

Katarzyna MIHUŁKA<sup>1</sup>  
 Bogdan BATKO<sup>2</sup>  
 Antoni SKURA<sup>2</sup>  
 Piotr KRAWIEC<sup>2</sup>  
 Marcin KRZANOWSKI<sup>3</sup>  
 Władysław SUŁOWICZ<sup>3</sup>  
 Tomasz J. GUZIK<sup>1,4</sup>  
 Teresa ADAMEK-GUZIK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. med. *Teresa Adamek-Guzik*

<sup>2</sup>Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji  
 Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie  
 Kierownik: Dr n. med. *Antoni Skura*

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Nefrologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. med. *Władysław Sułowicz*

<sup>4</sup>Department of Medicine Division of Cardiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
 nawracające zapalenie chrząstek  
 destrukcja tkanki chrzęstnej  
 zapalenie stawów  
 leki biologiczne

**Additional key words:**  
 relapsing polychondritis  
 destruction of cartilaginous tissues  
 arthritis  
 biological agents

Adres do korespondencji:  
 Dr n. med. Bogdan Batko  
 Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji  
 Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla  
 31-121 Kraków, ul. Skarbowa 1  
 Tel./Fax: 012 633 00 09  
 e-mail: bogbat@poczta.onet.pl

## Nawracające zapalenie chrząstek – wyzwanie współczesnej diagnostyki i terapii

### Relapsing polychondritis – a challenge for modern diagnostics and treatment

**Nawracające zapalenie chrząstki jest rzadką chorobą o podłożu autoimmunologicznym, która z uwagi na sporadyczne występowanie, niewyjaśnioną do końca etiopatogenezę i zmienność objawów stanowi trudny problem diagnostyczny. Powtarzające się stany zapalne prowadzą do destrukcji tkanki chrzęstnej ucha, przegrody nosa, krtani, drzewa oskrzelowego, chrząstek żeber, stawów obwodowych i kręgosłupa. Proces chorobowy zająć może również tkanki pozbawione chrząstki, jak układ naczyniowy, oczu i centralny system nerwowy, układ moczowy. Nawracające zapalenie chrząstki często współistnieje z innymi schorzeniami systemowymi, które modyfikują jego przebieg i prowadzą do błędnego rozpoznania. W przypadku braku odpowiedniego leczenia dochodzi do rozwoju poważnych i niekiedy śmiertelnych powikłań. W niniejszym artykule autorzy przedstawiają obraz kliniczny i diagnostykę różnicową choroby, uwzględniając szczególnie aktualne metody leczenia.**

Nawracające zapalenie chrząstek (NZC) jest jedną z chorób, które z uwagi na niewyjaśnioną do końca etiopatogenezę, rzadkie występowanie, zmienny obraz kliniczny oraz w dużej mierze nieprzewidywalny przebieg mogą być trudne do zdiagnozowania i wymagają podejścia interdyscyplinarnego.

Choroba została opisana po raz pierwszy jako polichondropatia [21] w 1923 r. przez *Jakscha-Wartenhorsta*, na podstawie przypadku 32-letniego chorego z gorączką, asymetrycznym zapaleniem stawów, obrzękiem, bólem i deformacją uszu, nosa oraz osłabieniem słuchu wskutek zwężenia zewnętrznych przewodów słuchowych. Badanie biopsyjne chrząstki nosa ujawniło zanik macierzy chrzęstnej oraz hiperplazję błony śluzowej [19]. Dalsza charakteryzacja schorzenia pochodzi z 1960 r., kiedy *Pearson* i wsp. dokonali przeglądu 12 przypadków klinicznych i w oparciu o pewien wspólny zespół objawów określili ją jako nawracające zapalenie chrząstek [38]. Rozpoznanie opierać się miało na współistnieniu (nie zawsze jednoczasowym) stanu zapalnego ucha środkowego i wewnętrznego, przegrody nosa, krtani, drzewa oskrzelowego, oczu oraz chrząstek żeber, stawów obwodowych

Relapsing polychondritis is a rare autoimmune disease, which is due to sporadic occurrence, unexplained etiology and wide range of symptoms resulting in the difficulties in diagnosis. Recurrent inflammation leads to destruction of cartilaginous tissues, such as ear, nasal septum, larynx, trachea and bronchi, peripheral joints and vertebral structures. Blood vessels, the central nervous system, eyes, and the urinary tract can be involved as well. Clinical course of relapsing polychondritis is often modified by co-existing systemic diseases and remains misdiagnosed. In case of inappropriate or delayed treatment, serious and life-threatening complications may develop. In this article we present the most characteristic clinical features of the disease, differential diagnosis, focusing on current approaches to treatment.

i kręgosłupa. Zauważono również, że po kilku epizodach zapalnych tkanka chrzęstna ulega nieodwracalnej destrukcji i zostaje zastąpiona przez tkankę włóknistą [19].

#### I. Etiopatogeneza

Nawracające zapalenie chrząstek nie wykazuje wyraźnej dominacji rasy i płci, choć niektórzy badacze wskazują na trzykrotnie większą podatność kobiet [49]. Choroba najczęściej zaczyna się w piątej dekadzie życia, nie stwierdzono dla niej rejonów endemicznych ani nie udowodniono znaczącej roli dziedziczenia. Szacuje się, że zapadalność wynosi 3,5/milion [19,39].

Przyczyna nawracającego zapalenia chrząstek nie jest znana. Najwięcej danych wskazuje na znaczącą rolę reakcji autoimmunologicznych, o czym świadczy między innymi częste współwystępowanie innych chorób z autoagresji (30-35%) [17]. Badanie biopłatów zajętej tkanki chrzęstnej ujawnia depozyty IgA, IgM, IgG, składnika C3 dopełniacza, nacieki złożone z limfocytów CD4+, plazmocytów [17,19,24,50], wszystkie powyższe elementy stanowiące składowe typowych reakcji autoimmunologicznych. Wykazano ponadto czynną odpowiedź ko-

mórkową przeciw składnikom tkanki chrzęstnej – obecność komórek T aktywnych przeciw kolagenowi t. II w odcinku 271-273 (allele DRBI\*0101 lub DRBI\*0401) [8, 19] oraz przeciw kolagenowi t. IX i XI, a także zaburzenie równowagi subpopulacji limfocytów [19]. W surowicy chorych można stwierdzić przeciwciała skierowane przeciw natywnemu i zdenaturowanemu kolagenowi typu II, IX, XI oraz przeciw oligomerycznemu białku macierzy chrzęstnej (COMP). Udowodniono, że jednym z czynników indukujących patologiczną reakcję immunologiczną organizmu i wytwarzanie autoreaktywnych przeciwciał jest matrilina-I, niekolagenowe białko o masie ok. 148 kDa, obecne w tkance chrzęstnej tchawicy, w mniejszym stopniu uszu oraz nosa [19,37]. Nie występuje ono w chrząstkach stawów obwodowych, co tłumaczy może brak nadżerek, przy obecności toczącego się zapalenia w tej lokalizacji [19]. Rolę układu odpornościowego potwierdzają również badania wskazujące na istotne zmiany profilu cytokin zapalnych w aktywnym NZC. Stwierdzono podwyższony poziom białka chemotaktycznego monocytów (MCP-1), białka zapalnego makrofagów (MIP-1beta) oraz interleukiny 8 (IL-8) [48]. Co ciekawe w przeciwieństwie do szeregu innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, nie określono jak dotąd jednoznacznie roli czynników genetycznych, istnieją jednak pojedyncze doniesienia o powiązaniu choroby z HLA kl. II-DR4 [19,23,27]. Problem pełniejszego zrozumienia przyczyn NZC wciąż pozostaje otwarty, nie tylko ze względu na złożone i kosztowne metody badań, ale przede wszystkim trudności w uzyskaniu odpowiedniego materiału do pracy badawczej, zebraniu wystarczająco licznej grupy pacjentów.

## II. Obraz kliniczny

Obraz kliniczny jaki zostaje przedstawiony lekarzowi przy pierwszym spotkaniu chorego na NZC nie jest jednoznaczny, często sugeruje odmienne schorzenia, w dodatku z upływem czasu pojawiają się nowe dolegliwości. Nie istnieją zmiany patognomiczne. Początek bywa zwykle gwałtowny, z nieswoistym zespołem objawów takich jak gorączka, osłabienie, senność, utrata masy ciała [19].

### Zmiany otolaryngologiczne

W 40% przypadków pierwszym symptomem i zarazem najczęściej występującym (w czasie trwania choroby w 85-95% przypadków) jest stan zapalny tkanki chrzęstnej małżowin usznych, z miejscowym obrzękiem, zaczerwienieniem i bolesnością [17, 49], trwający od kilku dni do kilku tygodni, ustępujący niekiedy samoistnie lub po włączeniu leczenia. W wyniku powtarzających się epizodów lub przewlekającego się zapalenia dochodzi do nieodwracalnej destrukcji chrząstki, która staje się miękka i wiotka, przyjmując kształt „kalafiorowaty”. Zajęcie przewodu słuchowego zewnętrznego, ucha środkowego lub wewnętrznego może powodować utratę słuchu o typie przewodzeniowym i/lub odbiorczym, niekiedy z objawami uszkodzenia błędnika (ataksja, zawroty głowy, nudności, wymioty) [19]. W 50% przypadków proces dotyczy również przegrody

nosa z następującą jego deformacją (nos siodełkowaty), towarzyszy mu uczucie niedrożności przewodów nosowych, nieżyt surowicy, krwawienia z nosa [17].

### Układ oddechowy

Początkowo ok. 25% pacjentów zgłasza dolegliwości z zakresu układu oddechowego, w późniejszych stadiach odsetek ten wzrasta do 50% [19,32]. Najczęściej zajęte są krtań i tchawica. Pierwotnie zaznaczona może być jedynie tkliwość chrząstek tarczowatej i krtań [6,17], z biegiem czasu i rozwojem choroby pojawiają się chrypka, suchy kaszel, duszność, świsty i stridor wdechowy. Uszkodzenie krtań i nagłośni powoduje niekiedy groźne i wymagające natychmiastowej interwencji powikłania (włącznie z wykonaniem tracheostomii), jak zapadnięcie górnych dróg oddechowych.

### Zmiany stawowe

Często, bo w ok. 35% przypadków dolegliwości stawowe inicjują chorobę kierując pacjenta do poradni reumatologicznej. Specjalista stwierdza wędrujące, zwykle niesymetryczne, seronegatywne zapalenie w obrębie stawów nadgarstkowych, śródrečno-palczkowych i międzypalczkowych bliższych, kolanowych z możliwym zajęciem błony maziowej, lecz bez cech erozji i trwałej destrukcji. Objawy najczęściej ustępują samoistnie do kilkunastu tygodni, w okresach zaostrzeń stwierdza się ocieplenie, bolesność, obrzęk stawu. Płyn punkcyjny nie wykazuje cech zapalnych. Zmiany mogą dotyczyć połączeń chrzęstno-kostnych żeber (zespół *Tietza*). Jeśli ograniczone są do pojedynczego, dużego stawu bywają mylnie zdiagnozowane jako skaza moczaniowa [17]. Manifestacja stawowa NZC (50-80%) [17] powiązana jest z gorszym rokowaniem i bardziej ekspansywną postacią choroby [2,9].

### Układ krążenia

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym dotyczą 10-52% chorych, w 2-6% ujawniają się w postaci niewydolności zastawki aortalnej i mitralnej wynikającej z poszerzenia aorty wstępującej, rzadziej niewydolności mitralnej i trójdzielnej powstałej w mechanizmie dylatacji pierścieni włóknistych) [17,19]. W tej grupie chorych spodziewać się można patologicznych zmian aorty (tętniakowate poszerzenia w odcinku piersiowym i brzuszonym), zapalenia mięśnia sercowego, osierdzia lub naczyń krwionośnych oraz zaburzeń przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, napadowe częstoskurcze nadkomorowe) [19].

### Narząd wzroku

Około 60% chorych (częściej mężczyźni) w pewnym etapie choroby prezentuje zmiany oftalmologiczne, jak nawracające zapalenie spojówek, twardówki, nadtwardówki, ciałaka rzęskowego, siatkówki i naczyniówki, niekiedy wytrzeszcz gałki ocznej, obrzęki w okolicy oczodołu, zaćmę, porażenie mięśni pozaočních [17,39,49]. W rzadkich przypadkach powikłaniem toczącego się procesu chorobowego może być utrata wzroku na skutek perforacji rogówki, zapalenia naczyń siatkówki i nerwu wzrokowego [19].

### Układ moczowy

Szacuje się, że 26% chorych na NZC wykazuje nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu (hematuria, proteinuria), a 10% podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi. Zajęcie nerek łączy się z gorszym rokowaniem (przy życiu 10 letnie sięga 30%), często wskazuje na współistnienie lub predyspozycję do rozwoju tocznia rumieniowatego układowego (SLE) lub układowego zapalenia naczyń. W biopsji nerki stwierdza się rozplamienie macierzy komórek mezangium, ogniskowe lub segmentalne martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych z tworzeniem półksiężyców [4,11,17]. Opisują również występowanie szybko postępującej niewydolności nerek z rozplamowym proliferacyjnym kłębuszkowym zapaleniem nerek przy współistnieniu NZC z zespołem *Sjogrena* [42]. W mikroskopie elektronowym zwracają uwagę niewielkie ilości elektronowo gęstych depozytów, natomiast w badaniu immunofluorescencyjnym stwierdzono kompleksy immunologiczne, depozyty C3 i/lub IgG, IgM głównie w mezangium. W innych badaniach zauważono cechy rozlanego endo i extra włośniczkowego proliferacyjnego kłębuszkowego zapalenia nerek z depozytami IgA [3,4,11,12]. U chorych z NZC z zajęciem nerek obserwowano również różny stopień stwardnienia naczyń i kłębuszków, segmentalną proliferację mezangium, zanik kanalików i nacieki śródmiąższowe z limfocytów [11].

### Zmiany skórne

U osób starszych, z patologicznym obrazem morfologii krwi i zmianami skórnymi charakteryzującymi się dużą różnorodnością i brakiem cech specyficznych (plamica małopłytkowa, grudki, pęcherzyki, przewlekłe zapalenie skóry, nadżerki, zapalenie żył powierzchownych, siność siatkowata (*live-do reticularis*), owrzodzenia i guzki na kończynach wraz z martwicą dystalną. Warto pamiętać o możliwym związku NZC z zespołem mielodysplastycznym i odpowiednio ukierunkować dalszą diagnostykę [16,19].

### Układ nerwowy

W nielicznych (3%) doniesieniach o zajęciu układu nerwowego dominują objawy niedowładów nerwów czaszkowych (III, IV, XIII, najczęściej VI i VII) [17,23], opisywano również bóle głowy, drgawki, encefalopatię, objawy uszkodzenia mózdzku, zapalenie tyłomózgowia, epizody niedokrwienia mózgu z następującą hemiplegią, tętniaki naczyń mózgowych, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [16,19,49]. Zmiany neurologiczne uważa się za wtórne do zapalenia naczyń. Płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF) może ujawnić pleocytozę limfocytarną i niekiedy symulować infekcję bakteryjną, zwykle jednak jest prawidłowy [7, 23,34,52].

## III. Rozpoznanie

Próbie sformułowania kryteriów diagnostycznych NZC podjęli w 1976 roku *McAdam* i wsp., wyłaniając 6 wiodących objawów (tabela I), z których wystąpienie trzech, nawet bez potwierdzenia histopatologicznego umożliwia rozpoznanie choroby [17,30]. W 1979 r. *Damiani* i *Levine* [13] postulowa-

Tabela I

## Kryteria diagnostyczne nawracającego zapalenia chrząstek [wg 19].

Diagnostic criteria for relapsing polycondritis [acc. 19].

| Kryterium   | Opis   |
|---|--|
| 1   | Nawracające zapalenie chrząstek obu małżowin usznych   |
| 2   | Zapalenie wielostawowe bez nadżerek  |
| 3   | Zapalenie chrząstki nosa   |
| 4   | Zapalenie struktur ocznych (zap. spojówek, tęczówki, twardówki, nadtwardówki, naczyńówki)  |
| 5   | Zapalenie chrząstek dróg oddechowych: krteni i/lub tchawicy  |
| 6   | Uszkodzenie układu przedsionkowo-ślimakowego manifestujące się utratą słuchu o typie odbiorczym, szumem w uszach i/lub zawrotami głowy |
| <p>Aby postawić diagnozę, wymagane jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spełnienie co najmniej 3 z powyższych kryteriów klinicznych.</li> <li>2. Obecność co najmniej jednego z wymienionych kryteriów klinicznych i pozytywny wynik badania histologicznego chrząstki.</li> <li>3. Zapalenie chrząstki w dwóch lub więcej oddzielnych lokalizacjach anatomicznych z odpowiedzią na leczenie steroidami i/lub dapsonem.</li> </ol> |  |

Tabela II

## Jednostki chorobowe współwystępujące z nawracającym zapaleniem chrząstek [wg 19].

Disorders associated with relapsing polycondritis [acc. 19].

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Układowe choroby tkanki łącznej       | Reumatoidalne zapalenie stawów, idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, sklerodermia, zespół Sjogrena, mieszana choroba tkanki łącznej                 |
| Zapalenia naczyń                      | Leukoklastyczne zapalenie naczyń, ziarniak Wegnera, guzkowate zapalenie tętnic, mikroskopowe zapalenie naczyń, zespół Churg-Straussa, choroba Behceta, MAGIC, mieszana krioglobulinemia |
| Seronegatywne artropatie              | Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczykowe zapalenie stawów, zespół Reitera  |
| Zaburzenia hematologiczne             | Zespół mielodysplastyczny, choroba Hodgkina, chłoniaki niezłaznicze, MALT-oma, ostra białaczka limfoblastyczna, anemia złośliwa   |
| Zaburzenia hormonalne                 | Cukrzyca typu 1, choroba Hashimoto, choroba Graves'a, niedoczynność tarczycy  |
| Objawy ze strony przewodu pokarmowego | Wrzodziejące zapalenie jelit, choroba Crohna, pierwotna marskość żółciowa, zwłóknienie zaotrzewnowe   |
| Inne                                  | Miastenia, piodermia zgorzeliowa, łuszczyca, chrzęstniakomięsak   |

li, że niezbędny jest jeden lub więcej z wyżej wymienionych objawów, przy pozytywnym badaniu biopsyjnym [17]. Obecnie uważa się, że wystarczającym warunkiem postawienia diagnozy może być również wystąpienie stanu zapalnego chrząstki w co najmniej dwóch różnych lokalizacjach anatomicznych z dobrą odpowiedzią na steroidy lub diaminodiphenylsulfon (dapson). Pomimo jasnych kryteriów diagnostycznych, rozpoznanie NZC wciąż sprawia duże trudności, u ok. 68 % pacjentów proces diagnostyczny utrzymuje się powyżej roku [17, 49].

**Badania diagnostyczne**

W badaniach laboratoryjnych często obserwuje się podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP), niedokrwistość normocytarną i normobarwliwą, leuko- i trombocytozę, poliklonalną hipergammaglobulinemię [17]. W badaniu ogólnym moczu można stwierdzić białkomoc, krwinkomoc, zwiększoną ilość elementów komórkowych w moczu. W przypadku nakładania innych chorób układowych stwierdza się w surowicy obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przeciwciał skierowanych przeciwko cytoplazmie neutrofilów typ cytoplazmatyczny (c-ANCA), czynnika reumatoidalnego (RF) [19]. Istnieje możliwość monitorowania aktywności choroby w oparciu

o śledzenie dynamiki miana przeciwciał p/ kolagenowi II w surowicy i przeciw COMP, oznaczenie czynnika hamującego migrację makrofagów (MIF), badanie poziomu glikozaminoglikanów i neoepitopu kolagenu II typu w moczu [17,25].

W diagnostyce uszkodzeń drzewa oskrzelowego badaniem z wyboru jest tomografia komputerowa klatki piersiowej. Laryngoskopia z zastosowaniem wewnątrzoskrzelowego USG bywa użyteczna w ocenie zmian w drzewie oskrzelowym takich jak miejscowa fragmentacja chrząstki. Sporadycznie istnieje potrzeba przeprowadzenia badań scyntygraficznych (z wykorzystaniem 99m Technetu lub Ga) [19,20,35], które dzięki gromadzeniu znacznika w miejscu aktywnego procesu zapalnego wskazują miejsce ewentualnej biopsji. Pobranie fragmentu tkanki do badania niekiedy ułatwia diagnozę, jednak nie jest zaliczane do bezwzględnie wymaganych kryteriów i czasem może być przyczyną zaostrzenia procesu [19].

**Diagnostyka różnicowa**

Różnorodność skarg i objawów sprawia, że pacjent z nawracającym zapaleniem chrząstek zgłasza się do gabinetu lekarzy różnej specjalności. Nie zawsze czytelny obraz kliniczny opóźnia rozpoznanie. W 68% przypadków upływa rok zanim postawiona

zostanie właściwa diagnoza, ponieważ w pierwszej kolejności próbujemy wykluczyć inne, bardziej popularne schorzenia [17,49]. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że w 30-37% NZC towarzyszą inne choroby układowe, w wyniku czego objawy mogą być niespecyficzne i mylące. Najbardziej charakterystycznym symptomem jest zapalenie chrząstek uszu, jednak jednostronne, martwicze zapalenie ucha zewnętrznego zdarzyć się może również wskutek infekcji bakteryjnych (*Pseudomonas aeruginosa*), działania czynników fizycznych (odmrożenia) lub chemicznych (użądlenia owadów) [19, 23,47].

Zapalenie stawów w przebiegu NZC zwykle jest niesymetryczne, seronegatywne, bez tworzenia nadżerek [5, 22, 23]. Zdąrza się jednak, że lekarz stwierdza cechy destrukcji, a stawy zajęte są symetrycznie, co przemawia za współwystępowaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) [19]. Kiedy objawy kliniczne sugerują NZC, ale zmiany w układzie kostnym nie są charakterystyczne, należy rozważyć także inne choroby układowe tkanki łącznej i spondyloarthropatie, często nadrozpoznanane przy współistnieniu zmian ocznych i stawowych [23, 49]. Objęcie stanem zapalnym pojedynczego stawu – najczęściej kolanowego lub łokciowego wymaga wykluczenia etiologii infekcyjnej i metabolicznej (krystalopatie) [17].

Niespecyficzne grypopodobne objawy prodromalne (ogólne rozbicie, bóle mięśniowe, gorączka, utrata masy ciała), siodełkowaty nos, zajęcie nerek i układu oddechowego, a także opisywany w piśmiennictwie w przebiegu NZC naciek zapalny w tkankach oczodołu dający obraz pseudoguzza bywają niekiedy kojarzone z ziarninakiem Wegenera [17,23]. W przypadku ziarniniaka Wegenera pierwotnie zajęte zostają jednak struktury anatomiczne pozbawione tkanki chrzęstnej, stwierdza się także obecność przeciwciał c-ANCA a w przypadku aktywnego zapalenia kłębuszków nerkowych wykonanie badania biopsyjnego pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć NZC [17].

Siodełkowaty nos przywodzi na myśl także inne schorzenia ziarniniakowe (trąd, kiła, gruźlica), a cechy uszkodzenia nerek zdradzają możliwość zespołu nakładania z tocznieniem układowym trzewnym (w tym zakresie wątpliwości diagnostyczne może wyjaśnić badanie w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) [23].

Objawy oczne, jak zapalenie twardówki i rogówki, pojawiają się na różnym etapie choroby i początkowo mogą dominować w obrazie klinicznym, nasuwają wówczas podejrzenie RZS, guzkowego zapalenia tętnic lub choroby Behceta [19,39]. Kiedy łączą się one z upośledzeniem słuchu i zaburzeniami przedsionkowymi, zachodzi konieczność różnicowania z zespołem Cogana [17].

U osób w podeszłym wieku z manifestacją dermatologiczną należy pamiętać o związku choroby z zespołem mielodysplastycznym (w 91% towarzyszą mu zmiany skórne, w niepowikłanym NZC występują w 35%). Owrzodzenia śluzówek jamy ustnej i okolicy narządów płciowych zewnętrznych z toczącym się w strukturach chrzęstnych

zapaleniem sugeruje współistnienie choroby *Behçet'a*, a opisany zespół objawów objęto wspólną nazwą zespołu MAGIC [16, 17, 23, 26, 37]. Zmiany skórne są najczęściej wtórne do objęcia procesem zapalnym naczyń, przy czym zajęte mogą być zarówno naczynia o małej średnicy (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń), średnie, jak i duże (choroba *Takayashu*) [17].

Zdarza się, że uszkodzenie tchawicy powstałe wskutek długotrwałej intubacji jest mylnie interpretowane jako wtórne do NZC, podobnie jak zwłóknienia pogruchlicze, w przebiegu sarkoidozy, ziarniniaka *Wegenera*, amyloidozy oraz RZS [19, 29]. Schorzenia, które mogą być powiązane z NZC przedstawiono w tabeli II.

#### IV. Leczenie

Ponieważ nie zostały dotąd dokładnie zbadane przyczyny NZC, trudno ustalić wspólny i uniwersalny schemat postępowania terapeutycznego. Leczenie jest przede wszystkim objawowe oraz zależy od aktywności choroby.

#### **Glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwbakteryjne**

Łagodniejsze zmiany, jak zapalenie chrząstki uszu lub nosa, zapalenie stawów o umiarkowanym nasileniu wymagają podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych a przy braku dostatecznej poprawy dodatkowo włączenia steroidów w małych dawkach (prednison 10-20 mg/d lub równoważnik). Gdy dochodzi do zajęcia dróg oddechowych, układu krążenia, nerek, oka lub ucha (objawy uszkodzenia przedsionka, utrata słuchu typu odbiorczego), konieczne staje się zastosowanie wyższych dawek steroidów (prednison 0,5-1 mg/kg/d) [23]. W przypadku groźnych dla życia komplikacji - ostrego zamknięcia dróg oddechowych, stosuje się dożylny puls sterydowy 1g/d przez 3 dni, można podawać również racemizowaną efedrynę w nebulizacji przed wykonaniem tracheostomii [18, 23]. Biorąc pod uwagę skutki uboczne przewlekłej steroidoterapii, należy dążyć do jak najniższej skutecznej dawki.

Opisywano dobrą odpowiedź na dapson (50-200 mg/d) w przypadkach NZC bez zajęcia układu sercowo-naczyniowego [19, 28], u chorych z zapaleniem chrząstek uszu na kolchicynę (2 x 0,6 mg) oraz indametycynę, a ich efekt działania widoczny był już po kilku dniach [23].

#### **Leki immunosupresyjne**

W przypadku niedostatecznych efektów terapii steroidami lub skutków ubocznych zmuszających do redukcji dawki wykorzystujemy immunosupresję. Skuteczność metotreksatu (MTX) potwierdziły badania *Trentham'a* i *Lee* (przy średniej dawce MTX 17 mg/tydzień zredukowano dawkę prednisonu z 19 do 5 mg/d w 23 z 31 przypadków) [19]. Dobre efekty uzyskano również przy zastosowaniu azatiopryny, cyklosporyny A (od 5 mg/kg/d) [40], cyklofosfamid (1-2 mg/kg/d lub puls i.v. 0,6 g/m<sup>2</sup> u chorych z zaważanymi zmianami nerkowymi, płucnymi i naczyniowymi) [4, 23]. Leczenie immunosupresyjne, choć w wielu przypadkach

pozwała na osiągnięcie dobrych rezultatów, nie zawsze prowadzi do remisji choroby, zawodzi kiedy proces zapalny obejmuje aortę [45]. Daje również liczne skutki uboczne, może być źle tolerowane przez pacjenta i z uwagi na działania niepożądane przerwane.

#### **Leki biologiczne (antycytokinowe)**

Wciąż poszukuje się nowych metod leczenia, bezpiecznych i skutecznych. W ostatnim okresie coraz większe nadzieje budzi terapia biologiczna. Początkowe próby wykorzystania przeciwciał przeciw komórkom CD-4+ nie sprawdziły się w praktyce klinicznej [19]. Potwierdzenie znaczącej roli TNF-alfa w patogenezie chorób o podłożu immunologicznym otworzyło dalsze możliwości. TNF alfa odgrywa rolę mechanizmu immunologicznego kaskady reakcji zapalnych i spustowego kaskady reakcji zapalnych i immunologicznych, narodził się więc pomysł zahamowania ich u źródła przez zastosowanie jego selektywnych inhibitorów, takich jak infliksimab czy etanercept. Skuteczność powyższych leków została udowodniona w RZS, łuszczykowym zapaleniu stawów, zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz w chorobie *Crohna* [1, 9, 10, 31, 46, 53].

Dane kliniczne wydają się bardzo obiecujące, jednak są wciąż nieliczne i przez to nie pozwalają na pełną ocenę bezpieczeństwa terapii blokerami TNF-alfa. W chwili obecnej podstawowym źródłem wiedzy o zastosowaniu tych leków i ich efektywności są opisy przypadków klinicznych w piśmiennictwie medycznym [33, 41, 44]. Uważa się, że leczenie inhibitorami TNF-alfa łączy się ze zwiększonym ryzykiem odczynów alergicznych, a także rozwojem infekcji (w tym oportunistycznych, głównie gruźlicy). Sporadycznie zdarza się zapalenie nerwu wzrokowego, zaostření stwardnienia rozsianego, anemia aplastyczna, zespół toczniopodobny, hepatomegalia i śródmiąższowe zapalenie płuc [15, 47]. Sporne są zdania na temat zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych (chłoniaki). Zaleca się dużą ostrożność przy zastosowaniu inhibitorów TNF-alfa u chorych z chorobą niedokrwinną serca, badania wskazują bowiem na zwiększony wskaźnik śmiertelności w tej grupie pacjentów (ASPIRE, TEMPO, PREMIER) [15].

W ostatnich miesiącach 2006 r opublikowano doniesienie o pomyślnej próbie zastosowania antagonisty receptora IL-1 (Anakinra) w leczeniu 45-letniej chorej, u której zawiodło leczenie blokerami TNF-alfa. Objawy chorobowe ustąpiły w ciągu kilku dni, podobnie szybko normalizacji uległy wskaźniki zapalne. W ciągu kolejnych 14 miesięcy obserwacji podawano Anakinrę w monoterapii (100 mg/d), a pacjentka pozostawała w remisji [51].

#### **Inne metody leczenia**

Opisywano korzystny wpływ leczenia plazmaferezami, zwłaszcza u pacjentów z aktywnymi zmianami zapalenia nerek, a także zapaleniem naczyń [4, 14]. Według niektórych doniesień, w sytuacji gdy wszystkie metody leczenia zawiodą, można osiągnąć remisję choroby poprzez autologiczny przeszczep komórek STEM [23, 43]. U niektórych chorych agresywna postać NZC pro-

wadzi do poważnych zmian narządowych, wymagających interwencji chirurgicznej. W przypadku zamknięcia dróg oddechowych prócz wykonania tracheostomii konieczna może okazać się implantacja stentu zabezpieczającego ich drożność [17, 23]. Gdy dochodzi do zniszczenia zastawek serca czy poszerzenia światła dużych naczyń należy rozważyć leczenie operacyjne [17, 19, 23].

Na obecnym etapie wiedzy o NZC niemożliwe jest podanie ujednoczonego schematu leczenia. Wydaje się, że w niedalekiej przyszłości wiodącą rolę zdoładzie pionierska dziś jeszcze terapia biologiczna, jednak w chwili obecnej trudno oszacować jej długoterminowe skutki. Dlatego decyzja lekarza co do wyboru leku opierać się powinna na indywidualnej ocenie każdego chorego.

#### **V. Rokowanie**

Nawracające zapalenie chrząstek ma przebieg przewlekły i postępujący, w niektórych przypadkach prowadzi do groźnych dla życia powikłań (ciężkie zakażenia, obturacja dróg oddechowych, niewydolność nerek, zmiany naczyniowe) [39]. Zapadnięcie tchawicy oraz infekcje dolnych dróg oddechowych (powstające wskutek dysfunkcji rzęsek nabłonka i zwężeń pozapalnych drzewa oskrzelowego) stanowią główną przyczynę zgonów w NZC (10-50%) wyprzedzając letalne powikłania z zakresu układu naczyniowego (blok przedsionkowo-komorowy III stopnia, pęknięcie zastawki aortalnej i ostra niewydolność aortalna) [19, 32]. Pacjenci obciążeni są zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu mielodysplastycznego, który w takich przypadkach staje się wiodącą przyczyną zgonu. Niedokrwistość i zajęcie nerek u chorych w każdym wieku uważane są za niekorzystne czynniki rokownicze, natomiast u chorych do 50 roku życia podobne znaczenie przypisuje się zmianom w chrząstce nosa, stawach, przewężeniom krtani i tchawicy, objęciu procesem zapalnym naczyń [19, 32]. W 1976 dane statystyczne wskazywały na 30% śmiertelność w przebiegu 4 lat trwania choroby [30]. Dzięki postępowi w diagnostyce, nowym technikom leczenia farmakologicznego i chirurgicznego na przestrzeni lat uzyskano poprawę efektów leczenia i obecnie 94% pacjentów przeżywa 8 lat [28].

#### **Podsumowanie**

Skuteczny proces diagnostyczny, wnikliwa obserwacja przebiegu choroby oraz włączenie właściwego leczenia pozwala zmniejszyć częstość nawrotów i nasilenie procesu zapalnego oraz opóźnić rozwój powikłań. Dla pacjenta, który niejednokrotnie przez długi czas nie wie co jest przyczyną jego dolegliwości, otrzymuje jedynie leczenie objawowe, bardzo istotne jest określenie z jaką chorobą się zmaga i jak najszybsze skierowanie pod opiekę specjalisty, który wybierze odpowiednią, indywidualną metodę terapii. Wydaje się, że dopóki brak nam kompletnych danych na temat przyczyn nawracającego zapalenia chrząstek, nie mamy możliwości leczenia przyczynowego i najskuteczniejszą bronią przeciw tej chorobie jest sprawne prowadzenie diagnostyki, wnikliwa obserwacja pacjenta, czujność lekarska i wiedza. Mamy nadzieje, że po-

wyższy artykuł będzie choć niewielkim przyczynkiem do tej ostatniej.

#### Piśmiennictwo:

- Aiello P., Baldissera L.V., Marinosci A., Sabbadini M.:** Successful treatment of unresponsive RP with etanercept. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 272.
- Balsa A., Expinosa A., Cuesta M.:** Joint symptoms in relapsing polychondritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995, 13, 425.
- Barzegar C., Vrtovsni F., Devars J.F. et al.:** Vasculitis with mesangial IgA deposits complicating relapsing polychondritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002, 20, 89.
- Botey A., Navasa M., del Olmo A. et al.:** Relapsing polychondritis with segmental necrotizing glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* 1994, 4, 375.
- Booth A., Dieppe P.A., Goddard P.L.:** The radiological manifestations of relapsing polychondritis. *Clin. Radiol.* 1989, 40, 147.
- Braman S.S.:** Diffuse tracheal narrowing with recurrent bronchopulmonary infections. *Relapsing polychondritis.* *Chest* 2003, 123, 289.
- Brod S., Booss J.:** Idiopathic CSF pleocytosis in relapsing polychondritis. *Neurology* 1998, 38, 322.
- Buckner J.H., Van Landeghen M., Kwok W.W., Tsaknaridis L.:** Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T-cell clones in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2002, 46, 238.
- Carter J.D.:** Treatment of relapsing polychondritis with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. *J. Rheumatol.* 2005, 7, 1413.
- Cazaboon S., Over K., Butcher J.:** The successful use of infliximab in resistant RP and associated scleritis. *Eye* 2005, 19, 222.
- Chang-Miller A., Okamura M., Torres V.E.:** Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine* 1987, 66, 202.
- Dalal B.I., Wallace A.C., Slinger R.P.:** IgA nephropathy in relapsing polychondritis. *Pathology* 1988, 20, 85.
- Damiani J.M., Levine H.L.:** Relapsing polychondritis - report of 10 cases. *Laryngoscope* 1979, 89, 929.
- Dracon M., Noel C., Ramon P. et al.:** Auricular chondritis, malignant glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. *Nephrologie* 1991, 12, 139.
- Filipowicz-Sosnowska A.:** Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF - wyniki kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych. *Reumatologia* 2006, 44, 309.
- Frances C., Rassi R., Laporte J. et al.:** Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis: a study of 200 cases at a single center. *Medicine* 2001, 80, 173.
- Franczak-Drągalska A., Kucharz E.J.:** Nawracające zapalenie chrząstek. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2005, 113, 4.
- Gaffney R.J., Harrison M., Blayney A.W.:** Nebulized racemic ephedrine in the treatment of acute exacerbations of laryngeal relapsing polychondritis. *J. Laryng. Otol.* 1992, 106, 63.
- Gergely P., Poor G.:** Relapsing polychondritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004, 18, 723.
- Imanishi Y., Mitogawa Y., Takizawa M.:** Relapsing polychondritis diagnosed by Tc-99m MDP bone scintigraphy. *Clin. Nucl. Med.* 1999, 24, 511.
- Jacksch-Wartenhorst R.:** Polychondropathy. *Wien. Arch. Inn. Med.* 1923, 6, 93.
- Jawad A.S., Burrell M., Kim K.L.:** Erosive arthritis in relapsing polychondritis. *Postgrad. Med. J.* 1990, 66, 768.
- Kent P.D., Michet C.J., Luthra H.S.:** Relapsing polychondritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004, 16, 56.
- Kindblom L.G., Dalen P., Edmar G., Kjellbo H.:** Relapsing polychondritis. A clinical pathologic-anatomic and histochemical study of 2 cases. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1977, 85, 656.
- Kraus V., Stabler T., Le E.T. et al.:** Urinary type II collagen neopeptide as an outcome measure for relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 2942.
- Kucharz E.J.:** Choroba Behceta. *Post. Nauk. Med.* 1993, 6, 234.
- Lang B., Rothenfusser A., Lanchbury J.S.:** Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* 1993, 36, 660.
- Letko E., Zafirakis P., Baltatzis S.:** Relapsing polychondritis: a clinical review. *Arthritis Rheum.* 2002, 31, 384.
- Loehrl T.A., Smith T.L.:** Inflammatory and granulomatous lesions of the larynx and pharynx. *Am. J. Med.* 2001, 111, 113.
- McAdam L.P., O'Hanlan M.A., Bluestone R., Pearson C.M.:** Relapsing polychondritis; prospective study of 23 patients and review of the literature. *Medicine* 1976, 55, 193.
- Mease P. J., Antoni C. E.:** Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 78.
- Michet Jr. C.J., McKenna C.H., Luthra H.S., O'Fallon W.M.:** Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann. Int. Med.* 1986, 104, 74.
- Mpofu C., Estrach C., Curtis J., Moots R.J.:** Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. *Rheumatology* 2003, 42, 1117.
- Nadeau S.E.:** Neurologic manifestations of connective tissue disease. *Neurol. Clin.* 2002, 20, 151.
- Okuyama C., Ushijima Y., Sugihara H.:** Increased subglottic gallium uptake in relapsing polychondritis. *J. Nucl. Med.* 1998, 39, 1977.
- Orme R.L., Nordlund J.J., Barich L., Brown T.:** The MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). *Arch. Dermatol.* 1990, 126, 940.
- Paulsson M., Piecha D., Segat D.:** The matrilins: a growing family of A-domain-containing proteins. *Biochem. Soc. Trans.* 1999, 27, 824.
- Pearson C.C.M., Kline H.M., Newcomer V.D.:** Relapsing polychondritis. *N. Engl. J. Med.* 1960, 263, 51.
- Peebo B.B., Peebo M., Frennesson C.:** Relapsing polychondritis: a rare disease with varying symptoms. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2004, 82, 472.
- Priori R., Paroli M.P., Luan F.L.:** Cyclosporin A in the treatment of relapsing polychondritis with severe recurrent eye involvement. *Br. J. Rheumatol.* 1993, 4, 352.
- Richez C., Dumoulin C., Coutouly X., Schaefferbeke T.:** Successful treatment of relapsing polychondritis with infliximab. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004, 22, 629.
- Rodriguez M.A., Tapanes F.J., Stekman I.L. et al.:** Auricular chondritis and diffuse proliferative glomerulonephritis in primary Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1989, 48, 683.
- Rosen O., Thiel A., Massenkeil G.:** Autologous stem-cell transplantation in refractory autoimmune diseases after in vivo immunoablation and ex vivo depletion of mononuclear cells. *Arthritis Res.* 2000, 2, 327.
- Saadoun D., Deslandre C.J., Allanore Y. et al.:** Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polychondritis. *J. Rheumatol.* 2003, 30, 1394.
- Samuel M., Double A.:** Use of Etanercept in a case of RP. *J. Int. Med.* 2003, 33, A1.
- Sandborn W.J.:** New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2005, 5, 10.
- Sander R.:** Otitis externa: a practical guide to treatment and prevention. *Am. Fam. Phys.* 2001, 63, 927.
- Stabler T., Piette J.Ch., Chavalier X. et al.:** Serum cytokine profiles in RP suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 3663.
- Trentham D., Le E., Christine H.:** Relapsing polychondritis. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 114.
- Valenzuela R., Cooperrider P.A., Gogate P.:** Relapsing polychondritis. Immunomicroscopic findings in cartilage of ear biopsy specimens. *Hum. Pathol.* 1980, 11, 19.
- Vounotrypidis P., Sakellarios G.T., Zisopoulos D., Berberidis C.:** Refractory RP: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology* 2006, 45, 491.
- Wasserfallen J.B., Schaller M.D.:** Unusual thrombencephalitis in relapsing polychondritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1992, 51, 1184.
- Zochling J., Braun J.:** Developments and current pharmacotherapeutic recommendations for ankylosing spondylitis. *Exp. Opin. Pharm.* 2006, 7, 869.