálnej, alebo jednu z nich a dve ďalšie - očné, statoakustický systém (strata sluchu, či vertigo) alebo je prítomná artritída.

V terapii sa okrem glukokortikoidov a nesteroidných antireumatík používajú kombinácie steroidov s imunosupresívnej terapiou (cyklofosamid, azatioprin, chlorambucil, cyklosporín). V poslednej dobe sa začína používať v terapii RP biologická liečba (infiximab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab). Treba však upozorniť, že biologická terapia RP je zatiaľ v podobe kazuistických oznámení a bola použitá pri veľmi ťažkých, rezistentných foriem RP. Výsledky však naznačujú, že táto biologická liečba iste bude mať miesto v terapii ťažkých rezistentných a relapsujúcich foriem RP.

Kľúčové slová: relabujúca polychondritída, zápalové postihnutie chrupavky, primárne a sekundárne forma RP, liečba RP klasickými imunosupresívami a glukokortikoidy, biologická liečba.

Abstract

Relapsing polychondritis (RP) is a rarely occurring disease, apparently of immunopathological character that affects multiple organs.

The course of disease is episodic, but mostly progressing. The above-mentioned nosological unit is typical for the inflammatory process affecting cartilages and tissues which are rich in glycosaminoglycan content. Other affected structures may include the ear lobes, nose, larynx, upper respiratory tract, joints, heart, veins, inner ear, cornea and sclera.

The disease may be manifested by

- chondritis of the auricular, nasal, laryngotracheal, and articular or rib cartilages
- inflammation of the eye and the inner ear or cartilaginous parts of the heart valves - collapse of the laryngotracheal structures and subglottic region.

Polychondritis is typical for a wide array of clinical manifestations, its course and response to treatment.

Increased morbidity and premature mortality may be caused by the simultaneous incidence of systemic vasculitis (including cutaneous and CNS vasculitis) or glomerulonephritis. Approximately 30% of RP cases are associated with other systemic connective tissue diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, granulomatosis with angiitis, Sjögren's syndrome, thyroiditis, ulcerative colitis, psoriasis, Behçet's syndrome and myelodysplastic syndrome.

A diagnosis is generally based on the diagnostic criteria from the year 1986 (Minnesota) and should be considered if inflammatory attacks affect at least two of the regions of predilection - auricular, nasal or laryngotracheal, or one of them and the two other regions - ocular, the statoacoustic system (hearing loss or vertigo) or if arthritis is present.

In addition to glucocorticoids and non-steroidal antirheumatic drugs, steroid combinations with immunosuppressive therapy (cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil, cyclosporine) are used in therapy. Recently, the biological therapy (infliximab, adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab) has begun to be used for the treatment of RP. It should be noted that the biological therapy of RP is still in the form of case reports and has been used in very severe, resistant forms of RP. However, the results suggest that this biological treatment will certainly find its place in the treatment of severe resistant and relapsing forms of RP.

Key words: relapsing polychondritis, inflammatory cartilage, primary and secondary forms of RP, the treatment of RP with conventional immunosuppressants and glucocorticoids, biological treatment.

História

Chorobu prvýkrát opísal Jaksch-Wartenhorst na pražskej Nemeckej lekárskej fakulte roku 1923 (4). Najvýstižnejší názov pre ňu zaviedol Pearson roku 1960, ktorý ju nazval relabujúcou polychondritídou. Jaksch-Wartenhorst totiž chorobu nazval polychondropatia, neskôr sa uvádzala pod názvami systémová chondromalacie, panchondritída, chronická atrofizujúca polychondritída a reumatická chondritida.

Epidemiologia

Táto choroba najčastejšie začína medzi 40.-60. rokom veku, ale výnimočne aj krátko po narodení a môže začať aj v pokročilom veku. Familiárna agregácie choroby nie je známa, nezistila sa ani súvislosť medzi zvýšeným výskytom RP a HLA-antigénmi I. triedy.

Vykonala sa aj genetická analýza frekvencie HLA antigénov II triedy na vzorke 60 pacientov stredoeurópskej kaukazskej populácie a zistilo sa, že frekvencia HLA-DR4 vo vzorke bola 56% zatiaľ čo medzi zdravou populáciou je 26%. Žiadny špecifický subtyp alel HLA -DR4 však, na rozdiel od reumatoidnej artritídy, sa nezistil.

Ročná incidencia RP je asi 3,5 prípadov na 1 milión. Do 5 rokov prežíva 74% pacientov, pričom v podskupine so systémovou vaskulitídou je prežitie podobne ako pri polyarteritide

(45% pacientov asi do 5 rokov). Na dĺžku prežitia majú veľký vplyv infekcie a postihnutie respiračného systému.

Etiológia a patogenéza

Najvýraznejším prejavom RP je zápalové poškodenie chrupky. Zápal má za následok jej deštrukciu a fibrózu. Poškodenie sa prejavuje mohutným zápalovým infiltrátom, ktorý sa skladá z neutrofilných leukocytov, lymfocytov, makrofágov a plazmatických buniek. Na začiatku ochorenia je postihnutá len perichondrálna oblasť, postupne v priebehu zápalového procesu vzniká strata proteoglykánov, deštrukcia kolagénového matrixu a napokon odumretie chondrocytov. Deštruovanú chrupku nahradzuje granulované a fibrózne tkanivo.

Príčina choroby nie je známa, ale na základe podrobných štúdií sa ukázalo, že v patogenéze majú dôležitú úlohu imunologické procesy. Chrupka sa skladá z kolagénu, proteoglykánov a elastínu, ktoré majú veľa antigénových determinantov normálne sekvestrovaných bunkami imunitného systému. Narušenie integrity chrupkovej štruktúry by mohlo byť dôležitým stimulom imunologickej odpovede na tieto zložky, ktoré sa nachádzajú v chrupke respiračného systému, v štruktúrach oka, ako aj v kardiovaskulárnom systéme. Špecifické protilátky proti kolagénu typu II, predovšetkým IgG, sa zistili v sére u 50 % pacientov s RP. Ebringer a spol. (6) zistili vysoké titry protilátok proti kolagénu typu II vo včasnej fáze choroby, ktoré by mohli súvisieť s aktivitou choroby. Treba však pripomenúť, že tieto protilátky nie sú pre RP špecifické a zistili sa i pri RA, namierené sú proti rôznym epitopom kolagénovej molekuly. Nevylučuje sa ani možnosť účasti humorálnej imunity na vývine RP. Svedčí o tom poznatok Arundella a Hasericka (7), ktorí opísali prípad vývinu RP u novorodenca matky chorej na RP. Dieťa sa neskôr vyliečilo. V chondrofibrálnom spojení postihnutých ušnic sa zistili depozity imunoglobulínov a komplementu, čo môže svedčiť o účasti imunokomplexov v patogenéze choroby. V tekutine získanej zo stredného ucha sa zistila znížená koncentrácia komplementu. Z týchto výsledkov vyplýva, že humorálna imunita sa môže zúčastniť na vývine RP. Nevylučuje sa však ani možnosť účasti imunity sprostredkovanej bunkami, pretože bunková imunita má podiel na imunitných reakciách s proteoglykánmi a kolagénom.

U zvieracích modeloch /potkany/ sa použil chrupavkovitý matrix proteín matrilin-1 k vyvolaniu poškodenia s rovnakou distribúciou ako pri RP. Imunizácia potkanov týmto proteínom viedla k ťažkému respiračnému stridoru, ktorí vznikol pri postihnutí priedušnice, opuchu a krvácaniu z nosa (37) Ďalšie štúdie s matrilínom -1 ukázali, že príčinou rozvoja RP

u týchto zvierat je rovnakým dielom vznik protilátok ale aj podiel komplementového systému. U myší s deficitom B buniek nemohla byť matrilínom -1 choroba indukovaná. (40)

Klinický obraz

K subjektívnym príznakom patrí bolesť a napätie v ušnici alebo na nose, prípadne bolesti očí a artralgie. Epizódy zápalového postihnutia chrupkovej časti jednej alebo oboch ušnic a nosa veľa ráz vznikajú náhle a trvajú niekoľko dní. Opakované protahované zápaly postupne spôsobujú deštrukciu chrupky, pričom sa tvoria rozličné deformácie, napr. sedlovitý nos a výrazne zčerveňané a zhrubnuté ušnice bolestivé na tlak (obr. 1), ktoré bývajú označované ako „karfiolové ucho“. Správu o priebehu RP u nás publikovali Tomík a spol. roku 1977 (5).

Artropatia pri relabujúcej polychondritíde

Pri RP bývajú veľmi často postihnuté kĺby, pričom postihnutie zvyčajne nezávisí od iných prejavov. V klinickom obraze sa zisťuje epizodické asymetrické poškodenie zápalového charakteru veľkých i malých kĺbov vrátane parasternálnych spojení a sakroiliakálnych kĺbov, ktoré trvá niekoľko dní až týždňov. Celkove ide o nedeformujúcu, neerozívnu a séronegatívnu (RF neg.) polyartritídu. Röntgenologické vyšetrenie kĺbov zvyčajne ukáže zúženie kĺbovej štrbiny bez erózií, čo vyplýva aj z toho, že patologický proces zapríčiňuje len stratu hyalínovej chrupky. Typickým histopatologickým nálezom sú jasné priestory s mnohoadrovými telieskami okolo chondrocytov a nešpecifickou proliferáciou výstelkových buniek v stredných a hlbokých vrstvách synoviálnej membrány. Na základe klinického priebehu, ako aj rtg a histopatologického nálezu možno odlíšiť čistú polyartritídu pri RP od polyartritídy reumatoidného typu.

Orgánové prejavy relabujúcej polychondritídy

U polovice pacientov s RP je postihnutý **respiračný systém**. V dôsledku toho sa môže zrútiť architektúra priedušnice a priedušiek a vzniknúť vzduchový kolaps počas respiračného cyklu. Ako prvé sú často postihnuté larynx a horná časť priedušnice spolu so subglotickou štrbinou. Proces sa môže šíriť aj na dolnú časť priedušnice a na hlavné bronchy. Klinickými príznakmi tohto postihnutia sú dysfónia, kašeľ, stridor a dyspnoe, ktoré dominujú v klinickom obraze. Počas aktívnej fázy choroby sa môže vyskytnúť zvýšená citlivosť tyreoidovej chrupky a trachey. Neilly a spol. (8) zistili, že mladí pacienti, u ktorých vznikne poškodenie horných častí respiračného systému už na začiatku vývinu choroby, sú veľa ráz

rezistentní na liečbu a mávajú zlú prognózu. Postihnutie respiračného systému môže byť jediným dominantným príznakom choroby a môže sa pokladať za banálnu chronickú bronchitídu. V takom prípade je diagnosticky cenné vyšetrenie krivky prietok-objem (flow-volume), ktorá ukáže akútnu, náhle nastupujúcu obštrukciu v proximálnej časti dýchacích ciest. Naopak, bronchitída ukazuje na krivke chronickú obštrukčnú poruchu s maximom v periférii (obr. 2).

Postihnutie **kardiovaskulárneho systému** sa vyskytuje približne u 10 % pacientov, a to najmä vo forme aneuryziem torakálnej a abdominálnej časti aorty. Ďalej sa zisťuje aortitída, ktorá spôsobuje stenčenie médiu a dilatáciu koreňa aorty s trhlinami aortálnej chlopne. Vývin systémovej polyarteritis nodosa sa zistil v 9 % prípadov. Spektrum poškodenia ciev zápalovým procesom je veľmi široké. Ak zápal postihuje malé cievy, prezentuje sa ako kožná leukocytoklastická vaskulitída, pri postihnutí veľkých ciev ako Takayasuova arteritída. Zápalovým procesom môžu byť poškodené i aortálna a mitrálna chlopňa, čo spôsobuje ich funkčnú insuficienciu, pretože vzniká rozšírenie koreňa aorty, valvulitída alebo papilárna muskulárna dysfunkcia. Okrem týchto príznakov a nálezov sa môže vyskytovať viacero abnormalít, ako je arytmia, srdcová blokáda a supraventrikulárna tachykardia, ktorú spôsobuje myokarditída prevodového systému.

Postihnutie **obličiek** sa zistilo u 20 % pacientov s RP. Prejavuje sa prevažne segmentálnou proliferatívnou glomerulonefritídou nekrotizujúceho typu. Imunofluorescenčné a elektrónovomikroskopické vyšetrenie ukázali malé množstvá depozitov imunoglobulínov IgG a IgM a C3-zložky komplementu zrnitého typu uložené subendoteliálne a v mezangiu. Choroba u pacientov s obličkovým postihnutím má zvyčajne závažný priebeh, býva spojená s prejavmi extrarenálnej vaskulitídy a má nepriaznivú prognózu.

Očné postihnutia. Závažným postihnutím pri RP je zápalový proces **očného bulbu**, najčastejšie episkleritída, skleritída, stenčenie rohovky. V obidvoch prípadoch sa môžu vyvinúť perforácie s ďalšími komplikáciami, ktoré v konečnom dôsledku majú za následok oslepnutie. Z očných príznakov sa okrem toho pri RP vyskytuje uveitída, retinálna vaskulitída, optická neuritída, či protrúzia očného bulbu následkom vaskulitídy tkanív za očným bulbom. Aj tieto poškodenia môžu napokon spôsobiť slepotu. Navyše sa pri tejto chorobe vyskytujú paralýzy očných svalov, zápal očnice a edém papily.

Z **kožných príznakov** sa pri RP zaznamenali purpura, urtikária a angioedém, zriedkavejšie livedo reticularis, migrujúca superficiálna tromboflebitída, erythema nodosum, erythema multiforme a panikulitída.

Pri RP sa môžu vyskytnúť aj **neurologické komplikácie**: kraniálna neuropatia, bolesti hlavy, encefalopatia, hemiplégia a ataxia. Nie je výnimočná ani transverzná myelitída, mononeuritis multiplex a temporálna nongranulomatózna vaskulitída.

K prejavom RP patrí aj **teplota**, a to až u 22 % pacientov, ktorá môže byť aj veľmi vysoká.

Bellamy a Dewar (9) opísali prípad tehotnosti u 25-ročnej ženy, u ktorej sa chondritída zjavila v 4. týždni tehotnosti. Pri liečbe vysokými dávkami glukokortikoidov tehotnosť a pôrod prebehli fyziologicky, dieťa sa po pôrode normálne vyvíjalo a choroba nereaktivovala ani v popôrodnom období. Pacientka neskôr porodila ďalšie zdravé dieťa bez problémov. Ani v tomto prípade reaktivácia choroby nenastala.

Relabujúca polychondritída vo vyššom veku

Sallam a spol. (10) popísali neobvyklý prípad manifestácie relabujúcej polychondritídy u 75-ročného muža, u ktorého sa vyskytlo v ľavom oku podráždenie a fotofóbia. Zo začiatku sa myslelo, že sa jedná o infekčnú keratitídu. Oftalmologickým vyšetrením sa zistila rohovková intrastromálna infiltrácia hypopyon. Intenzívna liečba antimikrobiálnymi kvapkami zlyhala. Neskôršie sa u pacienta vyvinula bilaterálna ušná chondritída, ktorá svedčila pre relabujúcu polychondritídu. Liečba lokálna a perorálna glukokortikoidmi podstatne zlepšila nález na rohovke a tiež ustúpil ušný zápal. Autori upozornili, že výskyt stromálnej keratitídy, ktorý je rezistentný na antimikrobiálnu liečbu môže svedčiť pre počínajúcu relabujúcu polychondritídu, alebo iné zápalové ochorenie spojivového tkaniva.

V roku 2010 Starr a spol. (11) popísali prípad relabujúcej polychondritídy u 70-ročného dôchodcu, u ktorého sa vyskytla neobvyklá klinická manifestácia v podobe alopecia areata.

Erten-Lyons a spol. (12) zistili u 50-ročného právnika s dg. relabujúcej polychondritídy prítomnosť subakútnej demencie pri tomto ochorení. Ďalšieho pacienta 68-ročného, u ktorého sa vyskytli myalgie, bolesti hlavy, teploty a obojstranný opuch ušnic bola diagnostikovaná relabujúca polychondritída. V priebehu 8 mesiacov sa stav postupne zhoršoval, prejavoval sa chudnutím, postihnutím spojiviek a stratou kognitívnych funkcií. Pacient nebol schopný vykonať denné aktivity bez pomoci, mal jazykové problémy v komunikácii, ktoré trvali niekoľko hodín. Psychologickým vyšetrením sa ukázalo poškodenie slovnej a vizuálnej pamäti, ktoré sa dajú zaradiť medzi počínajúcu demenciu.

Výskyt relabujúcej polychondritídy s inými chorobami

Relabujúca polychondritída sa môže vyskytnúť spoločne s ulceróznou kolitídou, s Behçetovým syndrómom, granulomatózou s angiitídou, Sweetovým syndrómom systémovým lupus erythematosus a ďalšími zápalovými ochoreniami spojiva (reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm, systémová sklerodermia, psoriatická artritída, polyarteritis nodosa). Magic syndróm - ulcerá v ústach a v genitálnej oblasti so zápalom chrupiek – jedná sa o kombináciu o Behçetovej choroby a relabujúcej polychondritídy (10), ale tiež aj pri nádorových chorobách, ako je chronická lymfocytárna leukémia (11). RP sa môže kombinovať aj s vaskulitídami veľkých tepien a nie je jednoznačný názor na to, či ide primárne o Takayasuovu arteritídu (resp, obrvskobunečnú arteritídu) s RP alebo naopak.

Duda a Botka (15) popísali vzácnu asociáciu u 64-ročnej pacientky RP so Sjögrenovým syndrómom, tubulointericiálnej nefritídy, autoimunitnej thyreopátie. V priebehu roku dochádza zhoršeniu tubulointericiálnej nefritídy v podobe renálneho zlyhania, s hypokaliemiou a hyperurikémiou. Neskôršie dochádza k vývoju mozgovej cievnej príhody, nastupuje pancytopenia aj po vynechaní cyklofosfamidu z liečby. Po roku a 7 mesiacoch pacientka exituje na katetrálnu sepsu s bronchopneumóniou.

Uvedené súhrny kazuistických zdelení poukazujú na to, že RP sa môže vyskytnúť aj vo vyššom veku s ťažkým priebehom.

Laboratórne výsledky

Spoločnou črtou laboratórnych parametrov pri RP je zvýšenie reaktantov akútnej zápalovej fázy, výskyt anémie a trombocytózy. Zistila sa i mierna leukocytóza. Sérologické testy ukázali, že v sére chorých sa u 50 % pacientov nachádzajú protilátky proti kolagénu II. Vo väčšine prípadov sa zisťujú cirkulujúce imunokomplexy a protilátky proti intracelulárnym antigénom (približne v 20 % prípadov). Je známy dokonca aj nález cirkulujúcich antikoagulantov, čím sa zdôvodňuje klinický nález závažných trombóz.

Diagnostika

Na RP treba myslieť vtedy, ak sa zistia tieto klinické kritériá, ktoré pomôžu správne určiť diagnózu:

1. opakovaný výskyt chondritídy na oboch ušniciach,
2. neerozívna polyartritída,
3. chondritída nosovej chrupky,

4. zápalové postihnutie očného bulbu (vrátane konjunktivitídy, keratitídy, skleritídy, episkleritídy a uveitídy),
5. postihnutie laryngálnej alebo tracheálnej chrupky,
6. kochleárne alebo vestibulárne postihnutie.

Spomenuté kritériá publikoval McAdam a spol. (16), neskôr ich mierne modifikovali Damiani a Levine (17). Zahrňujú 3 alebo viac z týchto kritérií, na diagnózu je však potrebné najmenej jedno klinické kritérium a histologický nález chondritídy na nezávisle lokalizovaných chrupkách s odpoveďou na liečbu. Rozborom 112 prípadov choroby boli v roku 1986 v Minnesote diagnostické kritériá modifikované takto:

- o RP ide, ak zápalové ataky postihujú
najmenej dve z predilekčných oblastí – ušná, nosová, laryngotracheálna alebo jednu z nich a dve ďalšie – očná, statoakustické poruchy (strata sluchu či vertigo), artritída.

Diferenciálna diagnostika

Hoci je klinický priebeh RP pomerne typický a charakteristický, určité okolnosti môžu spôsobiť problémy pri určovaní diagnózy. Treba vedieť, že ušnica je veľmi citlivá na traumy, chemické činitele, omrznutie. Podobne trachea je veľmi citlivá na proťahovanú endotracheálnu intubáciu. Ako perichondritída sa môže prejavovať akútna streptokoková infekcia, hubová infekcia, syfilis a lepra, čo môže zapríčiniť chybnú diagnózu RP. V úsilí dopátrať sa správnej diagnózy, je potrebné vykonať biopsiu. Nosovú chrupku môžu postihnúť aj granulomatózne procesy (granulomatóza s angiitídou, lymfomatózna granulomatóza, smrteľný midline granulóm). Postihnutie očí sa môže prejavovať ako nekrotizujúca skleritída alebo keratitída aj pri zápalových reumatických chorobách, ako je napríklad RA, granulomatóza s angiitídou, polyarteritis nodosa, Behçetova choroba alebo Coganov syndróm. Diferenciálnodiagnosticky je potrebné vylúčiť pľúcnu či obličkovú vaskulitídu postihujúcu CNS alebo iné orgány. Koreň aorty môže byť postihnutý pri Ehlersovom-Danlosom syndróme, Marfanovom syndróme, idiopatickej mediálnej cystickej nekróze spojennej s ankylozujúcou spondylitídou.

Terapia a prognóza

Terapia RP závisí od foriem RP. Ak ide o ľahšie formy postihujúce ušnicu alebo artritídu, liečba spočíva v podávaní nesteroidových antiflogistík a nízkych dávok prednizónu. Pri závažných prejavoch choroby, ako je laryngotracheálne alebo očné postihnutie, prípadne ťažké poškodenie ušných a nosových chrupiek, systémová vaskulitída, aortitída alebo

glomerulonefritída, je potrebné podať prednizón v dávke 1 mg/kg hmotnosti na deň. Niekedy možno úspešne znížiť dávku prednizónu a udržať spoľahlivú remisiu, vyskytujú sa však aj situácie, keď pri pokuse znížiť dávku glukokortikoidov nastane exacerbácia choroby (6). V takýchto prípadoch sa treba pokúsiť zaviesť kombinovanú imunosupresívnu liečbu (cyklofosfamid, azatioprín, chlorambucil, cyklosporín). Van der Lube a spol. (18) použili v terapii monoklonovú protilátku anti-CD4. V ostatnom čase sa pri liečbe RP použila aj autológna transplantácia kmeňových buniek.

V rámci bazálnej liečby RP Handler (19) u 68-ročnej ženy s istou diagnózou RP (s postihnutím ušnic), bol použitý v terapii Leflunomid 100 mg denne počas 3 dní, pokračovalo sa 20 mg denne. V priebeh 2 týždňov zápal ušnic sa podarilo potlačiť liečba spoľahlivo udržala remisiu počas 3 rokov (16, 17) u rezistentnej formy bol zápalový proces neovplyvniteľný na glukokortikoidy, metotrexát, azathioprín, antimalariká. Zápal ušných a nosných chrupiek sa podarilo ovplyvniť leflunomidom 20 mg a potom 30 mg denne, avšak sa vyskytla nežiaduca febrilná hematologická reakcia a liečba musela byť prerušená.

V poslednom období pri rezistentných formách RP sa začína používať v terapii RP biologická liečba TNF inhibítormi (infiximab, adalimumab, etanercept), inhibítorom anti-IL-6 receptora – tocilizumabom, inhibítorom IL-1 receptora – anakinra a napokon rituximabom (protilátka proti B lymfocytom).

Infiximab bol použitý v liečbe RP Ehresmannom v roku 2002 (21), jednalo sa u 35-ročného muža s 10 ročným trvaním RP. Pre rezistenciu vysokými dávkami glukokortikoidov v kombinácii MTX sa pacientovi v dávke 5 mg/kg sa podal infiximab. Infúzia infiximabom sa podala 0, 2, 6 týždeň a pokračovalo sa potom každých 8 týždňov. Počas liečby postupne sa vysadila bazálna liečba MTX a glukokortikoidmi. Liečba sa javila ako bezpečná a dobre tolerovateľná. Soares de Barros a spol. 2010, u 42 ročnej ženy RP u ktorej sa vyvinula rezistencia na liečbu glukokortikoidy v kombinácii s MTX a neskôršie v kombinácii s azathioprínom sa pridal infiximab v dávke 3 mg/kg (dávkovanie 0, 14, 42), zlepšenie nastalo už po druhej infúzii, po tretej ustúpila artritída a postupne sa mohla radikálne znížiť bazálna liečba na 10 mg prednizónu a 7,5 mg/týždeň MTX.

Carter (22) u 46 ročnej pacientky s rezistentnou formou RP podal etanercept, pacientke bol aplikovaný etanercept v dávke 2x 25 mg týždenne spolu s glukokortikoidmi a MTX (20 mg/denne). Pri tejto terapii sa postupne mohol vysadiť z liečby prednizón (od dávky 30 mg denne) a MTX zostal na dávke 15 mg denne. Klinický pri kombinácii MTX a etanercept zostal v remisii. Napokon Seymour a spol. (23) úspešne aplikovali Adalimumab v dávke 40 mg každých 2 týždne po predchádzajúcej liečbe infiximabom 10 mesiacov, sa

vyvinul relaps choroby, preto bol do liečby zavedený adalimumab remisia sa udržala 4 roky od zavedeného prechodu liečby z infliximabu na adalimumab. Kazuistika s RP, u ktorej sa bola aj aortitída, bola prvá, kde sa použil úspešne Adalimumab.

Podobnou problematikou vyvinutej rezistencie biologickej liečby na infliximab pri RP riešili problém rezistencie na klasickú imunosupresívnu liečbu (cyclosporin, azathioprin, cyklofosfamid, a rozličné dávky glukokortikoidov), sa podal infliximab, ale po troch infúziách sa ukázal ako neúčinný., preto sa podala anakinra, ktorej efekt sa ukázal ako okamžitý. Ukázalo sa, že anakinra môže byť alternatívnym liekom u pacientov s rezistentnou formou RP, u ktorej k udržiavaniu potlačenia choroby sú potrebné vysoké dávky glukokortikoidov (21). Kawai a spol. (25) poukázali aj na možnosť použitia tocilizumabu pri vývoji rezistentnej formy RP, alebo v prípade, kde exacerbácia vzniká pri pokuse o retrakciu dávky prednizónu.

V priebehu RP sa však vyskytnú aj akútne stavy, ako je akútna vzduchová obštrukcia. V týchto situáciách je potrebné použiť agresívnu liečbu pulznými dávkami (1 g metylprednizolónu) (23). Pacienta musí okrem reumatológa sledovať aj otolaryngológ (nepriama laryngoskopia, počítačová tomografia trachey, urgentná tracheotómia pri liečení symptomatickej subglotickej stenózy). Choroba môže mať fatálny priebeh pri vzduchovom kolapse bronchiálneho stromu. V terapii sa použili aj náhrady srdcových chlopní, ako i aortálne štepky.

Napriek spomenutým terapeutickým možnostiam prognóza RP zostáva naďalej veľmi závažná, a to najmä pri formách s poškodením chrupiek laryngu a orgánovými prejavmi (srdce, respiračný systém, oko). Preto reumatológ musí tejto zriedkavej chorobe venovať zvýšenú pozornosť.

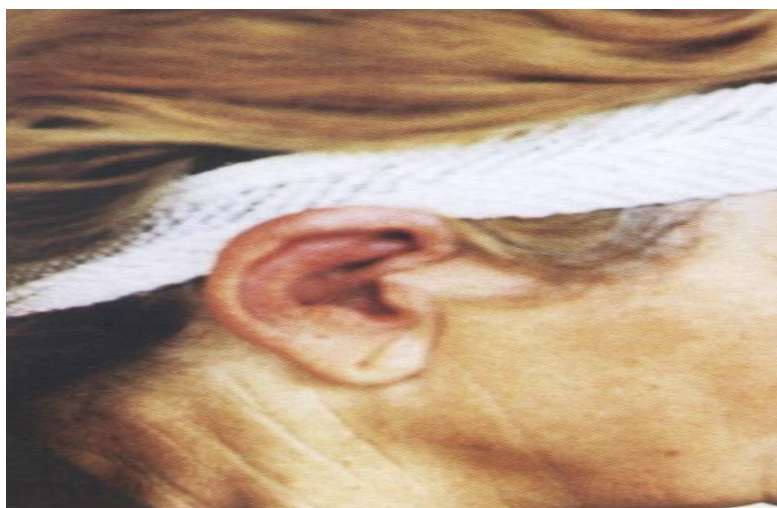
LITERATÚRA

1. Dion J, Costedoat-Chlumeau N, Sène D, Cohen-Bittan JLeroux G , Dion C, Francés C, Piette JC: Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Differential Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients
Arthritis Rheumatol. 2016 Dec;68(12):2992-3001.
2. Yoo JH, Chodosh J, Dana R: Relapsing Polychondritis : Systemic and Ocular Manifestations, Differential Diagnosis, Management and Prognosis
3. Keller E, Yao Z , Volgger A, Lang B, Albert ED: A Novel Variant of DR4 (DRB1*0421) Identified in a Patient With Polychondritis
Immunogenetics, 1995;41 (2-3):171

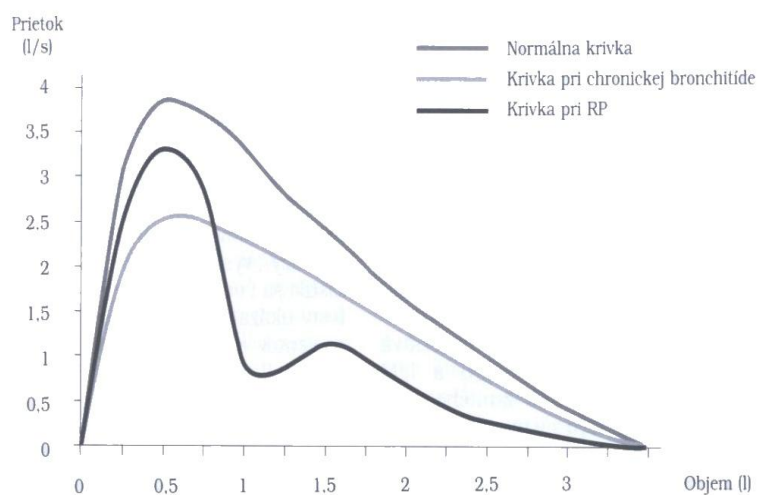
4. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. Wiener Archiv für Inn Med 1923; 6: 93-94.
5. Tomík F, et al. Recidivujúca polychondritída. Čsl Patologie 1977; 13: 91-94.
6. Ebringer R, et al. Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polychondritis and other rheumatic diseases, Ann Rheum Dis 1981; 40: 473-479.
7. Arundell FW, Haserick JR. Familial chronic atrophic polychondritis. Arch Dermatol 1960; 82: 353-365.
8. Neilly JB, et al. Progressive tracheobronchial polychondritis: need of early diagnosis. Thorax 1985; 40: 78-79.
9. Bellamy N, Dewar CL. Relapsing polychondritis in pregnancy. J Rheumatol 1990; 17: 1525-1526.
10. Sallam A, et al. Keratouveitis as a first presentation of relapsing polychondritis. Hindawi Publishing Corporations 2010. Case report In Medicine, Article ID 176514, 2 pages, doi: 10.1155/2010/176514
11. Starr JC, et al. Relapsing polychondritis following alopecia areata. Hindawi Publishing Corporations 2010. Case report In Medicine, Article ID 623158, 3 pages, doi: 10.1155/2010/623158
12. Erten-Lyons D, et al. Relapsing polychondritis: an uncommon cause of dementia. BMJ Publishing Group 2009. Case report bcr08.2008.0740, Published online doi: 10.1136/bcr.08.2008.0740
13. Bochtler T, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and concomitant relapsing polychondritis: a report on one treatment for the combined manifestation of two diseases. Rheumatology 2005; 44: 1199.
14. Kim MK, et al. A case of polychondritis in a patient with Behçet's disease. Korean J Intern Med 2005; 20: 339-342.
15. Duda J, Botka M. Neobvyklý prípad relabujúcej polychondritídy. Rheumatologia 2001; 15: 136.
16. McAdam L, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 193-215.
17. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis. Laryngoscope 1979; 89: 929-946.
18. Van der Lubbe PA, et al. Anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polychondritis. Lancet 1991; 337: 1349.
19. Handler RP. Leflunomide for relapsing polychondritis: successful longterm treatment. J Rheumatol 2006; 33: 1916.

20. Koenig AS, Abruzzo JL. Leflunomide induced fevers, thrombocytosis, and leukocytosis in a patient with relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 192-194.
21. Ehresmann GR. Infliximab in the treatment of polychondritis. ACR Poster Session A. Pathogenesis and treatment of rare rheumatic diseases II. 2002.
22. Carter JD. Treatment of relapsing polychondritis with a TNF antagonist, *J Rheumatol* 2005; 32: 1413.
23. Seymour MW, et al. Prolonged response to anti-tumour necrosis factor treatment with adalimumab (Humira) in relapsing polychondritis complicated by aortitis. *Rheumatology* 2007; 46: 1738-1739.
24. Vounotrypidis P, et al. Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology* 2006; 45: 491-492.
25. Kawai M, et al: Sustained response to tocilizumab, anti-interleukine-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatology* 2009; 48: 318-319.
26. Lipnick RL, Fink ChW. Acute airway obstruction in relapsing polychondritis: Treatment with pulse methylprednisolone. *J Rheumatol* 1991; 18: 98-99.
27. Watanabe:M, Suzuki H, ARA T et al.: Relapsing Polychondritis Complicated by Giant Cell Myocarditis and Myositis. *Intern. Med* 2013 ; 52:1397
28. Massry GG, Chung SM, Selhorst JB: Optic Neuropathy, Headache, and Diplopia with MRI Suggestive of Cerebral Arteritis in Relapsing Polychondritis
*J. Neuroophthalol.*1995;15(3):171

Prílohy:



Obr. 1. Výrazne sčervenené a zhrubnuté ušnice bolestivé na tlak pri relabujúcej polychondritíde



Obr. 2. Krivka expiračného prietoku znázorňujúca vrcholové prietokové rýchlosti pri rôznych pľúcnych objemoch

Pri distálnej obštrukcii (astma, chronická bronchitída) je najviac ovplyvnený prietok pri nízkych objemoch, pri proximálnej obštrukcii (trachea) je ovplyvnený prietok pri vysokých objemoch

Kontaktné údaje:

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. FRCP

Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave

Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie

Rázusova 14 921 01 Piešťany