
Relapsing Polychondritis pada Anak Laporan Kasus

Budi Setiabudiawan,* Sinta Boesoerie,** Reni Ghrahani DM,* Gartika Sapartini,* Diana Rosifah*

* Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Hasan Sadikin Bandung

**Bagian Telinga, Hidung, dan Tenggorokan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Hasan Sadikin Bandung

Relapsing polychondritis (RP) adalah penyakit autoimun yang jarang terjadi. Penyakit RP ditandai dengan inflamasi jaringan kartilago berulang dan berpotensi untuk terjadi kerusakan progresif pada jaringan tersebut. Terutama menyerang dewasa pada dekade ke-4 atau ke-5 dengan usia rata-rata 51 tahun, hanya sedikit kasus yang dilaporkan pada anak. Patogenesis RP diduga akibat terbentuknya autoantibodi terhadap komponen kartilago terutama kolagen tipe II, sehingga menimbulkan suatu proses inflamasi dan mekanisme selular yang melibatkan pelepasan enzim lisosom dengan hasil akhir berupa penghancuran kartilago. Dilaporkan seorang anak laki-laki, usia 12 tahun dengan keluhan utama sesak napas disertai suara mengorok sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Pada pemeriksaan didapatkan *saddle nose deformity*, peningkatan LED (40/125 mm/jam), uji ANA positif dengan pola nuklear, penyempitan kolom udara dalam laring dan faring pada foto *soft tissue* leher, dan adanya laringotrakeomalasia pada trakeoskopi. Pasien didiagnosis dengan *relapsing polychondritis* dan mendapat prednison 2 mg/kgBB/hari. Ditambahkan obat immunosupresan metotreksat karena respons yang kurang baik terhadap steroid. Keadaan klinis pasien membaik setelah mendapat terapi kombinasi. (**Sari Pediatri** 2010;12(1):11-6).

Kata Kunci: *relapsing polychondritis*, kolagen tipe II, laringotrakeomalasia, kortikosteroid, metotreksat

Relapsing polychondritis (RP) adalah penyakit autoimun yang sangat jarang terjadi pada anak. Penyakit RP ditandai dengan inflamasi yang berat dan berulang pada jaringan tulang rawan. Semua jaringan tulang rawan dapat terkena,

antara lain telinga, hidung, tulang rawan sendi perifer, dan percabangan trakeobronkial.^{1,2} Meskipun jarang, RP harus dipertimbangkan sebagai diagnosis banding pada anak dengan keluhan sulit bernapas. Prognosis RP yang disertai dengan gejala saluran pernapasan pada umumnya buruk. Saat ini terdapat berbagai kriteria diagnostik yang telah dilaporkan untuk mendiagnosis RP karena tidak ada pemeriksaan spesifik untuk RP. Pada kasus yang kami laporkan, kriteria menurut Michet dkk digunakan untuk menegakkan diagnosis RP. Kortikosteroid merupakan terapi utama yang paling efektif pada

Alamat korespondensi:

Dr. dr. Budi Setiabudiawan, Sp.A(K), M.Kes. Subbagian Alergi-Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Jl. Pasteur no. 38 Bandung 40161; Telp./Fax.: +62222035957; E-mail: setiabudiawan@yahoo.com

tata laksana RP. Pada kasus RP berat atau respons yang kurang baik terhadap kortikosteroid dapat diberikan agen immunosupresan, seperti metotreksat, siklofosamid, siklosporin, dan azatioprin. Tujuan laporan kasus untuk membahas diagnosis dan tata laksana RP pada anak.

Laporan kasus

Seorang anak laki-laki, A, usia 12 tahun dibawa ke Unit Gawat Darurat RS. Hasan Sadikin, Bandung pada bulan Maret 2010 dengan keluhan utama sesak napas. Pasien merasakan sesak napas sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit, yang semakin lama semakin bertambah. Sesak disertai dengan suara mengorok yang lebih terdengar bila pasien tidur dan akan berkurang bila duduk. Keluhan mengorok pertama kali timbul pada dua tahun yang lalu dan pasien sering berobat ke mantri tetapi keluhan tetap ada. Didapatkan nyeri sendi yang hilang timbul. Keluarga tidak menyadari bentuk hidung yang berubah (lebih pesek dan tampak seperti tidak ada tulang hidung). Tidak ada keluhan daun telinga yang menjadi lunak, merah, bengkak atau nyeri. Didapatkan riwayat kontak dengan pasien dewasa dengan batuk lama atau berdarah (tetangga dekat), riwayat demam lebih dari dua minggu, berat badan yang sulit naik, namun tidak terdapat riwayat batuk lebih dari tiga minggu.

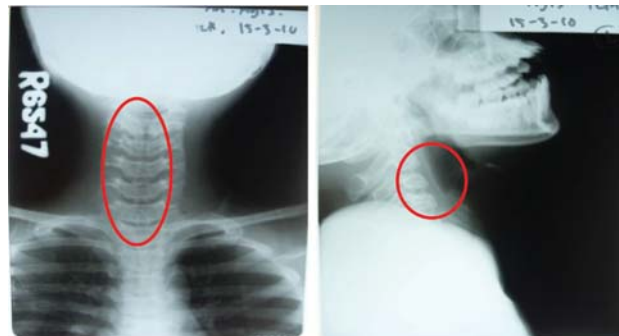
Saat dikonsulkan ke Subbagian Alergi-Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak, terhadap pasien sudah dilakukan trakeostomi atas indikasi obstruksi saluran napas atas (OSNA) derajat IV dan pemasangan *chest tube thoracostomy* (CTT) bilateral atas indikasi pneumotoraks iatrogenik. Bronkopneumonia sudah diobati dengan antibiotik (seftriakson intravena 2 x 1 gram). Diagnosis tuberkulosis (TB) paru dapat disingkirkan karena skor TB kurang dari 6 dengan hasil

uji tuberkulin 0 mm, sedangkan pada pemeriksaan sputum tidak ditemukan basil tahan asam (BTA).

Pada pemeriksaan fisis, tanda vital dalam batas normal, didapatkan *saddle nose deformity* dan terpasang trakeostomi (Gambar 1). Pada foto *soft tissue* leher anteroposterior dan lateral (STL AP/Lat) ditemukan penyempitan kolom udara pada laring dan faring (Gambar 2). Pada *rhinolaryngo fiber optic* (RLFO), ditemukan laringotrakeomalasia dan penyempitan area subglotis (Gambar 3).



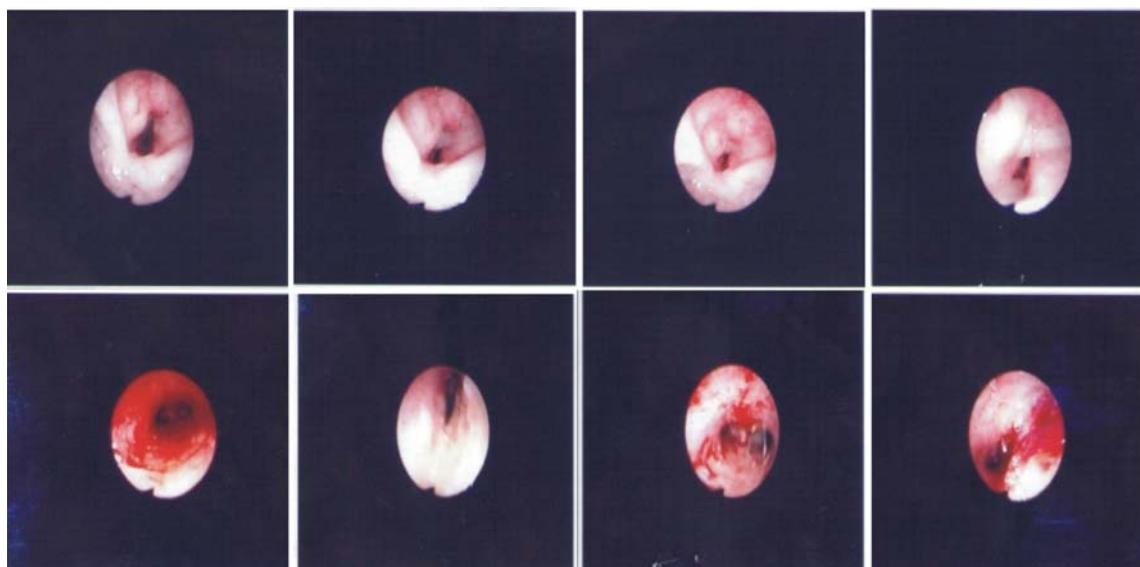
Gambar 1. Luaran pasien leukemia limfoblastik akut dengan obesitas



Gambar 2. Penyempitan kolom udara laring dan faring pada foto STL AP/Lat



Gambar 3. Laringotrakeomalasia dan penyempitan area subglotis pada RLFO



Gambar 4. Foto serial bronkoskopi menunjukkan penyempitan area trakea dan bronkus

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan peningkatan laju endap darah (LED) (40/125 mm/jam), *C-reactive protein* (CRP)=2,6 mg/L, dan uji anti *nuclear antibody* (ANA) positif dengan pola nuklear. Urinalisis dan fungsi ginjal dalam batas normal. Ekokardiografi menunjukkan gambaran intrakardiak dalam batas normal. Untuk menyingkirkan diagnosis banding *Wagener's granulomatosis* dilakukan pemeriksaan

antineutrophil cytoplasmic antibody test (ANCA) dan hasilnya negatif. Maka pasien didiagnosis *relapsing polychondritis* (RP) dan diterapi dengan prednison 2 mg/kgBB/hari. Pemantauan bronkoskopi berikutnya menunjukkan saluran napas bertambah sempit (Gambar 4), sehingga ditambahkan imunosupresan metotreksat mulai dari dosis 10 mg/minggu.

Perkembangan klinis dipantau bersama dengan

Tabel 1. Kriteria diagnostik *relapsing polychondritis*

Kriteria	Gambaran klinik
Mc Adam dkk	<p>Terdapat tiga atau lebih dari kriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kondritis berulang pada kedua aurikular • Poliartritis inflamasi yang non-erosif • Kondritis dari kartilago hidung • Inflamasi okular (konjungtivitis, keratitis, skleritis/episkleritis dan/atau uveitis) • Kondritis dari saluran napas yang melibatkan kartilago laring atau trakea • Kerusakan pada audiovestibular (hilangnya neurosensori, tinitus dan/atau vertigo)
Damiani & Levine	<p>Terdapat satu dari kriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiga atau lebih dari tanda Mc Adam (konfirmasi histologi tidak diperlukan) • Satu atau lebih tanda Mc Adam dengan konfirmasi histologi (biopsi dari kartilago) • Keterlibatan 2 atau lebih lokasi anatomi yang berbeda yang berespons terhadap steroid dan/atau dapson.
Michet dkk	<p>Terdapat satu dari kriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Episode inflamasi yang melibatkan paling tidak 2 dari 3 tempat yaitu telinga, hidung atau kartilago laringotrakea • Satu dari tempat-tempat tersebut ditambah dengan 2 dari manifestasi lain termasuk inflamasi pada okular (konjungtivitis, keratitis, episkleritis, uveitis), hilangnya pendengaran, disfungsi vestibular atau artritis yang seronegatif

Sumber: Mc Adam dkk, Damiani JL dan Levine H, Michet dkk.^{14,15,16}

Bagian THT dengan melakukan trakeoskopi serial setiap satu minggu. Setelah pasien mendapat metotreksat selama enam minggu, secara klinis membaik dan pada pemeriksaan trakeoskopi didapatkan karina, bronkus utama kanan dan kiri terbuka serta tidak ditemukan granulasi.

Diskusi

Relapsing polychondritis (RP) adalah penyakit yang langka dan didasari oleh proses autoimun. Ditandai dengan inflamasi jaringan kartilago berulang dan sangat berpotensi untuk terjadi kerusakan progresif pada jaringan yang terkena. Selain itu, RP dapat mengenai jaringan lain yang mengandung banyak proteoglikan seperti mata, jantung, pembuluh darah, dan telinga bagian dalam. Baik laki-laki maupun perempuan dapat terkena dengan perbandingan yang sama. Pada umumnya RP terutama menyerang dewasa dekade ke-4 atau ke-lima dengan usia rata-rata 51 tahun, hanya sedikit kasus yang dilaporkan pada anak. Populasi ras Oriental lebih banyak menunjukkan kasus dengan komplikasi saluran napas serius dibandingkan dengan populasi ras Kausasia.¹⁻⁷

Berbagai kepustakaan menyatakan bahwa RP disebabkan oleh reaksi autoantibodi terhadap komponen kartilago terutama kolagen tipe II, sehingga menimbulkan proses inflamasi dan mekanisme selular yang melibatkan pelepasan enzim lisosom dengan hasil akhir berupa penghancuran kartilago. Matrilin-1, protein minor kolagen, merupakan autoantigen yang paling dicurigai menjadi pencetus inflamasi pada kartilago. Protein tersebut terutama dideteksi pada kartilago trakea dan sedikit terdapat pada kartilago nasal dan aurikular. Mekanisme terjadinya penghancuran kartilago diduga karena pelepasan berlebihan enzim proteolitik oleh kondrosit, *down regulation* sintesis kolagen, dan reaksi autoimun pada komponen matriks interselular. Secara histopatologi terdapat gambaran kerusakan kartilago dengan menghilangnya pewarnaan basofilik dan pulau-pulau infiltrasi limfosit. Fragmentasi kartilago yang terjadi akan digantikan oleh jaringan ikat.^{4, 5, 8-13}

Manifestasi klinis RP yang paling sering terjadi adalah edema telinga (88%), artralgi (81%), dan inflamasi pada mata (60%). Keterlibatan laring dan trakea meliputi 56% kasus. Penyakit RP juga dapat mengenai organ lain seperti kulit, jantung, ginjal, dan susunan saraf pusat. Manifestasi

pada jantung yang paling sering muncul adalah regurgitasi aorta (10%).^{3,5,8,9}

Kondritis dapat mengenai hidung luar, septum hidung, tuba eustakius, epiglotis, laring, tiroid, krikoid, aritenoid, trakea, dan bronkus. Kondritis nasal akan melibatkan bagian distal septum hidung dan menyebabkan deformitas hidung yang disebut *saddle nose deformity*. Keterlibatan laringotrakeal akan menyebabkan batuk berulang, suara serak, dispne, nyeri pada leher bagian anterior, stridor, dan mengi. Obstruksi saluran napas disebabkan oleh edema, kelemahan pita suara dan stenosis subglotik akibat terbentuknya jaringan ikat pasca inflamasi. Kerusakan organ tersebut dapat menyebabkan eksaserbasi mendadak berupa kolaps saluran napas yang memerlukan tindakan trakeostomi. Gangguan pada saluran napas merupakan penyebab kematian yang paling sering terjadi.^{3,6,10}

Tanda dan gejala RP tidak spesifik, sehingga RP seringkali didiagnosis beberapa tahun setelah munculnya gejala pertama. Rata-rata waktu yang dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis sejak timbul gejala pertama bervariasi dari delapan sampai tigabelas tahun. Mc Adam dkk, mengusulkan suatu kriteria diagnostik berdasarkan gambaran klinis yang banyak dijumpai pada pasien RP. Kriteria Mc Adam dkk dimodifikasi oleh Damiani dan Levine serta Michet dkk.^{14,15,16}

Pasien yang kami laporkan memenuhi kriteria Michet dkk, yaitu dijumpai kondritis pada kartilago nasal yang ditandai dengan *saddle nose deformity* dan kondritis pada kartilago laringotrakeal yang ditandai dengan penyempitan laringotrakea dan stenosis subglotik. Pada pemantauan selanjutnya, ditemukan inflamasi pada mata berupa konjungtivitis. Konjungtivitis pada pasien dapat merupakan bagian dari RP sehingga memenuhi tiga kriteria dari Mc Adam dkk atau komplikasi pemberian kortikosteroid. Walaupun konjungtivitis tidak memenuhi kriteria McAdam, diagnosis RP pada pasien dapat ditegakkan berdasarkan kriteria Michet. Pemeriksaan penunjang yang mendukung adalah peningkatan LED dan uji ANA positif. Pemeriksaan trakeoskopi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui adanya kolaps saluran napas dan dilakukan secara serial untuk melihat respons terhadap terapi. Pemeriksaan histopatologi untuk mendukung diagnosis penting dilakukan, terutama pada kasus yang hanya terdiri dari satu tanda Mc Adam. Pemeriksaan histopatologi dari biopsi aurikular menunjukkan

peradangan kronis nonspesifik namun tidak didapatkan destruksi dari kartilago. Hal ini kemungkinan karena pengambilan sampel pada tempat yang tidak menunjukkan deformitas kartilago yang nyata.

Wegener's granulomatosis (WG) adalah gangguan autoimun yang memperlihatkan reaksi inflamasi, vaskulitis nekrotikans, dan lesi granulomatosis pada berbagai jaringan dan organ tubuh. Organ yang sering terkena adalah saluran napas, paru dan ginjal. Pada sebagian besar kasus didapatkan gangguan pada saluran napas, seperti batuk, hemoptisis, rinorea, otitis media, dan sinusitis paranasal. Peradangan pada hidung yang berulang menyebabkan perforasi pada septum nasal sehingga terjadi kolaps tulang hidung dan memberikan gambaran *saddle nose deformity*. Diagnosis ditegakkan dengan biopsi jaringan dan pemeriksaan ANCA.^{17,18} Pada pasien yang kami laporkan, *saddle nose deformity* dan gangguan laringotrakeal menyerupai gejala klinik WG. Untuk menyingkirkan diagnosis banding, dilakukan pemeriksaan ANCA dan didapatkan hasil negatif.

Kortikosteroid merupakan terapi utama RP, diberikan prednison dengan dosis 1-2mg/kgBB/hari. Prednison dapat menangani serangan akut dan mengurangi frekuensi serta keparahan pada serangan berikutnya. Berdasarkan beberapa kepustakaan, dosis kortikosteroid diturunkan secara bertahap (*tapering off*) setelah perbaikan klinis.^{3,4,11} Pada kasus RP yang berat, dapat diberikan immunosupresan seperti siklofosamid, azatrioprin, siklosporin, atau metotreksat. Pada saat ini, tidak terdapat kriteria untuk menentukan pemberian immunosupresan, tetapi beberapa hal yang dapat dijadikan pegangan adalah manifestasi klinis awal yang berat atau respons yang kurang baik terhadap kortikosteroid. Pada berbagai kepustakaan dikatakan bahwa metotreksat menunjukkan respons yang baik apabila diberikan bersama-sama dengan prednison sebagai *steroid sparing drugs*. Dosis metotreksat oral yang diberikan 7,5 mg - 22,5 mg per minggu, dapat dinaikkan apabila tidak terdapat perbaikan klinis.^{1,4,8,19}

Pada fase awal, pasien mendapat prednison dosis 2 mg/kg/bb/hari. Pada pemantauan selanjutnya, respons terhadap prednison kurang baik. Pada bronkoskopi tampak penyempitan area subglotik, gambaran inflamasi pada trakea dan bronkus masih dijumpai, dan LED masih tinggi, sehingga metotreksat diberikan dengan dosis 10 mg per minggu. Secara klinis membaik, setelah mendapat metotreksat selama 6

minggu. Pada pemeriksaan trakeoskopi tampak karina dan bronkus utama kanan dan kiri terbuka serta tidak ditemukan granulasi, sehingga dosis metotreksat tidak dinaikkan.

Pada kasus RP dengan obstruksi saluran napas seperti pada pasien kami, dapat dilakukan pemasangan sten berupa *selfexpandable metallic airway stents*. Keuntungan pemasangan sten antara lain pemasangannya mudah, dapat terlihat pada foto radiologis, ekspandibilitas yang dinamis (*dynamic expandibility*), dan dapat mempertahankan ventilasi yang adekuat.²⁰ Di Indonesia alat tersebut masih sangat mahal sehingga tidak mungkin untuk dilakukan pada kasus kami.

Pemantauan selanjutnya meliputi pemantauan tanda vital, tanda obstruksi dan kolaps saluran napas dengan trakeoskopi berkala, pemeriksaan EKG untuk memantau gangguan jantung, foto toraks, dan ekokardiografi serta tanda gangguan fungsi hati setiap bulan sekali untuk mengetahui efek samping pemberian metotreksat. Keterlibatan jantung seringkali asimtomatik, maka disarankan untuk melakukan ekokardiografi berkala setiap enam bulan dengan memantau penebalan katup atau regurgitasi aorta yang ringan sampai sedang.²¹

Berbagai kepustakaan menyatakan bahwa bila RP mengenai saluran napas maka prognosis menjadi buruk dengan angka kematian mendekati 50%. Anemia merupakan salah satu indikasi prognosis yang buruk. Kerusakan kartilago trakea akan menyebabkan terbentuknya jaringan ikat pada tempat yang terkena, sehingga penyempitan saluran napas akan bertambah berat dan fungsi pernapasan akan semakin terganggu.^{4,8} Pada kasus kami dijumpai keterlibatan saluran napas berupa *saddle nose deformity*, laringotrakeomalasia, penyempitan daerah subglotik, inflamasi di seluruh area bronkus, serta ditemukan anemia, sehingga prognosisnya *ad malam* baik untuk *quo ad vitam* maupun *quo ad functionam*.

Daftar Pustaka

1. Belot A, Duquesne A, Deslandre CJ. Pediatric-onset relapsing polychondritis: case series and systematic review. *J Pediatr* 2010;156:484-9.
2. Pol K, Jarosz M. Relapsing polychondritis: case report and literature review. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:680-3.
3. Elgar-Reyes CM, Pardo PJ. Relapsing polychondritis.

- Philipp J Otolaryngol Head Neck Surg 2009;24:32-4.
4. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114-22.
 5. Baretto SN, Oliveira GH, Michet CJ. Multiple cardiovascular complications in patient with relapsing polychondritis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:971-4.
 6. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P. Relapsing polychondritis and airway involvement. *Chest* 2009;135:1024-30.
 7. Kong KO, Vasoo S, Tay N, Chng H. Relapsing polychondritis - an oriental case series. *Singapore Med J* 2003;44:197-200.
 8. Kimura Y, Miwa H, Furukawa M. Relapsing polychondritis presented as inner ear involvement. *J Laryngology and Otology* 1996;110:154-7.
 9. Ozbay B, Dilek FH, Yalcunkaya I. Relapsing polychondritis. *Respiration* 1998;65:206-7.
 10. Sacco O, Fregonese B, Oddone M. Severe endobronchial obstruction in a girl with relapsing polychondritis: treatment with Nd YAG laser and endobronchial silicon stent. *Eur Resp J* 1997;10:494-6.
 11. Herrera I, Mannoni A, Altman RD. Relapsing polychondritis: commentary. *Reumatismo* 2002;54:301-6.
 12. Hansson AS, Holmdahl R. Cartilage-specific autoimmunity in animal models and clinical aspects-focus on relapsing polychondritis. *Arthritis Res* 2002;4:296-301.
 13. Hansson AS, Johannesson M, Svensson L. Relapsing polychondritis, induced in mice with matrilin-1, is antibody and complement dependent disease. *Am J Pathol* 2004;164:959-66.
 14. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976;55:193-215.
 15. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis. *Laryngoscope* 1979;89:929-46.
 16. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986;104:74-8.
 17. Ramsey MK, Owens D. Wegener's granulomatosis: a review of the clinical implications, diagnosis and treatment. *Lab Medicine* 2006;37:114-6.
 18. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Ame J Med* 2007;120:643.e9-14.
 19. Gudino ACP, Zamudio GE, Aviles AS. Relapsing polychondritis: an analysis of 11 patients. *Reumatol Clin* 2007;3:166-70.
 20. Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta AC. Management of airway manifestations of relapsing polychondritis: case reports and review of literature. *Chest* 1999;116:1669-70.
 21. Dib C, Moustafa SE, Mookadam M. Surgical treatment of cardiac manifestations relapsing polychondritis: overview of 33 patients indentified through literature review and mayo clinic record. *Mayo Clin Proc* 2006;81:772-6.