

Policondritis recidivante: análisis de 11 pacientes

Ana Cristina Pérez Gudiño^a, Gustavo E. Lugo Zamudio^a, Ana S. Vargas Aviles^a, Fedra Irazoque Palazuelos^b, Lilia Andrade Ortega^b, Gabriel Medrano Ramírez^c y Claudia Meléndez Mercado^c

^aServicio de Reumatología. Hospital Juárez. México.

^bServicio de Reumatología. Centro Médico 20 de Noviembre. México.

^cServicio de Reumatología. Hospital General de México. México.

Objetivo: Analizar 11 casos de policondritis recidivante reportados por 3 centros hospitalarios de México.

Pacientes y método: Se analiza sexo, edad a la presentación de la enfermedad, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, manifestaciones clínicas iniciales y durante el seguimiento, tratamiento inicial, así como el esquema terapéutico empleado en la fase "crónica" de la enfermedad.

Resultados: Se describió a 8 mujeres y 3 varones con edad promedio al inicio de 40,8 años. El tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 4 meses a 4 años. Las principales manifestaciones fueron: condritis auricular en 8 (72,7%) de los casos, hipoacusia en 4 (36,3%) y disfonía en 4 (36,3%). Las complicaciones incluyeron estenosis subglótica en 4 (36,3%) pacientes, epiescleritis en 2 (18,1%), y desprendimiento de retina y córnea con lesión macular en 1 (9%); 2 (18,1%) tuvieron hipoacusia conductiva y sensorial; 2 (18,1%), glomerulonefritis y 1 (9%), insuficiencia mitral y tricuspídea. Todos los pacientes recibieron tratamiento a base de prednisona. Los inmunosupresores más usados fueron: ciclofosfamida, metotrexato y azatioprina.

Conclusiones: Ésta es la mayor serie publicada en México y comparte datos clínicos y de evolución comunicados en otras series y en la literatura. La respuesta a esteroides es buena; sin embargo, es necesario considerar otras opciones terapéuticas, ya que la enfermedad continúa progresando y recidivando.

Palabras clave: Policondritis recidivante. Cartílago. Manifestaciones clínicas. Terapéutica.

Relapsing Polychondritis: An Analysis of 11 Patients

Objective: To analyze 11 patients with relapsing polychondritis reported by 3 hospitals in our country.

Patients and method: We describe 11 cases of relapsing polychondritis reported by 3 hospitals in our country, analyzing gender, age at the beginning of the disease, delay time in diagnosis and during follow-up, initial treatment, and treatment in the "chronic phase" of the disease.

Results: We described 8 female patients and 4 males, with a mean age of 40.8 years. The delay time in diagnosis was from 4 months to 4 years. The main manifestations were: auricular chondritis in 8 patients (72.7%), hearing loss in 4 (36.3%), and dysphonia in 4 (36.3%). The complications included subglottic stenosis in 4 patients (36.3%), epiescleritis in 2 (18.1%), 1 retinal and corneal detachment with macular lesion (9%), conductive and sensorial hearing loss in 2 (18.1%), glomerulonephritis in 2 (18.1%), and mitral and tricuspid insufficiency in one patient (9.0%). All of them received prednisone. Cyclophosphamide, methotrexate, and azathioprine were the most common immunosuppressors used.

Conclusions: This is the largest cohort reported in our country, sharing clinical and outcome patterns reported in other series and in the literature. Response to steroids is good, however, we need to consider other therapeutic options because the disease continues progressing and relapsing.

Key words: Relapsing polychondritis. Cartilage. Clinical manifestations. Therapeutics.

Introducción

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad multisistémica rara, caracterizada por inflamación episódica y progresiva de estructuras cartilaginosas como el cartílago elástico del oído y la nariz, el cartílago hialino de las articulaciones periféricas, el fibrocartílago de los sitios axiales y el cartílago del árbol traqueobronquial, así como otras estructuras ricas en proteoglicanos,

Correspondencia: Dr. G.E. Lugo Zamudio.
Avda. Instituto Politécnico Nacional 5160. Col. Magdalena de las Salinas.
CP 07760 México D.F. México.
Correo electrónico: gar31@prodigy.net.mx

Manuscrito recibido el 7-2-2006 y aceptado el 23-3-2007.

como los ojos, el corazón, los vasos sanguíneos, el oído medio y los riñones¹⁻³.

La incidencia anual es de 3,5 casos por millón^{1,4}, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 47 años^{2,4} y una relación mujeres:varones de 1-3:1^{1,2}. La etiología es desconocida; sin embargo, entre los hallazgos se ha descrito autoanticuerpos circulantes contra el colágeno tipo II en porcentajes que van del 33⁵⁻⁷ al 60% de los casos⁸, así como anticuerpos contra el colágeno tipo IX y XI^{1,4,8-10}. También se ha descrito depósitos de inmunocomplejos del tipo IgG, IgM, IgA y C3^{1,2}. Recientemente se ha evidenciado una respuesta inmunitaria a proteínas no colágenos como la matrilina-1, así como proteínas de matriz cartilaginosa oligoméricas⁹⁻¹². También como se ha descrito un incremento del HLA DR4 sin un subtipo predominante^{1,2,4,10,11}.

Dado a que la etiología es desconocida, no existe un esquema terapéutico establecido. Los esteroides han sido efectivos en suprimir la actividad y en reducir la frecuencia y severidad de las recurrencias¹⁻⁴; sin embargo, en algunos casos es necesario recurrir a inmunosupresores, como ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato^{1,4,13-19} y ciclosporina A^{3,4,18,20}.

Otros tratamientos que se ha utilizado para casos que no responden a los anteriores medicamentos incluyen colchicina^{4,21} y dapsona^{4,22,23}; recientemente se ha usado la terapia biológica con anticuerpos monoclonales anti-CD4^{3,4,18} y contra el factor de necrosis tumoral como el infliximab, con los que se ha obtenido buena respuesta; sin embargo, se han presentado infecciones, graves en ocasiones, como efecto adverso más frecuente, lo que hace considerar su administración en pacientes inmunodeficientes^{4,24,25}.

Se ha comunicado la remisión completa con el trasplante autólogo de células madre, y Navarro et al han descrito una respuesta eficaz con el uso de colágeno tipo II de bovino fetal, vía oral, diariamente⁴.

Debido al deterioro respiratorio observado en estos pacientes, algunos requieren de traqueostomía permanente, colocación de *stents* a nivel bronquial o traqueal y ventilación mecánica con presión positiva continua²⁶⁻²⁸. Su evolución puede ser letal, el 50% de los casos debido a disnea que llega al colapso de las vías aéreas, neumonías recurrentes, otras complicaciones cardiovasculares y renales; asociadas a vasculitis, también pueden ser de mal pronóstico^{1,2,4,17}.

Analizamos en este estudio los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de una serie de pacientes captados en 3 centros de reumatología.

Pacientes y método

Describimos 11 casos de policondritis recidivante, 4 casos del Hospital Juárez de México (SS), 3 del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE) y 4 del Hospital General de México (SS).

Los aspectos analizados incluyen determinación del sexo, la edad a la presentación de la enfermedad, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, manifestaciones clínicas iniciales y durante el seguimiento, tratamiento inicial, así como el esquema terapéutico empleado en la fase “crónica” de la enfermedad.

Resultados

Se describe 11 casos de PR, 8 mujeres y 3 varones. La edad promedio al inicio de la enfermedad fue de 40,8 años (fig. 1). El tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 4 meses a 4 años (fig. 2).

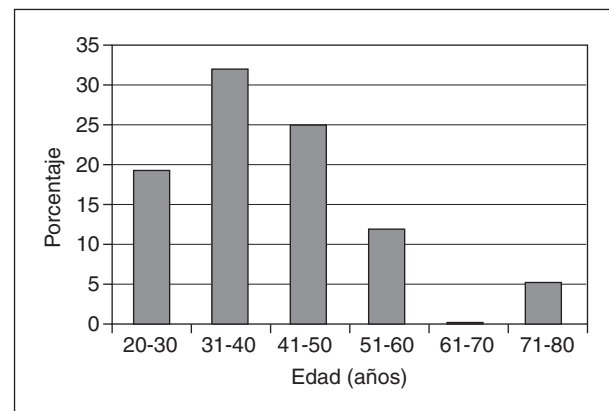


Figura 1. Distribución por grupos de edad.

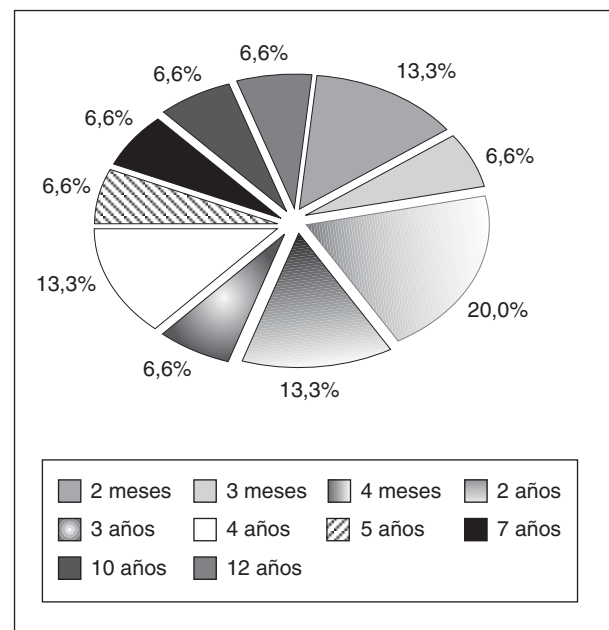


Figura 2. Tiempo de evolución.



Figura 3. Condrítis auricular.

Entre las manifestaciones clínicas destacan: condritis auricular (fig. 3) en 8 (72,7%) casos, hipoacusia en 4 (36,3%) y disfonía en 4 (36,3%); el resto de las manifestaciones se describen en la figura 4.

Las complicaciones documentadas en el seguimiento incluyen: estenosis subglótica en 4 (36,3%) pacientes; lesiones oculares (18,8%), 2 (13,3%) presentaron epiescleritis y 1 (9%), desprendimiento de retina y córnea con lesión macular; lesiones auditivas, 2 (18,8%) tuvieron hipoacusia conductiva y sensorial; lesiones renales, la glomerulonefritis se presentó en 2 (18,8%), y lesiones cardiovasculares, hubo 1 (9%) caso de insuficiencia mitral y tricuspídea.

A todos los pacientes con estenosis subglótica se les realizó traqueostomía permanente; un paciente requirió injerto corneal debido a desprendimiento corneal.

La PR se asoció a otras enfermedades en 5 pacientes: lupus eritematoso sistémico (1) y síndrome de Sicca (1) diagnosticados en conjunto con PR, psoriasis (1) 12 años antes al diagnóstico de la PR, bocio (1) 4 años después del diagnóstico, y antecedente de diabetes mellitus (1), sin especificarse tiempo de evolución.

Todos los pacientes recibieron de forma inicial tratamiento a base de prednisona. Los casos que no respondieron al uso de esteroides fueron tratados además con inmunosupresores, los más usados fueron: ciclofosfamida, metotrexato y azatioprina. Las dosis y vías de administración se muestran en la tabla 1.

Otros tratamientos empleados fueron colchicina a 0,6 mg/kg en 1 (6,6%) paciente y dapsona en otro; sin embargo, la de éste se suspendió por intolerancia gástrica. Asimismo, se emplearon otros fármacos, de acuerdo con las comorbilidades, como hidroxyclooroquina y antimociciales en una paciente con lupus eritematoso sistémico y crisis convulsivas.

El uso de esteroides por vía nasal y por vía ocular estuvo condicionado por las manifestaciones en esos lugares.

Las principales modificaciones del tratamiento fueron administración de esteroides del tipo de la metilpred-

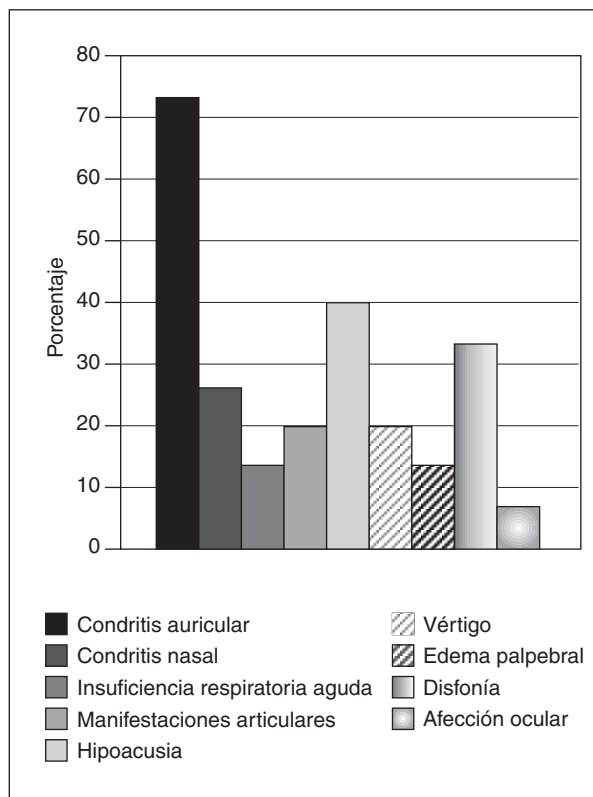


Figura 4. Manifestaciones clínicas.

TABLA 1. Tratamientos y número de pacientes

Tipo de Tratamiento	Medicamento	Dosis y Vía	Número de Pacientes	
			Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente
Esteroides	Prednisona v.o.	20-30 mg/día	13	15
	Prednisona v.o.	50 mg/día	2	2
	Esteroides inhalados		1	
	Esteroides tópicos		1	
Inmunosupresor asociado	Ciclofosfamida i.v.	0,5 mg/kg	1	1
	Metotrexato v.o.	7,5 mg/semana	2	1
	Metotrexato v.o.	25 mg/semana	1	
	Azatioprina v.o.	50 mg/día	1	
	Azatioprina v.o.	75 mg/día	1	
Esteroides	Prednisona v.o.	2,5-7,5 mg/día	15	15
	Metilprednisolona i.v.	1 g/día durante 3 días	2	2
	Metotrexato v.o.	10 mg/semana	1	1
	Azatioprina v.o.	150 mg/día	2	2
Inmunosupresor asociado	Ciclofosfamida i.v.	0,5 mg/kg	3	3

nisolona o inmunosupresores como la ciclofosfamida, en forma de pulsos intravenosos, u otros inmunosupresores vía oral; las principales razones de las modificaciones fueron: a) glomerulonefritis; b) ahorro de esteroide; c) deterioro de las vías respiratorias; d) recidivas, y e) afección ocular.

En relación con los pulsos intravenosos, la metilprednisolona se administró durante 3 días consecutivos para el tratamiento de las manifestaciones agudas, y en el caso

de la ciclofosfamida, ésta se administró mensualmente durante 6 meses. En general, no se registraron efectos adversos de los medicamentos, al inicio o durante la evolución de la enfermedad.

Discusión

La PR es una enfermedad rara, con alrededor de 600 casos en todo el mundo^{1,14}. En México, la primera serie reportada fue la de Lifshitz et al²⁹ en 1986, con 7 casos, y posteriormente, en 2001, Meza et al³ presentaron 5 casos. Agregando los de esta serie no se tiene más de 22 casos registrados en los últimos 30 años, lo que confirma la baja frecuencia de la enfermedad en nuestro medio, similar a la observada en el mundo.

Al igual que lo publicado, entre nuestros pacientes predominaron las mujeres y la afección se inició en promedio a los 40 años de edad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la condritis auricular fue la más frecuente, hasta en el 72,7% de los pacientes, lo cual coincide con series previas, en donde se reporta del 35 al 89% de los casos^{1,3,4}. La artritis es la segunda manifestación comunicada^{1,3,4,30,31}; sin embargo, en nuestros pacientes, se presentó en quinto lugar, en un 20% de los casos.

La hipoacusia (36,3%), la disfonía (36,3%) y la condritis nasal (26,6%) fueron las siguientes manifestaciones más frecuentes, coincidiendo con los datos reportados por otras series.

Aproximadamente un 50% de los pacientes presentan afección laringotraqueal^{1,14,28}. Durante la evolución de nuestra serie, la estenosis subglótica se presentó en 4 pacientes que requirieron traqueostomía permanente.

La asociación con otras enfermedades de tipo autoinmunitario se presentó en el 45,4% de los casos, como se ha comunicado en estudios previos^{1-4,32}. No hubo predominio de asociación con alguna enfermedad, al igual que fue indistinto el momento en que se presentara.

Debido a la rareza de la enfermedad, el diagnóstico de la PR puede tardar hasta 1 o 2 años en realizarse², y se ha comunicado un retraso de hasta 20 años⁸. En nuestros pacientes, la mayoría de los casos se diagnosticaron en un período de 4 meses a 4 años, lo que tiene implicaciones en el inicio tardío del tratamiento, lo que compromete la evolución y el pronóstico de la enfermedad y que haya secuelas irreversibles como la hipoacusia o las manifestaciones respiratorias.

Debido a que la etiología aún es desconocida, no existe un esquema terapéutico establecido. En esta serie, todos los pacientes fueron tratados inicialmente y durante su evolución con esteroides, similar a lo reportado en otras series, con lo que se logró la disminución de los síntomas iniciales. Desafortunadamente, la progresión de la enfermedad persiste en muchos casos, lo que hace

necesario agregar otros fármacos, como son los inmunosupresores, ya sea vía oral o como pulsos intravenosos.

No existe un criterio definido para establecer en qué momento se debe agregar un inmunosupresor. En el caso de nuestros pacientes, la decisión de emplear un medicamento inmunosupresor dependió de que las manifestaciones iniciales fueran consideradas "graves" por el médico que los tratara o que durante la evolución se observara pobre respuesta a los esteroides, considerada por manifestaciones como la glomerulonefritis o la episcleritis no observadas al inicio de la enfermedad; otro parámetro fue que hubiera recaídas, pero sin fijar un número de eventos como indicador para tomar la decisión.

Tampoco se determinaron las razones por las cuales se utilizó uno u otro inmunosupresor; observamos una tendencia a usar metotrexato y azatioprina, que son útiles en casos rebeldes o como ahorradores de esteroides¹⁸.

En ningún paciente se empleó ciclosporina A, la cual ha sido útil en casos rebeldes²⁰. De manera reciente se ha descrito el uso de terapia biológica, como el anti-CD4 y el infliximab (antagonista del factor de necrosis tumoral alfa)^{19,24,25,33}; en esta serie ninguno de los pacientes recibió este tipo de tratamiento.

Esta serie permite observar que la policondritis recidivante continúa siendo rara en México, las características epidemiológicas son similares a las de otras poblaciones, el tratamiento en general depende del criterio del clínico que trata el caso, y se observa una tendencia inicial a usar esteroides e inmunosupresores en los casos no respondedores a esteroides o con "varias" recaídas; de estos medicamentos, el metotrexato y la azatioprina resultaron los más utilizados, con buenos resultados en general.

La difusión de esta enfermedad es necesaria, sobre todo entre los médicos de atención primaria, donde los pacientes pueden ser tratados simplemente con antiinflamatorios no esteroideos como único tratamiento, o recibir esteroides; todo ello puede modificar el curso de la enfermedad y retrasa el diagnóstico definitivo.

Dada la gravedad de la enfermedad, la ausencia de consensos en el tratamiento y el desconocimiento sobre "la reversibilidad" de los cambios estructurales en el colágeno II, proponemos, basándonos en nuestra experiencia, un esquema terapéutico con base en el uso de terapia combinada una vez establecido el diagnóstico (esteroides + metotrexato, esteroides + azatioprina). La colchicina y la dapsona hay que emplearlas adicionalmente a la terapia combinada inicial si no se observa mejoría. La indicación de ciclofosfamida debe de considerarse como opción adicional en los casos graves, y que no responda al triple esquema previo.

La terapia biológica está menos documentada que las anteriores, y en todo caso queda a criterio del clínico su indicación.

Bibliografía

- Letko, E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A. Relapsing polychondritis: A clinical review. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:384-95.
- Trentham D, Le C. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med.* 1998;129:114-22.
- Meza J, Remes J, Montaña A. Policondritis recidivante: presentación de 5 casos y revisión de la literatura. *Rev Mex Reumatol.* 2001;16:309-14.
- Kent P, Michet C, Luthra H. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;16:56-61.
- Ebringer R, Rook G, Swana G, Bottazzo G, Doniach D. Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polychondritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1981;40:473-9.
- Foidart J, Abe S, Martin G, Zizic T, Barnett E, Lawley T, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med.* 1978;30:1203-7.
- Giroux L, Paquin F, Guérard-Desjardins M, Lefavre A. Relapsing Polychondritis: An autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1983;13:182-7.
- Dreher A, Aigner J, Fuchshuber S, Kastenbauer E. Relapsing polychondritis: A course over 20 years with cerebral involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:1495-8.
- Hansson A, Johannesson M, Suenson L, Nandakumar K, Heinegard D, Holmdahl R. Relapsing polychondritis, induced in mice with matrilin-1, is an antibody and complement dependent disease. *Am J Pathol.* 2004;164:959-66.
- Hansson A, Holmdahl R. Cartilage-specific autoimmunity in animal models and clinical aspects in patients-focus on relapsing polychondritis. *Arthritis Res.* 2002;4:296-301.
- Hansson A, Johannesson A, Holmdahl R. Critical role of the major histocompatibility complex and IL-10 in matrilin-1-induced Relapsing Polychondritis in mice. *Arth Res Ther.* 2004;6:R484-91.
- Hansson A, Heinegard D, Holmdahl R. A new animal model for Relapsing Polychondritis, induced by cartilage matrix protein (matrilin-1). *J Clin Invest.* 1999;104:589-98.
- Quenard M, García Carrasco M, Ramos Casals M. Policondritis Recidivante. *Formación Continua del Médico Práctico. Medicina Integral.* 2001;38:25-29.
- Staats B, Utz J, Michet C. Relapsing Polychondritis. *Semin Resp Crit Care Med.* 2002;23:145-54.
- McAdam L, O'Hanlan M, Bluestone R, Pearson C. Relapsing Polychondritis: A prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine.* 1976;55:193-215.
- Selim A, Fulford L, Mohiaddin R, Sheppard M. Active aortitis in relapsing polychondritis. *J Clin Pathol.* 2001;54:890-2.
- Stewart S, Ashizarwa T, Dudley A, Golberg J, Lidsky M. Cerebral vasculitis in relapsing polychondritis. *Neurology.* 1988;38:150-2.
- Park J, Gowin K, Schumacher H. Steroid sparing effect of methotrexate in relapsing polychondritis. *J Rheum.* 1996;23:937-8.
- Chang-Miller A, Okamura M, Torres V, Micket C, Wagoner R, Donadio J, et al. Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine.* 1987;66:202-17.
- Svenson K, Holmdahl R, Klareskog L, Wibell L, Sjöberg O, Klintmalm G, et al. Cyclosporin A treatment in a case of relapsing polychondritis. *Scand J Rheumatol.* 1984;13:329-33.
- Kenneth M, Andrew F. Colchicine and indomethacin for the treatment of Relapsing Polychondritis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:S22-4.
- Barranco V, Minor D, Solomon H. Treatment of relapsing polychondritis with dapsone. *Arch Dermatol.* 1976;112:1286-8.
- Martin J, Roenigk H, Lynch A, Tingwald F. Relapsing polychondritis treated with dapsone. *Arch Dermatol.* 1976;112:1272-4.
- Mpofu S, Estrach C, Curtis J, Moots R. Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. *Rheumatology.* 2002;42:1117-8.
- Matzkies F, Manger B, Schmitt-Haendle M, Nagel T, Kraetsch H, Kandem J, et al. Severe septicaemia in a patient with polychondritis and Sweet's syndrome after initiation of treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:81-2.
- Sarodia B, Dasgupta A, Mehta A. Management of airway manifestations of relapsing polychondritis. Case reports and review of literature. *Chest Cardiopulm Crit Care J.* 1999;116:1669-75.
- Faul J, Kee S, Rizk N. Endobronchial stenting for severe airway obstruction in relapsing polychondritis. *Chest Cardiopulm Crit Care J.* 1999;116:825-7.
- Adliff M, Ngato D, Keshavjee S, Brenaman S, Graton J. Treatment of diffuse tracheomalacia secondary to relapsing polychondritis with continuous positive airway pressure. *Chest Cardiopulm Crit Care J.* 1997;112:1701-4.
- Lifshitz A, Ibarra F, García J, Malvárez M, Halabe J. Policondritis recidivante. Reporte de siete casos. *Rev Med IMSS.* 1986;24:387-92.
- O'Hanlan M, McAdam L, Bluestone R, Pearson C. The arthropathy of relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* 1976;19:191-4.
- Tishler M, Caspi D, Yaron M. Classical rheumatoid arthritis associated with nondeforming relapsing polychondritis. *J Rheum.* 1987;14:367-8.
- Small P, Frenkiel S. Relapsing polychondritis. A feature of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1980;23:361-3.
- Ehresmann G. Infliximab in the treatment of polychondritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:S160-1.