

Policondritis recidivante asociada a linfoma linfoplasmocítico y eritema nudoso

Isabel Castrejón^a, Mónica Ibáñez^a, Esther Vicente^a, Juan Luis Steegmann^b y Santos Castañeda^a

^aServicio de Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^bServicio de Hematología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

La policondritis recidivante es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación de los tejidos cartilagosos. En raras ocasiones se ha descrito como un cuadro paraneoplásico, principalmente asociado a síndrome mielodisplásico y a diferentes tipos de neoplasias hematológicas. Presentamos un caso de policondritis recidivante asociada a linfoma linfoplasmocítico de bajo grado que, en su evolución, presentó afección cutánea en forma de eritema nudoso y uveítis anterior. La evolución clínica posterior fue satisfactoria, con tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides y rituximab.

Palabras clave: Policondritis recidivante. Síndrome paraneoplásico. Linfoma. Eritema nudoso.

Relapsing polychondritis associated with a lymphoplasmocytic lymphoma and erythema nodosum

Relapsing polychondritis is a disease of unknown etiology characterized by episodic inflammation of cartilaginous tissues. More rarely, it has been described as a paraneoplastic phenomenon mainly associated with myelodysplastic syndromes or other haematologic diseases. We present a case of relapsing polychondritis associated to low degree lymphoplasmocytic lymphoma whose picture was punctuated by cutaneous erythema nodosum and anterior uveitis. The clinical evolution was satisfactory with glucocorticoids and rituximab treatment.

Key words: Relapsing polychondritis. Paraneoplastic syndrome. Lymphoma. Erythema nodosum.

Correspondencia: Dr. S. Castañeda Sanz.
Servicio de Reumatología. Hospital de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: scastas@tiscali.es

Manuscrito recibido el 4-10-2005 y aceptado el 21-3-2006.

Introducción

La policondritis recidivante es una enfermedad multisistémica poco frecuente y de etiología desconocida, que se caracteriza por la inflamación recurrente de los tejidos cartilagosos y produce a la larga la destrucción de éstos. Afecta fundamentalmente al pabellón auricular, la nariz, las articulaciones periféricas y el árbol traqueobronquial¹⁻². El ojo es también un órgano diana, en forma de escleritis y uveítis³. Las manifestaciones cutáneas en la policondritis recidivante son menos frecuentes, y el eritema nudoso es una de las posibles manifestaciones dermatológicas⁴. En un 30-35% de los casos se asocia con otras enfermedades autoinmunitarias o sistémicas¹⁻². Como otras enfermedades reumáticas, la policondritis recidivante también se ha descrito como fenómeno paraneoplásico, asociada principalmente al síndrome mielodisplásico, mielomas y linfomas⁵. Describimos a un paciente con el diagnóstico de policondritis recidivante y linfoma linfoplasmocítico de bajo grado que, durante su evolución, presentó un brote de uveítis anterior y eritema nudoso.

Caso clínico

Varón de 67 años, remitido para estudio por su médico de cabecera por un cuadro de 4 meses de evolución, consistente en episodios autolimitados de monocondritis en ambos pabellones auriculares acompañados de intensa astenia y fiebre de hasta 39 °C. Como antecedentes, el paciente refería haber sido fumador y estar diagnosticado de enfisema pulmonar. En la exploración física, presentaba inflamación del pabellón auricular izquierdo (fig. 1). La auscultación cardíaca fue normal. En la auscultación pulmonar, se oían crepitantes secos en ambas bases pulmonares. No se detectaron adenopatías cervicales, axilares ni inguinales. El resto de las exploraciones, general, articular y cutánea, fueron normales. En el momento de iniciar el estudio, se realizó una analítica, donde se objetivó anemia macrocítica (hemoglobina, 11,6 g/dl; volumen corpuscular medio [VCM], 107 µl), con serie blanca y plaquetas normales. La proteína C reactiva (PCR) fue de 5,6 mg/dl, y la velocidad



Figura 1. Condritis aguda en el cartílago auricular izquierdo.

de sedimentación globular (VSG), de 98 mm en la primera hora. Los marcadores tumorales fueron negativos y el perfil tiroideo, normal. Los anticuerpos antinucleares (ANAs), anti-ENA, ANCA y el resto de la batería de inmunidad humoral fueron negativos. Las crioglobulinas (repetidas) fueron negativas. Como pruebas de imagen se realizaron una radiografía de tórax, donde se observó un leve infiltrado intersticial difuso, y una tomografía computarizada toracoabdominopelvíana, donde se apreciaron adenopatías calcificadas subcarinales, así como ganglios de tamaño no significativo, en situación prevascular y en el mediastino superior. Además, se objetivó un enfisema panacinar muy acusado, especialmente en ambos lóbulos superiores. La citología de sangre periférica puso de manifiesto un 12% de granulocitos inmaduros. El proteinograma objetivó una banda de aspecto monoclonal de movilidad electroforética gamma. La cuantificación de inmunoglobulinas dio como resultado una elevación de IgM (683 mg/dl), con IgG e IgA normales. En la inmunoelectroforesis en suero, se apreció la existencia de un pico monoclonal IgM kappa. Se realizó una punción-aspiración de médula ósea, que mostró linfocitosis a expensas de linfocitos B CD19, con clonalidad kappa, con fenotipo CD20 brillante, CD22⁺, CD24⁺, CD5⁺, CD23⁻, FMC7⁺, CD10⁻, CD38⁺, CD11c⁻, CD103⁻, indicativos de linfoma linfoplasmocítico de bajo grado IgM kappa. La hematopoyesis y la serie plaquetaria fueron normales.

Inicialmente, se trató con 50 mg/día de prednisona, con una mejoría importante de los síntomas y los parámetros analíticos. Al intentar disminuir la dosis de corticoides, el paciente presentó un nuevo brote de condritis auricular acompañado de fiebre de 38,5 °C, asociado a uveítis anterior unilateral, confirmada por el servicio de oftalmología.

Tras el diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico de bajo grado, se instauró un tratamiento con prednisona,

a dosis de 1 mg/kg/día, y terapia monoclonal anti-CD20 con rituximab (Mabthera®), asociando medidas preventivas de osteoporosis, con suplementos de calcio y vitamina D, a dosis fisiológica, además de risedronato. La evolución clínica y analítica fue favorable: la IgM disminuyó a 309 mg/dl (reducción de paraproteína > 50%). A los 8 meses del diagnóstico, el paciente presentó lesiones cutáneas nodulares induradas y dolorosas de localización pretibial. Se realizó una biopsia de una de las lesiones, con diagnóstico de paniculitis septal compatible con eritema nudoso. La evolución posterior ha sido satisfactoria desde el punto de vista de su enfermedad primaria, pero ha presentado, como complicaciones, un aplastamiento vertebral atraumático moderado de D₁₂ y neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*, que requirió ingreso y se resolvió totalmente con el tratamiento estándar.

Discusión

La policondritis recidivante es una enfermedad infrecuente caracterizada por la inflamación y la destrucción de los tejidos cartilagosos. Afecta con igual frecuencia a varones y mujeres, y es más prevalente en caucásicos¹⁻². Se manifiesta principalmente en la quinta y la sexta décadas de la vida, y aunque es de etiología desconocida, se ha visto cierta predisposición genética y una mayor asociación con el antígeno HLA-DR4⁶.

Las manifestaciones más frecuentes en la policondritis recidivante incluyen síntomas constitucionales, como astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre. La afección cartilaginosa ocurre en un 85-95% de casos, según las series⁷⁻⁸. Los tejidos inflamados con más frecuencia son: el pabellón auricular, el tabique nasal, la laringe y el árbol traqueobronquial; esta última localización especialmente en las mujeres. Los episodios recurrentes de inflamación pueden conducir a su destrucción, y en las fases avanzadas pueden producir una marcada deformidad en nariz y los pabellones auriculares (“nariz en silla de montar” y “orejas en coliflor”). Las complicaciones respiratorias son la primera causa de mortalidad en esta enfermedad y oscilan entre un 10 y un 50% de casos^{2,7}.

Las manifestaciones articulares ocurren entre un 50 y un 80% de los casos, en forma de oligoartritis y/o poliartritis aguda y migratoria, no erosiva y asimétrica^{7,8}. La afección ocular ocurre en el 18 al 22% de los pacientes. Las manifestaciones más comunes son la escleritis y la epiescleritis, y pueden ocurrir queratitis, uveítis e iritis, con menor frecuencia³. En una revisión de la literatura médica, hemos encontrado un caso de un paciente diagnosticado de policondritis recidivante con exoftalmos, en el que posteriormente se llegó al diagnóstico de linfoma orbitario tipo MALT⁹. En el 36% de los pacientes pueden aparecer lesiones en la piel, generalmente inespecíficas, y que a veces se asemejan a las observa-

das en la enfermedad de Behçet. En el examen histológico de estas lesiones se suelen hallar vasculitis, trombosis de los vasos cutáneos y paniculitis septal⁴. No hay correlación entre la afección cutánea y la de los tejidos cartilaginosos. La aparición de lesiones en la piel es significativamente más frecuente en los casos en que la policondritis recidivante se asocia a síndromes mielodisplásicos.

La afección cardiovascular no es tan infrecuente (24-52%) y representa la segunda causa de mortalidad. Las manifestaciones más características son: insuficiencia de las válvulas aórtica y mitral, aneurismas y vasculitis de pequeños a grandes vasos en distintos órganos (sistema nervioso central y periférico, arterias renales y mesentéricas, entre otras localizaciones).

Existen 6 criterios clínicos, descritos por McAdam en 1976, que se utilizan para realizar el diagnóstico de la policondritis recidivante: condritis auricular bilateral, poliartritis inflamatoria seronegativa no erosiva, condritis nasal, inflamación ocular, condritis del tracto respiratorio y afección audiovestibular. Para la confirmación diagnóstica de esta enfermedad, son necesarios 3 de ellos⁹. Damiani y Levine¹⁰ han revisado estos criterios recientemente, incluyendo la confirmación histológica y/o la respuesta al tratamiento inmunodepresor, con lo que bastaría, al menos, con un criterio clínico de McAdam o condritis en 2 o más regiones anatómicas separadas. No obstante, en la actualidad el criterio histológico está muy discutido para el diagnóstico, excepto en casos muy dudosos, por el gran riesgo de infección pericondral.

La policondritis recidivante se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias o sistémicas, en un 30-35% de casos: glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinemia mixta esencial, vasculitis sistémicas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, tiroiditis autoinmunitaria y/o síndrome de Sjögren¹⁻². De forma más infrecuente, se ha descrito como fenómeno paraneoplásico, especialmente relacionado con síndromes mielodisplásicos, gammapatía monoclonal y/o linfomas^{2,5,11-14}. La asociación con síndromes mielodisplásicos es más frecuente en varones de edad avanzada y suele manifestarse con lesiones cutáneas como en el caso que nos ocupa.

Nuestro paciente comenzó con clínica indicativa de policondritis, que respondió al tratamiento esteroideo, cumpliendo así los criterios diagnósticos modificados de Damiani y Levine. Posteriormente, se llegó al diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico de bajo grado, con gammapatía monoclonal IgM kappa asociada, por lo que se incrementó la dosis de glucocorticoides. Durante la evolución desarrolló manifestaciones oculares y cutáneas en forma de uveítis y eritema nudoso, como manifestaciones más infrecuentes. Ante la persistencia del cuadro constitucional, y dado el fenotipo linfocitario, se decidió asociar tratamiento monoclonal anti-CD20 con rituximab, a las dosis habituales para linfomas, con res-

puesta terapéutica objetiva y remisión de la sintomatología. Esta respuesta está de acuerdo con el papel que tiene el rituximab en el tratamiento de los linfomas linfoplasmocíticos y la macroglobulinemia de Waldenström, donde es la terapia que se debe considerar cuando hay citopenias¹⁵.

La evolución posterior ha sido satisfactoria, y ha presentado como complicaciones un aplastamiento vertebral espontáneo de D₁₂, que ocurrió a pesar del tratamiento preventivo con suplementos de calcio y ácido risedrónico, y una neumonía por *P. aeruginosa*, posiblemente facilitada por la neumopatía subyacente y la inmunodepresión ocasionada por el empleo de corticoides y rituximab.

En resumen, ante el diagnóstico de policondritis recidivante con manifestaciones cutáneas en pacientes de edad avanzada y/o mala respuesta inicial al tratamiento esteroideo, creemos que habría que descartar una posible asociación con un síndrome mielodisplásico y otras neoplasias hematológicas. En el caso de que un linfoma de bajo grado sea la causa subyacente, el tratamiento con rituximab es una buena opción terapéutica.

Bibliografía

- Piette JC, Vinceneux P. Relapsing polycondritis. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MG, Sergent JS, et al, editors. Kelley's textbook of Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1541-6.
- Herrera I, Concha R, Molina EG, Schiff ER, Altman RD. Relapsing polycondritis, chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. Semin Arthritis Rheum. 2004;33:388-403.
- Pavesio CE, Meier FM. Systemic disorders associated with episcleritis and scleritis. Curr Opin Ophthalmol. 2001;12:471-8.
- Francès C, El Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polycondritis. Medicine. 2001;80:173-9.
- Hebbar M, Brouillard M, Wattel E, Decoux M, Haltron PY, Devulder B, et al. Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polycondritis: further evidence. Leukemia. 1995;9:731-3.
- Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, Rauh G, Breedveld FC, Urlacher A, et al. Susceptibility to relapsing polycondritis is associated with HLA-DR4. Arthritis Rheum. 1993;36:660-4.
- Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polycondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. Ann Intern Med. 1986;104:74-8.
- Trentham DE, Le CH. Relapsing polycondritis. Ann Intern Med. 1998;129:114-22.
- Lichauco JJ, Lauer S, Shigemitsu HH, Bello JA, Bhattacharyya PK, Barland P, et al. Orbital mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma in a patient with relapsing polycondritis. Arthritis Rheum. 2001;44:1713-5.
- Damiani JM, Levine HM. Relapsing polycondritis: report of ten cases. Laryngoscope. 1979;89:929-46.
- Banerjee SS, Morris DP, Rothera MP, Routledge RC. Relapsing polycondritis associated with monoclonal gammopathy in a patient with myelodysplastic syndrome. J Laryngol Otol. 2001;115:482-4.
- Hall R, Hopkinson N, Hamblin T. Relapsing polycondritis, smouldering non-secretory myeloma and early myelodysplastic syndrome in the same patient: three difficult diagnoses produce a life threatening illness. Leukemia Res. 2000;24:91-3.
- Salahuddin N, Libman BS, Lunde JH, Kay J, Cooper SM. The association of relapsing polycondritis and myelodysplastic syndrome. Report of three cases. J Clin Rheumatol. 2000;6:146-9.
- Lavabre-Bertrand T, Navarro M. Relapsing polycondritis and myelodysplastic syndrome. Am J Haematol. 1993;43:243-4.
- Dimopoulos MA, Merlini G, Leblond V, Anagnostopoulos A, Alexanian R. How we treat Waldenström's macroglobulinemia. Haematologica. 2005;90:117-25.