

Encéfalo-policondritis recidivante. Reporte de dos casos

Andrade-Ramos Miguel A,* Ávila-Carrillo Alejandro,† Navarro-Bonnet Jorge,*
 Álvarez-Palazuelos Lucía Elizabeth,* González-González Manuel,* Padilla-Martínez Juan J,*
 Morales-Ruvalcaba Elizabeth,† Velasco-Gutiérrez Arturo,‡ García-Rentería Jorge,§
 Chiquete Erwin,* González-Cornejo Salvador,* Ruiz-Sandoval José L*,||

RESUMEN

Introducción: La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por un proceso inflamatorio progresivo y recurrente que afecta principalmente el tejido cartilaginoso, además de otros aparatos y sistemas. A la afectación del sistema nervioso central en la PR se le ha denominado encéfalo-policondritis recidivante (EPR).

Reporte de casos: Reportamos dos pacientes. El primero es un hombre de 78 años con diagnóstico de EPR y presentación clínica de demencia rápidamente progresiva, parkinsonismo y mioclonías. La IRM mostró atrofia severa y lesiones hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR. El segundo fue un hombre de 35 años con síndrome de hipertensión endocraneal. La IRM mostró lesiones subcorticales hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR con reforzamiento leptomenígeo a la administración de gadolinio.

Ambos pacientes fueron tratados con terapia inmunosupresora. El primero falleció por sepsis y el segundo presentó mejoría.

Conclusiones: La PR es una enfermedad infrecuente de fácil diagnóstico para el reumatólogo y dermatólogo que puede eventualmente asociarse a manifestaciones neurológicas, complicando su diagnóstico. La correlación radiológica-patológica de la EPR es oscura al momento. Tanto la PR como la EPR tienen un curso insidioso con recidivas y pronóstico malo al corto o mediano plazo, por lo que el tratamiento agudo con esteroides y crónico con inmunosupresores típicos y emergentes es una constante en estos pacientes.

Palabras clave: Demencia, encefalitis, encéfalo policondritis recidivante, leptomeningitis, policondritis recidivante, vasculitis.

Relapsing encephalo polychondritis. Report of two cases**ABSTRACT**

Introduction: Relapsing polychondritis (PR) is an autoimmune disease of unknown etiology characterized by a progressive and recurrent inflammatory process that affects mainly cartilaginous tissue and can also affect other systems. The affection of the central nervous system in PR has been named relapsing encephalo polychondritis (REP). **Case report:** We report two patients. The first case is a 78-year-old man with diagnosis of REP and a clinical presentation of rapidly progressive dementia, parkinsonism and myoclonias. MRI showed severe atrophy and hyperintense lesions on T2-weighted and FLAIR sequences. The second case is a 35-year-old man with endocranial hypertension syndrome. An MRI showed subcortical hyperintense lesions on T2-weighted and FLAIR sequences and leptomeningeal enhancement with gadolinium on T1-weighted images. Both patients were treated with immunosuppressive therapy. The first patient died of sepsis and the second patient showed improvement.

Conclusions: RP is a rare disease easily to diagnose by rheumatologist and dermatologist that eventually can be associated with neurological manifestations, complicating its diagnosis. The radiological-pathological correlation of EPR is actually poorly understood. Both the EPR and PR have an insidious course with relapses and poor prognosis in a short or middle-term, therefore the acute treatment with steroids and chronic treatment with typical immunosuppressive therapy and new therapies are a constant in these patients.

Key words: Dementia, encephalitis, relapsing encephalo polychondritis, leptomeningitis, relapsing polychondritis, vasculitis.

INTRODUCCIÓN

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por un proceso inflamatorio progresivo y recurrente que afecta principalmente al tejido cartilaginoso (auricular, nasal, traqueal, ocular, articular y vestíbulo-coclear) además de otros aparatos y sistemas.¹⁻³ La PR es una enfermedad

infrecuente con una incidencia de 3.5 casos por millón y un pico de presentación hacia la cuarta o quinta décadas de la vida, sin predilección de género.⁴ El diagnóstico de la PR es esencialmente clínico, aunque en algunas ocasiones puede complementarse con estudios histopatológicos.^{1,3}

El compromiso neurológico en la PR es raro, siendo descrita esta asociación por algunos autores como “encéfalo-policondritis recidivante” (EPR) reportándose en sólo

* Servicios de Neurología y Neurocirugía, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Guadalajara, Jalisco, México.

† Dermatología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Guadalajara, Jalisco, México.

‡ Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara “Juan I. Menchaca”. Guadalajara. Jalisco, México.

§ Escuela de Medicina “Ignacio A. Santos” del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM). Monterrey, México.

|| Departamento de Neurociencias. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

3 a 5% de los pacientes, siendo diversas las manifestaciones clínicas, radiológicas e histopatológicas.⁵⁻⁷

Nosotros reportamos dos casos de EPR y a propósito de éstos, realizamos una breve revisión en la literatura.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Hombre de 67 años, diestro, profesionista, con diagnóstico reciente de PR y tratamiento a base de prednisona más metotrexate. Fue referido por un dermatólogo por presentar sintomatología neurológica, la cual incluía deterioro cognitivo, alucinaciones visuales y somnolencia.

A la exploración física presentaba conjuntivitis y una notoria inflamación de pabellones auriculares (Figura 1). Al examen neurológico se le encontraba desorientado e inatento obteniendo 23 puntos en el Mini-Examen del Estado Mental (*Mini-Mental State Examination*, MMSE). El resto de la exploración evidenció parkinsonismo, mioclonías espontáneas y táctiles, además de signos atávicos y piramidales. Los estudios de laboratorio reportaron una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 75 mm/h, anemia normocítica/normocrómica y leucocitosis con neutrofilia. La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo fue normal.

Debido a la presentación clínica se descartaron otras causas de demencia, determinándose hormonas tiroideas, enzimas hepáticas, vitamina B12, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, VDRL, serologías para virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B, hepatitis C y Epstein Barr, resultando todo normal. El líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró hiperproteinorraquia de 88 mg/dL, en tanto que el resto de exámenes en el mismo fueron negativos (virus herpes simple 1 y 2, anticuerpos

contra toxoplasma, cisticerco, así como tinciones y cultivos). El electroencefalograma mostró un patrón disrítmico lentificado global. La IRM inicial mostró únicamente atrofia global leve.

Ante estos resultados y el antecedente de PR se propuso el diagnóstico de EPR y se incrementó la dosis de prednisona con remisión parcial de los síntomas, incluyendo mejoría en la inflamación de pabellones auriculares (Figura 1). Sin embargo, un mes después el paciente recayó, mostrando deterioro cognitivo (MMSE de 12), apraxia de la marcha e incontinencia vesical y fecal. Por lo anterior, el paciente fue hospitalizado y tratado con pulsos de metilprednisolona (1 g/día) seguido de prednisona (75 mg/día), agregándose posteriormente ciclofosfamida con lo que mejoró (MMSE de 18 puntos). A los tres meses de seguimiento una nueva IRM evidenció atrofia severa e hiperintensidad difusa en secuencias T2 y FLAIR (Figura 1). Finalmente y luego de dos meses de una evolución tórpida el paciente falleció debido a sepsis urinaria complicada con neumonía.

Caso 2

Hombre de 35 años de edad con antecedente de conjuntivitis, dolor e inflamación de pabellones auriculares de tres meses de evolución. Fue tratado con diagnóstico no especificado fuera de nuestra institución a base de antibióticos, analgésicos y esteroides. A nuestro servicio acudió por cefalea incapacitante de tres semanas de duración. En la exploración física general se encontró conjuntivitis bilateral, así como deformación y reblandecimiento de pabellones auriculares (Figura 2). El examen neurológico sólo mostró papiledema. La TAC de cráneo evidenció hipertensión endocraneal con colapso de espacio subaracnoideo y cisternas de la base. La IRM de crá-

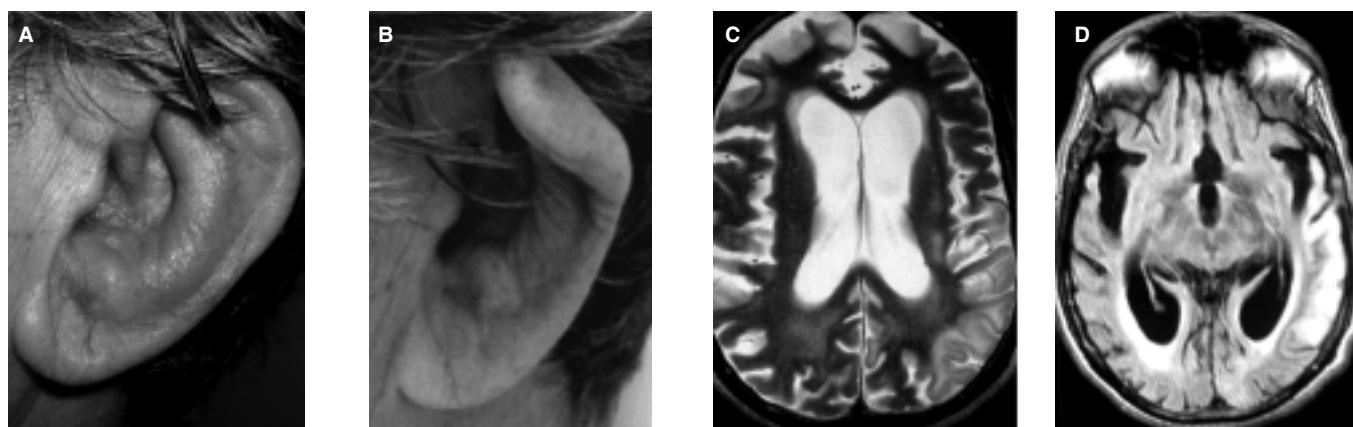


Figura 1. Afección de cartílago auricular antes (A) y después de tratamiento (B) e IRM en secuencia T2 (C) y FLAIR (D) que muestran atrofia severa e hiperintensidad difusa subcortical, periventricular, cortical bifrontal y temporoparietal izquierda en el primer caso.

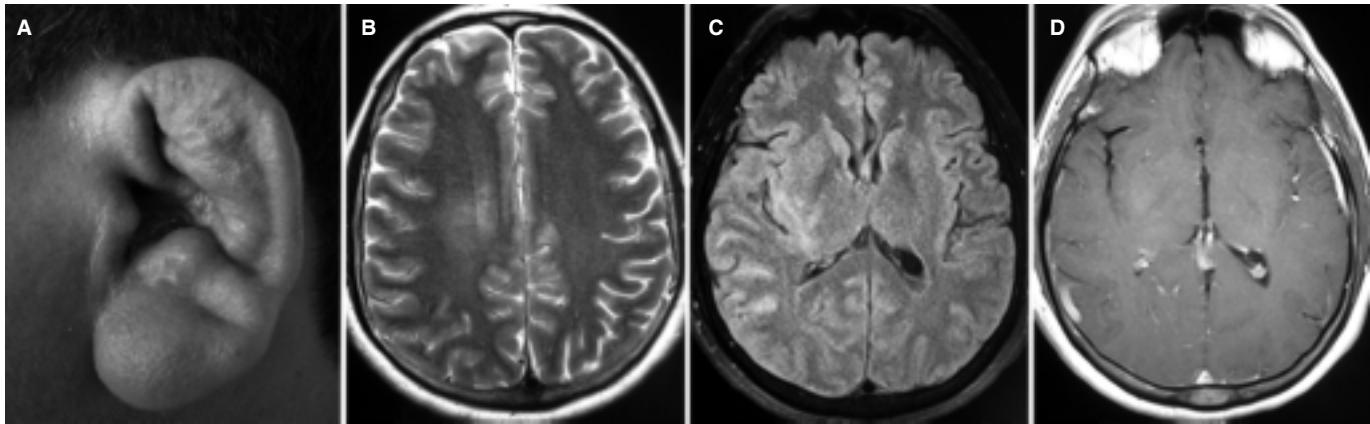


Figura 2. Deformación del pabellón auricular (**A**), así como IRM en secuencias T2 (**B**) y FLAIR (**C**) que muestran lesiones hiperintensas subcorticales en brazo posterior de cápsula interna, corona radiada, corteza insular y temporo-parietal derechas. Secuencia T1 con gadolinio (**D**) que muestra reforzamiento leptomenígeo temporal bilateral y parietal derecho en el segundo caso.

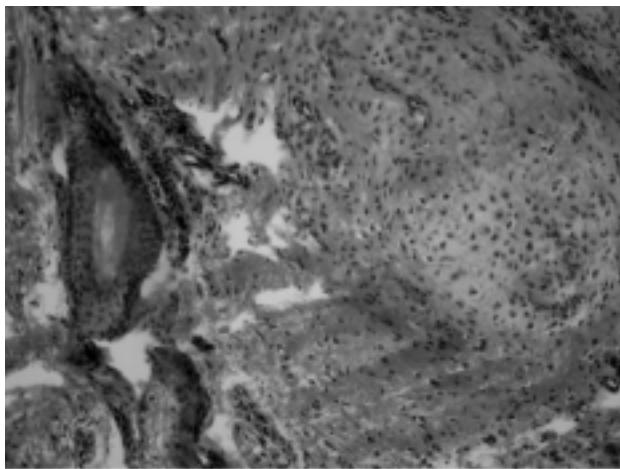


Figura 3. Biopsia de cartílago auricular izquierdo con evidencia de infiltrado inflamatorio linfocítico y degeneración condroide. Tinción hematoxilina-eosina 40x.

no mostró lesiones hiperintensas subcorticales en las secuencias T2 y FLAIR. Con la administración de gadolinio se observó reforzamiento leptomenígeo (Figura 2). Los exámenes reportaron VSG de 20 mm/h y el análisis químico y celular de LCR fue normal, la presión de apertura fue de 28 cm de agua; el resto de los exámenes resultaron normales o negativos. Ante la sospecha de PR se consultó al servicio de dermatología quien realizó biopsia de cartílago auricular la cual reveló condritis a expensas de infiltrado inflamatorio linfocítico, apoyando el diagnóstico (Figura 3). En vista de los hallazgos clínicos e histopatológicos se diagnosticó EPR, por lo que se iniciaron dosis altas de prednisona logrando una marcada mejoría, siendo egresado a la consulta externa para su seguimiento.

DISCUSIÓN

La PR fue descrita por primera vez en 1923 por Jaksch-Wartenhorst como una policondriopatía degenerativa.⁸ Posteriormente Carl Pearson y cols. acuñaron el término con el que se conoce actualmente.⁹ La PR es una enfermedad infrecuente con fondo autoinmune que afecta al tejido cartilaginoso de tipo fibroso, hialino y elástico. Auto-anticuerpos contra colágena se han identificado hasta en 50% de los pacientes en etapa aguda, correlacionándose los títulos con la severidad de los episodios de recaída.^{2,4,10} La PR puede coexistir con otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerodermia sistémica en alrededor de 35% de los casos.^{4,11} Esta comorbilidad fue descartada en nuestros pacientes, siendo el diagnóstico de PR sustentado en criterios clínicos definidos previamente tanto por McAdam como por Damiani y Levine^{1,3} (Tabla 1).

Tabla 1
Criterios de McAdam y Criterios de Damiani y Levine para el diagnóstico de policondritis recidivante^{1,3}

Criterios de McAdam

- Condritis auricular bilateral
- Poliartritis inflamatoria no erosiva seronegativa
- Condritis nasal
- Condritis del tracto respiratorio
- Disfunción vestibular o coclear
- Inflamación ocular

Criterios de Damiani y Levine

- Tres criterios o más de McAdam
- Un criterio de McAdam más estudio histopatológico positivo
- Dos criterios de McAdam más respuesta terapéutica a esteroides

Las manifestaciones de la EPR son diversas y se presentan en 3-5% de los pacientes, siendo lo más frecuente la afección de los nervios craneales II, VI, VII y VIII.⁵ Otras alteraciones descritas son la presencia de convulsiones, infartos cerebrales o aneurismas por vasculitis, síndrome cerebeloso, mielitis, polineuritis, meningoencefalitis, encefalitis límbica, demencia y leptomeningitis.^{5,6,12-21} El inicio de estas manifestaciones suele ser agudo o subagudo y en algunas ocasiones preceden a las manifestaciones sistémicas.¹⁴

El primero de nuestros casos cursó con un cuadro clínico indistinguible de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sobre todo por la demencia rápidamente progresiva y la presencia de mioclonías. En este sentido, se han reportado otros pacientes con EPR y manifestaciones neuropsiquiátricas, motoras y extrapiramidales con diagnósticos presuntivos de demencia con cuerpos de Lewy, encefalopatía espongiforme, encefalitis límbica y otros tipos de demencias de evolución subaguda.^{9,15-18,20,22} Las mioclonías táctiles y reflejas presentes en nuestro paciente hicieron difícil el diagnóstico al inicio, sin embargo éstas ya han sido previamente descritas en el contexto de otros casos de EPR.^{13,18}

Los hallazgos radiológicos de la EPR pueden ser normales o ser inespecíficos. En TAC de cráneo se ha descrito engrosamiento de tejidos blandos de estructuras facio-orbito-auriculares.²³ En IRM los estudios pueden ser normales, evidenciar algún grado de atrofia o mostrar diversas alteraciones dependiendo de la evolución y fase de la enfermedad, incluyendo el recientemente reportado "signo de la oreja prominente" en secuencia de difusión.^{7,16,24} De forma más o menos consistente y tal y como ocurrió en los pacientes que presentamos, se han descrito lesiones hiperintensas multifocales en secuencias T2 y FLAIR en sustancia blanca, corteza cerebral y ganglios basales.^{7,15,16,22} Con la administración de gadolinio, se ha observado reforzamiento cortical y leptomenígeo.¹⁹ Esta última alteración se observó en el segundo de nuestros pacientes.

La patogénesis de la EPR es desconocida aunque se han sugerido mecanismos meningoencefalíticos o vasculíticos propios de la PR.^{4,14} Los auto-anticuerpos contra colágena I, IX, X y matrilina-1 que son proteínas de los vasos cerebrales, así como la formación de complejos antígeno-anticuerpo se cree que activan el complemento y desencadenan un proceso inflamatorio en la vasculatura cerebral.^{10,14} Otro mecanismo patogénico propuesto es la activación de células T que infiltran el sistema nervioso central debido a una respuesta inflamatoria no mediada por anticuerpos.¹¹ En los escasos estudios histopatológicos se ha reportado infiltración linfocítica, acumulación de depósitos granulares de inmunoglobulinas

y complemento así como necrosis, vasculitis, gliosis reactiva y degeneración microvacuolar.¹³

El tratamiento de la PR es incierto con una sobrevida a los cinco años en menos de 70% de los pacientes a pesar del manejo inmunosupresor agresivo.⁷ La neumonía es la principal causa de muerte en PR debido a la estenosis progresiva de las vías aéreas superiores y a las consecuencias de la terapia inmunosupresora.⁴ Otras causas de muerte son las complicaciones renales, cardiovasculares o neurológicas.^{2,4,5}

Respecto a la EPR, algunos casos han sido tratados con esteroides a dosis altas en las fases de ataque o recidiva alcanzando una mejoría en la función cognitiva similar a la observada en nuestro primer paciente.^{15,16} La administración de inmunoglobulina intravenosa ha sido reportada recientemente con éxito en la remisión de la enfermedad.²⁵ Los tratamientos a largo plazo incluyen el uso de dapsona, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate y anticuerpos monoclonales.^{2,4,5,25}

En conclusión, la PR es una enfermedad infrecuente de fácil diagnóstico para el reumatólogo y dermatólogo que puede eventualmente asociarse a manifestaciones neurológicas, complicando su abordaje. La correlación radiológico-patológica de la EPR es incierta al momento. Tanto la PR como la EPR tienen un curso insidioso con recidivas y pronóstico malo al corto o mediano plazo por lo que el tratamiento agudo con esteroides y crónico con inmunosupresores típicos y emergentes son una constante en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Gergerly P Jr, Poor G. Relapsing polychondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 723-38.
3. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis. Report of ten cases. *Laryngoscope* 1979; 89: 929-43.
4. Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 56-61.
5. Sundaram MBM, Rajput AH. Nervous system complications of relapsing polychondritis. *Neurology* 1983; 33: 513-15.
6. Hanslik T, Wechsler B, Piettle JC, Vidalhiet M, Robin PM, Godeau P. Central nervous system involvement in relapsing polychondritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 539-41.
7. Irani SR, Soni A, Beynon A, Athwal BS. Relapsing encephalo polychondritis. *Practical Neurology* 2006; 6: 372-5.
8. Jakobs-Wartenhorst R. Polychondropathia. *Wein Arch Inn Med* 1923; 6: 93-100.
9. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 1960; 263: 51-8.
10. Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, Vehring KH, Lehmann H, Kekow J, et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis. *Archives of Dermatological Research* 1993; 285: 245-9.
11. Nadeau SE. Neurologic manifestations of connective tissue disease. *Neurolog Clin* 2002; 20: 151-78.
12. Taborda D, Rubiales A, Altadill A, Fernandez J, de Q. Policondritis recidivante y meningoencefalitis. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 597-8.

13. Head E, Starr A, Kim RC, Parachikova A, Lopez GE, Dick M, et al. Relapsing polychondritis with features of dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 217-25.
14. Stewart SS, Ashizawa T, Dudley AW Jr, Goldberg JW, Lidsky MD. Cerebral vasculitis in relapsing polychondritis. *Neurology* 1988; 33: 513-15.
15. Fujiki F, Tsuboi Y, Hashimoto K, Nakajima M, Yamada T. Non-herpetic limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1646-7.
16. Ohta Y, Nagano I, Niiya D, Fujioka H, Kishimoto T, Shoji M, et al. Nonparaneoplastic limbic encephalitis with relapsing polychondritis. *J Neurol Sci* 2004; 220: 85-8.
17. Starr A, Kim R, Head E, Cribbs D. Neuropathology of Dementia associated with Relapsing Polychondritis an Autoimmune Disorder. *Annals of Neurology* 2003; 54(Suppl. 7): S68.
18. Erten-Lyons D, Oken B, Woltjer RL, Quinn J. Relapsing polychondritis: an uncommon cause of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 609-10.
19. Kothare SV, Chu CC, VanLandingham K, Richards KC, Hosford DA, Radtke RA. Migratory, leptomeningeal inflammation with relapsing polychondritis. *Neurology* 1998; 51: 614-17.
20. Yang SM, Chou CT. Relapsing polychondritis with encephalitis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 83-5.
21. 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.
22. Hosford I, Glass J, Baker N. Relapsing polychondritis-an unusual but potentially treatable cause of cognitive impairment. *N Z Med J* 2003; 116: U463.
23. Butterton JR, Collier DS, Romero JM, Zembowicz A. Caserecords of the Massachusetts General Hospital. Case 14-2007:a 59-year-old man with fever and pain and swelling of both eyes and the right ear. *N Engl J Med* 2007; 356: 1980-8.
24. Kuwabara M, Shimono T, Toyomasu M, Shioyama M, Mitsui Y, Yoshinaga E, et al. Prominent ear sign on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in relapsing polychondritis. *Radiat Med* 2008; 26: 438-41.
25. Terrier B, Aouba A, Bienvenu B, Bloch-Queyrat C, Delair E, Mallet J, et al. Complete remission in refractory relapsing polychondritis with intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 136-8.



Correspondencia: Dr. José Luis Ruiz Sandoval.
 Servicio de Neurología y Neurocirugía.
 Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".
 Hospital 278. Guadalajara, Jal.,
 México, C.P. 44280.
 Tel: 52(33)36134016, Fax: 52(33)36141121.
 Correo electrónico: jorulej1nj@prodigy.net.mx

CURSOS Y CONGRESOS

Congreso de la Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica
 Tuxtla Gutiérrez
 1 al 5 de septiembre de 2009.
calonso@prodigy.net.mx
maguilera@ctsmex.com.mx

Reunión Anual Nacional del Capítulo Mexicano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia
 San Luis Potosí
 30 de septiembre al 3 de octubre de 2009
 Tels.: +0155-8525-2375
 +0155-8525-2222 Ext.: 2511

III Congreso Nacional del Capítulo Mexicano del Buró Internacional Para la Epilepsia
 2 al 4 de octubre de 2009
 Tels.: +0155-8525-2375
 +0155-8525-2222 Ext.: 2511