

Policondritis recidivante

A. Rueda Cid, C. Campos Fernández, E. Beltrán Catalán, M.I. González-Cruz Cervellera, J. Calvo Catalá.
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad multisistémica, infrecuente, de etiología desconocida y naturaleza autoinmune⁽¹⁾. Desde que fue descrita por primera vez por Jaksch-Wartenhorst⁽²⁾ en 1923 como “policondropatía”, ha recibido distintos nombres como “condromalacia sistémica” o “policondritis crónica atrófica”. Se caracteriza por episodios recidivantes de inflamación de estructuras cartilaginosas (especialmente afecta al cartílago auricular, nasal, árbol laríngeo-traqueo-bronquial y articular) y otras estructuras ricas en proteoglicanos y colágena, como el sistema cardiovascular, los órganos de los sentidos (el oído interno y los ojos) y en menor frecuencia la piel y los riñones, dando lugar en ocasiones a destrucción y a fibrosis. Aproximadamente en un 30% de los casos coexisten otras enfermedades subyacentes, por lo general algún tipo de vasculitis sistémica o conectivopatías. También se ha descrito como un cuadro paraneoplásico asociado a síndrome mielodisplásico, mielomas y linfomas^(1,3).

La presentación clínica y el curso de la enfermedad son muy variables. El diagnóstico a veces se retrasa hasta la aparición de las manifestaciones clínicas clásicas. No hay pruebas de laboratorio específicas y el diagnóstico es clínico. En general, se desconocen las manifestaciones clínicas y los parámetros de laboratorio que predicen la gravedad o la evolución de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos son escasos. El inicio de la enfermedad es más probable en la edad media adulta, entre los 40 y 60 años, aunque puede aparecer en la infancia⁽⁴⁾ y en ancianos. Se ha descrito en todas las razas, aunque es más común en la raza caucásica. Afecta tanto a hombres como a mujeres (en algunas series se describe un ligero predominio en la mujer)⁽⁵⁾. No presenta una clara tendencia familiar. La incidencia en algunas series se estima en 3,5 casos por millón de habitantes al año⁽⁶⁾.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la PR sigue siendo desconocida. Se ha sugerido que el sistema inmunitario juega un papel importante en su desarrollo, debido a que en los lugares inflamados existe un infiltrado linfocitario, depósitos de inmunoglobulinas y de complemento, además de la participación de la inmunidad humoral y celular contra diversos componentes del cartílago y a la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

En el suero de algunos pacientes se han descrito anticuerpos circulantes contra el colágeno tipo II, IX y XI y se ha evidenciado una respuesta inmunológica a proteínas como la matrilina-1 (proteína no colagenosa que existe en la matriz extracelular del cartílago) y a algunos proteoglicanos. En modelos animales, se ha inducido la inflamación por la inmunización con colágeno tipo II y la matrilina-1, estos resultados sugieren la importancia de la inmunidad en la patogenia de esta enfermedad⁽¹⁾.

Se ha detectado la presencia con más frecuencia del HLA-DR4^(2,7) en pacientes con PR que en la población normal, pero sin encontrar un subtipo predominante⁽⁸⁾. Por otra parte, se ha observado una relación significativa entre el HLA-DR6^(9,10) y características clínicas de la PR, aunque la importancia de esta relación no está clara y sigue siendo especulativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la PR son muy variables, ya que pueden afectar a numerosos órganos. Si bien muestra una especial predilección por el cartílago auricular, también se afecta el cartílago nasal, el costal, el articular y las vías respiratorias y otras zonas anatómicas y órganos como los ojos, el sistema cardiovascular, el oído, la piel, los riñones y el sistema nervioso. El inicio de la enfermedad suele ser agudo y asociar síntomas inespecíficos como cansancio, malestar general, fiebre y pérdida de peso. La gravedad, frecuencia de los episodios y duración de las manifestaciones clínicas es variable tanto en la presentación inicial como en el transcurso de la enfermedad. Este trastorno puede pasar inadvertido durante meses o incluso años

Tabla 1: **Frecuencia de las manifestaciones clínicas (Modificado de Izaak et al^(15,36))**

Manifestaciones clínicas	Frecuencia inicial (%)	Frecuencia total (%)
• Condritis auricular	39	85
• Silla de montar	18	29
• Pérdida de audición	9	30
• Artritis	36	52
• Condritis costal	2	2
• Condritis nasal	24	54
• Ocular	19	51
• Escleritis/epiescleritis	19	47
• Larigotraqueo-bronquial	26	48
• Laringotraqueoconstricción	15	23
• Vasculitis sistémica	3	10
• Disfunción valvular	0	6
• Lesiones cutáneas	7	28

cuando las manifestaciones clínicas son inespecíficas, intermitentes o afectan a órganos de forma aislada (Tabla 1).

Condritis

Condritis auricular

Es la manifestación más característica y común de la enfermedad. En el 40% de los casos es la afectación inicial y aparece en el curso de la enfermedad en el 83% de los pacientes según las series⁽¹⁾. Puede ser aguda o subaguda, localizada o difusa y unilateral o bilateral de forma sucesiva o simultánea. Aparece dolor agudo, hipersensibilidad local, calor y tumefacción en el pabellón auricular y la piel de la zona se torna roja oscura o violácea (figura 1). Se respeta el lóbulo de la oreja, que carece de cartílago. Los ataques puede durar días o semanas, se resuelven espontáneamente y los síntomas se atenúan con esteroides. Los episodios prolongados o recurrentes acaban alterando la estructura del cartílago dando como resultado una oreja caída y flácida (“oreja de cocker”⁽¹¹⁾ o “coliflor”). A veces hay estenosis del conducto auditivo externo por inflamación y condritis de la tropa de Eustaquio produciendo otitis media con hipoacusia.

Condritis nasal

La inflamación del cartílago de la nariz puede aparecer al inicio de la enfermedad o durante la misma, al final está presente en el 55% de los casos. Los episodios agudos son menos intensos que los del pabellón auricular (a veces pueden aparecer sin la presencia de ataques agudos), se manifiestan con dolor nasal, dolor al contacto o a la presión, ligera tumefacción y raramente enrojecimiento. En ocasiones puede asociar congestión nasal, rinorrea,

costras nasales y epistaxis. Los episodios repetidos o mantenidos producen una deformidad característica en “silla de montar”. Esta se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, en particular en mujeres^(2,12).

Condritis del árbol laríngeo-traqueo-bronquial

Aparece en cerca del 50% de los pacientes. La afectación laríngea produce disfonía o afonía, tos irritativa, hipersensibilidad local en laringe, cartílago tiroideo y tráquea proximal. El edema de la mucosa puede producir estrechamiento e incluso obstrucción de las vías respiratorias produciendo estridor y colapso, provocando así la amenaza de la vida y la necesidad de traqueotomía inmediata. La estenosis subglótica aparece predominantemente en mujeres⁽¹²⁾.

Si la afectación es a nivel del tracto respiratorio inferior puede provocar neumonía e insuficiencia respiratoria. Puede ser subclínica y retrasar el diagnóstico. Es imprescindible el diagnóstico y el tratamiento precoz de la afectación de las vías respiratorias ya que puede convertirse en potencialmente mortal debido a la posible aparición de traqueo-broncomalacia. Los pacientes jóvenes con afectación temprana de las vías respiratorias tienen peor pronóstico^(11,13). La afectación de las vías respiratorias aislada puede ser una forma de PR frustrada en ausencia de otras manifestaciones clínicas⁽¹³⁾.

Condritis costal

Provoca dolor y tumefacción en las articulaciones paraesternales (esternoclavicular y costocondral). Menos frecuente y poco relevante. Rara vez puede producir deformidad de la pared torácica (pectus excavatum).



Figura 1. **Condritis del pabellón auricular**

Manifestaciones musculoesqueléticas

La afectación articular es la segunda manifestación más frecuente. Se presenta hasta en un 70% de los casos a lo largo de la duración de la enfermedad. La artritis puede ser de grandes y pequeñas articulaciones, monoarticular, oligoarticular o poliarticular y por lo general es asimétrica, migratoria, seronegativa y no erosiva⁽¹⁴⁾. Suele ser de inicio agudo y curso episódico. Se puede resolver espontáneamente en días o semanas o con ayuda de AINEs. Puede haber un solapamiento con otras patologías que cursan con artritis, por lo general con las espondiloartritis y la artritis reumatoide (en este caso la artritis es erosiva). En ocasiones, hay artralgiás, tenosinovitis y raquialgia inflamatoria.

Manifestaciones oculares

La afectación ocular es frecuente, hasta un 22% en el momento de la presentación y hasta el 60% en algún momento de la evolución de la enfermedad⁽¹⁵⁾. Las formas de afectación ocular pueden ser leves o severas y manifestarse como epiescleritis, escleritis, adelgazamiento escleral, queratitis ulcerativa periférica, uveítis anterior o posterior, lesiones conjuntivales en parche asalmonado (hiperplasia linfoide reactiva) e incluso proptosis unilateral o bilateral⁽¹⁶⁾. La epiescleritis y la escleritis son las más frecuentes. Las “manchas de color salmón” de la conjuntiva también han sido descritas en pacientes con sarcoidosis, mieloma múltiple, linfoma, leucemia y amiloidosis⁽¹⁷⁾. Cuando existe proptosis hay que realizar diagnóstico diferencial con la granulomatosis de Wegener y con un linfoma⁽¹⁸⁾.

Manifestaciones audiovestibulares

Son poco frecuentes. Puede haber afectación auditiva y/o vestibular. Por la inflamación (condritis relacionada con la trompa de Eustaquio) del oído interno se puede producir hipoacusia, tinnitus y vértigo. Puede aparecer también trastornos neuro-sensoriales cocleares o vestibulares por vasculitis de la arteria auditiva interna o alguna de sus ramas vestibular o coclear.

Manifestaciones cardiovasculares

Son poco frecuentes pero potencialmente graves, después de las complicaciones de las vías respiratorias son la segunda causa de muerte.

- a) Afectación vascular. Es rara. Puede afectar a cualquier tipo y tamaño de vaso, por lo que da lugar a diversas manifestaciones clínicas. Los vasos de mediano y pequeño calibre pueden presentar procesos de tipo vasculítico y ésta marca el pronóstico de la enfermedad. La afectación de los grandes vasos puede ser por estenosis, aneurismas o ambos. Lo que predomina es la dilatación de la aorta ascendente con la formación de aneurismas y la dilatación del anillo aórtico, que puede ocasionar una insuficiencia aortica. También se observan aneurismas de la aorta torácica ascendente y abdominal.
- b) Lesiones cardiacas. Incluyen la insuficiencia aórtica, que es la lesión valvular más frecuente (7,7%). Se debe a la dilatación progresiva del anillo aórtico o a la destrucción de las cúspide valvular⁽¹⁹⁾. También aparece afectación de la válvula mitral (1,8%), a menudo combinada con la anterior. La afectación valvular puede aparecer al inicio de la enfermedad o en el curso de la misma. La clínica es insidiosa, por lo que es recomendable realizar ecocardiografía periódica para evaluar el engrosamiento valvular y la regurgitación⁽²⁰⁾.
- c) Menos frecuentes son las alteraciones de la conducción (bloqueo cardiaco), miocarditis, pericarditis, infarto de miocardio y aneurismas coronarios.
- d) Se han descrito casos de tromboflebitis asociados con anticuerpos antifosfolípidos.

Manifestaciones renales

Alrededor de un 22% de los pacientes con PR presentan algún tipo de lesión renal, determinada por biopsia o por la presencia de hematuria y/o proteinuria⁽²¹⁾. Se relaciona con una menor supervivencia. La afectación renal más frecuente es la glomerulonefritis mesangial, seguida de la glomerulonefritis focal y segmentaria. Se han descrito casos de nefropatía Ig A y de nefropatía túbulo-intersticial. La afectación renal puede presentarse de forma aislada o asociar-

se a vasculitis sistémica. Algunas lesiones renales pueden estar asociadas con enfermedades coexistentes como el lupus eritematoso sistémico y la crioglobulinemia.

Manifestaciones neurológicas

La afectación del sistema nervioso es excepcional y suele ser debido a vasculitis. Las alteraciones neurológicas más comunes descritas son las neuropatías de los pares craneales II, VI, VII y VIII, signos cerebrosos, hemiplejía, convulsiones, tromboencefalitis, meningoencefalitis linfocitaria, meningitis aséptica, demencia y encefalitis límbica⁽²²⁾.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones de la piel son muy variadas e inespecíficas. Las lesiones observadas por lo general se asocian a vasculitis: aftas, púrpura, pápulas, nódulos, pústulas, úlceras, tromboflebitis superficial, livedo reticularis y necrosis distal. El examen histológico de las lesiones revela la presencia de vasculitis (generalmente leucocitoclástica), trombosis de vasos cutáneos y paniculitis septal⁽²³⁾. Estas lesiones se asocian a menudo con síndrome mielodisplásico y a veces se parecen a las de la enfermedad de Behçet (síndrome de MAGIC: úlceras orales y genitales con inflamación cartilaginosa)⁽²⁾.

Manifestaciones gastrointestinales

La afectación gastrointestinal es poco frecuente, aunque se incrementa si hay vasculitis sistémica. Ha habido casos de coexistencia con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis sistémica y diabetes⁽²⁴⁾. A veces la disfagia puede ser consecuencia de alteraciones manométricas del esófago similares a las de la esclerosis sistémica. También se han descrito asociaciones raras con colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria y neumonitis quística.

DIAGNÓSTICO

No hay una prueba específica para el diagnóstico de la PR. Este se establece por la clínica descrita con los datos de laboratorio (VSG, PCR, anemia, eosinofilia), los métodos de imagen y la biopsia del cartílago afectado, que se será precisa cuando hay duda diagnóstica, principalmente cuando la clínica de presentación es atípica.

Criterios diagnósticos

Inicialmente en 1976, Mc Adam⁽²⁵⁾ y cols, propusieron para el diagnóstico de la PR que se debían cumplir al menos tres de una serie de seis criterios: a)

Tabla 2: **Criterios diagnósticos de la policondritis recidivante, de Michet**

Criterios mayores

- Condritis auricular
- Condritis nasal
- Condritis larigotraqueal

Criterios menores

- Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, uveítis)
- Pérdida de audición
- Disfunción vestibular
- Artritis seronegativa

condritis auricular bilateral, b) poliartritis inflamatoria seronegativa no erosiva, c) condritis nasal, d) Inflamación ocular, conjuntivitis, queratitis, epiescleritis y uveítis, e) condritis del tracto respiratorio, f) trastorno cocleares y/o vestibulares.

La confirmación histopatológica se consideraba necesaria a menos que las manifestaciones clínicas fueran típicas. Debido a la variabilidad y la elongación en el tiempo de las manifestaciones clínicas se propusieron posteriormente unas modificaciones⁽²⁶⁾; así el diagnóstico se establece con tres de los criterios diagnósticos de McAdam, o uno o más de estos con confirmación histopatológica, o si hay condritis en dos o más sitios separados con respuesta a esteroides y/o a dapsona.

En la actualidad, los criterios diagnósticos más comúnmente empleados son los de Michet⁽²⁷⁾, que divide los criterios anteriores en mayores y menores, y el diagnóstico se realiza con dos criterios mayores o uno mayor y al menos dos menores (Tabla 2). Tiene la ventaja que la biopsia no suele ser necesaria excepto en casos atípicos.

Hallazgos de laboratorio

Los datos del laboratorio no son específicos. Son útiles para excluir otras patologías y para realizar el seguimiento de la enfermedad. En los brotes, la velocidad de sedimentación (VSG) y la PCR suelen estar elevadas, se acompaña además, de leucocitosis moderada y trombocitosis. Estos parámetros son útiles para valorar la actividad de la enfermedad pero no se pueden utilizar para controlar la evolución, que puede avanzar de forma insidiosa. En el 10% de los casos también se detecta eosinofilia, aunque su relevancia no está clara y no parece relacionarse con la actividad de la enfermedad. También suele haber anemia normocítica normocrómica, compatible con anemia de trastornos crónicos.

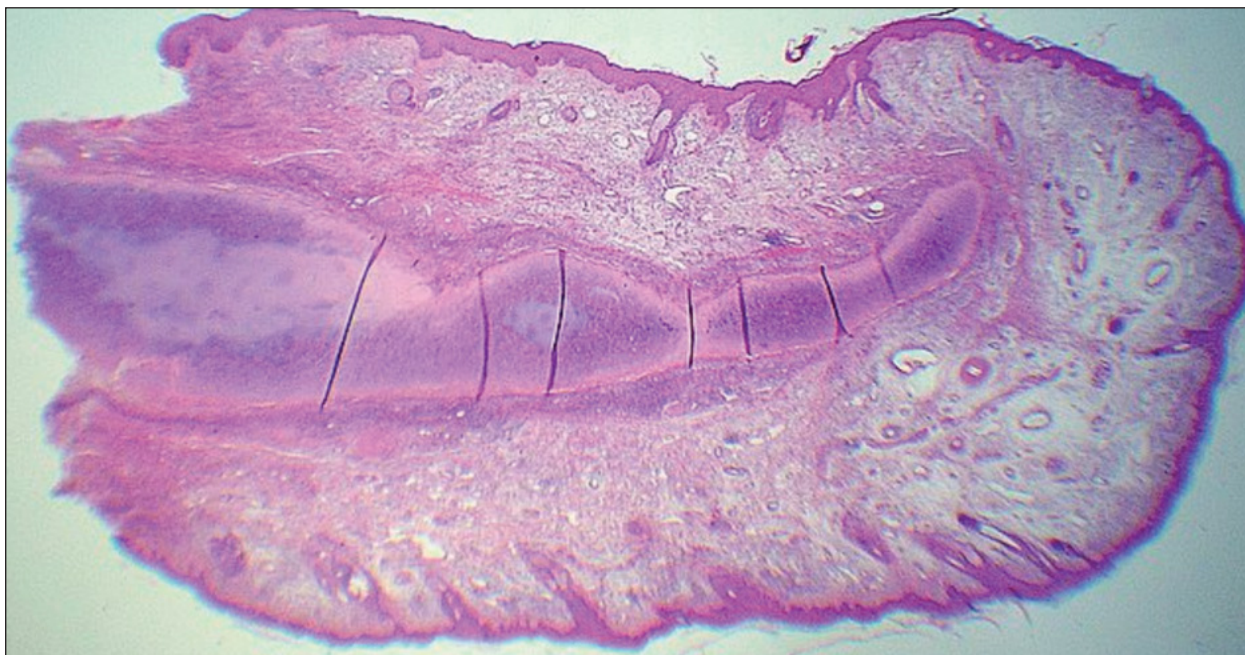


Figura 2. **Corte transversal de la biopsia del pabellón auricular**

Puede existir elevación policlonal de las inmunoglobulinas séricas. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares (patrón moteado u homogéneo por inmunofluorescencia)⁽²⁸⁾ pueden ser positivos y en menor frecuencia también los anticuerpos anti-fosfolípidicos. Hay que tener presente que los títulos elevados sugieren solapamiento con otras patologías (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren).

En algunos pacientes se detectan anticuerpos anticitoplasma de neutrofilos (ANCA)⁽²⁹⁾, aunque sin especificidad proteinasa-3. La importancia y relación de estos con vasculitis asociada no está clara por el momento. Los anticuerpos anti-colágeno tipo II se encuentran en menos de la mitad de los pacientes con PR y preferentemente en las primeras fases activas de la enfermedad, bajan tras el tratamiento. Se han detectado también en otras enfermedades como la artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas, artrosis de cadera y rodilla, esclerosis sistémica, lupus y síndrome de Sjögren⁽³⁰⁾. Por ahora su utilidad frente a la actividad y respuesta al tratamiento de la enfermedad es limitada. Hay datos preliminares de anticuerpos frente a matrilina-1, pero por el momento están en investigación.

Examen histopatológico

Los hallazgos histopatológicos en los cartílagos son característicos, pero no patognomónicos y dependen del momento en que se determinan. En la fase inicial, hay un infiltrado inflamatorio de

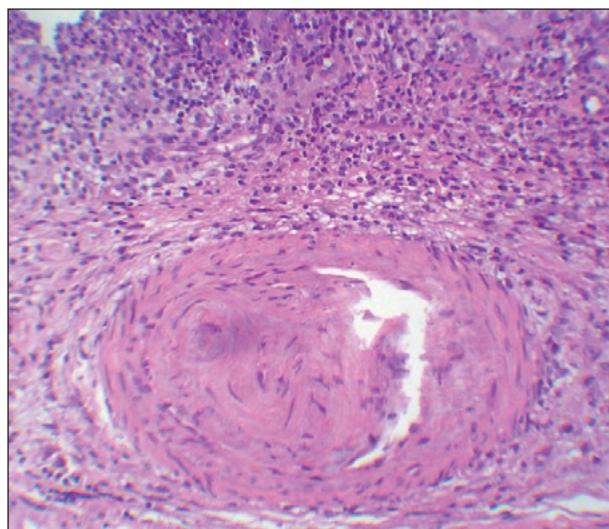


Figura 3. **Pérdida de la tinción basófila de la matriz cartilaginosa con infiltrado de polimorfonucleares y monocitos alrededor del vaso. Se detecta algún condrocito con necrosis central sustituido por tejido fibroso**

linfocitos CD4, con una proporción variable de células polimorfonucleares, macrófagos y capilares, que penetran en el cartílago del exterior hacia el interior, además de cambios degenerativos como pérdida de proteoglicanos de la matriz, que se refleja en la pérdida de la tinción basófila (figura 2 y 3). A medida que la enfermedad progresa, la integridad de la estructura del cartílago se pierde

por la invasión del tejido de granulación, que tiende a la degeneración de los condrocitos con invasión de la matriz cartilaginosa. La última fase, se caracteriza por la destrucción completa de la arquitectura del tejido y la fibrosis, además se pueden observar calcificaciones y osificación.

La biopsia debe realizarse durante el brote agudo para objetivar el infiltrado⁽²⁾. El cartílago que más se biopsia es el auricular. Se ha de valorar la relación riesgo-beneficio de las biopsias de cartílago nasal o traqueal ya que se puede desencadenar un episodio de inflamación y compromiso agudo de las vías aéreas.

Pruebas complementarias^(32,33)

Pruebas que deben realizarse en todos los pacientes

- El electrocardiograma puede valorar arritmias secundarias a miocarditis o isquemia miocárdica.
- La radiografía simple articular, cuando hay compromiso articular principalmente para descartar otras patologías, puede valorarse tumefacción de partes blandas, osteoporosis yuxtaarticular, pinzamientos y erosiones.
- La radiografía de tórax, es útil para presenciar posibles complicaciones pulmonares y cardiovasculares, como estrechamiento de la tráquea, neumonía o atelectasias secundarias a obstrucción bronquial, aumento de vascularización o edema pulmonar, cardiomegalia o alteraciones en aorta ascendente o descendente.
- La radiografía lateral del cuello, puede detectar posibles calcificaciones de tráquea o laringe.
- Las pruebas de función respiratoria, espirometría, gasometría basal, volúmenes pulmonares y curvas de flujo/volumen. Estas últimas son útiles para valorar el grado y localización de la obstrucción de la vía aérea y son necesarias para el seguimiento del enfermo.
- El ecocardiograma transtorácico, es la prueba para valorar las válvulas cardíacas, tamaño del ventrículo izquierdo, fracción de eyección y la aorta ascendente. Es recomendable realizar uno basal y repetirlo anualmente.
- Exploración otorrinolaringológica. Se puede plantear la biopsia del cartílago para la confirmación diagnóstica en casos de manifestaciones clínicas atípicas.

Pruebas a valorar según manifestaciones clínicas específicas

- Como la PR puede afectar tanto a laringe, a tráquea y a bronquios, la tomografía computarizada

(TC) de tórax y cuello es un método fundamental para detectar diámetro, extensión y gravedad de la estenosis. La TC de alta resolución suele ser útil para el estudio de los bronquios subsegmentarios y la vía aérea fina. Se recomienda realizar al inicio del diagnóstico⁽³⁴⁾. Hay que tener en cuenta que si la TC solo se realiza en inspiración (método habitual), los cambios en el calibre del árbol bronquial pueden pasar desapercibidos, ya que se ha demostrado que pacientes que no presentan alteraciones morfológicas en inspiración, sí las presentan en espiración, por lo tanto los cortes de las vías respiratorias deben obtenerse en espiración⁽³¹⁾. La principal limitación de la TC es su incapacidad para distinguir entre fibrosis e inflamación.

- La resonancia magnética (RM) de tráquea y laringe, es particularmente útil para la evaluación de la tráquea y la laringe; distingue fibrosis de inflamación y la inflamación del edema, incluso en la enfermedad subclínica. Presenta dos limitaciones, la duración prolongada de la prueba en pacientes con compromiso respiratorio e imágenes de mala calidad debido a los movimientos respiratorios.
- La traqueobroncoscopia debe realizar sólo en casos seleccionados, debido a que existe el riesgo de colapso traqueo-bronquial en las personas con las vías respiratorias ya comprometidas.
- La prueba de Holter, se realizará cuando existe alta sospecha de arritmia.
- La Angio-RM se puede utilizar para localizar la dilatación aneurismática a lo largo el curso de la aorta y detectar aortitis antes de que se produzca la dilatación. Es necesario realizar tomas repetidas de imágenes vasculares, puesto que las lesiones suelen ser múltiples y recidivantes.
- Las técnicas invasivas como la aortografía y angiografía coronaria pueden estar indicadas para la evaluación de las vasculitis o aneurismas, sin embargo su uso es potencialmente peligroso debido a la mayor fragilidad de la pared del vaso. La lesión vascular inducida por la punción arterial puede provocar un falso aneurisma, una disección o una trombosis.
- Exploración oftalmológica. Cuando aparecen manifestaciones oftalmológicas, incluyendo el fondo de ojo.
- Exploración dermatológica. Si se presentan lesiones cutáneas y valorar la realización de biopsia.
- Si existe sospecha de afectación neurológica, se realizará punción lumbar y RM craneal. El LCR puede ser normal, aunque a veces se observa

Tabla 2: **Enfermedades asociadas a policondritis recidivante**

- **Vasculitis:** Granulomatosis de Wegener (GW), poliarteritis nodosa (PAN), poliangeitis microscópica, enfermedad de Behçet (síndrome de MAGIC), enfermedad de Churg-Strauss.
- **Enfermedades del tejido conectivo:** Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia, síndromes overlap.
- Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y sacroileitis, artritis reactiva, artritis psoriásica.
- **Hematológicas:** síndromes mielodisplásicos, linfomas, crioglobulinemia, anemia perniciosa.
- **Dermatológicos:** psoriasis, dermatitis herpetiforme, vitiligo, dermatitis atópica, liquen plano.
- **Otras:** enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, patología tiroidea, miastenia gravis, diabetes mellitus, glomerulonefritis.

pleocitosis con predominio de linfocitos, proteínas normales o ligeramente elevadas y glucosa normal.

- Si se sospecha afectación del sistema nervioso periférico se debe realizar un electromiograma.
- Si hay alteraciones en el sedimento urinario se consultará con nefrólogo y se valorará la realización de biopsia renal.
- El valor de otras técnicas como la gammagrafía con galio o con tecnecio actualmente no está establecido.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

La policondritis recidivante se asocia a otras enfermedades en un 30-35% de los casos, tales como vasculitis, enfermedades del tejido conectivo, trastornos hematológicos, trastornos dermatológicos, patología del sistema endocrino, del aparato digestivo u otras enfermedades autoinmunes⁽¹⁴⁾ (tabla 3). Principalmente se asocia a la vasculitis sistémica, seguida de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren. De forma más infrecuente se ha descrito como forma de presentación de fenómenos paraneoplásicos, especialmente relacionado con síndromes mielodisplásicos y linfomas. La asociación con síndromes mielodisplásicos es más frecuente en varones de edad avanzada y es frecuente la presencia de lesiones cutáneas⁽³⁾. Ambas enfermedades suelen detectarse simultáneamente.

TRATAMIENTO

No existe un esquema terapéutico de actuación establecido en la PR debido a que la etiología de esta patología es desconocida y la prevalencia baja, lo que produce una falta de ensayo clínicos controlados para determinar la eficacia y seguridad de las diferentes terapias utilizadas. Actualmente el enfoque terapéutico es en gran medida empírico, se basa en series de casos publicados. La actitud terapéutica debe ser individualizada y de acuerdo con la forma de presentación, la actividad, la evolución, la respuesta inicial al tratamiento y la frecuencia de recaídas. En general el objetivo del tratamiento es controlar los síntomas para preservar las estructuras cartilaginosas, y se debe iniciar lo más precozmente posible. No se ha demostrado la modificación del curso de la enfermedad a pesar de conseguir controlar las manifestaciones clínicas^(14,32,35,36).

Casos leves

En los *casos leves* en los que no hay compromiso de órganos vitales, tales como condritis auricular o nasal aislada, artritis periférica aislada, raquialgia y fiebre, pueden responder a AINE, prednisona, colchicina y dapsona.

- Se suele iniciar el tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) a dosis completas durante 7-10 días. Puede ser necesario añadir tratamiento analgésico.
- Si no hay respuesta se puede comenzar con prednisona. Ésta, es la base del tratamiento en la mayoría de los pacientes, pues disminuye la actividad de la enfermedad y reduce la incidencia de las recurrencias. La dosis inicial varía de 0,5 mg a 1 mg/kg/día. Suele haber respuesta en una o dos semanas, entonces se reduce progresivamente la dosis hasta suspender o si no es posible, hasta la mínima dosis que sea capaz de controlar los síntomas. Las recaídas suelen producirse por descensos rápidos del tratamiento o interrupciones prematuras. En la mayoría de los casos se requiere tratamiento de mantenimiento durante largo tiempo. En los periodos de remisión no existe consenso para mantener el tratamiento corticoideo.
- Puede asociarse colchicina⁽³⁷⁾ a dosis de 1 mg/día o cada 12 horas a los AINEs o a la prednisona, para prevenir los brotes de la enfermedad.
- Ocasionalmente se ha utilizado la dapsona⁽³⁸⁾. Dosis iniciales de 50 a 100 mg/día, subiendo 25 mg cada 1-2 semanas hasta una dosis máxima de 200 mg/día. Cuando se obtiene respuesta, la

dosis se disminuye progresivamente hasta la mínima dosis eficaz. Se puede intentar suspender si el paciente está estable. El inconveniente de este fármaco son sus numerosos efectos secundarios tales como anemia hemolítica, alteraciones hepáticas, discrasias sanguíneas, reacciones de hipersensibilidad, dermatitis exfoliativas, neuropatía periférica y alteraciones mentales. Además no se debe utilizar en caso de alergia a sulfonamidas, anemia severa o déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (se recomienda su determinación antes de iniciar este fármaco).

En los casos que no haya respuesta al tratamiento inicial glucocorticoideo o con dapsona se pueden tratar con una combinación de ambos fármacos.

- Inmunosupresores. Se utilizan de segunda línea cuando no ha habido respuesta al tratamiento con prednisona y/o dapsona o como ahorradores del tratamiento glucocorticoideo. Se pueden prescribir en monoterapia o en combinación con los anteriores. El más utilizado es el metotrexato^(39,40) (dosis de 15 mg/semana hasta 25 mg/semana), aunque también se ha empleado azatioprina (2 mg/kg/día) y ciclosporina A (2-5 mg/kg/día)⁽⁴¹⁾.

Implicación de órganos

En los casos en los que hay *implicación de órganos* que pueden comprometer la vida del paciente el enfoque terapéutico debe ser menos conservador. Cuando hay afectación ocular, laríngeo-traqueal, bronquial, cardiovascular, renal o neurológica, el tratamiento se determinará en función del órgano dañado y de la severidad de la afectación.

- La prednisona (1 mg/kg/día) es la base del tratamiento por vía oral. Los pulsos de metiprednisolona intravenosa (1 g/día en bolo durante 3 días consecutivos) se emplean en los brotes graves, especialmente si hay afectación de vías respiratorias, cardiovascular, daño grave en los órganos de los sentidos, afectación del sistema nervioso central o vasculitis sistémica.
- En estos casos severos el tratamiento debe ser combinado, se precisa un glucocorticoide y además otro fármaco inmunomodulador o inmunosupresor. La elección del inmunosupresor es empírica ya que no hay evidencias científicas que apoyen un régimen frente a otro. En general el fármaco es elegido en función de la gravedad de los síntomas y basándose en las estrategias terapéuticas empleadas en otras patologías autoinmunes. En principio los más utilizados son

el metotrexato, la azatioprina, la ciclosporina A y la ciclofosfamida. También se ha descrito algún caso tratado con leflunomida⁽⁴²⁾, micofenolato⁽⁴³⁾, clorambucil e inmunoglobulinas intravenosas⁽⁴⁴⁾. La ciclosporina A puede ser especialmente útil cuando hay afectación ocular refractaria⁽⁴⁵⁾. La ciclofosfamida^(46, 47), se debe reservar para los casos más graves y se suele poner en pulsos intravenosos, siguiendo la pauta establecida en el LES.

- La terapia biológica esta menos documentada que las anteriores, y queda a criterio del clínico su indicación en los casos de PR refractarias a tratamientos convencionales. En general los pacientes tratados o los reportados son pocos y el periodo de seguimiento corto por lo que no se pueden sacar conclusiones validas.

Se han publicado series de casos con rituximab^(48,49) con resultados contradictorios. También con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF)⁽⁵⁰⁾, como infliximab⁽⁵¹⁾, etanercept y adalimumab⁽⁵²⁾. Son series que incluyen pocos casos, en pacientes refractarios a los tratamientos habituales y generalmente con aceptables resultados. Se han utilizado cuando hay enfermedad laringotraqueal, vasculitis necrotizante, epiescleritis/escleritis, valvulopatía aórtica, sinovitis e inflamación del cartílago nasal. Son necesarios estudios controlados para poder evaluar el papel de los anti-TNF α en la PR. Además también se han publicado algún paciente tratado con anakinra^(51,53) y con tocilizumab^(54,55).

- El trasplante de células madre hematopoyéticas. Pueden ser candidatos aquellos pacientes que no responden a los tratamientos previos. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes se han descrito casos en los que se ha realizado. Los avances en la técnica ha reducido significativamente la mortalidad asociada a este procedimiento.

Cirugía

La cirugía está indicada en casos y momentos muy concretos. Se deberá valorar siempre los riesgos y los beneficios, y de realizarse, preferentemente cuando el paciente se encuentra estable de su enfermedad.

Será necesaria para tratar estenosis o colapso de las vías respiratorias que puede precisar traqueotomía, ventilación mecánica, cirugía traqueal o prótesis (stent). La cirugía de reconstrucción laríngeo-traqueal presenta pobres resultados. También se precisa la intervención quirúrgica en las valvulopatías graves y en los aneurismas aórticos. Con res-

pecto al recambio de válvulas o valvuloplastia es controvertido el procedimiento a seguir y el momento óptimo para realizarla. Por último las cirugías correctoras como la reconstrucción nasal son más exitosas cuando la actividad de la enfermedad está controlada.

Antes de cualquier cirugía hay que valorar el alto riesgo que supone para estos pacientes una anestesia general, por lo que se prefiere la anestesia local o regional siempre que sea posible. En general la cirugía en estos paciente supone un número alto de fracasos por la inflamación próxima a los lugares de la intervención y por el estímulo de la inflamación que produce la propia cirugía^(32,35).

EVOLUCIÓN, CURSO Y PRONÓSTICO

El curso clínico de la PR es muy variable, puede ir desde una forma benigna o crónica, hasta una forma grave y rápidamente progresiva. En la mayoría de los casos cursa con brotes que afectan a cartílagos, articulaciones o vasos independientemente, pero en algunos se produce un curso de deterioro progresivo refractario al tratamiento. Puede haber remisión permanente de la enfermedad, aunque hay que tener presente, que pacientes aparentemente en remisión clínica pueden tener actividad subclínica y la enfermedad progresar de forma silente.

En una serie de pacientes adultos se estimaba una tasa de supervivencia a 5 años entre 66% y el 75% (45% si la PR ocurría con vasculitis sistémica) y una supervivencia a los 10 años de 55%⁽²⁷⁾. Las causas más frecuentes de muerte son las infecciones (secundarias a corticoides o a compromiso de vías respiratorias), la afectación laríngeo-traqueal o bronquial y las vasculitis sistémicas. En los pacientes menores de 50 años⁽²⁵⁾, la deformidad en silla de montar y la vasculitis sistémica son indicadores de peor pronóstico⁽²⁷⁾. Otras, como la enfermedad cardíaca valvular con insuficiencia cardíaca intratable, enfermedad renal, cáncer y anemia también influyen en un peor pronóstico.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La gran variabilidad de manifestaciones clínicas y la presentación generalmente progresiva de estas en el tiempo, obliga a realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que comparten una similitud en las manifestaciones clínicas (afectación de estructuras cartilaginosas, de los órganos

de los sentidos, de las vías respiratorias y del sistema cardiovascular) y que pueden conducir a un diagnóstico erróneo^(32,33). Las enfermedades inflamatorias granulomatosas crónicas representan el mayor desafío.

En general, la granulomatosis de Wegener (GW) es la patología con la que hay que realizar el principal diagnóstico diferencial. Ambas comparten la deformidad de la nariz en silla de montar, la estenosis subglótica, la escleritis, y a veces, la afectación audio-vestibular o la glomerulopatía pauciinmune. El diagnóstico diferencial debe realizarse por la histopatología y por las manifestaciones clínicas más específicas de cada patología. Los datos que sugieren GW son la pansinusitis, las lesiones del parénquima pulmonar y la mononeuritis múltiple, mientras que el colapso dinámico traqueo-bronquial y los aneurismas de la aorta orientan a la PR. La condritis auricular es excepcional en la GW, mientras que la afectación renopulmonar es rara en la PR. Los títulos de PR cuando están presentes son bajos y no específicos. Puede existir superposición de ambas entidades.

Entidades con las que hay que realizar un diagnóstico diferencial

Inflamación del cartílago auricular

- Traumatismos, agentes químicos, exposición al frío, cirugía.
- Puede ser secundaria a un proceso granulomatoso crónico o agudo no infeccioso como la condrodermatitis *helicis nodularis* (lesión más localizada y circunscrita), de etiología desconocida que puede confundirse por su semejanza histológica con la PR.
- Infecciones: bacterias piógenas, tuberculosis, hongos, sífilis, lepra, leishmaniosis.

Inflamación y deformidad del cartílago nasal (en silla de montar). En la PR no se inflama la mucosa

- Lesión granulomatosa infecciosa (sífilis congénita, lepra)
- Granulomatosis de Wegener
- Lesión granulomatosa linfomatoide, neoplasias (carcinoma, linfoma).
- Traumatismo directo

Estenosis de vías aéreas

- Epiglotitis
- Lesión post-intubación
- Neoplasia
- Granulomatosis de Wegener
- Traqueobroncopatía osteocondroplástica
- Variantes de amiloidosis

- Rhinoscleroma (enfermedad granulomatosa crónica por *Klebsiella rhinoscleromatis*)
- Pénfigo vulgar
- Lesiones del mediastino infecciosas o no infecciosas (TBC, Histoplasmosis, sarcoidosis)

Inflamación ocular

- Vasculitis sistémicas necrotizantes (PAN, enfermedad de Wegener, síndrome de Cogan, síndrome de Behçet)
- Artritis reumatoide
- Espondiloartritis seronegativa
- Sarcoidosis

Aortitis y aneurismas aórticos

- Enfermedades del tejido conectivo (síndrome de Ehler-Danlos, síndrome de Marfan)
- Necrosis quística de la media
- Sífilis
- Arterioesclerosis

Costocondritis

- Síndrome de Tietze
- Infecciones (bacterias piógenas, TBC, hongos, virus)
- Traumatismos
- Drenaje de foco intratorácico o intraperitoneal
- Dolor irradiado desde pared torácica

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruce C. Gilliland. Policondritis recidivante. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, et al editors. Harrison 16ª edición, 2005. Editorial McGraw-Hill. pag 2216-2219.
2. Piette JC, Vinceneux P. Policondritis recidivante. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MG, Sergent JS, et al. editors. Kelley Tratado de Reumatología, 7ª edición, 2005. Editorial Elsevier-Saunders. pag 1556-1561.
3. Castrejón I, Ibáñez M, Vicente E, Steegmann JL, Castañeda S. Policondritis recidivante asociada a linfoma linfoplasmático y eritema nudoso. *Reumatol Clin* 2007;3:45-47.
4. Knipp S, Bier H, Horneff G, et al Relapsing polychondritis in childhood-case report and short review. *Rheumatol Int* 2000;19:231-234.
5. Frances C, el Rassi R, Laporte JL, et al: Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001, 80:173-179.
6. Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;16:56-61.
7. Pérez A, Lugo G, Vargas A, Irazoque F. policondritis recidivante: análisis de 11 pacientes. *Reumatol Clin* 2007;3:166-170.
8. Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, et al. Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA DR4. *Arthritis Rheum* 1993;36:660-664.
9. Zeuner M, Straud RH, Rauh G, et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 26 patients. *J Rheumatol* 1997;24:96-101.
10. Gao XJ, Olsen NJ, Pincus T, Stastny P. HLA-DR alleles with naturally occurring amino acid substitutions and risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:939-946.
11. Quenard MI, Espósito MS, Hofman. Policondritis recidivante. *J. Enfermedades autoinmunes y reumatológicas*. Editores: M Ramos Casals, M García Carrasco, J Rosas Gómez de Salazar, J Calvo Alén, J Font Franco, 2005. Pag 168-176.
12. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM: Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*. 1986;104:74-78.
13. TsunuzuKa Y, Sato H, Shimizu H. Tracheobronchial involvement in relapsing polychondritis. *Respiration* 2000;67:320-322.
14. Amr Edrees. Relapsing polychondritis: a description of a case and review article. *Rheumatol Int*. 2011;31:707-713.
15. Izaak BL, liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and systemic in relapsing polychondritis. *Ophthalmology*. 1986;93:681-689.
16. García-Rojas L, González-Guajardo DA, Pedrosa-Seres M. Policondritis recidivante, una enfermedad con afectación oftálmica. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2011;85:107-112.
17. Rofail M, Lee LR, Whitehead K. Conjunctival benign reactive lymphoid hyperplasia associated with myopic scleral thinning. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33:73-75.
18. Lichauco JJ, Lauer S, Shigemitsu HH, et al. Orbital mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1713-1715.
19. Lang-Lazdunski L, Hvass U, Paillote C et al. Cardiac valve replacement in relapsing polychondritis. *J Heart valve Dis* 1995;4:227-235.
20. Buckley LM, Ades PA. Progressive aortic valve inflammation occurring despite apparent remission of relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:812-814.
21. Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE et al. Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine (Baltimore)* 1976;66:202-217.

22. Hanslik T, Wechsler B, Piette J-C et al. Central nervous system involvement in relapsing polychondritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:539-541.
23. Frances C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:173-179.
24. Levesque H, Kerleau JM, Ducrotte P et al. Esophageal involvement in atrophic polychondritis. *Presse Med* 1990;19:1056.
25. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:193-215.
26. Damiani JM y Levine HL. Relapsing polychondritis-report of ten cases. *Laryngoscope* 1979;89:929-946.
27. Mitchet CJ, Mc Kenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 107:74-78.
28. Piette JC, El-Rassi R, Amoura Z. Antinuclear antibodies in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:656-657.
29. Papo T, Piette JC, Huong Du L, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in polychondritis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:384-385.
30. Ebringer R, Rook G, Swana GT, et al Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polychondritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1981;40:473-479.
31. Lee KS, Ernst A, Trentham DE, et al. Relapsing polychondritis: prevalence of expiratory CT airway abnormalities. *Radiology* 2006; 240:565-573.
32. G. Espinosa. Policondritis Recidivante. En: Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Ingelmo M. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Caduceo Multimedia*, 4ª edición, 2010:267-279.
33. Clement J, Michet MD. Diagnostic evaluation of relapsing polychondritis. *UptoDate*. Versión 19.2:mayo 2011.
34. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, Sung A, et al. Relapsing polychondritis and airway involvement. *Chest* 2009;135:1024-30.
35. Clement J, Michet MD. Treatment of relapsing polychondritis. *UptoDate*. Version 19.2:mayo 2011.
36. Harvinder S Luthra. Relapsing polychondritis. En: Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Edwards D, Harris. Jr, Iain B. McInnes, Shaus Ruddy, John S. Sargent. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th edition, 2006. Vol II; pág 1747-1750.
37. Askari AD. Colchicine for treatment of relapsing polychondritis. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:507-510.
38. Martin J, Roeningk HH Lynch W.Tingwald FR. Relapsing polychondritis. Treated with dapsone. *Arch Dermatol*1976; 112:1272-1274.
39. Park J, Gowin KM, Schumacher HR Jr. Steroid sparing effect of methotrexate in relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 937-938.
40. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114-122.
41. Ormerod AD, Clark LJ. Relapsing polychondritis-treatment with cyclosporine A. *Br J Dermatol* 1992; 127:300-301.
42. Handler RP. Leflunomide for relapsing polychondritis: successful long-term treatment. *J Rheumatol* 2006;33:1916-1917.
43. Goldenberg G, Sanguet OP, Jorizzo JL. Successful treatment of relapsing polychondritis with mycophenolate mofetil. *J. Dermatolog Treat* 2006;17:158-159.
44. Terrier B, Aouba A, Bienvenu B et al. Complete remission in refractory relapsing polychondritis with intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:136-138.
45. Priori R, Paroli MP, Luan FL, et al. Cyclosporin A in the treatment of relapsing polychondritis with severe recurrent eye involvement. *Br J Rheumatol* 1993;32:352.
46. Ruhlen JL, Huston KA, Wood WG. Relapsing polychondritis with glomerulonephritis. Improvement with prednisone and cyclophosphamide. *JAMA* 1981;245:847-848.
47. Hellmich B, Hering S, Duchna HW, Schultze-Werninghaus G, Freitag L, Schatz H, Meyer MF. Airway manifestations of relapsing polychondritis: treatment with cyclophosphamide and placement of bronchial stents. *Z Rheumatol* 2003;62:73-79.
48. McCarthy EM, Cunnane G. Treatment of relapsing polychondritis in the era of biological agents. *Rheumatol Int* 2010;30:827-828.
49. Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Brihaye B, Cohen-Bittan J, Amoura Z, Haroche J et al. Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of nine patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:577-582.
50. Carter JD. Treatment of relapsing polychondritis with a TNF antagonist. *J Rheumatol* 2005;32:1413.
51. Buonuono PS, Bracaglia C, Campana A, et al. Relapsing polychondritis:new therapeutic strategies with biological agents. *Rheumatol Int* 2010; 30:691-693.
52. Tobias Lahmer, Andres Knopf, Matthias Treiber, Uwe Heemann, Klaus Thuermel. Treatment of relapsing polychondritis with the TNF-alpha antagonist adalimumab. *Clin Rheumatol* 2010;29:1331-1334.
53. Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, Berberidis C. Refractory relapsing polychondri-

- tis:rapid and sustained response in the treatment with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology* 2006;45:491-492.
54. Kawai M, Hagihara K, Hirano T, et al. Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing poly-chondritis. *Rheumatology* 2009;48:318-319.
55. Mateo Sanchís E, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, et al. Policondritis recidivante: estudio de cuatro pacientes. *Rev Sociedad Val. Reuma.* 2010;3:14-18.