

SAMENVATTING

Polychondritis recidivans is een zeldzame aandoening, waarbij ontsteking en eventuele destructie van kraakbeen centraal staan. Door de zeer kenmerkende en zelfs soms bizarre symptomatologie wordt deze zeldzaamheid nog geaccentueerd. Toch blijkt dat ook een opvallend ziektebeeld vaker herkend wordt, naarmate meer beschrijvingen en gegevens in de literatuur verschijnen. De kwalificatie „zeldzaam” is dan ook enigszins afgezwakt, nadat sinds 1964 het aantal gepubliceerde waarnemingen meer dan verdubbelde. Dit bedraagt nu 97, terwijl van tenminste 20 andere patiënten het bestaan bekend is.

In hoofdstuk I wordt een kort historisch overzicht gegeven. Hoewel aan het eind van de vorige eeuw talrijke publikaties verschenen over kraakbeenaandoeningen, vindt men hierbij geen beschrijvingen van een ziektebeeld als dat van polychondritis recidivans. Jaksch Wartenhorst is in 1921 de eerste geweest, die dit als een nieuwe nosologische eenheid heeft herkend. In de daarop volgende 20 jaar werden slechts vier soortgelijke gevallen beschreven, min of meer als curiositeiten en zonder dat men zich hun samenhang bewust was. De ziektegeschiedenissen van deze vijf patiënten geven, achteraf gezien, een nagenoeg volledig beeld van de manifestaties en complicaties van de ziekte, met name ook wat betreft niet-kraakbenige localisaties. Naast gegeneraliseerde kraakbeenafwijkingen met fatale complicaties in de luchtwegen, werden ook aandoeningen gevonden van oog, binnenoor en vestibulair orgaan, myocard en hartkleppen.

Pearson e.a. (1960) en Kaye en Sones (1964) brachten enige coördinatie in de gegevens. Deze publikaties droegen er veel toe bij, dat polychondritis recidivans in toenemende mate werd herkend. Geleidelijk tekende zich het beeld af van een polymorfe ziekte, met verschillende verloopvormen, zowel wat betreft de ernst en progressie van de verschijnselen, als ook in hun localisatie en in de aandoening van uiteenlopende organen.

Over de etiologie werd intussen weinig bekend. De incidentele waarnemingen gaven ook nauwelijks aanleiding noch gelegenheid tot nader onderzoek.

De ziekte kreeg in de loop der tijd veel verschillende namen. Geen enkele hiervan voldoet, door het ontbreken van inzicht in de etiologie en door de veelsoortige symptomatologie, die niet in een korte benaming is samen te vatten. Pearson stelde in 1960 de naam „relapsing polychondritis” voor, waarvan hij zich de onvolledigheid wel bewust was, maar die toch in de Angelsaksische literatuur vrij algemeen ingang heeft gevonden. Het in Franse publikaties veel gebruikte „polychondrite chronique atrophiant” is evenmin exact. In dit proefschrift is de voorkeur gegeven aan de meest gebruikte term, polychondritis recidivans.

Hoofdstuk II bevat de ziektegeschiedenissen van een vijftal patiënten. Deze tonen aanzienlijke verschillen in ernst van het ziekteverloop en localisatie van de verschijnselen. De obductiebevindingen bij één van hen worden uitvoerig beschreven.

In hoofdstuk III wordt, aan de hand van de literatuur en eigen observatie, het ziektebeeld aan een gedetailleerde beschouwing onderworpen.

Van de 97, tot medio 1969 beschreven patiënten, werden een aantal op grond van onvolledige gegevens uitgesloten. Een andere categorie met een bijzonder, passagère verloop, wordt afzonderlijk besproken in hoofdstuk IV. Een groep van 71 patiënten vormt zo de basis van deze analyse. Een overzicht van de symptomatologie en het ziekteverloop bij deze patiënten wordt in tabelvorm gegeven (tabel 7).

Het is opvallend dat in een deel van de gevallen de eerste symptomen zich manifesteren na een luchtweginfectie of influenza-achtige verschijnselen. Vaak treden prodromi op in de vorm van arthralgieën of myalgieën, moeheid, anorexie en subfebrile temperatuur.

Wat betreft het begin en het verdere verloop van de ziekte kan men schematisch drie mogelijkheden onderscheiden: een acuut en heftig begin met snel progressief verloop, een subacuut begin met, soms tamelijk langdurige, remissies en exacerbaties en tenslotte een monosymptomatisch begin met lange klachten-vrije perioden. Overgang in een acuut ziektebeeld is steeds mogelijk. Een meer subacuut begin werd het vaakst gezien.

Het eerste, als zodanig duidelijk herkenbare ziekteverschijnsel is in 32% van de gevallen ontsteking van één of beide oorschelpen, gevolgd door gewrichten (27%) en het neuskraakbeen (19%). Aandoening van de oorschelpen vormt, met die van het neuskraakbeen, het meest frequent voorkomende symptoom (90%). Door de karakteristieke misvormingen die hier kunnen optreden, zijn dit ook de meest spectaculaire en bekendste verschijnselen.

Slechthorendheid kan niet altijd worden toegeschreven aan afsluiting van de uitwendige gehoorgang of van de tuba Eustachii, maar berust vaak op perceptieverlies. Dit ontstaat nogal eens acuut met heftige draaiduizelingen. Men neemt aan dat de laesie zich in het binnenoor bevindt. Het anatomisch substraat is niet bekend. Bij één van onze patiënten, de enige die ooit uitvoeriger in deze richting is onderzocht, werden uitsluitend argumenten voor een retrocochleair gelegen afwijking gevonden.

Aandoening van ribkraakbeen is vaak multipel. In enkele gevallen leidde dit tot verdwijnen van alle kraakbenige verbindingen tussen ribben en sternum. Dit kan bijdragen aan eventuele ademhalingsmoeilijkheden.

Een respiratoire insufficiëntie door collaps van de wand van larynx, trachea en kraakbeen bevattende bronchi, vormt een levensbedreigende complicatie. Vernauwing door ontstekingsverschijnselen en oedeem kan dit nog verergeren.

Aandoening van de luchtwegen werd in 65% van de gevallen gezien. Bij 13 van de 19 overleden patiënten was deze de oorzaak van de dood door insufficiënte respiratie.

De symptomatologie is van geval tot geval verschillend, afhankelijk van de localisatie en bestaat uit stemveranderingen, slikklachten, in- of expiratoire stridor, prikkelhoest en recidiverende infecties. Bij aandoening van de lagere

luchtwegen kunnen de verschijnselen lijken op die van chronische astmatische bronchitis. De vernauwing van de grotere luchtwegen kan door middel van endoscopisch en röntgenologisch onderzoek worden aangetoond. Het is van belang te benadrukken dat ook in normale luchtwegen beduidende kaliberwisselingen kunnen voorkomen in de verschillende fasen van de ademhaling. Na een directe laryngoscopie of een bronchoscopie werd nogal eens een acute verenging van de dyspnoe gezien, die dwong tot intubatie of tracheostomie. Tracheostomie moest bij 19 patiënten verricht worden en slechts 5 maal kan het stoma later weer worden gesloten. Een gunstig effect werd niet alleen gezien bij hoog gelocaliseerde obstructies, maar ook bij vernauwing van de lagere luchtwegen, waarbij een betere afvoer van bronchussecret van groot belang kan zijn.

Arthritisverschijnselen kwamen bij 57 van de 71 patiënten voor. Vaak zijn deze gewrichtsontstekingen van matige intensiteit en vluchtig. Röntgenologisch zijn de veranderingen meestal gering en bestaan dan voornamelijk uit versmalling van de gewrichtsspleten. Soms is er echter ook destructie van het aangrenzende bot.

De differentiatie van reumatoïde arthritis is doorgaans niet moeilijk, maar in enkele gevallen was dit op klinische gronden niet goed mogelijk. Bij 6 patiënten was de diagnose reumatoïde arthritis gesteld, vóór polychondritisverschijnselen optraden. Het samengaan van beide aandoeningen was bij enkele van hen zeer waarschijnlijk. Enige van de belangrijkste klinische verschillpunten tussen beide ziekten zijn de tendens tot asymmetrie van de arthritisverschijnselen bij polychondritis recidivans, het reeds genoemde veelal vluchtige karakter van deze verschijnselen, de soms opvallend geringe klachten bij klinisch duidelijke arthritis, de geringe röntgenologische afwijkingen en het ontbreken van de reumafactor in het serum. Naar onze mening dient polychondritis recidivans opgenomen te worden bij de „exclusions”, zoals deze geformuleerd zijn in de A.R.A.-criteria voor de diagnose reumatoïde arthritis.

Aandoening van kraakbenige delen van de wervelkolom is een reële mogelijkheid, maar kon slechts zelden overtuigend worden aangetoond.

Van de niet kraakbenige localisaties komen oogafwijkingen het veelvuldigst voor. Een groot aantal verschillende aandoeningen kan hierbij optreden, waarvan episcleritis en scleritis het meest frequent zijn (samen 37%).

Een zeer opvallend fenomeen is de passagère exophthalmus die enkele malen werd gezien (4 patiënten).

Het is vooral de laatste jaren duidelijk geworden dat cardio-vasculaire afwijkingen een onderdeel van de polychondritis symptomatologie kunnen vormen. In de tot nu toe beschreven gevallen waren dit vooral insufficiënte aortakleppen, door dilatatie van de anulus aortae bij intacte kleppen en aneurysmatische verwijding van de aorta ascendens. Aneurysmata van andere grote arteriën komen eveneens voor. Ook zijn verschijnselen van myocarditis beschreven. Wij zagen eenmaal een pericarditis.

Over het voorkomen van afwijkingen aan andere organen is weinig met zekerheid bekend. Lever-, nier- en huidaandoeningen zijn wel in samenhang met polychondritis recidivans genoemd, maar de gegevens hierover zijn weinig gedetailleerd en deze relaties staan zeker niet vast.

Voor polychondritis recidivans kenmerkende afwijkingen bij laboratorium-

onderzoek zijn niet bekend. De bezinkingssnelheid is vaak opvallend hoog, een verhoging van het alfa-2 en vooral van het gamma-globulinegehalte van het serum is niet ongewoon. Opmerkelijk was het bestaan van een verhoogde IgA spiegel bij vier van onze vijf patiënten tijdens de acute fase van hun ziekte. Bence Jones proteinurie werd tweemaal waargenomen. Antistoffen tegen kernsubstanties of andere auto-antilichamen werden zelden gevonden.

Tijdens de aanwezigheid van acute ontstekingsverschijnselen aan het kraakbeen kan men een verhoging van de glycosaminoglycanuitscheiding in de urine vaststellen. Dit ging bij enkele van onze patiënten samen met een toename van de hydroxyprolinurie.

Therapeutisch is vrijwel alleen van corticosteroïden een gunstig effect gezien. Dit is ten dele symptomatisch, maar omdat ook de chondolyse geremd wordt lijken deze stoffen de prognose zeker te beïnvloeden. Enkele bijzonderheden over het hanteren van deze therapie worden meegedeeld.

Hoofdstuk IV bevat een beschrijving van wat wij genoemd hebben gelimiteerde vormen van polychondritis recidivans. In de literatuur zijn een aantal patiënten beschreven, bij wie klinische polychondritis symptomen met of zonder oog-aandoeningen enkele malen recidiveerden, maar na een periode van een of twee jaar weer voorgoed verdwenen. De verschijnselen waren doorgaans van matige intensiteit en er ontstonden geen deformaties. In biopsiën zag men voornamelijk perichondritis met weinig kraakbeenveranderingen. Bij overlijden, na kortere of langere tijd en tengevolge van aandoeningen van geheel andere aard en genese, werden bij obductie aan het kraakbeen ook microscopisch weinig of geen afwijkingen gevonden.

Wij zagen vijf patiënten met een soortgelijk ziekteverloop. Hun ziektegeschiedenissen worden besproken. Drie van hen zijn later overleden, twee pas na jaren, één binnen een jaar na het passagère optreden van acute en recidiverende ontstekingsverschijnselen aan een oorschelp, de neusrug, enkele gewrichten en een recidiverende episcleritis. Na een klachtenvrije periode van maanden ontstonden verschijnselen van een snel progressief verlopende necrotiserende polyangiitis, aan de gevolgen waarvan hij overleed. Bij geen van deze patiënten werden bij obductie nog duidelijke kraakbeenafwijkingen gevonden, ofschoon bij biopsies, die tijdens de acute fase genomen waren, wel aantasting van het subperichondrale kraakbeen was gezien.

Hoge serum IgA spiegels in vier gevallen en eenmaal een Bence Jones proteïnurie waren de meest opvallende bijzonderheden bij het laboratoriumonderzoek. Het staat niet vast dat deze ziektebeelden identiek zijn met de „klassieke” vorm van polychondritis recidivans, door het ontbreken van specifieke diagnostische mogelijkheden. Nu zijn slechts indirecte argumenten aan te voeren. De combinatie van recidiverende perichondritis op verschillende plaatsen, met of zonder aantasting van het kraakbeen, oog-aandoeningen en hypergammaglobulinemie is tenminste zeer ongewoon en niet bij een andere nosologische eenheid onder te brengen. Het klinische en pathologisch-anatomische beeld sluit bovendien geheel aan bij dat van vroege, monosymptomatische vormen van polychondritis recidivans.

In hoofdstuk V wordt de pathologische anatomie besproken. Uit de beschrijvingen in de literatuur en uit eigen ervaring bleek duidelijk, dat de vroegste afwijkingen, die men licht-microscopisch in kraakbeenbiopsieën kan waarnemen, vrijwel uitsluitend in het perichondrium gelocaliseerd kunnen zijn. In latere fasen vindt men zowel perichondritis als kraakbeenveranderingen bestaande uit degeneratie van chondrocyten, verlies van de normale basofilie en metachromatische kleurbaarheid van de matrix, en infiltratie met voornamelijk mononucleaire cellen. Tenslotte wordt het kraakbeen vervangen door bindweefsel.

Een korte bespreking wordt gewijd aan de pathologisch-anatomische veranderingen van hartkleppen, de wand van grote vaten, en mogelijke afwijkingen aan kleine vaten, gehoororgaan en ogen, waarover slechts schaarse gegevens bekend zijn. Tenslotte worden de histologische verschillen met chondrodermatitis nodularis chronica helix weergegeven.

Hoofdstuk VI bevat een overzicht over hetgeen bekend is van de uitscheiding van glycosaminoglycanen in de urine bij verschillende ziekte-toestanden. Voorts de beschrijving van de door ons gebruikte bepalingsmethode en de resultaten van de glycosaminoglycanurie-bepalingen bij een aantal patiënten met polychondritis recidivans. Uit de literatuur blijkt dat, behalve bij de erfelijke mucopolysaccharidosen, een pathologische glycosaminoglycanurie bij geen enkele aandoening, ook niet bij de zogenaamde verworven bindweefselziekten, een constante bevinding is. Polychondritis recidivans maakt hierop geen uitzondering.

Wij maakten gebruik van de methode volgens Di Ferrante (1967). Ter vaststelling van de normaalwaarden werd bij 12 mannelijke en 8 vrouwelijke normale controlepersonen de glycosaminoglycanuitscheiding per etmaal bepaald. Voor de mannen bedroeg dit $5,00 \pm 3,70$ mg, voor de vrouwen $3,33 \pm 2,58$ mg per 24 uur en gemiddeld $4,33 \pm 3,61$ mg. Het geslachtsverschil was statistisch significant, maar kon worden toegeschreven aan de lichaamsbouw. De uitscheiding per gram creatinine of per m^2 lichaamsoppervlak verschilde voor beide groepen niet significant. Slechts bij twee patiënten werd een duidelijk verhoogde uitscheiding van maximaal 16,9 mg per 24 uur (13,5 mg per gr creatinine) tijdens exacerbaties van de ziekte gevonden.

Een toename van hydroxyproline in de urine van enkele patiënten met actieve verschijnselen, deed de vraag rijzen of de glycosaminoglycanurie en de hydroxyprolinurie met elkaar in verband staan. Mededelingen in de literatuur, voornamelijk betreffende in vitro experimenten, lijken zulks te bevestigen. Om dit verder na te gaan hebben wij, na intraveneuze toediening van ruwe papaïne aan jonge konijnen, de toename van glycosaminoglycanen en hydroxyproline in de urine bepaald. Hierbij bleek wel een duidelijke toename van glycosaminoglycanurie te ontstaan, maar de uitscheiding van hydroxyproline was wisselend en nam niet significant toe.

Deze proeven verlenen dus geen steun aan de veronderstelling dat een causaal verband bestaat tussen een toegenomen excretie van beide stoffen bij polychondritis recidivans. De betekenis van de hydroxyprolinurie is intussen niet verklaard.

In hoofdstuk VII wordt een overzicht gegeven van onze pogingen om antistoffen tegen kraakbeen aan te tonen in sera van patiënten. Intact kraakbeen is nauwelijks of niet antigeen. Het is een bekend feit dat homoloog kraakbeen met succes getransplanteerd kan worden. Speciale eigenschappen van dit weefsel, zoals het ontbreken van vascularisatie en de onbereikbaarheid voor cellen van de gastheer, spelen hierbij waarschijnlijk een beslissende rol.

Kraakbeen-extracten en met name eiwit-polysaccharidecomplexen uit de matrix zijn wel antigeen. Over de antigene eigenschappen van deze extracten is recent meer bekend geworden. Het is aangetoond dat zich hierin tenminste twee, mogelijk meer, soortspecifieke en niet-soortspecifieke antigene determinanten bevinden. Deze zijn in het intacte weefsel aantoonbaar met behulp van antisera, vooral na voorbehandeling van het weefsel met het polysacchariden-depolymeriserende enzym hyaluronidase. Ook staat vast dat verschillende soorten van menselijk kraakbeen immunologisch identiek zijn en dat antigene verwantschap bestaat met extracten uit peesweefsel, glasvocht en tussenwervelschijven.

Auto-antistoffen tegen kraakbeen zijn bij de mens nooit met zekerheid aangetoond. Recente mededelingen hierover zijn niet overtuigend, door de aanwezigheid van positieve controles bij de toegepaste directe immunofluorescentietechniek.

Wij maakten bij het onderzoek van onze patiëntensera gebruik van de passieve hemagglutinatireactie, waarbij getanneerde erythrocyten gecoat werden met kraakbeen-extract en van een immunofluorescentietechniek, waarbij als substraat ribkraakbeen-coupons van jonge individuen werden gebruikt. Alle tests vonden plaats met en zonder voorbehandeling van het substraat met hyaluronidase. De bruikbaarheid van deze technieken werd nagegaan met behulp van anti-kraakbeensera, verkregen door immunisatie van konijnen met fracties van kraakbeen-extracten volgens Rosenberg e.a. (1967).

Alle patiëntensera, 25 in getal, uit perioden met en zonder klinische verschijnselen, waren zonder de geringste twijfel negatief. Bovendien werd tweemaal gezocht naar de aanwezigheid van immuunglobulinen, complement en fibrinogeen in kraakbeen van patiënten, verkregen bij obductie of proefexcisie. Deze konden met de gebruikte techniek en antisera niet worden aangetoond.

Hoofdstuk VIII geeft een beschouwing over etiologie en pathogenese. Het experimentele model van de „flop-eared rabbits” van Thomas (1956) heeft niet essentieel bijgedragen tot het inzicht in de etiologie. Wel heeft men, voortbouwend op dit thema, een pathogenetisch mechanisme onderkend, dat een rol zou kunnen spelen bij iedere vorm van kraakbeenafbraak in het lichaam. Experimenteel is het mogelijk onder verschillende omstandigheden het vrijkomen van proteolytische lysosomale enzymen, die ontleding van de kraakbeenmatrix veroorzaken, vast te stellen. Hoe deze verandering in de stabiliteit van lysosomen tot stand komt is niet bekend, noch is enige directe relatie tussen deze waarnemingen en het gebeuren bij polychondritis recidivans aangetoond. De veronderstelling dat polychondritis recidivans een auto-immuunziekte is heeft in de laatste jaren opgang gemaakt. Naar onze mening zijn hiervoor slechts weinig steekhoudende argumenten aan te voeren, zij het ook dat er in het geheel geen aanwijzingen zijn voor een andere etiologie.