

Dirençli tekrarlayan polikondrit olgu sunumu

Recurrent refractory polychondritis: A case report

● Zübeyde Uğurlu, ● Atalay Doğru, ● Mehmet Şahin

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Öz

Tekrarlayan polikondrit (TP), kıkırdak ve proteoglikandan zengin dokuların tekrarlayan enflamasyon atakları ile karakterize olan ve ilgili yapılarda ilerleyici anatomik deformasyon ve fonksiyonel bozulma ile sonuçlanan immün aracılıklı sistemik bir hastalıktır. Kulak ve nazal kondrit ve poliartrit en sık görülen klinik özelliklerdir, ancak potansiyel olarak tüm kıkırdak bölgeleri etkilenebilir. Hastalığın ilerleyiş şekli ve başlangıçta spesifik olmayan semptomları nedeniyle tanıda gecikme ile sık karşılaşılır. TP hastalarının %30'una diğer otoimmün bozukluklar eşlik edebilir. Burada 42 yaşında TP tanısı koyulan metotreksat, leflunomid, tümör nekrozis faktör inhibitörleri, tosilizumab tedavilerine dirençli seyreden, siklofosamid tedavisi altında pnömomediastinum tablosu gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan polikondrit, pnömomediastinum, siklofosamid

Abstract

Relapsing polychondritis (RP) is an immune-mediated systemic disease characterized by recurrent attacks of inflammation of cartilage and proteoglycan-rich tissues, resulting in progressive anatomical deformation and functional impairment in the affected areas. The most common clinical features include ear and nasal chondritis, as well as polyarthrit, though potentially all cartilage areas can be affected. Delay in diagnosis is frequently encountered due to the progression of the disease and non-specific symptoms at the beginning. 30% of RP patients may have concomitant autoimmune disorders. In our case, a 42-year-old male patient diagnosed with RP was treated with methotrexate, leflunomide, tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab, but showed no improvement. Consequently, the patient was administered cyclophosphamide. Unfortunately, pneumomediastinum developed on the sixth day of treatment. The condition resolved without the need for surgical intervention. However, although the case received many treatments mentioned in the literature, he still did not go into complete remission.

Keywords: Relapsing polychondritis, pneumomediastinum, cyclophosphamide

Giriş

Tekrarlayan polikondrit (TP), kıkırdak ve proteoglikandan zengin dokuların tekrarlayan enflamasyon atakları ile karakterize immün aracılıklı sistemik bir hastalıktır. Etkilenen yapılarda ilerleyici anatomik deformasyon ve fonksiyonel bozulma görülmektedir. Kulak ve nazal kondrit ile poliartrit en sık görülen klinik özelliklerdir, ancak potansiyel olarak tüm kıkırdak bölgeleri etkilenebilmektedir. Hastalığın ilerleyiş şekli ve başlangıçta spesifik olmayan semptomları nedeniyle tanıda gecikme ile sık karşılaşılır. TP hastalarının %30'una diğer otoimmün bozukluklar eşlik edebilir.^[1,2]

TP patogenezi henüz net olarak tanımlanmamıştır. Genetik olarak HLA-DR4 aleli TP için ana risk faktörüdür.^[3] TP, hem humoral hem de hücreli bağışıklık sisteminin katılımıyla, kıkırdak yapılarını hedef alan karmaşık bir hastalık olarak kabul edilir. TP hastalarında kolajen II, IX ve XI' e karşı dolaşımdaki otoantikorlar tespit edilmiştir, bu da kıkırdak spesifik otoimmünitenin TP patogenezinde çok önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^[4-6] Sıklıkla orta yaş yetişkinler etkilenmektedir. Erkeklerle kıyasla kadınlarda bir miktar daha sık görülmektedir.^[7]

TP'nin respiratuvar tutulumunun granülatöz polianjitis (GP) ile ayırıcı tanısı zordur ancak GP ile ilişkili darlıklar çoğunlukla subglottik ve çevresel iken, TP ilişkili

İletişim / Correspondence:

Dr. Zübeyde Uğurlu, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Tel.: +90 505 993 24 00 E-posta: drzubeydeugurlu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9381-5740

Geliş Tarihi / Received: 13.12.2023 Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2024

Atıf / Cite this article as: Uğurlu Z, Doğru A, Şahin M. Recurrent refractory polychondritis: A case.

Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):82-86



darlıklar çoğunlukla trakeal, anterior bölgede ve kalsifiye olup, toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sıklıkla bronşlara uzanmaktadır.

TP tedavisine yönelik Ulusal Sağlık Otoritesi ve Fransız Nadir Otoimmün ve Otoenflamatuvar Hastalıklar Ağı tarafından onaylanan Fransız kılavuzları ve Avrupa Referans Ağı ReCONNET'ten seçilmiş kılavuzlar dışında, hiçbir tedavi önerisi mevcut değildir.^[2] Mevcut tedavi seçenekleri arasında steroid, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar (cDMARD), tümör nekrozis faktör (TNF) blokörleri, anti-CD20 monoklonal antikor, IL-1 reseptör antagonisti ve, IL-6 reseptör blokleri, bulunmaktadır.^[1] Anakinra dirençli az sayıda olguda kullanılmıştır ve literatürde veri kısıtlıdır.^[8,9] Abatasept ile yapılan çalışmalarda da hasta sayısı azdır.^[10,11] Bu tedavi deneyimlerinin çoğu olgu raporları ile kısıtlıdır.

Burada birçok tedaviye dirençli seyreden ve takibinde nadir komplikasyonların görüldüğü bir TP olgusu sunulmaktadır.

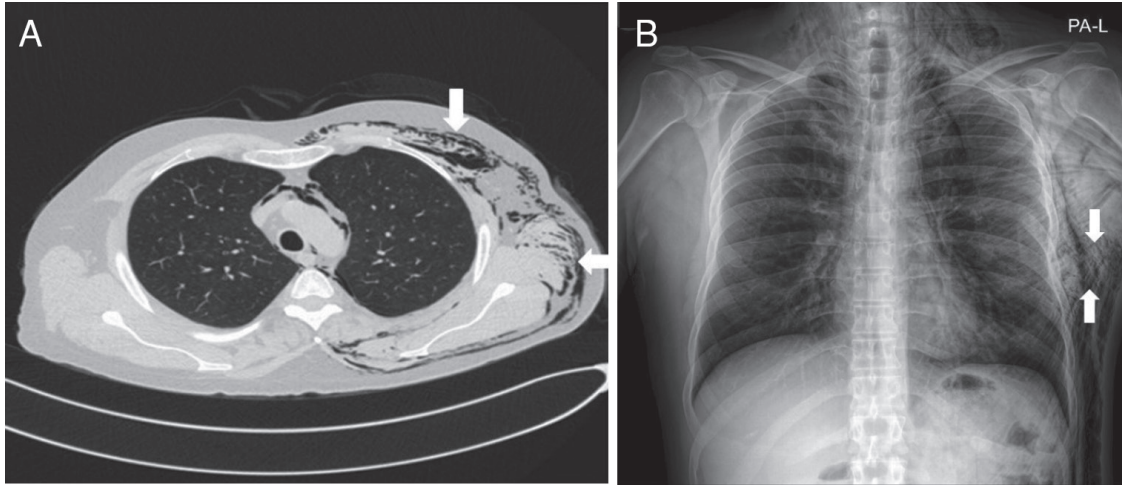
Olgu Sunumu

Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan kırk iki yaşında erkek hasta dört yıl önce tarafımıza her iki kulakta şişlik, kızarıklık şikayeti ve burun orta hattında çökme şikayeti ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde kulak kıkırdak kısmında kızarıklık, lahana benzeri görünüm ve semer burun deformitesi (Şekil 1) mevcut idi. Laboratuvar parametrelerinde C-reaktif protein (CRP) (normal aralık 0-3 mg/dL) olarak saptandı; diğer laboratuvar parametreleri normal aralıkta idi. Hasta romatolojik hastalıklar ve malignite açısından tetkik edildi. Anti-nükleer antikor ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor tetkikleri negatif olarak sonuçlandı. Yapılan toraks ve abdomen kontrastlı BT'de sağ akciğer üst lobda dağınık yerleşimli çok sayıda küçük



Şekil 1. Semer burun deformitesi

nodül saptandı. Malignite ve vaskülitik tutulum açısından istenilen pozitron emisyon tomografisi (PET) BT normal olarak sonuçlandı. Hastaya kulak biyopsisi yapıldı ve patolojisi kıkırdak enflamasyonu olarak sonuçlandı. Yapılan tetkikler neticesinde malignite ve vaskülit dışlanarak hastaya TP teşhisi koyuldu. Hastaya metotreksat (15 mg/hafta) ve metilprednizolon (1 mg/kg) tedavisi başlandı. Metotreksat ve metilprednizolon tedavisi alan hastanın kulak ağrısı ve eklem ağrısı şikayetleri gerilemediği için tedaviye leflunomid (20 mg/gün) eklendi. Altı ay metotreksat ve leflunomid tedavisini birlikte alan hastanın aktif seyretmesi üzerine tedaviye tosilizumab (162 mg/hafta) eklendi. Yaklaşık altı ay metotreksat, leflunomid, metilprednizolon, tosilizumab tedavisini birlikte alan hastanın metilprednizolon dozu azaltıldığında kulak kızarıklığı, ses kısıklığı şikayetleri tekrarladı. Metilprednizolon dozu artırıldı ve takiplerde 16 mg/gün'ün altına düşülemedi. Hastada metilprednizolona sekonder cushingoid görünüm ve diabetes mellitus gelişti. Tosiluzumab kesilerek infliksimab (5 mg/kg) tedavisine geçildi. Ancak infliksimab, leflunomid, metilprednizolonu birlikte üç ay kullanmasına rağmen yutma güçlüğü, eklem ağrısı ve ses kısıklığı şikayetleri gerilemeyen hastanın infliksimab tedavisi kesilerek etanersept (50 mg/hafta) tedavisine geçildi. Üç ay boyunca metilprednizolon ve etanersept kullanımına rağmen metilprednizolon dozu azaltılamadı ve hastanın şikayetlerinde gerileme olmadı. Hastanın dirençli seyretmesi, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı şikayetleri nedeniyle siklofosamid tedavisi planlandı. Siklofosamid (750 mg/m²) ve üç gün boyunca 250 mg/gün metilprednizolon verildi. Takiplerinde 1 mg/kg metilprednizolon tedavisine devam edildi. Siklofosamid tedavisi verildikten altı gün sonra nefes darlığı gelişen hastanın görüntülemelerinde pnömomediastinum saptandı (Şekil 2). Fasyotomi açılarak hasta takibe alındı. Etiyolojinin öncelikle trakea perforasyonu olduğu düşünüldü, ancak kıkırdak dokusuna cerrahi müdahalenin perforasyonu artırma ihtimalinden dolayı cerrahi bir girişimde bulunulmadı. Takiplerinde deri altı amfizem ve direkt grafide pnömomediastinum tablosu geriledi. Gelişen pnömomediastinum tablosundan dolayı siklofosamid tedavisi sonlandırıldı. Tedavide yeri olması nedeniyle Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınarak hastaya beş gün boyunca 400 mg/kg dozunda intravenöz immünoglobulin tedavisi de verildi. Hastanın dirençli seyretmesinden dolayı ayırıcı tanıda yeri olan VEXAS (vakuoller, E1 enzimi, X'e bağlı, otoenflamatuvar, somatik) sendromu için genetik test yapıldı ve UBA-1 (ubiquitin benzeri aktive edici enzim-1) mutasyonu saptanmadı. Hastanın takibinde literatürde geçen birçok tedavi kullanılıp tam remisyona sağlanamadığı için tosiluzumab, leflunomid ve metilprednizolon tedavisi altında



Şekil 2 A. Toraks BT görüntülemesinde pnömomediastinum görüntüsü; B. Posteroanterior akciğer grafisinde pnömomediastinum görüntüsü
BT: Bilgisayarlı tomografi

hasta düşük-orta aktivitede takip edilmektedir. Hastanın kliniği stabil seyretmektedir ancak metilprednizolon tedavisinin kesilebilmesi için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tartışma

TP tedavisi zor ve randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) yetersizliği nedeniyle seçilmiş birkaç kılavuz dışında tedavi kılavuzunun olmadığı bir hastalıktır. Ayrıca dirençli seyreden ve hayatı tehdit eden organ tutulumu olan olgularda mutlaka monogenik otoenflamatuvar hastalıklar ve VEXAS açısından hastanın ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

VEXAS sendromu TP ile karışabilir. Standart tedavilere dirençli TP ve özellikle 50 yaş üstünde olan hastaların VEXAS sendromuna sahip olabileceği son dönemlerde vurgulanmaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin TP hastalarından oluşan bir kohortunun 2021 analizinde, 92 hastanın %7,6'sında UBA-1 mutasyonu saptanmıştır. Bu hastalarda, bilinen bir UBA-1 mutasyonu olmayan hastalara kıyasla daha az kıkırdak tutulumu ve hasarı görülmektedir. Ancak büyük hava yollarının tutulumu, akciğerlerin infiltratif enflamatuvar hastalığı, ateş, daha yüksek CRP düzeyi, oküler tutulum, deri lezyonları, kardiyak tutulum ve miyelodisplastik sendrom benzeri hematolojik tutulum daha fazla görülmektedir.^[2,12] Hastanın bu kadar dirençli seyretmesi ve büyük hava yollarının da tutulmasından dolayı diğer bulguların çoğu eşlik etmese de ayırıcı tanıda VEXAS sendromu düşünülmüş olup gerekli incelemeler yapılmıştır ancak genetik mutasyon saptanmamıştır.

TP'de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer monogenik otoenflamatuvar hastalıklar tipik olarak çocukluk döneminde ortaya çıkar ve kondritin neden olmadığı yapısal kıkırdak hasarı ile ilişkilidir. Bu nedenle, pediatrik

başlangıçlı TP'de, monogenetik otoenflamatuvar hastalıklar taranmalıdır. Ancak olgumuzun erişkin başlangıçlı olması ve kondritin de patolojik olarak da ispatlanması nedeniyle ayırıcı tanıda monogenik enflamatuvar hastalıklar düşünülmemiştir.^[13]

TP tedavisi hastalığın nadir görülmesi ve RKÇ bulunmaması nedeniyle zordur. Uygulanan tedavilerin kanıt düzeyi gözlemsel çalışmalar ve olgu raporları ile sınırlıdır. Tedavide hastalığın şiddetine göre glukokortikoidler, cDMARD ve biyolojik hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaçlar kullanılmaktadır. Çoğu hasta oral glukokortikoid ve cDMARD ile kombine tedavi edilmektedir.^[2] Biyolojik ilaçların kullanımı geleneksel tedaviler ile kontrol altına alınamayan, dirençli ve organı tehdit eden hastalarda düşünülmelidir.^[14] Yapılan bir çalışmada biyolojik ilaçların kullanımı ile hayatta kalma oranının arttığı görülmüştür.^[15] İmmünosüpresif ajanların etkinliğini değerlendiren bir sistematik incelemede toplamda 31 çalışmadan 177 hasta üzerinden elde edilen toplu veriler analiz edilmiştir. Etkinlik azatiyoprin için %38-100, siklofosfamid için %25-100 arasında değişmekteyken, abatacept için %72, tosilizumab için %66, TNF inhibitörleri için %64, metotreksat için %56, anakinra için %47 ve rituksimab için %43 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar tosilizumab ve TNF inhibitörleri gibi biyolojik ilaçların metotreksata potansiyel olarak üstün olduğunu göstermiş ve çok daha az etkili oldukları için anakinra ve rituximab gibi biyolojik ilaçlardan kaçınılması gerektiğini ortaya koymuştur.^[16] Dapson minör kondrit veya nötrofilik dermatoz için kullanılmıştır ancak methemoglobinemi riski, hemolitik anemi ve eozinofili, ilaç döküntüsü dahil ciddi reaksiyonlara kadar gidebilen deri döküntüsü gibi yan etkileri mevcuttur.^[17]

Eğer hastada VEXAS sendromu saptanırsa romatolog ve hematolog birlikte takip etmelidir. Romatolojik belirtilerin

baskın olduğu durumlarda Janus kinaz inhibitörleri ve tercihen ruxsolinib birinci basamakta kullanılır.^[18] Myelodisplastik sendroma bağlı hematolojik bulgularla başvuran hastalarda ise azasitidin kullanılabilir, eğer tedavide yetersiz kalırsa allojenik kök hücre nakli düşünülmelidir.^[19]

Sonuç

Dirençli seyreden olgumuzda, TNF inhibitörleri, metotreksat, leflunomid ve tosilizumab tedavisi kullanılmasına rağmen yanıt alınmadığı için siklofosamid kullanıldı.^[20] Ancak siklofosamid etkinliği görülmeden yüksek doz metilprednizolon altında hastada pnömomediastinum gelişti. TP'de pnömomediastinum, sekonder hava yolu komplikasyonları nedeniyle girişim yapılan veya altta yatan pulmoner fibrozis, bül bulunan hastalar dışında nadiren rapor edilmiştir. Bunun sebebinin hasar gören trakea kırırdağının yırtılmasının hava kaçığına katkıda bulunabileceği düşünüldü. Literatürde pnömomediastinum ile seyreden iki TP olgusuna ulaşılabilmektedir.^[21,22] Ancak bahsi geçen olgulardan bir tanesi siklofosamid tedavisi ve metilprednizolon tedavisi ile remisyona girmiştir. Bizim olgumuzda ise siklofosamid tedavisini almasına rağmen pnömomediastinum kliniğinin gelişmesidir.^[22] Literatürde geçen tedavilerin çoğu uygulanmasına rağmen hasta metilprednizolon tedavisine devam etmek zorunda kaldı. Hastada literatürde geçen tedavilerden rituksimab, anakinra gibi diğer ajanlar etkinlik oranları daha düşük olduğu için olgumuzda kullanılmadı.^[16]

TP tedavisi romatologların ve organ tutulum paternlerine göre gerekirse kulak burun boğaz, göz, göğüs uzmanları gibi diğer bölümlerin de dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Dirençli olgularda otoenflamatuvar hastalıklar özellikle de VEXAS sendromu göz önünde bulundurulmalıdır.

Gözlemsel çalışmalar TP'nin tedavisinde büyük gelişmeler sağlasa da RKÇ'lerin eksik olması nedeniyle kesin tedavi önerileri oluşturulamamıştır. Optimal tedavi stratejileri oluşturmak ve TP'de uzun vadeli sonuçları belirlemek için büyük RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.U., A.D., M.Ş., Dizayn: Z.U., A.D., M.Ş., Veri Toplama veya İşleme: Z.U., A.D., M.Ş., Analiz veya Yorumlama: Z.U., A.D., M.Ş., Literatür Arama: Z.U., A.D., M.Ş., Yazan: Z.U., A.D., M.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, Cannavò SP. Relapsing Polychondritis: An Updated Review. *Biomedicines*. 2018;6.
2. Mertz P, Costedoat-Chalumeau N, Ferrada MA, et al. Relapsing polychondritis: clinical updates and new differential diagnoses. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20:347-360.
3. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Schölmerich J, Lang B. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol*. 1997;24:96-101.
4. Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al. Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen types IX and XI in a patient with fatal relapsing polychondritis. *J Rheumatol*. 1993;20:1419-24.
5. Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis. *Arch Dermatol Res*. 1993;285:245-9.
6. Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med*. 1978;299:1203-7.
7. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med*. 1998;129:114-22.
8. Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, Berberidis C. Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:491-2.
9. Wendling D, Govindaraju S, Prati C, Toussirot E, Bertolini E. Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75:622-4.
10. Moulis G, Sailler L, Astudillo L, Arlet P. Abatacept for relapsing polychondritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1019.
11. Moulis G, Sailler L, Pugnet G, Astudillo L, Arlet P. Biologics in relapsing polychondritis: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:937-9.
12. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1886-95.
13. Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of relapsing polychondritis. *Rev Med Interne*. 2023;44:282-94.
14. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1172-8.
15. Handa H, Ooka S, Shimizu J, Suzuki N, Mineshita M. Evaluation of airway involvement and treatment in patients with relapsing polychondritis. *Sci Rep*. 2023;13:8307.
16. Petitdemange A, Szejkowski C, Damian L, et al. Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(Suppl 134):81-5.
17. Yoshida T, Nishimura K, Murabe H, Yokota T. Dapsone-induced methaemoglobinaemia in relapsing polychondritis. *BMJ Case Rep*. 2022;15.

18. Heiblig M, Ferrada MA, Koster MT, et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retrospective multicenter study. *Blood*. 2022;140:927-31.
19. Comont T, Heiblig M, Rivière E, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol*. 2022;196:969-74.
20. Hellmich B, Hering S, Duchna HW, et al. Atemwegseteiligung bei Rezidivierender Polychondritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2003;62:73-9.
21. Wu S, Sagawa M, Suzuki S, et al. Pulmonary Fibrosis with Intractable Pneumothorax: New Pulmonary Manifestation of Relapsing Polychondritis. *Tohoku J Exp Med*. 2001;194:191-5.
22. Wang S, Jiao Y. Mediastinal emphysema: a rare respiratory complication of relapsing polychondritis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.