

# POLICONDRITE RECIDIVANTE, UMA PATOLOGIA RARA - RELATO DE CASO

## RELAPSING POLYCHONDRITIS, A RARE PATHOLOGY - CASE REPORT

Autores:

Inês da Costa<sup>1</sup>, Isabel Hora<sup>2</sup>, Sofia Assunção<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A policondrite recidivante é uma doença multissistêmica autoimune, rara e potencialmente fatal. Caracteriza-se por episódios recorrentes de inflamação de tecidos cartilagosos e ricos em proteoglicanos. O diagnóstico é essencialmente clínico e baseia-se em dois critérios *major* (condrite auricular; nasal; do trato respiratório), ou um critério *major* e dois *minor* (hipoacusia; inflamação ocular; disfunção vestibular; poliartrite seronegativa). Em 80% dos casos, manifesta-se por condrite auricular e poliartrite. O diagnóstico é frequentemente tardio, com atraso no tratamento e maior risco de sequelas. O principal objetivo deste manuscrito é reduzir o atraso diagnóstico e melhorar o prognóstico desta patologia.

**Descrição do caso:** Mulher de 53 anos, fumadora, com doença de *Crohn* e hipertensão arterial, foi inserida na plataforma Trace COVID-19 por cansaço, cefaleias e febre. Dois dias depois desenvolveu rubor, edema e dor na hemiface esquerda sendo encaminhada para o serviço de urgência, onde foi medicada com antibioterapia por provável quadro de celulite. Três semanas depois recorreu a consulta aberta por queixas semelhantes, desta feita no pavilhão auricular direito. À anamnese descreveu episódios recorrentes de inflamação eritemato-edematosa dolorosa e intermitente dos pavilhões auriculares, nos últimos meses, com melhoria parcial com antibioterapia, seguida de rápida recidiva. Referiu ainda pelo menos três episódios de otite no ano anterior e artralguas generalizadas, com envolvimento preferencial das mãos, de predomínio matinal e vespertino, com agravamento em repouso e rigidez associada. Ao exame objetivo: subfebril, edema marcado do pavilhão auricular direito que poupa o lóbulo, rubor, calor e dor à palpação. Posteriormente, foi encaminhada para observação hospitalar urgente, sendo colocada a hipótese de diagnóstico de policondrite recidivante por Dermatologia, e instituída terapêutica de crise (anti-inflamatório).

**Comentário:** Apesar de cumprir apenas um critério de diagnóstico *major* e um *minor* para policondrite recidivante, decorridos cerca de 11 meses desde as primeiras manifestações clínicas, esta constitui a hipótese mais provável.

**Palavras-chave:** policondrite recidivante; doença rara; diagnóstico tardio.

### ABSTRACT

**Introduction:** Recurrent polychondritis is a rare and potentially fatal autoimmune multisystem disease. It is characterized by recurrent episodes of inflammation of cartilaginous and proteoglycan-rich tissues. The diagnosis is essentially clinical and is based on two major criteria (ear; nasal; respiratory tract chondritis), or one major and two minor criteria (hyposacusis; ocular inflammation; vestibular dysfunction; seronegative polyarthritis). In 80% of cases, it's manifested by auricular chondritis and polyarthritis. The diagnosis is often late, with delayed treatment and increased risk of sequelae. The main objective of this manuscript is to reduce diagnostic delay and improve prognosis of this pathology.

**Case description:** A 53-year-old woman, smoker, with Crohn's disease and hypertension, was entered into the Trace COVID-19 platform for fatigue, headache and fever. Two days later, she developed redness, edema and pain on the left hemiface and was referred to the emergency department, where was treated with antibiotic therapy for probable cellulitis. Three weeks later, she returned to the open consultation for similar complaints, this time in the right ear pavilion. She described recurrent episodes of painful and intermittently erythematous edematous inflammation of the ear pavilion, over the last few months, with partial improvement with antibiotherapy, followed by a rapid relapse. She also reported at least three episodes of otitis media in the previous year, generalized arthralgias and stiffness with preferential involvement of the hands, predominantly in the morning and afternoon, worsening at rest. On objective examination: subfebrile; marked swelling of the right pavilion sparing the earlobe, redness, warmth and pain on palpation. She was subsequently referred for urgent hospital observation, and the diagnosis of relapsing polychondritis was hypothesized by Dermatology, and effective crisis therapy (anti-inflammatory) was instituted.

**Comment:** Despite meeting only one major and one minor diagnostic criterion for relapsing polychondritis, after about 11 months since the first clinical manifestations, it was the most likely hypothesis.

**Keywords:** relapsing polychondritis; rare disease; late diagnosis.

1. Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Eça de Queirós - ACeS Póvoa de Varzim/Vila do Conde;

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar; USF Eça de Queirós - ACeS Póvoa de Varzim/Vila do Conde.

## INTRODUÇÃO

A policondrite recidivante (PR) é uma doença multissistêmica autoimune, rara, de etiologia desconhecida e potencialmente fatal.<sup>1</sup> É uma patologia rara, com uma incidência estimada de 3,5 casos por milhão, a cada ano.<sup>1,2</sup>

Caracteriza-se por episódios recorrentes de inflamação de tecidos cartilagosos e ricos em proteoglicanos, incluindo a cartilagem elástica da orelha e do nariz, a cartilagem hialina das articulações periféricas, a fibrocartilagem das estruturas axiais e da árvore traqueobrônquica, e por subsequente deformação anatômica e déficit funcional progressivos das estruturas envolvidas.<sup>1</sup> O diagnóstico é essencialmente clínico, dado que não existem testes laboratoriais, nem características histológicas ou imagiológicas específicas.<sup>1</sup> Os critérios de diagnóstico mais recentes datam de 1986 e consistem em dois critérios *major* (condrite auricular, nasal ou do trato respiratório) ou um critério *major* e dois *minor* (hipoacusia, inflamação ocular, disfunção vestibular, poliartrite seronegativa - fator reumatoide negativo).<sup>3</sup> Em 80% dos casos manifesta-se por condrite auricular e poliartrite.<sup>1</sup> A condrite auricular pode ser uni ou mais frequentemente bilateral e é a manifestação clínica mais comum, seguida da artropatia.<sup>1</sup> A poliartrite ou oligoartrite aguda, intermitente e assimétrica, envolve as articulações metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e joelhos.<sup>1</sup> Outras manifestações clínicas incluem condrite nasal, condrite do trato respiratório, manifestações oculares (episclerite, esclerite, conjuntivite), dermatológicas (nódulos, púrpura, livedo, ulcerações distais e necrose associada a vasculite), e menos comumente, manifestações neurológicas, cardiovasculares e renais. As manifestações respiratórias e cardiovasculares são mais graves e associam-se a pior prognóstico.<sup>1,4</sup> Sintomas inespecíficos como febre, perda ponderal, cansaço e mal-estar também podem estar presentes.<sup>5</sup>

O seu início é habitualmente insidioso, entre os 40 - 50 anos de idade, com crises inflamatórias dolorosas agudas, que podem durar dias ou semanas, seguidas por remissão espontânea de duração variável.<sup>1,4</sup> Contudo, pode surgir em qualquer idade.<sup>1</sup> Está descrita uma ligeira preponderância no género feminino.<sup>6</sup>

Dado o amplo espectro de manifestações clínicas, o diagnóstico é frequentemente tardio, com atraso do tratamento e maior risco de sequelas.<sup>1</sup> O atraso médio no diagnóstico é estimado em vários estudos, estando na ordem dos 2,5 meses a 1,2 e 2,9

anos.<sup>1,7-8</sup> As sequelas resultam da deformação anatômica progressiva das estruturas envolvidas e da sua consequente limitação funcional. Por isso, dependem do atingimento da doença. Alguns exemplos são hipoacusia de condução ou neurosensorial, zumbido, deformação do tipo “nariz em sela”, laringomalácia, traqueomalácia, rouquidão, tosse seca, dispneia, estridor, pieira.<sup>1</sup>

A patogénese exata ainda não está definida. Porém, é considerada complexa, envolvendo a imunidade humoral e celular.<sup>1</sup> Alguns estudos demonstram uma eventual suscetibilidade genética, sendo que indivíduos com PR têm aproximadamente o dobro da probabilidade de ser portadores do alelo genético HLA-DR4, relativamente aos indivíduos sem a doença.<sup>4</sup>

A associação a outras doenças autoimunes está descrita em 30% dos casos, sendo a mais comum a artrite reumatóide.<sup>1</sup> Outras doenças autoimunes associadas incluem lúpus eritematoso sistémico, esclerose sistémica, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, dermatomiosite, assim como vasculite;<sup>9</sup> e ainda doenças gastrointestinais (incluindo doença *Crohn* e colite ulcerativa), neoplasias e síndromes mielodisplásicas.<sup>1,4</sup>

Em termos de tratamento, não existe consenso nem uniformização de atuação dado que se trata de uma patologia rara, cuja experiência clínica é limitada.<sup>1</sup> Não obstante, as opções terapêuticas incluem anti-inflamatórios não esteróides (AINE); dapsona, colchicina; corticóides sistémicos (prednisolona oral é comumente usada); ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, metotrexato e biológicos (influximab, etanercept, adalimumab, rituximab).<sup>1</sup> Contudo, são necessários mais estudos e ensaios clínicos, para considerar os biológicos uma verdadeira opção terapêutica, em caso de falência das terapêuticas imunossupressoras convencionais.<sup>1</sup> O principal objetivo terapêutico é controlar as crises inflamatórias e suprimir, a longo prazo, os mecanismos patogénicos imunomediados.<sup>1</sup>

Com este relato de caso, os autores pretendem sensibilizar a comunidade médica para esta patologia e para as suas manifestações clínicas inespecíficas, procurando assim aumentar a suspeição clínica e a referenciação hospitalar precoce, de forma a encurtar o tempo médio de diagnóstico e a melhorar o prognóstico.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Mulher de 53 anos, fumadora (18 unidades maço ano), com doença de *Crohn* íleo-cólica extensa sob

adalimumab desde 2016, e hipertensão arterial sob lisinopril 5 mg/dia desde 2018, sem alergias conhecidas, foi inserida na plataforma Trace COVID-19 por cansaço, cefaleias e febre (temperatura auricular de 38°C) a 19/10/2020. A 20/10/2020 revelou rubor, edema, calor e dor na hemiface esquerda, de início nessa madrugada, sendo encaminhada para observação presencial. Recorreu ao serviço de urgência onde realizou teste PCR SARS-CoV-2 que foi negativo, e foi medicada com antibioterapia por provável quadro de celulite. Três semanas depois (10/11/2020) recorreu a consulta aberta da sua unidade de saúde familiar, por queixas semelhantes, desta feita no pavilhão auricular direito com três dias de evolução. À anamnese descreveu episódios recorrentes de inflamação eritemato-edematosa dolorosa dos pavilhões auriculares, bilateral e de forma intermitente nos últimos meses, com melhoria parcial com antibioterapia, seguida de rápida recidiva. De referir ainda, que existe registo informático de pelo menos um episódio de presumida dermatite seborreica do pavilhão auricular, em dezembro de 2019 e de um episódio de infeção do pavilhão auricular a 1/10/2020. Descreveu ainda artralguas generalizadas, com envolvimento preferencial das articulações distais, nomeadamente das mãos, de predomínio matinal e vespertino, associadas a rigidez e agravamento com o repouso. Negou alterações visuais, auditivas, cutâneas, desequilíbrio, disfagia, dispneia ou tosse. Ao exame objetivo apresentava temperatura timpânica de 37.4°C; edema marcado do pavilhão auricular direito com poupança do lóbulo, rubor, calor, como representado na figura 1, e dor à palpação; lesões eritematodescamativas no pavilhão auricular esquerdo; otoscopia sem alterações.



**Figura 1.** Fotografia de episódio de crise à direita – consulta aberta presencial.

Face ao quadro apresentado foi encaminhada para o serviço de urgência, observada por Otorrinolaringologia e Dermatologia, tendo sido colocada a hipótese de PR e iniciado seguimento regular em consulta de Dermatologia para estudo complementar. Do estudo efetuado a destacar o exame anatomopatológico da biópsia que revelou alterações inflamatórias inespecíficas e, em termos analíticos: IgA ASCA positivo, ANA padrão mosqueado 1:160 com mitoses. Os restantes parâmetros avaliados como hemograma, função renal, velocidade de sedimentação, ferritina, anticorpos anti-dsDNA, ANCA, fator reumatóide e complemento foram normais. Realizou ainda tomografia axial computadorizada toracoabdominopélvica que não mostrou alterações relevantes. A colonoscopia total revelou doença de *Crohn* com atividade inflamatória no íleo terminal, duas úlceras superficiais de bordos congestivos e fundo limpo com cerca de 10 mm.

Durante o seguimento, e para despiste de angioedema facial recorrente provocado por inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), foi efetuada substituição do lisinopril por indapamida. Decorridos três meses dessa alteração, a utente referiu manutenção das crises, com periodicidade de quatro em quatro semanas aproximadamente, controladas com ciclos de AINE de três a cinco dias. À posteriori, a doente foi referenciada a consulta de Reumatologia.

### COMENTÁRIO

Em suma, a utente apresenta as duas características clínicas mais frequentes da PR: crises recorrentes de inflamação cartilágnea dos pavilhões auriculares, que poupam o lóbulo, controladas com ciclo curto de AINE e queixas articulares generalizadas, com características inflamatórias e com fator reumatóide negativo, que são compatíveis com uma poliartrite inflamatória seronegativa. No global, apresenta apenas um critério de diagnóstico *major* e um critério *minor* para PR, não preenchendo a totalidade os critérios anteriormente descritos. De salientar que a hipótese de diagnóstico apenas foi colocada cerca de 11 meses após as primeiras manifestações clínicas (dezembro de 2019 - novembro de 2020). Contudo, este parece ser, até à data, o diagnóstico mais provável.

Alguns diagnósticos diferenciais a considerar incluem manifestação cutânea da doença de *Crohn*, doença de *Crohn* metastática, efeito adverso de terapêutica (adalimumab), angioedema facial recorrente secundário a IECA.

As manifestações cutâneas da doença de *Crohn* são a manifestação extraintestinal mais frequente<sup>10</sup>

e são mais comuns em mulheres e fumadoras,<sup>11</sup> tal como a doente em análise. No entanto, as entidades mais comuns são o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso, que se manifestam comumente nas superfícies extensoras dos membros inferiores.<sup>10</sup> Os achados histológicos são distintos dos da doença de *Crohn*,<sup>10</sup> sendo que os do pioderma gangrenoso são inespecíficos e os do eritema nodoso podem revelar paniculite septal.<sup>12</sup>

Já a doença de *Crohn* metastática é uma manifestação rara mas específica, que cursa com achados histopatológicos compatíveis com doença de *Crohn* (inflamação granulomatosa) na biópsia cutânea, mas em locais distantes do trato gastrointestinal, como a face.<sup>10,12</sup> Estas são lesões em placas e/ou nódulos com matriz avermelhada a púrpura e podem apresentar um componente ulcerativo,<sup>12</sup> o que não se verifica neste caso.

Adicionalmente, a terapêutica com adalimumab, um anticorpo monoclonal anti-TNF<sup>10</sup> pode cursar com erupções cutâneas eczematosas e psoriformes, embora se verifique em apenas 5-10% dos casos.<sup>12-13</sup> No entanto, a doente já realizava esta terapêutica há quatro anos sem qualquer afeção cutânea anterior.

Já o angioedema facial recorrente secundário a IECA, habitualmente cursa com um período de latência desde início da terapêutica, de horas a vários anos, sendo que os estudos apontam para uma variação entre 3 a 22 meses.<sup>14</sup> No entanto, sabe-se que é mais provável logo após o início da terapêutica. Cursa com edema da face, lábios, pálpebras, língua, pescoço, vias respiratórias e/ou trato gastrointestinal.<sup>14</sup> Esta hipótese é também menos provável não só pela clínica menos sugestiva, como também pela toma de lisinopril há já dois anos e manutenção das crises mesmo após a sua suspensão durante três meses.

Assim, este caso reforça a média de diagnóstico tardio da PR descrita na literatura (cerca de 11 meses), em parte devido às manifestações iniciais inespecíficas. Sendo uma patologia rara, não foi uma hipótese diagnóstica de primeira instância, mais ainda num contexto pandémico e de medicina à distância. Nesse sentido, pretende-se sensibilizar para esta patologia rara, de forma a aumentar a suspeição clínica e a promover uma referenciação hospitalar atempada. Essa atitude permitirá efetuar um diagnóstico mais precoce, prevenir complicações graves e melhorar o prognóstico do doente.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, Cannavò SP. Relapsing Polychondritis: An Updated Review. *Biomedicines*. 2018;6(3):84.
- 2- Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin*

*Rheumatol*. 2004;16(1):56-61.

- 3- Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*. 1986;104(1):74-8.
- 4- Relapsing polychondritis. U.S. Department of Health & Human Services. National Institutes of Health - Genetic and Rare Disease Information Center [consultado em março de 2021] Disponível em <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7417/relapsing-polychondritis>
- 5- Vitale A, Sota J, Rigante D, Lopalco G, Molinaro F, Messina M, et al. Relapsing Polychondritis: an Update on Pathogenesis, Clinical Features, Diagnostic Tools, and Therapeutic Perspectives. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(1):3.
- 6- Belot A, Duquesne A, Job-Deslandre C, Costedoat-Chalumeau N, Boudjemaa S, Wechsler B, et al. Pediatric-onset relapsing polychondritis: case series and systematic review. *J Pediatr*. 2010;156(3):484-9.
- 7- Sharma A, Law AD, Bamberg P, Sagar V, Wanchu A, Dhir V, et al. Relapsing polychondritis: clinical presentations, disease activity and outcomes. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:198.
- 8- Lin DF, Yang WQ, Zhang PP, Lv Q, Jin O, Gu JR. Clinical and prognostic characteristics of 158 cases of relapsing polychondritis in China and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):1003-9.
- 9- Cantarini L, Vitale A, Brizi MG, Caso F, Frediani B, Punzi L, et al. Diagnosis and classification of relapsing polychondritis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:53-9.
- 10- Keyal U, Liu Y, Bhatta AK. Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Discov Med*. 2018;25(139):225-33.
- 11- Jansen FM, Vavricka SR, den Broeder AA, de Jong EM, Hoentjen F, van Dop WA. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1031-44.
- 12- Bennett CN, Krishnamurthy K. Cutaneous Crohn Disease. *StatPearls* [Internet]. [consultado em janeiro 2021] Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470311/>
- 13- Fiorino G, Danese S, Pariente B, Allez M. Paradoxical immune-mediated inflammation in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF- $\alpha$  agents. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):15-9.
- 14- Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106081.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não apresentar qualquer conflito de interesses.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Inês Vieira da Costa  
inesvieiracosta@hotmail.com

RECEBIDO: 11 de novembro de 2021 | ACEITE: 16 de setembro de 2022