

CASO CLINICO

Policondrite ricorrente associata a poliangerite microscopica: descrizione di un caso clinico

Relapsing polycondritis associated with microscopic polyangiitis: description of a clinical case

L. Breviglieri, F. Zizzi, P. Rocchi, G. Frascà¹, G. D'Arcangelo¹, C. Rimondi¹, L. Frizziero

Centro di Reumatologia Ospedale Maggiore Az. USL Bologna

¹Dipartimento Medicina Clinica e Biotecnologia applicata Policlinico S. Orsola, Bologna

SUMMARY

A clinical case of Relapsing Polychondritis (RP) with Microscopic Polyangiitis (MPA) is described in a 66 years old woman. This case represents a rare association of the two pathologies. Polychondritis is a rare inflammatory disease of unknown origin, but immunological mechanisms are essential in the pathogenesis. Histological features are inflammation and destruction of cartilage. The disease is systemic, may have a remitting course. The osteoarticular lesions are sometimes unusual, involving the temporomandibular or cervical articulations, and the renal lesions may be severe. This can be primary or associated with several other diseases. Microscopic Polyangiitis is a systemic disorder characterized by necrotizing vasculitis, affecting the small vessels. Most patient with MPA have Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies for Myeloperoxidase (MPO-ANCA). ANCA have become an established tool for the diagnosis of systemic vasculitis. The primary target antigens for ANCA are myeloperoxidase (enzyme present in the secretory granules of neutrophils and monocytes) and antibodies to these antigens are tested by ELISA and IIF (indirect immunofluorescence). We describe a case of histologically confirmed MPA with Relapsing Polychondritis. Clinically she presented livedo reticularis in the lower limbs and pain in the joints. During the follow-up the patient developed asymmetric oligoarticular arthritis. Immunosuppressive drugs like glucocorticoids and cyclofosfamide are the drugs of choice, depending on the stage and severity of the disease.

Reumatismo, 2001; 53(2):151-155

INTRODUZIONE

La policondrite ricorrente (RP) è una patologia infiammatoria di raro riscontro clinico ad eziologia ignota e patogenesi riferibile a processi autoimmunitari (1), descritta da Jaksch-Wartenhorst nel 1923.

La lesione istologica primaria è rappresentata dalla distruzione e necrosi postinfiammatoria della cartilagine con perdita della basofilia, vasculite linfocitaria dei vasa vasorum, calcificazioni e fibrosi.

Il profilo immunologico è caratterizzato dalla presenza di anticorpi anticollagene di tipo II e anti-pro-

teoglicani, inducenti processi flogistici articolari e sistemici. Studi di immunogenetica hanno evidenziato la suscettibilità alla RP significativamente associata ad HLA DR 4 ($p < 0,001$), peraltro un minor coinvolgimento parenchimale nei pazienti con HLA DR 6 (1).

Clinicamente si manifesta come patologia sistemica che esordisce con condrite ricorrente del padiglione auricolare (2) generalmente bilaterale e coinvolgimento pluriparenchimale: apparato respiratorio (3) (condrite laringea e/o tracheale, condrite nasale), disordini neurosensoriali cocleovestibolari, strutture oculari (cheratiti, uveiti, episcleriti, congiuntiviti), apparato locomotore, cardiovasale, renale (2) e cutaneo.

La policondrite ricorrente, caratterizzata da decorso recidivante, può associarsi a patologie ad eziopatogenesi differente: connettiviti quali la Wegener's granulomatosis, PAN classica, Behcet, sin-

Indirizzo per la corrispondenza:

Luigi Frizziero, Unità Operativa Medicina C, Centro di Reumatologia, Ospedale Maggiore Largo B. Nigrisoli 2, 40133 Bologna, E-mail medicinac.maggiore@ausl.bologna.it.

drome di Cogan e spondilite anchilosante o ad altre affezioni internistiche: sindromi dismieloplastiche, fibrosi retroperitoneale, diabete mellito, malattie infiammatorie intestinali croniche, morbo di Hodgkin, timoma.

Viene di seguito presentato un caso di policondrite ricorrente associato a poliangiote microscopica: affezione identificabile in disordine sistemico caratterizzato da processi vasculitici necrotizzanti che interessano vasi di piccolo calibro. Da segnalare la presenza nel siero di questi pazienti di ANCA anti-mieloperossidasi ed in minor misura di ANCA anti PR-3.

Gli ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) rappresentano un complesso di autoanticorpi relati a disordini vasculitici ed infiammatori: fibrosi cistica, malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie autoimmuni (4) artrite reumatoide (5, 9), LES, MCTD, sindrome di Sjögren, polimiosite-dermatomiosite.

Il primo report sugli autoanticorpi reagenti con leucociti data 1959, seguì lo studio del 1964.

Autoanticorpi coloranti il citoplasma dei neutrofili sono stati osservati in glomerulonefriti necrotizzanti nel 1982; nel corso degli ultimi anni ricerche hanno dimostrato che la presenza degli ANCA costituisce il dato di maggior rilievo ai fini di diagnosi di sindrome vasculitica.

I principali bersagli antigenici degli ANCA sono risultati essere: serinproteasi-3 e mieloperossidasi. Le metodiche di maggior rilievo nella determinazione degli ANCA- MPO e della stessa MPO sono d'elezione l'immunofluorescenza indiretta (IIF) ed l'immunoassorbimento enzimatico ELISA.

In particolare l'IIF distingue gli ANCA in vari patterns tipici e atipici:

C-ANCA pattern tipico con quadro fluoroscopico di tipo granulare citoplasmatico diffuso, spesso con incremento della fluorescenza tra i lobi nucleari. Tale pattern si associa nel 90-95% alla presenza di autoanticorpi specifici per la PR-3.

P-ANCA pattern tipico con quadro fluoroscopico perinucleare e/o nucleare definito nell'80% dalla presenza MPO-ANCA.

Pattern fluoroscopici atipici sono descritti in pazienti affetti di Crohn, colite ulcerosa, vasculiti iatrogene; inoltre pattern atipici perinucleari si trasformano in patterns citoplasmatici con l'utilizzo di un agente cross-linking come la formalina, che impedisce la ridistribuzione attorno al nucleo delle proteine cationiche quali elastasi, catepsina G, lattoferrina (Tab. I). Farmaci quali idralazina, propiltiouracile impiegato nel trattamento del morbo

Tabella I

C-ANCA	P-ANCA
<i>Pattern:</i> PR3 Lysozima Enolase BPI	<i>pattern:</i> MPO Elastasi Cathepsin G Actin Azurocidin Defensin Lactoferrin

di Graves, inducono una sindrome vasculitica con positività agli ANCA. Da rimarcare che se già presente una sindrome vasculitica idiopatica, l'utilizzo dei farmaci suddetti induce il viraggio dei C-ANCA in P-ANCA.

La metodica immunoenzimatica ELISA consente una migliore specificità del pattern, con l'utilizzo di anticorpi monoclonali e pertanto sembra assumere una maggiore rilevanza ai fini della formulazione diagnostica.

È dimostrato che IIF presenta una sensibilità dell'88% ed una specificità del 71%; per contro ELISA mostra una sensibilità dell'84% e specificità del 94%.

L'utilizzo combinato sia dell'IIF che dell'ELISA ottiene la più alta specificità.

CASO CLINICO

Donna caucasica di anni 66 giunge alla nostra osservazione per comparsa recente di artralgia alle tibio-tarsiche (5), manifestazioni cutanee agli arti inferiori identificabili come livedo reticularis (Fig. 1), edema agli arti inferiori. Le caviglie si presentavano funzionalmente limitate, dolenti e tumefatte. L'anamnesi patologica recente era positiva per episodi di condrite ai padiglioni auricolari occorsi qualche mese prima, in assenza di processi otitici spontaneamente regrediti; non patologie metaboliche associate, non storia di asma o sinusiti. Il profilo laboratoristico evidenziava: elevazione degli indici di flogosi, negatività degli ENA, ANA, crioglobuline, modesta positività del Ra test. A terapia cortisonica intrapresa (Metilprednisolone 16 mg die) veniva rilevato un lieve miglioramento clinico; in seguito si sospendeva la terapia per comparsa di vomito, febbre ed astenia marcata. Il controllo laboratoristico successivo evidenziava un ulteriore incremento degli indici di flogosi concomitante e severo aggravamento delle condizioni cli-

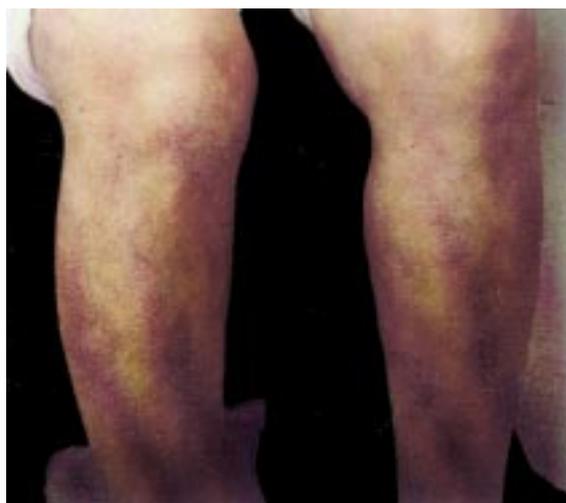


Figura 1 - Quadro di livido reticularis in donna di anni 56 con policondrite ricorrente e sindrome vasculitica.

niche: segnatamente ricomparsa di flogosi acuta dei padiglioni auricolari (elice ed antielice dolenti, edematosi, di colorito rosso violaceo) (Fig. 2), episcleriti bilaterali (4), accentuazione della livido reticularis, oligoartrite asimmetrica a carattere migrante coinvolgente ginocchio sinistro, tibiotarsica destra, polso sinistro; disfonia (6) con persistente tosse stizzosa; infine comparsa di oliguria espressione di insufficienza renale dimostratasi a rapida progressione: indici di funzionalità renale marcatamente elevati creatinina fino a 9,8 mg/dl, azotemia fino a 2,5 g/l con associata attivazione degli indici di flogosi: VES 135; Fattore reumatoide 249 U/ml; Proteina C Reattiva 28,8 mg/dl; fibrinogeno 1094. La paziente veniva trasferita in Unità Nefrologica per trattamento emodialitico sostitutivo che in seguito ha migliorato il quadro metabolico.

L'indagine ecografica mostrava la presenza di reni di dimensioni aumentate con iperecogenicità corticale in assenza di uropatia ostruttiva. Sulla base degli elementi clinici presenti, insufficienza renale acuta organica e segni laboratoristici di patologia flogistica sistemica è stata effettuata la biopsia renale.

L'indagine biptica percutanea effettuata sotto controllo ecografico al polo inferiore sinistra repertava: Glomerulonefrite Necrotizzante Proliferativa Extracapillare ANCA positiva, anti GBM negativo (Figg. 3-4).

Le caratteristiche istologiche della nefropatia deponevano per una patologia evolutiva di cui al momento non è possibile prevedere l'andamento.

Il laboratorio evidenziava una positività sierologi-

ca prevalente ai P-ANCA specifici per MPO; debole positività ai C-ANCA. I campioni di siero sono stati testati contemporaneamente con immunofluorescenza indiretta e con l'ELISA. Segnatamente l'immunofluorescenza indiretta evidenziava un P-ANCA pattern con fluorescenza perinucleare. L'ELISA antigene specifico per MPO positivo. Il quadro clinico, strumentale e laboratoristico orientava pertanto verso l'ipotesi diagnostica di sindrome vasculitica (SV) interessante vasi di piccolo calibro; conseguentemente la paziente veniva trattata con cortisonici a medio dosaggio (6MP 40 mg) e ciclofosfamide (1,5 mg/kg die) dosaggi compatibili con i valori di clearance renale.

La comparsa di un focolaio broncopneumonico alla base del polomone destro obbligò la sospensione della terapia immunosoppressiva a favore di terapia antibiotica con Tazocin ed Imipenem.

Il trattamento antibiotico, protratto per circa tre settimane, ha consentito un lento ma progressivo miglioramento fino a completa regressione del focolaio broncopneumonico. Successivamente la paziente presentava rash cutaneo al tronco, agli arti superiori, al volto e nuovamente edema flogistico con colorito rosso violaceo ai padiglioni auricolari.

La paziente veniva sottoposta tempestivamente a terapia steroidea a posologia elevata (6MP 1mg/kg die) con risoluzione del quadro clinico.

Il trattamento medico ha consentito il miglioramento delle condizioni cliniche, la ripresa della diuresi ed il miglioramento degli indici di funzionalità renale.

Al momento attuale la paziente effettua trattamento emodialitico (7) regolare monosettimanale per



Figura 2 - Condrite dell'elice ed antielice in donna caucasica di aa 66.

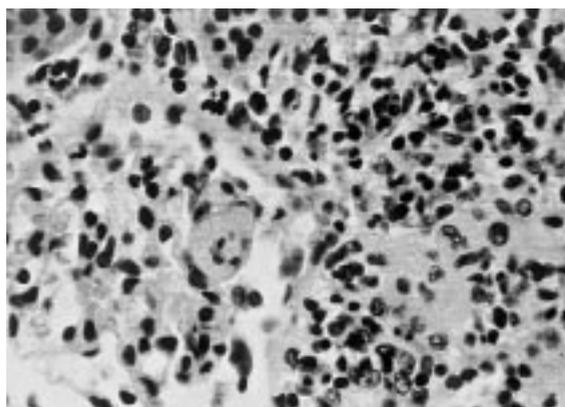


Figura 3 - Quadro istopatologico di un campione biotico renale: Vasculite.



Figura 4 - Immunofluorescenza depositi di C3 sulla parete delle Arteriole.

insufficienza renale cronica con residuo funzionale del 15% secondario a vasculite dei piccoli vasi P-ANCA positiva. La ridotta funzione renale condiziona la scelta terapeutica: la paziente è in trattamento cortisonico a medio dosaggio con discreto controllo della condizione clinica.

DISCUSSIONE

Il quadro clinico descritto pone all'osservazione la rara associazione tra policondrite ricorrente e sindrome vasculitica.

La diagnosi di Poliangioite Microscopica in questa paziente è comprovata dal referto biotico che evidenzia l'interessamento a carico dei piccoli vasi renali a carattere vasculitico necrotizzante ed è supportata dalla positività sierologica dei MPO-ANCA (8) emersa sia con IIF che con ELISA.

Una positività IIF associata a negatività ELISA PR3-MPO avrebbe orientato verso una diagnosi di

malattia autoimmune (9) ANA positiva, o verso una diagnosi di disordine infiammatorio (malattie infiammatorie croniche intestinali) comprovati dalla positività di ELISA specifici per Az, BPI, Lattoferrina,...

In accordo ai criteri classificativi proposti dall'ACR che distingue 7 Tipi di sindromi vasculitiche, entrano in diagnosi differenziale con la MPO le vasculiti che coinvolgono i vasi di piccolo calibro: Granulomatosi di Wegener e Churg Strauss. Peraltro queste sindromi vengono raggruppate sotto l'unica denominazione di vasculiti sistemiche associate agli ANCA (ANCA-Associated-Systemic-Vasculitis: AASV).

Non vengono soddisfatti i criteri diagnostici di Granulomatosi di Wegener (9) per l'assenza di lesioni vascolari granulomatose, per l'assenza di processi infiammatori nasali e orali, e per la mancanza di lesioni polmonari; non vengono neppure soddisfatti i criteri diagnostici di Churg Strauss in quanto non erano presenti dal punto di vista clinico asma bronchiale, mononeuropatie o polineuropatie ed inoltre non sono stati evidenziati dal punto di vista laboratoristico eosinofilia periferica, un aumento delle IgE totali o lesioni istologiche granulomatose, nè infiltrati eosinofili alla biopsia vascolare. La negatività degli autoanticorpi anti-membrana basale glomerulare fa escludere la sindrome di Good Pasture.

La sindrome vasculitica è stata classificata come poliangerite microscopica per la presenza nel siero di ANCA antimieloperossidasi e per l'assenza di microaneurismi e stenosi dei vasi renali che avrebbero configurato la PAN classica.

Il monitoraggio longitudinale nel tempo dei livelli di ANCA-MPO ci consentirà di reperire le possibili riacutizzazioni del processo vasculitico e di interpretare correttamente in futuro i segni di aggravamento clinico, non imputando erroneamente tale peggioramento a complicanze della terapia dialitica che comporterebbe fatali ritardi nell'impostazione del trattamento immunosoppressivo.

La policondrite ricorrente definisce malattia autoimmune multisistemica caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi anticollagene di tipo II, collagene che si trova maggiormente nei tessuti cartilaginei, umor vitreo, aorta...

In letteratura sono state segnalate associazioni fra policondrite ricorrente e nefropatie IgA relate, fra RP e glomerulonefriti proliferative diffuse in sindrome di Sjogren primaria, fra RP e glomerulonefriti segmentali necrotizzanti, fra RP e glomerulonefriti mediate da immunocomplessi.

Solitamente la patologia nefritica che si associa alla policondrite ricorrente assume carattere progressivo.

Rare sono riportate in letteratura le associazione fra policondrite ricorrente e vasculiti associate agli ANCA (AASV), quali Granulomatosi di Wegener

e Churg Strauss.

Ancora più raro il riscontro di policondrite ricorrente concomitante a poliangoite microscopica (10) o la sua variante limitata al rene: glomerulonefrite necrotizzante extracapillare "pauci-immune".

RIASSUNTO

Viene descritto il caso di una paziente di anni 66 in cui si è osservato la comparsa di una sindrome vasculitica concomitante a policondrite ricorrente, quadro che costituisce associazione di patologie estremamente rare. La sindrome vasculitica

è stata classificata come poliangoite microscopica sulla base del reperto biotipico renale per l'interessamento dei vasi di piccolo calibro e per la positività sierologica MPO-ANCA risultata sia con IIF che con ELISA. La funzione renale si è rapidamente aggravata delineando un quadro di insufficienza renale dapprima acuta poi cronica obbligando la paziente a sottoporsi a seduta emodialitica monosettimanalmente. Caratteristici gli episodi flogistici ricorrenti alle cartilagini auricolari che conferivano loro un caratteristico colorito rosso violaceo. Il trattamento cortisonico ed immunosoppressivo hanno discretamente controllato l'andamento progressivo consentendo attualmente alla paziente una discreta qualità di vita.

Parole chiave: Policondrite ricorrente, poliangoite microscopica, anticorpi antimieloperossidasi anticitoplasma dei neutrofili (MPO-ANCA).

Key words: *Relapsing polycondritis, microscopic polyangiitis, antineutrophil cytoplasmic antibody for myeloperoxidase (MPO-ANCA).*

BIBLIOGRAFIA

1. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Scholmerich J, Lang B. Relapsing polycondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol* 1997; 24:96-101.
2. Lambrozo J, Baubion D, Brodaty Y, Leclerc JP. Chronic atrophic polycondritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1981; 132: 186-9.
3. Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta AC. Management of airway manifestations of relapsing polycondritis: case report and review of literature. *Chest* 1999; 116: 1669-75.
4. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ Jr. Ocular and systemic findings in relapsing polycondritis. *Ophthalmology* 1986; 93: 681-9.
5. Gunaydin I, Daikeler T, Jacki S, Mohren M, Kanz L, Kotter I. Articular involvement in patients with relapsing polycondriti. *Rheumatol Int* 1998; 18: 93-6.
6. Tsunozuka Y, Sato H, Shimizu H. Tracheobronchial Involvement in Relapsing Polycondritis. *Respiration* 2000; 67: 320-322.
7. Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Ogg GS, Neid GH et al. Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med* 1984; 53: 181-207.
8. Schonermarch U, Csernok E, Trabandt A, Hansen H, Gross WL. Circulating cytokines and soluble CD 23, CD 26 and CD 30 in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 457-463.
9. Krause I, Blank M, Shoenfeld Y. The induction of experimental vascular diseases by immunization with pathogenic autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 257-261.
10. Nachman P.H, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 33-9.