

РЕЦИДИВИРАЩ ПОЛИХОНДРИТ



Йоанна Велевска¹,
Ирина Юнгарева²,
Ненчо Смилов³,
Александър
Треновски⁴,
Петър Вългов⁵,
София Марина⁶

¹Катедра по
инфекциозни болести,
паразитология и
дерматовенерология,
Медицински
университет,
гр. Варна

²Отделение по
кожни и венерически
болести, Медицински
институт на МВР,
гр. София

³Отделение по
урология, Медицински
институт на МВР,
гр. София

⁴Отделение по
анестезиология
и интензивно
лечение, Медицински
институт на МВР,
гр. София

⁵Катедра по хирур-
гични болести, УС
Урология, Медицински
университет,
гр. Варна

Ключови думи:

рецидивиращ
полихондрит,
епидемиология,
етиопатогенеза,
клинична картина,
параклинични
изследвания,
лечение

Рецидивиращият полихондрит (РП) е рядко имуно-медирано аутоимунно, мултисистемно заболяване. Протича с рецидивиращо възпаление както на хрущялната тъкан, предимно на ушите, носа, гихателните пътища/трахеобронхиалното дърво и ставите, така и на богатите на протеоглицини тъкани на сърдечните клапи, кръвоносните съдове и очите^[3,4]. Болестта е описана за първи път през 1923 г. от австрийският интернист *Rudolf Ritter Jaksch von Wartenhorst*^[5]. Той я нарича полихондропатия. Терминът рецидивиращ полихондрит е въведен от *C. M. Pearson* и съавт. през 1960 г. и подчертава рецидивиращия ѝ характер^[6]. Клиничните прояви варират от леки симптоми до анатомични увреждания и нарушения в нормалното функциониране на засегнатите структури, които могат да бъдат животозастрашаващи^[7-9]. Диагноза и лечението на РП са предизвикателство за лекарите. Поставянето на окончателна диагноза варира от 2 до 21 години (средно 3.5 години) от началото на симптомите^[10-12]. Лечението се провежда предимно с глюкокортикоиди^[3,4].

Епидемиология

В научната литература са съобщени около 400 пациенти с рецидиви-

РЕЦИДИВИРАЩИЯТ ПОЛИХОНДРИТ Е РЯДКО ИМУНО-МЕДИРАНО АУТОИМУННО, МУЛТИСИСТЕМНО ЗАБОЛЯВАНЕ. Проявява се с рецидивиращи възпалителни процеси на хрущялните структури и тъканите, богати на протеоглицини в организма – главно уши, нос и стави. Клиничната картина е разнообразна. Симптомите често се припокриват с други заболявания и диагнозата се забавя. Късното диагностициране е основната причина за усложнения и увреждане на засегнатите структури. Рецидивиращият полихондрит може да бъде самостоятелен или асоцииран с други аутоимунни заболявания, васкулит или хематологични нарушения. Крайъгълен камък на терапията са глюкокортикоидите. При тежко протичане се използват и имunosупресори, а напоследък и биологични агенти.

ращ полихондрит. Епидемиологични проучвания от Обединеното кралство, Унгария и Съединените щати показват годишна честота 0.7–3.5 на милион човека, като най-висока честота е отчетена в САЩ^[13-15]. Заболяването засяга всички расови групи, като по-често е при кавказците – 4.5 случая на милион^[16].

Първата изява е предимно между 40 и 60 години, средната възраст е 51 години, но РП може да се появи във всяка възраст^[8,9,17]. Педиатричните случаи са до 5% от всички пациенти, а възрастовият диапазон е между 1.7 месеца и 17 години^[18]. Заболяването е установено дори при новородено, чиято майка има няколкократно рецидиви на РП по време на бременността^[19].

РП показва предпочитане към женския пол, без засягането на мъжете да се приема за изключение^[2,17,20]. Според *R. W. Gange*^[21] се засягат едновременно и двата пола, а началото му може да бъде във всяка възраст.

Около 35% от пациентите с РП имат асоциирани заболявания. Най-чести са аутоимунните заболявания, системният васкулит, ревматоидният артрит и миелодиспластичният синдром^[21-24]. По-рядко са солидните тумори (на пикочния мехур, гърдата, белия дроб и панкреаса) и лимфомите^[25]. Положителната ANA, установена при две трети от пациентите с РП, насочва към наличие на аутоимунно, хематологично или злокачествено заболяване^[25,26].

Етиопатогенеза

Най-ранни проучвания върху етиопатогенезата на РП правят *L. Thomas и сътр.*^[23]. Те предполагат, че хондритът се дължи на придобит метаболически или ензимен дефект. Според други автори е налице системен васкулит, засягащ предимно структури с високо мукополизахаридно съдържание^[10,21,27]. През последните години се налага аутоимунната хипотеза. Тя датира от 1966 г., когато *D. Dolan*^[28] допуска, че РП е особен вид колагенно-съдово заболяване. Това се лансира поради честото асоцииране с псориазис, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит, синдром на Съогрен, тиреоидит на Хашимото, болест на Бехтерева, различни системни васкулити, улцерозен колит, болест на Крон, криоглобулинемия, тимом, миастения гравис и други^[20,21,27,29-31]. РП засяга предимно хрущялни структури, което насочва, че имунните механизми действат срещу протеогликана – основната съставна част на хрущяла.

При пациенти с РП са открити циркулиращи и тъканно-специфични антигени срещу колаген тип II, IX и XI, матрилин-1 и COMP (хрущялен олигомерен матричен комплекс)^[25,32-35].

Доказано е ангажиране на клетъчния имунен отговор при заболяването^[4,36,37-39]. Установен е дисбаланс на Т-хелпер 1 (Th1)/Т-хелпер 2 (Th2), което повишава експресията на INF- γ , IL-2, IL-12, матричната металлопротеиназа (MMP)-3,8,9 и катепсини К и L. Открито е абсолютно намаление на регулаторните Т-клетки при пациенти с РП в сравнение със здрави контроли, което разпространява възпалението на хрущяла. CD4+ клетките секретират цитокини,

като интерлевкин-8 (IL-8), макрофагов възпалителен протеин-1 β (MIP-1 β) и моноцитен хемоатрактант протеин-1 (MCP-1) и активират левкоцитите, по-специално моноцитите, макрофагите и неутрофилите. Макрофагите освобождават протеолитични ензими, матрична металлопротеиназа (MMP-3) и катепсини К и L, които разрушават хрущяла.

Въз основа на откритите отклонения както в аутоантитела срещу колаген тип II, IX и XI, матрилин-1 и COMP, така и в клетъчно-медиацията на имунитет с повишена експресия на INF- γ , IL2, IL12, MMP-3,8,9 и катепсини К, L и секретирането на цитокини от CD4+ клетките, активиращи левкоцитите, най-вероятната хипотеза за патогенеза на заболяването е, че неизвестни отключващи фактори (инфекциозен агент, лекарства, химикали, токсини или директна травма) провокират протеиновата дегранулация и предизвикват освобождаване на специфични антигени срещу хрущялните структури^[20,36,40-43].

Предполага се, че заболяването възниква при генетично предразположени индивиди, изложени на отключващи фактори. Генетични изследвания показват връзка между РП и HLA клас II, по-специално HLA-DR4 антигена^[44,45]. Допуска се, че последният поддържа аутоимунния процес.

Клинична картина

РП се характеризира с мултисистемно засягане, но основна проява с диагностична стойност е хондритът с последователно или едновременно ангажиране на няколко хрущялни органа^[3,4,8,11,12,36,46-49]. Най-често се засягат хрущялите на външното

ухо и носа, съответно около 80-90% и около 50-70% от случаите^[2,21,50-52]. В острия стадий ушната мида е еритемна, едемна, напрегната и болезнена. Процесът може да бъде унилатерален, билатерален или да се мести от едната на другата ушна мида. Рецидивите обикновено продължават 1-2 седмици. Интервалът между тях е вариабелен. Проявите при засягане на носния хрущял са сходни, като нерядко се съпровождат от епистаксис или запушване на носните ходове^[6,21]. Едновременно с това се наблюдават треска, висока температура и прояви от страна на други органи или системи. След стихване на острия прояви могат да се оформят карфиолени уши и седловиден нос^[9,20].

Засягането на ставите е втората най-честа проява и присъства при 50% до 75% от пациентите^[2,10,20,21,25,30,53,54]. Характеризира се с неерозивен възпалителен полиартрит. Могат да бъдат засегнати както големи, така и малки стави. Обикновено се локализира на китките, метакарпофалангеалните и проксималните интерфалангеални стави. Процесът може да бъде моноставен или разпространен. Промените може да са мигриращи и ставните изливи да са чести. Ставният синдром е различно проявен. В по-голямата част от случаите се развиват рецидивиращи артралгични атаки. По-рядко засегнатите стави са еритемни, едемни и болезнени. Понякога ставните увреждания прогресират и водят до деформации^[20]. Ставният синдром се обостря едновременно с хондрита, като по изключение може да го предшества^[21].

Хрущялите на ларинкса, трахеобронхиалното дърво и ребрата се засягат при 30-50% от болните^[1,55-58].

Продължително време не са демонстративни. Основни симптоми са кашлица, грезгав глас, хрипове, диспнея, чести белодробни инфекции и болки в гръдния кош. Най-честата причина за екзитуз е респираторният компромис с влошаване на дихателната функция и бърза прогресия до дихателна недостатъчност^[1,56].

При РП могат да се засегнат и органи, които не съдържат хрущялна тъкан^[10,20,21]. Очните промени се срещат при 20% до 60% от пациентите. Те имат характер на конюнктивит, еписклерит, склерит, увеит, ирит, хориоретинит или сух кератоконюнктивит и кератит^[59-61].

Кожата се засяга в около 40% от пациентите^[10,25,30,62,63]. Наблюдават се нодуларни и некротични елементи по крайниците с характер на васкулит, алопеция ареата, ануларни или актинични грануломи и нокътни промени.

Сърдечно-съдовата система е увредена при около 30% от болните^[1,3,4,10,64-66]. Засягат се сърдечните клапи с прояви както на стеноза, така и на инсуфициенция. Увреждането на еластичните влакна на аортата може да доведе до аневризми^[21,64,66]. Засягането на вътрешното ухо може да причини шум в ушите, световъртеж и проблеми със слуха^[10,67].

Неврологични прояви се наблюдават при по-малко от 3% от случаите^[68-80]. Описани са замайване, световъртеж, объркване, главоболие, засягане на черепните нерви, гърчове, церебеларна дисфункция с атаксия, церебрални аневризми, исхемична енцефалопатия, асептичен менингит, инсулт и по-рядко енцефалит. Предполага се, че етиологията им е васкулитна, въпреки че е трудно да се разграничи кои прояви са невровакуларни и кои

са автоинфламаторни^[81].

Проучванията установяват, че демонцията и психичните промени, свързани с РП, са обратими с лечение^[82-84]. Рядко се засягат бъбречните артерии или се развива бъбречна недостатъчност^[85].

Усложнения

От първата група усложнения, характеризиращи се с опасност за живота на болните, е внезапният колапс на дихателните пътища, водещ до асфиксия. Той се обуславя от разрушаване на хрущялната тъкан в областта на ларинкса и трахеобронхиалното дърво^[1,13,49,56]. Рядко, но също фатално усложнение, е руптурата на аортна аневризма^[21,64,66]. Невъзвратим характер и значителна честота показва пълната загуба на слух, която е резултат на кохлеарна/вестибуларна деструкция или е с невросензорен характер^[10,67]. Тежко, макар и рядко усложнение, е развитието на слепота, която се дължи на остра и деструктивна форма на кератит или ирит^[60,61]. Възможно е артритът да доведе до деформация на ставите и трайно инвалидизиране на болните^[20].

Параклинични изследвания

Няма специфичен лабораторен тест за РП. Неспецифичен характер има честата находка на ускорена СУЕ, чийто размер зависи от тежестта на рецидива и може да достигне трицифрени стойности^[1,2,4]. Не са изключение и случаите, при които се развива анемия, левкоцитоза и протеинурия^[2,4].

Особено значение се придава на автоантителата, селективно насочени срещу тип II колаген^[25,32-35]. Те се откриват при 50% от пациентите. Допуска се, че играят роля в освобождаването на локални лизозомни ензими, преди всичко протеази. При РП се доказва наличие и на ANA и LE клетки^[26,29,32]. Като израз на деструкция на хрущялната тъкан се посочва откриването на мукополизахариди в урината, макар че наличието им не е често^[86]. Подобна стойност и честота показват и повишените циркулиращи имунни комплекси^[29,32], наличието на криоглобулини в серума^[30], положителния ревматоиден фактор^[21,30], фалшивоположителната реакция на Васерман^[21] и хипокомплементемията в серума или възпалителната течност от ухото^[29]. Доказателство за ангажиране на клетъчния имунен отговор е позитивирването на бласттрансформационния тест в отговор на хрущялен антиген по време на рецидивите^[27].

Хистологичната находка е характерна за РП, но показва известна стабилност и последователност^[1,4,20,21,23,25,86,87]. Резултатът зависи както от момента на провеждането ѝ, така и от предшестващата терапия. В ранните стадии на заболяването се наблюдава бled и инфилтриран от лимфоцити и неутрофили хрущял, загуба на базофилията на хрущялния матрикс, огнищен разпад на хрущялната тъкан и ограничен лимфоцитен инфилтрат в перихондриума. В по-късните стадии се установява хондроцитна апоптоза, фокална калцификация и фиброза на хрущяла.

В перихондриума на засегнатите тъкани се откриват възпалителни инфилтрати, съставени предимно от CD4+ Т-клетки, макрофаги и плазмени клетки^[21].

При имунофлуоресцентно изследване на кожните промени се установява депозит на IgG и фибриноген в зоната на базалната мембрана. В увредения хрущял са открити лимфоцити и отлагания на антитяло-компонент^[86].

Диагнозата на РП се подпомага от образни изследвания^[8,9,12,36,54-58]. Рентгенографски могат да се установят неерозивна юкста-артикуларна остеопения и равномерно стеснение на ставното пространство, които предполагат артропатия при РП. Препоръчва се динамично компютърно томографско сканиране за оценка засягането на дихателните пътища^[58]. Установяват се функционални аномалии на дихателните пътища като задържане на въздух и колапс. Допълнителни находки са задебеляване стената на дихателните пътища и стесняване на лумена. Изследването на белодробната функция се извършва за по-нататъшна оценка състоянието на дихателните пътища и за оценка на белодробните обеми^[56].

18F-флуорозехозоглюкоза позитронно-емисионна томография (18F-FDG-PET/CT) е нова диагностична модалност, която подпомага ранното разпознаване на заболяването, насочва към мястото за биопсия и е особено полезна при пациенти без типични клинични прояви^[88,89]. При сърдечно-сърдечно увреждане се правят корекции на аортна аневризма, протезиране на сърдечни клапи и други^[64,65].

Диагностика

Диагнозата на РП се основава на комбинация от клинични характеристики, рентгенографски находки и биопсия на хрущяла. Първите диаг-

ностични критерии са предложени от *L. P. McAdam* и сътр. Въз основа на наблюдението на 159 пациенти^[10]. Те се ръководят от набор от клинични критерии. Диагнозата се поставя при наличие на три от шест критерия и включват:

1. Рецидивиращ хондрит на гвете ушни миди.
2. Неерозивен възпалителен артрит.
3. Хондрит на носния хрущял.
4. Възпаление на очните структури, проявяващо се като конюнктивит, кератит, склерит или увеит.
5. Хондрит на дихателните пътища със засягане на ларингеалния или трахеалния хрущял.
6. Кохлеарно или вестибуларно увреждане, проявяващо се с невросензорна загуба на слуха, шум в ушите или световъртеж.

По-късно *J. M. Damiani* и *H. L. Leveni*^[90] и *C. J. Michet* и сътр.^[91] променят тези критерии (Табл. 1). Макар и сходни, критериите на *J. M. Damiani* може да имат най-голяма чувствителност. Диагностичните критерии за RP са предимно клинични – хистологията често е потвърждаваща. Последната има ограничено приложение, тъй като само около две трети от биопсиите могат да бъдат диагностични^[4,86].

Предложени са и различни подгрупи на RP. *M. A. Ferrada* и сътр.^[92] предлагат три групи в зависимост от локализацията на хрущялното увреждане: увреждане на хрущяла на ушите, на носа и на дихателните пътища (Тип 1); преобладаващо увреждане на голните дихателни пътища (Тип 2) и липса на очевидно увреждане на хрущяла (Тип 3). *J. Dion* и сътр.^[93] идентифицират други три групи – хематологични, респираторни и

леки. *J. Shimizu* и сътр.^[94] разделят пациентите с RP на три подгрупи: пациенти с респираторно засягане (R подгрупа); пациенти с аурикулярно засягане (A подгрупа) и припокриващи се пациенти с гвете участия (O подгрупа), като всяка група има отличителни клинични характеристики. Счита се, че полезността на тези категоризации е ограничена при недиагностициран RP (Табл. 1).

Сравнително нов показател е индексът за активност на рецидивиращ полихондрит (RPDAI)^[95]. Предназначен е да оцени активността на заболяването и да проследи резултата от лечението. Съставен е от 27 клинични признака и лабораторни показатели, докладвани за период от 28 дни, като всеки варира от 1 до 24. Теоретично максималният RPDAI е 265.

Диференциална диагноза

На всеки отделен етап от развитието на РП се налага диференциране от различни заболявания^[1,2,10,21,25,30,52,54,56,61,63,65,73]. Най-често от рецидивиращ еризипел, който обаче засяга един и същ участък, без да ги редува и се повлиява от антибиотично лечение. Ушният хондрит може да наподобява отит, синдром на Мениер, васкулит, подагра, гранулома ануларе и травма или вторичен хондрит след употреба на тиоурацил, но при тях липсва допълнителната и многообразна симптоматика на РП. Увреждане на носа може да възникне при злоупотреба с наркотици (кокаин), след инфекции (микотични, туберкулоза, сифилис) и грануломатозни състояния (свързан с ANCA васкулит и лимфоматозна грануломатоза).

таблица 1

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА РЕЦИДИВИРАЩ ПОЛИХОНДРИТ

McAdams критериум	Damiani критериум	Michet критериум
<p>3 от 6 от следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рецидивиращ хондрит на двете ушни миди • Хондрит на дихателните пътища • Кохлеарно и/или вестибуларно увреждане • Хондрит на носните хрущяли • Възпаление на очни структури • Неерозивен възпалителен артрит 	<p>3 от 6 критериум на McAdams</p> <p>ИЛИ</p> <p>2 от 6 критериум на McAdams + отговор към кортикостероиди или гапсон</p> <p>ИЛИ</p> <p>1 от 6 критериум на McAdams + хистологични характеристики</p>	<p>Възпаление в 2 от 3 следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ушна • Назален • Аринготрахеална <p>ИЛИ</p> <p>1 от горното и 2 от следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Очно възпаление • Загуба на слуха • Вестибуларна дисфункция • Серонегативен възпалителен артрит

При хондрит на трахеобронхиално горво и ларинкса могат да се имат предвид възпалителни заболявания на горните дихателни пътища, а инцидентните усложнения от разрушаването на тези хрущялни органи трудно се различават от клиничните прояви на чуждо тяло. Ставният синдром при разгърнатата картина на РП е лесно обясним, но при предварителното му или самостоятелно развитие е почти невъзможно различаването му от ревматоиден полиартрит. Той трябва да се отграничава и от грануломатозата на Вегенер, синдрома на Райтер и другите форми на остър артрит и васкулит.

Разнообразната очна симптоматика винаги е прибавена към останалите клинични прояви на РП. При развитие на сух кератоконюнктивит в съображение е болестта на Съогрен. Последната ангажира ставния апарат, но няма рецидивиращо възпаление на хрущялните органи.

Засягането на очите при РП трябва да се отграничава и от рев-

матоиден артрит, ANCA-свързан васкулит, нозозен полиартериит, синдром на Коган (автоимунно заболяване, протичащо предимно с възпаление на очите и ушите), синдром на Бехчет или MAGIC синдром. При последния се комбинират проявите на синдрома на Бехчет с РП – язви в устата и гениталиите с възпален хрущял^[96,97].

Прогноза

РП протича по-често доброкачествено, но честите рецидиви влошават качеството на живот.

Около една трета от пациентите екзистират, като смъртността е два пъти по-висока от общата популация^[9,11,13,17,48]. Основните причини са дихателна недостатъчност поради колапс на дихателните пътища, разкъсана аневризма, системен васкулит, бъбречна недостатъчност и инфекция^[13,49,56,64,71,74,85].

Лошата прогноза и екзитус се свързват с мъжкия пол, съпътстващо хе-

матологично злокачествено заболяване (66% имат миелодиспластичен синдром) и сърдечно засягане^[93]. Рецидиви се наблюдават при засягане на трахеята, по-високи нива на С-реактивен протеин преди лечението и първоначална монотерапия с преднизолон^[11,58]. Установено е, че по-младата възраст е рисков фактор за трахеостомия^[9].

Годините на преживяване при РП са значително нараснали през последните няколко десетилетия. Преживяемостта се е увеличила от 70% на пет години до 91% на десет години^[15]. Проучване от 2016 г. на 256 унгарски пациенти отбелязва по-висока 5- и 10-годишна преживяемост, съответно 88% и 81% в сравнение със съответно 74% и 55% през 1986 г.^[14]. Вероятно това се дължи на по-голямата информираност, по-добрите възможности за образна диагностика и наличието на допълнителни имunosупресивни медикаменти и на биологични продукти.

Лечение

При пациенти с аурикулярно, назално или ставно засягане, без системни прояви, лечението се провежда с нестероидни противовъзпалителни лекарства, колхицин или гапсон^[87,98,99]. Често се налага терапия с ниски дози глюкокортикоиди. Последните са златният стандарт за лечение на РП^[1,3,4,11,36,48,100-102]. Първоначалната доза е 40-60 mg дневно, а поддържащата – 16-20 mg. При пациенти с по-тежки прояви, като засягане на големите дихателни пътища, ларингеален или трахеобронхиален хондрит, внезапна поява на невросензорна загуба на слуха или засягане на очите, е показан венозно метилпреднизолон 1 g за три дни,

