

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Nadir Bir Hastalık Olan Tekrarlayan Polikondrit İle Takip Ettiğimiz Hastalarımızın Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi*

Burcu YAĞIZ¹, Belkıs Nihan COŞKUN¹, Seda ÇELİK², Yavuz PEHLİVAN¹,
Hüseyin Ediz DALKILIÇ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

² Cizre Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Şırnak.

ÖZET

Tekrarlayan polikondrit (TP), özellikle kulaklar, burun, gözler, eklemler ve solunum yolu olmak üzere vücuttaki kıkırdaklı yapıları ve diğer dokuları etkileyen, immün aracılı, sistemik inflamatuvar, dejeneratif bir hastalıktır. TP'nin hedef dokuları sadece kıkırdak içeren yapılar olmayıp, deri, böbrek, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi kıkırdak içermeyen yapılar da etkilenir. Nadir bir hastalık olması nedeniyle epidemiyolojisi konusunda veriler yetersizdir. Sıklıkla 40-60 yaşları arasında görülür. Erkekler ve kadınlar eşit olarak etkilenir. Klinik özellikleri hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalığın nadir görülmesi ve geniş klinik yelpazesi sıklıkla yanlış tanıya veya tanıda gecikmeye yol açar. TP'nin erken teşhisi ve hızlı tedavisi, ilişkili komplikasyonları ve ölümü önlemek, prognozu iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Tedavi seçenekleri arasında glukokortikoidler, dapson, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARDs) ve biyolojik ajanlar yer alır. Prognoz, organ hasarının ciddiyetine bağlı olarak klinik tablo kadar heterojendir. TP tanısı ile izlediğimiz 10 hastanın ortalama hastalık başlama yaşı 49,5±4,1 idi. Semptom başlangıcı ile tanı arası süre ortalama 3 aydı (2-60). Hastaların %80'i erkekti. En sık rastlanan klinik bulgu aurikuler kondrit (%100). Hastaların tümü tedavileri sırasında en az bir kez oral prednizolon aldı. İki hastaya intravenöz metilprednizolon uygulandı. Bir hastada DMARDs yanıtı olmadığı nedeniyle infliximaba geçildi. Bir hasta pnömosepsis nedeniyle kaybedildi. Bu yazıda, TP'nin patogenezi, klinik seyri, teşhisi ve tedavisi ile ilgili mevcut bilgilere genel bir bakış sunarak nadir görülen ancak pek çok sistemi etkileyebilen bu hastalıkla ilgili hekimler arasındaki farkındalığı artırmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon. Kıkırdak. Nadir. Tekrarlayan polikondrit. Sistemik.

Clinical Characteristics of Our Follow-Up Patients with the Rare Disease Relapsing Polychondritis: A Single-Center Study

ABSTRACT

Relapsing polychondritis (RP) is an immune-mediated, systemic inflammatory and degenerative disease that affects cartilaginous structures particularly the ears, nose, eyes, joints, and respiratory tract and other tissues in the body. RP targets non-cartilaginous structures such as skin, kidney, heart, and the central nervous system in addition to cartilage-containing structures. Since it is a rare disease, data on its epidemiology are insufficient. It is prevalent between the ages of 40 and 60. Men and women are affected equally. Clinical characteristics vary among patients. The disease's rarity and broad clinical spectrum frequently result in misdiagnosis or delayed diagnosis. To prevent related complications and death, and to improve prognosis, early diagnosis and timely treatment of RP are crucial. Glucocorticoids, dapson, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and biologics are available as treatment options. The prognosis, such as the clinical presentation, varies depending on the extent of organ damage. 10 patients with RP had a mean onset age of 49.5±4.1. The median time between symptom onset and diagnosis was 3 months (2-60). 80% of the patients were male. The most frequent clinical manifestation is auricular chondritis (100%). During treatment, oral prednisolone was administered to all patients at least once. Intravenous methylprednisolone was administered to two patients. Due to ineffectiveness of DMARDs, one patient was switched to infliximab. A patient died due to pneumosepsis. This article aims to increase clinicians' awareness of this rare disease that can affect multiple systems by providing an overview of its pathogenesis, clinical course, diagnosis, and treatment.

Key Words: Inflammation. Cartilage. Rare. Relapsing polychondritis. Systemic.

Geliş Tarihi: 03.Haziran.2022
Kabul Tarihi: 06.Temmuz.2022

* Uludağ İç hastalıkları Kış Kongresinde (Mart 2019) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Dr. Burcu YAĞIZ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel:0533 374 06 63
E-posta: burcuyilmaz_84@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Seda ÇELİK: 0000-0002-0177-6682
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

Tekrarlayan polikondrit (TP), başlıca üst ve alt solunum yolları, kulaklar ve gözler üzere kıkırdak ve proteoglikandan zengin dokuların inflamasyon epizotları ile seyreden yanı sıra eklemeleri, cildi, böbrekleri, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemini de tutabilen sistemik, inflamatuvar, immün aracılı bir hastalıktır¹. TP her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler. 50 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde görülme eğilimi artsa da tüm yaş gruplarında ve etnik kökenlerde hastalık bildirilmiştir².

Nadir bir hastalık olması nedeniyle TP'nin epidemiyolojisi hakkında pek çok şey bilinmemektedir. En sık beyaz ırkta görülür. Literatürde yıllık insidansı milyonda 3.5-9 vaka olarak rapor edilmiştir^{3,4}. TP çocuklukta ortaya çıkabilmesine rağmen, başlangıç yaşı büyük olasılıkla 40 ila 60 yaşları arasındadır.

TP'nin etiyojisi bilinmemektedir ve birçok tetikleyici etken olduğu varsayılmaktadır. İnsan lökosit antijeni (HLA)-DR4 veya diğer HLA sınıf II alelleri ile ilişkisi alta yatan genetik yatkınlığa dair kanıtlardır. Ancak genetik katkı olsa da TP ailevi bir hastalık değildir. Kesin patogenezi aydınlatılamamış olup kıkırdak ve sklerada bol miktarda bulunan tip II kollajene ve tip IX, XI kollajen, matrilin-1 ve proteoglikan bileşenleri dahil olmak üzere kıkırdığın hücre dışı matris bileşenlerine karşı humoral ve hüresel immüniteyi içeren otoimmün yanıt patogenezinde suçlanmıştır⁵. Hastalığın seyri boyunca biyopsinin alındığı zamana göre histolojik bulgular değişir. Erken evrelerde immünoglobulin (Ig) G depozitleri, komplemanları içeren heterojen bir inflamatuvar infiltrat vardır ve kartilajda proteoglikan azalır. İnflamasyon ilerledikçe, fibröz doku ile çevrili kıkırdak adacıkları ortaya çıkar ve daha sonraki aşamalarda fibrozis baskın hale gelir⁶.

TP hastalarının üçte biri, bilinen bir sistemik vaskülit, bağ dokusu hastalığı veya başka bir otoimmün bozukluk, malign veya premalign bir durumla başvurur (Tablo I)^{5,7,8,9}. TP'li hastalarda özellikle yaşlı erkeklerde miyelodisplastik sendrom (MDS) prevalansı artmıştır¹⁰. Bu veriler göz önüne alındığında TP, tanımlanmış tek tip bir hastalıktan ziyade bir sendrom olarak düşünülebilir^{11,12}.

TP'nin klinik özellikleri ve seyri hastadan hastaya önemli ölçüde değişir, yanı sıra hastalığın seyri boyunca da hastalık şiddeti ve tutulumlarında farklılık gözlenir (Tablo II)^{10,13}. Hastalar arasında belirgin bir değişkenlik olduğundan, TP'nin klinik seyrini tahmin etmek zordur. Görülebilen hastalık paternleri 'epizodik hastalık, şiddeti değişkenlik gösteren smoldering hastalık, ölümlü sonuçlanan fulminan hastalık, kendini sınırlayan benign hastalık' şeklindedir⁷.

Tablo I. TP ile ilişkili olarak bildirilen sistemik hastalıklar^{6,7}

Sistemik vaskülitler	ANCA ilişkili vaskülit, aortit, behçet sendromu, hepatit C, poliarteritis nodosa
Romatoid artrit	Seropozitif romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit
Sistemik otoimmün romatizmal hastalıklar ("Bağ dokusu hastalıkları")	Sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, sistemik skleroz
Spondiloartritler	Ankilozan spondilit, reaktif artrit, psoriatik artrit
Hematolojik hastalıklar	Miyelodisplastik sendrom, lenfoma
Gastrointestinal hastalıklar	İnflamatuvar barsak hastalığı, primer biliyer siroz
Çeşitli inflamatuvar bozukluklar	Sweet sendromu, retroperitoneal fibrozis, meningoensefalit, ailevi akdeniz ateşi, sarkoidoz, HIV enfeksiyonu için antiretroviral tedavi ile bağışıklık restorasyonu

ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

Tablo II. TP'nin hastalığın başlangıcında ve seyri sırasında klinik belirtileri

Klinik belirti	Hastalık başlangıcı (%)	Hastalık seyri (%)
Auriküler kondrit	43	89
Artrit	32	72
Nazal kondrit	21	61
Oküler inflamasyon	18	59
Laringotrakeal semptomlar	23	55
İşitmede azalma	7	40
Vestibüler disfonksiyon*	4	28
Mikrohematüri¶	15	26
Eyer burun*	11	25
Cilt*	4	25
Laringotrakeal striktür¶	15	23
Vaskülit*	2	14
Kreatinin artışı¶	7	13
Aort veya mitral yetersizliği*	0	12
Anevrizma¶	0	4

Toplam 337 hastadan oluşan üç büyük vaka serisinden ve incelemelerden elde edilen veriler⁷

*Veriler eksik veya McAdam ve ark. tarafından yapılan çalışmada rapor edilmemiş¹⁴

¶ Veriler yalnızca Michet ve ark. tarafından yapılan çalışmadan elde edilmiştir¹⁶

TP için tanı koyduracak herhangi bir spesifik laboratuvar ya da görüntüleme yöntemi yoktur, tanısı klinik ile konur². Erken dönemdeki hafif belirtiler genellikle uzun süre tanınmadan kalır. Tanı ancak auriküler inflamasyon, eyer-burun deformitesi veya

Tekrarlayan Polikondrit Tanılı Hastalarımızın Özellikleri

diğer kıkırdak yıkımı gibi klasik özelliklerin ortaya çıkmasından sonra konur.

Auriküler tutulum TP'nin en sık karşımıza çıkan bulgusudur ancak hava yolları, burun, gözler, kostalar, kalp damar sistemi, deri, eklemler, böbrek ve sinir sistemi dahil olmak üzere birçok anatomik alan ve organ tutulabilir⁸. Yorgunluk, halsizlik ve ateş gibi spesifik olmayan konstitüsyonel semptomlar da izlenebilir ve TP nedeni bilinmeyen ateş şeklinde prezente olabilir (Tablo III)⁷.

Tablo III. TP Klinik Özellikleri¹²

Kulak	Auriküler kondrit, işitme kaybı, kulak çınlaması, seröz otitis media, vestibüler disfonksiyon (vertigo, ataksi, bulantı, kusma)
Burun	Nazal kondrit, eyer burun deformitesi, rinore, burun kanaması
Solunum sistemi	Ses kısıklığı, öksürük, afoni, dispne, hırıltılı inspiratuar stridor, laringotrakeal striktür ve kollaps
Renal	Kreatinin yükselmesi, mikrohematüri, proteinüri, nekrotizan glomerülonefrit, glomerüloskleroz, IgA nefropatisi, tubulointerstiyel nefrit
Kas iskelet sistemi	Artrit, kostokondral kıkırdak hassasiyeti, yelken göğüs, dislokasyon
Kardiyovasküler sistem	Kalp kapak hastalığı, anevrizma, perikardit, vaskülit, koroner kalp hastalığı, taşikardi, atriyoventriküler blok
Deri*	Ürtiker, purpura, oral aft, anjiyoödem, eritema multiforme, eritema nodozum, livedo retikularis, pannikülit, yüzeysel flebit, dermatomyozit*
Nörolojik	Baş ağrısı, kraniyal nöropatiler, ensefalopatiler, nöbetler, hemipleji, ataksi
Genel	Ateş, yorgunluk, kilo kaybı, gece terlemesi, lenf düğümlerinin şişmesi

* Bazı belirtiler, TP veya ilişkili hastalık ile ilgili olabilir. İlişkili hastalıklar arasında sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, dermatomyozit, polianjiyitli granülomatosus, otoimmün tiroid hastalığı, spondiloartrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve aseptik apseler bulunur.

Amacımız hematolojik malignite dahil birçok hastalıkla birarada olabilen bu nadir hastalık hakkında deneyimlerimizi sunmak ve farkındalık yaratmaktır.

Gereç ve Yöntem

2012-2018 yılları arasında TP tanısı alan tüm hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tanıda McAdam kriterleri kullanıldı¹⁴. Tanı altı kriterden üçünün pozitif olmasıyla kesinleşti. Karşılaştırmada modifiye Damiani¹⁵ ve Michet¹⁶ kriter setlerinden yararlandı (Tablo IV). Kriterleri karşılamayan ve auriküler kondrit ile başvuran hastalar ise olası TP olarak değerlendirildi.

Tablo IV. TP Tanı Kriterleri

Yazar	Tanı Kriterleri	Koşul
McAdam kriterleri 1976¹⁴	1.Bilateral auriküler kondrit 2.Non-eroziv seronegatif poliartrit 3.Nazal kondrit 4.Oküler inflamasyon* 5.Solunum yolu kondrit** 6.Kohlear ve/veya vestibüler disfonksiyon***	3 ve üzerinde kriter varlığı
Modifiye (Damiani) kriterleri 1979¹⁵	1.En az 3 McAdam kriterinin bulunması 2.En az 1 ya da daha fazla McAdam kriterinin bulunması ve pozitif histopatoloji 3.Glukokortikoidlere ve/veya dapson'a yanıt veren en az 2 farklı anatomik bölgede kondrit	Kriterlerden herhangi biri
Michet kriterleri 1986¹⁶	1.Kulak, burun veya laringotrakeal kıkırdaklardan ikisinde inflamasyon varlığı 2.Yukarıdaki kıkırdaklardan birinde inflamasyon varlığı ve işitme kaybı, oküler inflamasyon, vestibüler disfonksiyon, seronegatif artrit minor kriterlerinden ikisinin bulunması	Kriterlerden herhangi biri

* Konjonktivit, keratit, sklerit/episklerit, üveit

** Laringeal ve/veya trakeal kıkırdaklar

*** Nörosensoryel işitme kaybı, kulak çınlaması ve/veya baş dönmesi

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru semptomları, tanıya kadar geçen süre, tam kan sayımı, inflamasyon belirteçleri, romatoid faktör (RF), anti siklik sitriline peptit (anti-CCP), anti-nükleer antikor (ANA), ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA), anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), tedavi protokolleri ve takipte hastalığın seyri ile ilgili veriler hasta dosyalarının geriye dönük taranması ile elde edildi.

Etik kurul onayı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2022-10/34 numaralı karar ile alındı.

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences 23.0 (SPSS, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Sonuçlar, verilerin dağılımına göre, ortalama ve standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. p < 0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca 10 hasta TP tanısı aldı. Bir hasta her üç tanı kriterini karşılarken, iki hasta Michet ve Damiani kriterlerini, iki hasta ise sadece Michet kriterlerini karşıladı. Diğer beş hasta muhtemel TP

olarak sınıflandırıldı. Ortalama hastalık başlama yaşı $49,5 \pm 4,1$ idi. İlk semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortanca 3 aydı (2-60). Kadın erkek oranı 2:10 idi. En sık rastlanan klinik bulgu auriküler kondritti (10 hasta, % 100). Hastalarda inflamatuvar belirteçlerden sedimantasyon ortalama $28,4 \pm 4,4$ mm/h iken C-reaktif protein (CRP) ortanca 1,55 mg/dl (0,36-7,36) bulundu (Tablo V). Hastaların sadece ikisinde

anemi vardı, Hastaların hiçbirinde lökopeni, trombositopeni izlenmedi. On hastaya da tedavileri sırasında en az bir kez prednizolon verildi. Hastaların üçünde takibe gelmemeleri nedeniyle hastalık seyri değerlendirilemedi, kalan yedi hastanın sadece birinde takip süresince remisyon sağlanamadı. Bir hastada pnömosepsis nedeniyle eksitus görüldü.

Tablo V. Hastaların klinik prezentasyonları, laboratuvar sonuçları ve tedavileri.

No	Tanı Yaşı	Cinsiyet	Başvuru Semptomu	Tanı Öncesi Süre (Ay)	Sed (mm/h) CRP (mg/dl)	RF (U/ml) CCP ANCA ANA ve ENA	Tedavi	Sonuç (Son ziyaret)
1	51	E	Bilateral auriküler kondrit	3	Sed:54 CRP:1,6	RF:10,7 Anti-CCP:0,5 ANCA: Neg ANA: Poz (Titre yok) ENA: Bilinmiyor	NSAİİ, prednizolon oral, AZA, MTX	Remisyon
2 ^{Michet}	54	E	Sağ auriküler kondrit Artrit Konjonktivit	6	Sed:37 CRP:1,9	RF:10,7 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Bilinmiyor ANA: Bilinmiyor ENA: Bilinmiyor	Prednizolon oral ve IV, AZA, MTX, infliksimab**	Remisyon
3 ^{Michet, Damiani}	40	E	Sol auriküler kondrit Artrit Konjonktivit	3	Sed:41 CRP:1,2	RF:10,7 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Bilinmiyor ANA: Neg ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, AZA, HCQ, kolşisin	Remisyon
4	38	E	Bilateral auriküler kondrit	60	Sed:15 CRP:0,6	RF:10,7 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Bilinmiyor ANA: Neg ENA: Bilinmiyor	Oral ve IV prednizolon, kolşisin, MTX	Remisyonunda değil
5 [*]	54	K	Sağ auriküler kondrit	3	Sed:33 CRP:0,9	RF:12,5 Anti-CCP: 0,5 ANCA: Neg ANA:1/100 EP ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, MTX	Remisyon
6	49	E	Bilateral auriküler kondrit	2	Sed:23 CRP:7,3	RF:10,7 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Neg ANA: Neg ENA: Bilinmiyor	Prednizolon, AZA	Takipsiz
7 ^{Michet}	44	K	Sağ auriküler kondrit Konjonktivit Artrit	12	Sed:32 CRP:1,5	RF:9,4 Anti-CCP: 12 ANCA: Neg ANA: Bilinmiyor ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, NSAİİ, MTX, AZA	Remisyon
8 ^{Mc Adam, Michet, Damiani}	62	E	Bilateral auriküler kondrit Nazal kondrit Artrit	-	Sed:21 CRP:5	RF:10,5 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Neg ANA: Poz (Titre yok) ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, MTX, HCQ	Takipsiz
9	28	E	Bilateral auriküler kondrit	-	Sed:4 CRP:0,3	RF:12,5 Anti-CCP: Bilinmiyor ANCA: Neg ANA: Neg ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, MTX, AZA, Leflunomid	Takipsiz
10 ^{Michet, Damiani}	75	E	Sağ auriküler kondrit Nazal kondrit Artrit	24	Sed:24 CRP:2,3	RF:10,4 Anti-CCP: 0,5 ANCA: Neg ANA:1/320 ENA: Bilinmiyor	Oral prednizolon, AZA, kolşisin	Eksitus (Pnömosepsis)

*Patolojisi olanlar.

**Auriküler kondriti yanı sıra konjonktivit ve eklem tutulumlarının da aktif seyretmesi ve AZA ile alerji gelişmesi nedeniyle infliksimab'a geçilmiştir. (n=10).

Sed: Sedimantasyon, CRP: C-Reaktif Protein, RF: Romatoid Faktör, anti-CCP: Anti Siklik Sitrüline Peptit, ANCA: Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikorlar, ANA: Anti-nükleer antikor, ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen, NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç, AZA: Azatioprin, HCQ: Hidroksiklorokin, MTX: Metotreksat, IV:İntravenöz

Tartışma ve Sonuç

TP klinik seyri değişken nadir görülen sistemik, inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıktır. TP'nin etiolojisi bilinmemektedir ve birçok tetikleyici olay varsayılmıştır. Travma (örn. kulak veya burun piercing), mikobakterium tüberkülozis gibi enfeksiyonlar ve gebelik gibi çeşitli tetikleyiciler TP'ye neden olabilmektedir¹¹. Bizim vakalarımızda etiolojide herhangi bir tetikleyici etken bulunamamıştır.

Auriküler kondrit bilateral veya unilateral ağrı, kızarıklık ve şişmeye neden olarak sıklıkla başvuru semptomu olarak karşımıza çıkar.^{8,17} Auriküler hastalığın başlangıcı akut veya subakut olabilir ve belirgin bir neden olmaksızın gelişebilir⁷. İlk dönemler yanlılıkla enfeksiyon tanısı konulabilir. İnflamasyon günler içinde azalabilir veya birkaç hafta sürebilir. Sürekli veya tekrarlayan ataklar, kıkırdağın yapısal bütünlüğünü kalıcı olarak değiştirerek "karnabahar kulak" görünümüne neden olabilir. Bizim çalışmamızda da auriküler kondrit literatürle uyumlu olarak hastaların hepsinde başvuru semptomuydu.

TP'de oküler dokular da inflamasyonun hedefidir ve sklerit/episklerit, üveit ve konjonktivit TP ilişkili sık görülen oküler semptomlardır^{18,19}. Daha az sıklıkla keratit, retinopati, optik nöropati, proptozis ve orbital inflamasyon da gözlenir. Oküler inflamasyon aynı zamanda TP'nin ilk belirtisi olabilir. Hastaların %20'si ise burunda tıkanıklık, kabuklanma, burun akıntısı ve kanaması belirtileri ile başvurabilir. Koku duyusu bozulabilir. Sürekli veya tekrarlayan inflamasyon epizotlarıyla ilişkili kıkırdak yıkımı, hastaların yaklaşık %10'unda başvuru sırasında ve %25'inde hastalık seyrinde karakteristik eyer burun deformitesinin ortaya çıkmasına neden olabilir^{2,7}. Bizim çalışmamızda hastalarımızın üçünde konjonktivit ve ikisinde nazal kondrit başvuru semptomları arasında yer aldı, eyer burun deformitesi izlenmedi.

Parasternal eklemlerin tutulumu TP için tipiktir. Artrit, hastaların üçte bir kadarında başvuru sırasında görülürken hastalık seyri sırasında periferik eklem tutulum oranları %50-70'lere çıkabilir. Özellikle, TP'deki periferik eklem hastalığı, romatoid artrit (RA) gibi alta yatan bir artrit ile ilişkili olmadığı sürece genellikle eroziv değildir. Çalışmamızda hastalarımızın beşinde artrit görülmüş olup bilateral el ve omuz artrit şeklinde prezente olmuşlardır. Hastalarımızdaki tutulum paterni nedeni ayırıcı tanı açısından bakılan RF ve anti-CCP değerleri normal saptanmıştır.

Doğrulamaya tanı testlerinin olmaması, tekrarlayan doğası ve heterojen semptomları nedeniyle TP'nin teşhis edilmesi genellikle zordur. Bununla birlikte, enfeksiyondan şüpheleniliyorsa (özellikle tek taraflı

kondriti olan hastalarda), tam kan sayımı, beyaz kan hücresi sayımı ve CRP gibi TP'yi taklit edebilecek diğer koşulları dışlamak için bazı testler gerekebilir. Öykü, muayene ve mevcut olabilecek diğer bulgulara bağlı olarak RA veya ANCA ile ilişkili vaskülit gibi inflamatuvar hastalıkların şüphesi varsa tanıyı netleştirmek için RF, anti-CCP ve ANCA istenebilir. Serolojik çalışmalarda, TP hastalarının %22 ila 66'sında değişen oranlarda ANA pozitifliği saptanmıştır^{14,20}. Sonuç olarak TP'de gözlenen ANA pozitiflik oranı düşüktür. Ancak TP'li bir hastada önemli bir ANA titresinin bulunması, (SLE), (MKDH), Sjögren sendromu veya edinilmiş miyelodisplazi gibi ilişkili bir bozukluğun varlığını kuvvetle düşündürür²¹. Bizim hastalarımızdan sadece birinde (%10) ANA pozitif saptanmış olup eşlik eden bağ doku hastalığı izlenmemiştir.

Biyopsi gerekli hastalarda yapılmalıdır, kulak, burun kıkırdağı ve trakea gibi çoklu kıkırdak iltihabı varlığında yapılmasına gerek yokken; tek taraflı kulak kondriti varsa ve prednizolona yanıt yoksa yapılması gerekebilir. Tutulum zamanına bağlı patolojik değişiklik spektrumu vardır²². Değişken oranlarda polimorfonükleer hücreler, monosit/makrofajlar ve plazma hücrelerine sahip pleomorfik perikondral lenfosit infiltratı, başlangıçta, esas olarak Ig ve komplemandan oluşan kaba granüler birikintilerle birlikte kondro-dermal bileşkede gözlenir. Hastalığın geç evresi, doku mimarisinin bozulması ve fibrozis ile karakterizedir²². Olgularımızın birinde derin dermis cilt altı dokusu içinde ve küçük bir alanda gözlenen kıkırdak dokusu içinde az sayıda polimorf nüveli lökosit ve eozinofil lökositleri de içeren yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve diğerinde subkütan dokuda plazma hücrelerinden zengin iltihabi granülasyon dokusu saptanmıştır.

Çalışmamızda biyopsi gerekliliği unilateral auriküler kondriti olan iki hastada olmuştur. Ancak tanı tek başına patoloji ile değil yeterli sayıda anahtar klinik özelliğin kombinasyonunun varlığına dayanan ampirik olarak türetilmiş tanı kriterlerine dayanmaktadır. Biz de çalışmamızda auriküler, nazal kondrit ve artrit gibi anahtar klinik özellikler ışığında şüphelendiğimiz hastalarda bu tanı kriterlerinden yararlandık¹⁴⁻¹⁶.

Semptomatik hastalar teşhis edilene kadar sıklıkla birinci basamak hekimleri, kulak burun boğaz hekimleri, enfeksiyon hekimleri, göz hekimleri ve romatologları içeren ortalama beş veya daha fazla hekim tarafından görülür²³. Bu, semptomların başlangıcı ile tanı arasında ortalama 1.9-2.9 yıllık bir gecikmeye neden olur³. Bizim çalışmamızda semptom başlangıcı ile tanı arası süre beş yılı bulan bir hasta olmakla beraber ortanca tanı süresi 3 ay bulunmuştur. Literatüre göre nispeten kısa sürede tanı konmasında hastaların tümünde başvuru semptomu olarak TP için klasik bir bulgu olan auriküler kondritin bulunmasının payı olduğu düşünülmüştür. TP'li hastaların üçte

birinde rapor edilen MDS²⁴ gelişim süresi literatürde 8.4 ay²⁵ ile 14 yıl²⁶ arasında değişmektedir. Çalışmamızda maksimum takip süresi olan sekiz yıl içinde MDS görülmemiştir. Yanı sıra hastalarımızda takip süreci içinde hastalık seyirinde başvuru semptomları dışında diğer organ tutulumları gözlenmemiştir.

Prognoz açısından TP genellikle iyi seyirlidir ancak trakea ve kalp tutulumu olan olgularda hayatı tehdit edici olabilir⁴. TP'li hastaların %30-50'sinde solunum yolu tutulmaktadır ve kötü prognoz ile ilişkilidir^{27,3}. TP esas olarak büyük hava yollarının kıkırdaklı kısımlarını etkiler; pulmoner parankimal veya vasküler tutulum nadirdir⁸. Hastaların yaklaşık %25'inde trakeal stenoz oluşabilir⁸. Trakeomalazi, bronkomalazi veya trakeobronkomalazi, tekrarlayan hava yolu kondritinden kaynaklanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir²⁸. Bazen, büyük hava yolu hastalığı, TP'nin izole belirtisi olabilir²⁹. Erken tespit edilirse, TP'deki hava yolu hastalığı, steroidler ve tümör nekroz faktörü inhibitörleri (TNFi) ile tedavi edilebilir^{8,30}. Ancak geç aşamalarda hastalarda trakeostomi, stentleme veya rekonstrüktif prosedürlere ihtiyaç duyulabilir^{27,31}. TP'li birçok hastaya başlangıçta yanlışlıkla astım tanısı konur ve geç evrelere kadar TP tanısı konulamaz. Astımın aksine, TP'deki hava yolu inflamasyonu inhale steroidlere ve bronkodilatörlere yanıt vermez³². Ölüm nedeni en sık solunum yolu hastalığı, kalp hastalığı ve kansere atfedilir³. Bizim çalışmamızda bir hasta pnömosepsis nedeni kaybedilmiştir.

TP yönetimi için standart bir protokol yoktur; semptomaya yönelik tedavi hedeflenmektedir³³. TP tedavisi, hastalık belirtilerinin akut kronik olmasına ve ciddiyetine bağlıdır. Hafif akut hastalığı olan hastalar için başlangıç tedavisi genellikle nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve steroidler iken, hava yolu rahatsızlığı gibi daha şiddetli belirtileri olanlar daha yüksek dozlarda steroid hatta IV pulse steroid tedavisini gerektirebilir. İnfliksımab gibi TNF blokerleri, IL-1 antagonisti anakinra da değişen başarı oranlarıyla kullanılmıştır^{4,34}. Erden ve arkadaşlarının çalışmasında ise MDS'nin azasitidin ile tedavisi sonrası TP remisyona girmiştir²⁶. Çalışmamızda tüm hastalar prednizolon tedavisi almış olup sadece bir hastada konvansiyonel tedaviler yetersiz kalmış ve infliksımab kullanılmıştır.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardı. Retrospektif ve tek merkezli tasarım, çalışmamızın bulgularından genel çıkarım yapmayı zorlaştırmaktadır. TP tanısında, takibinde ve tedavi planlanmasında tanımlanmış bir belirteç ya da kılavuz olmaması klinik uygulamada farklılıklar görülmesine neden olabilmekte olup çalışmamızda tüm TP hastalarını doğru şekilde temsil edecek yeterli sayıda hastamız yoktur. Ancak bu çalışma, bu nadir durumla ilgili

prospektif çalışmalar için daha fazla klinik veri toplanmasına yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, TP yaklaşık bir asırdır açıklanamayan pek çok özelliği olan nadir bir hastalıktır. Hem patofizyolojisinin anlaşılmasında hem de erken teşhiste, aktivite ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedavisinde zorluklar devam etmektedir. Referans merkezlerden TP için verilerin paylaşılması bu zorlukların aşılmasına yardımcı olacaktır. Biz de çalışmamızın benzer hastalarda tanı ve tedaviye yön vermesi açısından klinisyenlere faydalı olacağını umuyoruz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 11.05.2022

Karar No: 2022-10/34

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: B.Y., H.E.D., Y.P.; Veri toplama ve işleme: B.Y., S.Ç., B.N.C.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.Y., B.N.C., S.Ç., Y.P., H.E.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.Y., B.N.C.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Lahmer T, Treiber M, von Werder A, et al. Relapsing polycondritis: An autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev.* 2010;9(8):540-546.
2. Danve A. Thoracic Manifestations of Ankylosing Spondylitis, Inflammatory Bowel Disease, and Relapsing Polycondritis. *Clin Chest Med.* 2019;40(3):599-608.
3. Hazra N, Dregan A, Charlton J, Gulliford MC, D'Cruz DP. Incidence and mortality of relapsing polycondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology.* July 2015; kev240.
4. Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart F, et al. Relapsing polycondritis: A 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(2):316-333.
5. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polycondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(6):384-395.
6. Schumacher S, Pieringer H. Relapsing polycondritis: a chameleon among orphan diseases. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2017;167(9-10):227-233.
7. Jane Hoyt Buckner M. Clinical manifestations of relapsing polycondritis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-relapsingpolycondritis?> Published 2022. Accessed May 4, 2022.
8. Kent PD, Michet, CJ, Luthra HS. Relapsing polycondritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):56-61.
9. Francés C, el Rassi R, Laporte JL, et al. Dermatologic manifestations of relapsing polycondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(3):173-179.
10. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polycondritis

Tekrarlayan Polikondrit Tanılı Hastalarımızın Özellikleri

- Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1886-1895.
11. Vitale A, Sota J, Rigante D, et al. Relapsing Polychondritis: an Update on Pathogenesis, Clinical Features, Diagnostic Tools, and Therapeutic Perspectives. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(1):3.
 12. Fukuda K, Mizobuchi T, Nakajima I, et al. Ocular Involvement in Relapsing Polychondritis. *J Clin Med.* 2021;10(21):4970.
 13. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, et al. Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Different Clinical Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2992-3001.
 14. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1976;55(3):193-215.
 15. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis--report of ten cases. *Laryngoscope.* 1979;89(6 Pt 1):929-946. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/449538>.
 16. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):74-78.
 17. Chuah T, Lui N. Relapsing polychondritis in Singapore: a case series and review of literature. *Singapore Med J.* 2017;58(4):201-205.
 18. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and Systemic Findings in Relapsing Polychondritis. *Ophthalmology.* 1986;93(5):681-689.
 19. Sainz-de-la-Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, et al. Scleritis associated with relapsing polychondritis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(9):1290-1294.
 20. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol.* 1997; 24:96-101.
 21. JC Piette, R El-Rassi, Z Amoura. Antinuclear antibodies in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Oct;58(10):656-7.
 22. Jane Hoyt Buckner M. Pathology of relapsing polychondritis. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-relapsing-polychondritis?](https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-relapsing-polychondritis) Published 2022. Accessed June 1, 2022.
 23. Curry JT, Wingard MT. Relapsing polychondritis: an inflammatory disorder not to be missed. *Clin Exp Optom.* 2021;104(5):656-657.
 24. Okamoto T, Okada M, Mori A, et al. Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol.* 1997;66(3):345-351.
 25. Mekinian A, Grignano E, Braun T, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology.* 2016;55(2):291-300.
 26. Erden A, Bilgin E, Kılıç L, et al. Remission of relapsing polychondritis after successful treatment of myelodysplastic syndrome with azacitidine: a case and review of the literature. *Drug Metab Pers Ther.* 2018;33(2):105-108.
 27. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, et al. Relapsing Polychondritis and Airway Involvement. *Chest.* 2009;135(4):1024-1030.
 28. Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta AC. Management of Airway Manifestations of Relapsing Polychondritis. *Chest.* 1999;116(6):1669-1675.
 29. Suzuki S, Ikegami A, Hirota Y, Ikusaka M. Fever and cough without pulmonary abnormalities on CT: relapsing polychondritis restricted to the airways. *Lancet.* 2015;385(9962):88.
 30. Mpofo S. Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. *Rheumatology.* 2003;42(9):1117-1118.
 31. Xie C, Shah N, Shah PL, Sandhu G. Laryngotracheal reconstruction for relapsing polychondritis: case report and review of the literature. *J Laryngol Otol.* 2013;127(9):932-935.
 32. Sato R, Ohshima N, Masuda K, et al. A Patient with Relapsing Polychondritis who Had Been Diagnosed as Intractable Bronchial Asthma. *Intern Med.* 2012;51(13):1773-1778.
 33. Sheikh A, Rodgers R. Fulminant orbital inflammatory syndrome in a patient with relapsing polychondritis: case report and review of the literature. *Orbit.* 2021;40(3):252-254.
 34. Kingdon J, Roscamp J, Sangle S, D'Cruz D. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology.* 2018;57.

