

## **Passagère cognitieve achteruitgang bij een patiënt met relapsing polychondritis**

**Auteurs:** Suzanne J. Swen, Deborah J. H. Leonards, W. A. A. Swen, Jos F. M. de Jonghe, Kees J. Kalisvaart

### **Samenvatting**

Patiënt A, 58 jaar, wordt naar de geriatrie verwezen door de reumatoloog in verband met apathie. Anamnese vermeldt verspringende gewrichtspijnen, rode ontstoken ogen, apathie en interesseverlies. Lichamelijk onderzoek toont rode tranende ogen, bradyfrenie en bradykinesie. Bloedonderzoek laat verhoogde infectie parameters zien. De patiënt ontwikkelt koorts en bilateraal rode ontstoken oren. Diagnose van relapsing polychondritis wordt gesteld, de patiënt wordt behandeld met prednison en de symptomen verdwijnen.

Relapsing polychondritis is een chronische ziekte geassocieerd afbraak van structurele en functionele integriteit van kraakbeen en ontsteking van weefsel, rijk aan proteoglycanen. We diagnosticeerde relapsing polychondritis met een reversibele dementie, waarschijnlijk door een cerebrale vasculitis.

---

## **Reversible cognitive decline in a patient with relapsing polychondritis**

### **Abstract**

Patient A, 58 years, is referred by the Rheumatologist to the Geriatrician concerning apathy. History reviews skipping arthritis, reddened and inflamed eyes, apathy and loss of interest. Physical examination revealed red tearing eyes, bradyphrenia and bradykinesia. Laboratory examination showed inflammation markers. The patient develops fever and bilateral reddened and inflamed ears. Diagnosis of relapsing polychondritis is made, the patient is treated with prednisone and the symptoms disappear.

Relapsing polychondritis is a chronic disease associated with inflammation and destruction of cartilaginous structures and proteoglycan rich structures. We diagnosed Relapsing Polychondritis with a reversible dementia, probably due to cerebral vasculitis.

---

**Kernwoorden:** cognitieve stoornis, relapsing polychondritis

---

**Keywords:** Cognitive impairment, Relapsing polychondritis

---

### **Dames en Heren,**

Relapsing polychondritis (RPC) is een zeer zeldzame auto-immuun ziekte. In de literatuur wordt slechts één (Amerikaans)onderzoek gevonden, waarin een incidentie van 3,5/miljoen/jaar wordt gemeld.<sup>1</sup> Het ziektebeeld heeft veel verschillende verschijningsvormen zodat de diagnose vaak laat gesteld wordt.<sup>2</sup> Het belangrijkste kenmerk van deze ziekte is terugkerende ontstekingen van het kraakbeen en proteoglycaanrijk weefsel. Daardoor kunnen in het gehele lichaam ontstekingen en vasculitiden ontstaan, die grote gelijkenis hebben met andere auto-immuunziekten.<sup>1,2,3,4,5</sup> Een veel voorkomend en opvallend verschijnsel van RPC is chondritis van de beide oren, met zeer karakteristiek twee rood gezwollen oren waarbij de lobulus (oorlel) niet is aangedaan.<sup>2</sup>

Cognitieve stoornissen zijn een zeer zeldzame uiting van deze ziekte.<sup>1,6,7</sup>

In dit artikel beschrijven wij één casus van een patiënt met RPC en daarbij cognitieve stoornissen.

## Casus

Patiënt A., een 58-jarige, voorheen gezonde man, presenteerde zich aanvankelijk op de polikliniek Reumatologie met sinds enkele weken bestaande verspringende gewrichtsklachten. Behalve een tendinose van beide achillespeesen werd op dat moment geen verklaring voor de klachten gevonden. Laboratoriumonderzoek liet geen bijzonderheden zien: ANA, ANCA en rheumafactoren waren negatief; complementfactoren werden niet bepaald, evenmin anti-CCP, in verband met ontbreken van duidelijke artritiden. Gelet op toenemende apathie werd hij verwezen naar de polikliniek geriatricie.

Inmiddels zijn dan de gewrichtsklachten verdwenen. Patiënt ontwikkelde intussen pijn en roodheid aan beide ogen, op basis van een dubbelzijdige episcleritis, zoals vastgesteld door de geconsulteerde oogarts, zonder significante visusstoornissen. Heteroanamnestisch meldt de echtgenote dat er sinds zeven weken sprake is van progressieve apathie, initiatiefloosheid en functionele afhankelijkheid in ADL- en IADL-functies. Voorheen waren er geen cognitieve stoornissen en was patiënt altijd functioneel zelfstandig. Daarnaast zijn er visuele hallucinaties waarbij patiënt zijn overleden vader en oma ziet en met hen spreekt.

Bij lichamelijk onderzoek worden behoudens de rode tranende ogen geen afwijkingen gevonden. Het neurologisch onderzoek toont evenmin afwijkingen. Bij psychiatrisch onderzoek heeft patiënt een helder bewustzijn. Er zijn aandachtsstoornissen en stoornissen in de inprenting. Het denkpatroon is vertraagd, maar wel coherent. Er zijn geen aanwijzingen voor een depressie.

De Mini Mental State Examination (MMSE) was op dat moment 26/30. Neuropsychologisch onderzoek gaf aanwijzingen voor aanwezigheid van een matig gevorderde dementie met traagheid en aandachtsstoornissen op de voorgrond.

Het laboratoriumonderzoek toonde (referentiewaarden tussen haakjes): bezinking 23 mm/1e uur (1-5), leukocytengetal: 12,9 x 10<sup>9</sup>/l (4.0-10.0) C-reactive protein 9 mg/l (0-5). De overige uitslagen, inclusief vitaminestatus, waren niet afwijkend.

De werkdiagnose op dat moment was een preseniele cognitieve achteruitgang met een snel progressief beloop, waarbij differentiaal diagnostisch gedacht werd aan een delier, Lewy body dementie, dementie bij vasculaire schade of secundaire pathologie (o.a. ruimte innemend proces, Lues, Toxoplasmose, Borrelia, Creutzfeld-Jacob disease).

Aanvullend onderzoek middels serologie, MRI cerebrum en EEG werd ingezet.

In afwachting van deze onderzoeken werd patiënt een paar dagen later met spoed opgenomen op de afdeling klinische geriatricie. De reden van opname was snelle toename van de cognitieve stoornissen met bewustzijnsdaling, visuele hallucinaties en ernstige stoornissen in het functioneren, zich nu uitend in volledige afhankelijkheid. De MMSE was op dat moment 2/30. Lichamelijk onderzoek toonde geen bijzonderheden, met name geen pathologische klieren. Geconcludeerd werd dat er sprake was van een delier, waarbij op dat moment de etiologie nog niet duidelijk was. Behandeling met haloperidol 3dd 1mg werd ingezet met goed resultaat op de hallucinaties en het bewustzijn.

Het resultaat van het laboratoriumonderzoek was als volgt: Bezinking 80 mm/1e uur, leukocytengetal 19,4 x 10<sup>9</sup>/l.

Serologie voor Lues, Toxoplasmose en Borrelia was negatief. De met spoed verrichte MRI toonde, evenals het EEG, geen afwijkingen. Echo buik, xthorax en urine onderzoek toonde evenmin geen afwijkingen.

Daags na opname ontwikkelde patiënt koorts en beiderzijds rode ontstoken oorschelpen. Dit in combinatie met episcleritis en gewrichtsklachten bracht ons tot de diagnose *Relapsing Polychondritis*, een auto-immuun ziekte die ook delier en cognitieve stoornissen kan veroorzaken.

Patiënt werd behandeld met prednison 40 mg per dag waarna de oren en ogen binnen twee weken genazen. De bradyfrenie en apathie verminderden dusdanig dat patiënt weer grotendeels zelfstandig kan functioneren. De MMSE score verbeterde naar 30/30. In de tijd werd geprobeerd de prednison af te bouwen, hetgeen leidde tot hernieuwde opleving van de oog-, en

oorafwijkingen en stijging van de ontstekingsparameters.

## Beschouwing

Relapsing polychondritis (RPC) is een systemische inflammatoire en degeneratieve aandoening, waarbij uiteindelijk de integriteit en functie van kraakbeen, organen en orgaansystemen wordt aangetast.<sup>1,2,3,4</sup> De ziekte wordt gekarakteriseerd door recidiverende episoden van ontstekingen van kraakbeenstructuren (oren, neus, trachea, bronchiale boom) en andere organen welke rijk zijn aan proteoglycanen (ogen, binnenoor, hart, bloedvaten). Dit kan leiden tot een zeer breed spectrum van symptomen welke in eerste instantie moeilijk te herkennen zijn als behorende tot RPC, daar de afzonderlijke verschijnselen ook bij verschillende andere auto-immuun ziekten worden gezien. Dit kan er toe leiden dat de diagnose pas laat gesteld wordt.<sup>1,2,3,4,5</sup>

## Pathogenese

De pathogenese van RPC is vooralsnog onbekend. Er is een significante toename van Human Leucocyte Antigen (HLA)-DR4 aangetoond. Bij genotypering wordt tot op heden geen associatie met specifieke DR4-subtype allelen gevonden, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld rheumatoïde arthritis (RA), waarbij een duidelijke associatie met DRB1\*0401 and DRB1\*0404 bestaat.<sup>1</sup> De immunogenetische bevindingen suggereren dat immunologische mechanismen een belangrijke rol spelen in de pathogenese van RPC. Dit wordt ondersteund door het feit dat RPC geassocieerd wordt met vele andere auto-immuun aandoeningen, waaronder diverse vasculitiden en reumatoïde artritis. In 25-30% van de gevallen zijn er zelfs meerdere auto-immuun aandoeningen tegelijkertijd aanwezig.<sup>1,2,3,4,5,8</sup>

## Epidemiologie

RPC komt bij mensen van het kaukasische ras vaker voor, met een nagenoeg gelijke verdeling tussen mannen en vrouwen. De incidentie is 3,5/miljoen/jaar met een piek tussen het 50ste en 60ste jaar.<sup>1,3</sup>

## Symptomatologie

In 39-43% van de gevallen presenteert RPC zich met chondritis van een of beide oren, waarbij het opvallend is dat de lobulus, welke geen kraakbeen bevat, niet is aangedaan. Uiteindelijk wordt dit symptoom bij 85-89% van de patiënten gezien. Destructie van het kraakbeen van het oor leidt in sommige gevallen tot een bloemkooloor. Daarnaast treedt dientengevolge bij 1/3 van de patiënten gehoorsverlies op.<sup>1,3</sup> Een arthritis wordt bij 50-85% van de patiënten gezien, waarbij er sprake is van intermitterende, verspringende, asymmetrische, seronegatieve en meestal non-erosieve arthritis.<sup>3</sup> Uiteindelijk ontwikkelt 52-72% van de patiënten in de loop van de ziekte arthritis. Een ander opvallend symptoom is de chondritis van het neuskraakbeen. Dit is bij 21% van de patiënten het eerste symptoom en komt met name bij de jongere patiënten en bij vrouwen voor. Hier leidt de destructie van het kraakbeen tot de zogenaamde zadelneus deformiteit. In het beloop van de ziekte ontwikkelt 54-59% van de patiënten oogklachten, waarbij met name (epi)scleritis of conjunctivitis beschreven is.<sup>1,2,3</sup>

In ernstiger gevallen, uiteindelijk bij ongeveer 50% van de patiënten, leidt de inflammatie van kraakbeenstructuren tot aantasting van de larynx, trachea en bronchiaalboom. In dat geval kan obstructie van de luchtwegen ontstaan door oedeemvorming, maar ook door het collaberen van de larynx, trachea of bronchi bij in- en expiratie.<sup>1,2,3</sup>

De aantasting van proteoglycaanrijke structuren zoals in hart en bloedvaten kan eveneens tot ernstige, potentieel levensbedreigende situaties leiden. Het spectrum van de cardiovasculaire manifestaties bestaat onder andere uit aortitis, aneurysmata, aorta- en mitralisklep insufficiëntie, geleidingsstoornissen, pericarditis en thrombo-embolische events.<sup>1,2,3</sup>

Aantasting van het centrale of perifere zenuwstelsel komt voor bij 3% van de patiënten. In het merendeel van de gevallen zijn de hersenzenuwen aangedaan, maar ook insulden, cerebrale aneurysmata, hoofdpijn en verwardheid kunnen voorkomen. Er wordt verondersteld dat er sprake is van een cerebrale vasculitis, maar dit is zelden gedocumenteerd.<sup>1</sup>

## Diagnostiek

Er is geen specifieke test voor RPC, de diagnose wordt gesteld op klinische bevindingen aan de hand van de McAdams' criteria (zie kader).<sup>3,5</sup> Bij aanwezigheid van minimaal drie criteria kan de diagnose gesteld worden. Bij minder dan drie criteria dient de diagnose middels een kraakbeenbiopt bevestigd te worden.<sup>3,5</sup> Ook in het geval van een chondritis in twee of meerdere

organen of structuren waarbij er een goede reactie is op steroïden, kan de diagnose gesteld worden.<sup>3</sup> Omdat RPC een systeemziekte is die ook vitale organen kan aantasten en zo een duidelijke mortaliteit met zich meebrengt, is het raadzaam patiënten te screenen op aantasting van deze organen. Hierbij mogen een x-thorax, ecg, echo-cor en longfunctietest niet ontbreken. Bij twijfel of klachten moet een CT-scan of eventueel een MRI scan gemaakt worden.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Patiënt A was bij de reumatoloog geweest met verspringende seronegatieve non-inflammatoire gewrichtspijnen en tevens bij de oogarts ivm een episcleritis. Daarna kreeg hij op de verpleegafdeling Geriatrie een bilaterale chondritis van de oren met koorts en verhoogde infectieparameters, waarna de diagnose RPC gesteld werd. Daarnaast was er sprake van snelle cognitieve achteruitgang, waarbij het aannemelijk is dat dit is opgetreden in het kader van een vasculitis van de cerebrale vaten, hoewel het beeldvormend onderzoek hier niet bij aansluit. MRI-angio werd overwogen maar in overleg met de radiologie van af gezien. In de literatuur is weinig bekend over het optreden van cerebrale vasculitiden bij RPC.<sup>10,11</sup>

Helaas is er geen liquorpunctie verricht omdat in eerste instantie een Lewy Body dementie meest waarschijnlijke diagnose was. Na het stellen van de diagnose is patiënt cardiaal en pulmonaal onderzocht waar geen afwijkingen werden gevonden.

### Prognose

De belangrijkste doodsoorzaken zijn een pneumonie en respiratoire insufficiëntie door obstructie of langdurig gebruik van immuunsuppressiva, en complicaties van destructie van de hartklep(pen). De overleving is de afgelopen decaden gestegen, van een 4 jaars overleving van 70% in 1976 naar een acht jaar overleving van 94% in 1998.<sup>1,2,3,4,5,9</sup>

### Behandeling

De behandeling van RPC bestaat uit symptomatische behandeling waarbij de therapie afhankelijk is van het aangedane orgaansysteem, bijvoorbeeld NSAIDs bij arthralgien en arthritiden.<sup>1,2,3,4,5</sup> Daar er een immunologische pathogenese vermoed wordt bestaat de overige behandeling uit het toedienen van immuunsuppressiva waarbij orale corticosteroiden de eerste keus zijn. Eventueel kan bij ernstige bedreigende ziekte intraveneuze therapie met corticosteroiden gegeven worden. Methotrexaat en azathioprine worden naast corticosteroiden als behandeling voorgeschreven. Enerzijds vanwege het anti inflammatoir karakter, anderzijds wegens het corticoidsparend effect.<sup>1,2,3,4,5</sup> Bij levensbedreigende aantasting van pulmonale of cardiale structuren kan cyclophosphamide of cyclosporine A gegeven worden.<sup>1,2,3,4,5</sup> Er zijn pogingen gedaan om patiënten met monoklonale antilichamen (infliximab) te behandelen met wisselend resultaat. In extreme gevallen kan een autologe stamcel transplantatie overwogen worden.

### Conclusie

RPC is een zeer zeldzame auto-immuun ziekte met een uitgebreid symptomencomplex. Er zijn wereldwijd slechts enkele case reports waarin de ziekte zich uit met cognitieve stoornissen.<sup>6,7</sup> Bij één patiënt is obductie verricht waarbij een cerebrale vasculitis werd aangetoond.

Met deze casus willen wij het belang benadrukken van het herkennen van één van de zeldzamere oorzaken van cognitieve achteruitgang. Met name indien de stoornissen optreden bij jongere patiënten, subacut ontstaan en snel progressief verlopen kan er sprake zijn van secundaire pathologie. De bovenstaande ziektegeschiedenis illustreert dat, bij tijdige herkenning en behandeling van cognitiestoornissen als gevolg van secundaire pathologie, deze cognitieve functies kunnen herstellen.

---

### Auteurs

#### S. J. Swen

Klinisch geriater, Admiraal De Ruyter Ziekenhuis (ADRZ)VU. Middelburg

Corresponderend auteur: sj.swen@zonnet.nl

Voorheen AIOS Geriatrie MCA Alkmaar

**D. J. H. Leonards**

Klinisch geriater, Admiraal De Ruyter Ziekenhuis (ADRZ), Goes/Vlissingen

Voorheen AIOS Geriatrie, MCA Alkmaar

**W. A. A. Swen**

Reumatoloog, Medisch Centrum Alkmaar

**J. F. M. de Jonghe**

Neuropsycholoog, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar

Email: j.f.m.de.jonghe@mca.nl

**K. J. Kalisvaart**

Klinisch geriater, Kennemergasthuis, Haarlem

---

**Literatuurlijst**

1. Kent PD, Michet C, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2003;16: 56-61
2. Trendham DE, Le CH. Relapsing Polychondritis. *Annals of Internal Medicine* 1998;129:11-122
3. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing Polychondritis: A Clinical Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2002;31(6):384-395.
4. Rapini RP, Warner NB. Relapsing Polychondritis. *Clinics in Dermatology* 2006;24: 482-485
5. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing Polychondritis; prospective study of 23 patients an review of the literature. *Medicine*. 1976;55(3):193-215.
6. Ota M, Mizukami K, Hayashi T, Sumita T, Asada T. Brain Magnetic Resonance Imaging and Single Photon Emission Computerized Tomography Findings In A Case Of Relapsing Polychondritis Showing Cognitive Impairment And Personality Changes *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005;29:347-349
7. Hosford I, Glass J, Baker N. Relapsing Polychondritis- an unusual but potentially treatable cause of cognitive impairment. *The New Zealand Medical Journal*. 2003;116(1175):U463-
8. Bradley DS, Das P, Griffiths MM, Luthra HS, David CS. HLA-DQ6/8 Double TRansgenic Mice Develop Auricular Chondritis Following Type II Collagen Immunization: A Model fro Human Relapsing. *Polychondritis Journal of Immunology*. 1998;1615046-5053.
9. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing Polychondritis Survival and Predictive Role of Early Disease Manifestations *Annals of Internal Medicine*. 1986;10474-78.
10. Dreher A, Aigner J, Fuchshuber S, Kastenbauer E. Relapsing Polychondritis: A Course over 20 Years with Cerebral Involvement *Archive of Otolaryngology Headn And Neck Sugery* 2000; 126:1495-1498
11. S.S. Stewart Tetsuo Ashizawa, Dudley AW, Goldberg JW, Lidskey MD. Cerebral vasculitis in relapsing Polychondritis *Neurology* 1988; 38:150-152
12. Matzekies FG, Manger B, Schmitt-Haendle M, Nagel T, Kraetsch H-G, Kalden JR, Schulze-Koops H.. Severe Septicaemia in a patient with Polychondritis and Sweet's syndrome after initiation of treatment with infliximab. *Annals of Rheumatology Diseasees*. 2003;6281-82.
13. Rosen O, Thiel A, Massenkeil G, Hiepe F, Haupl T, et al. Autologous Stem-cell Transplantation in Refractory Auto-immune Diseasees after In Vivo Immunoablation And Ex Vivo Depletion of Mononuclear Cells *Arthritis Research* 2000, 2: 327-336