

Policondrite recidivante*

Relapsing polychondritis

Vanessa Fernandes de Brito¹, Ellen Maria Sampaio Xerfan¹, Otávio Augusto Gomes Paz², Cezar Augusto Muniz Caldas³

*Recebido do Centro Universitário do Pará (CESUPA), Área de Ciências Ambientais, Biológicas e da Saúde. Belém, PA.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A policondrite recidivante (PR) é uma doença multissistêmica, caracterizada por inflamação e destruição das cartilagens auriculares, nasais, laringotraqueais e articulares. Ocasionalmente, há o acometimento de outros tecidos. Com poucos relatos na literatura mundial, a PR é uma doença rara, com maior frequência na quarta década de vida. Sua etiologia permanece desconhecida, no entanto, fortes evidências sugerem patogênese autoimune. A PR pode ter curso grave ao comprometer o trato respiratório e levar à sua obstrução, ocasionando o óbito. O objetivo deste estudo foi rever os diversos aspectos clínicos da PR, como sua patogênese, quadro clínico, diagnóstico e tratamento, visando a ampliação do diagnóstico diferencial na clínica médica.

CONTEÚDO: Através dos bancos de dados LILACS, Medline/Pubmed e Scielo foram selecionados 61 artigos, sendo estes de pesquisa, revisão de literatura e relato de caso. Utilizaram-se os descritores: *policondrite recidivante*, *policondrite recorrente*. O período considerado englobou 87 anos (1923-2010).

CONCLUSÃO: A PR é uma doença pouco prevalente com dados restritos na literatura mundial, mas de potencial gravidade. Seus achados clínicos são sugestivos e incluem condrite auricular, nasal e poliartrite. O tratamento estipulado é empírico, e utiliza-se de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), glicocorticóides, imunossuppressores e em casos refratários, os agentes anti-TNF- α . Devido à possibilidade de evolução grave, a PR deve ter sua suspeita clínica sempre considerada em qualquer faixa etária

acometida, visando um diagnóstico precoce e tratamento adequado de acordo com a atividade da doença.

Descritores: Condrite auricular, Policondrite recidivante, Policondrite recorrente.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Relapsing polychondritis (RP) is a multisystemic disease characterized by inflammation and destruction of auricular, nasal, laryngotracheal and junction cartilages. Occasionally, other tissues are affected. With few reports in the world literature, RP is a rare disease, being more prevalent in the fourth decade of life. Its etiology remains unknown. However, strong evidences suggest an autoimmune pathogenesis. The RP may show a severe evolution when the respiratory tract is affected, and could lead to obstruction, causing patient's death. The objective of this study was to perform a literature review about the general clinical aspects of RP, such as its pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment, aiming at expanding the differential diagnosis in clinical medicine.

CONTENTS: Through the LILACS, Medline/Pubmed and Scielo databases, 61 articles were selected. Among them, there where research articles, literature review and case reports. We used the following keywords: relapsing polychondritis, recurrent polychondritis. The considered period encompassed 87 years (1923-2010).

CONCLUSION: RP is a barely prevalent disease, with restricted data in the world literature, but potentially severe. The clinical findings are suggestive of RP, including auricular and nasal chondritis, and polyarthrit. The prescribed treatment is empirical, with drugs such as non-steroid anti-inflammatories (NSAIDs), glucocorticoids, immunosuppressants and, in refractory cases, the anti-TNF- α agents. Due to the possibility of severe outcome of the RP, its clinical suspicion must be always considered in any age group, thus aiming at an early diagnosis and appropriate treatment according to the disease activity.

Keywords: Auricular chondritis, Recurrent polychondritis, Relapsing polychondritis.

INTRODUÇÃO

A policondrite recidivante (PR) é uma doença multissistêmica potencialmente grave, de origem autoimune, caracterizada por inflamação e destruição de estruturas cartilaginosas, principalmente auriculares e nasal¹.

Eventualmente, a doença pode acometer cartilagens laringotra-

1. Graduanda do Curso de Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA). Belém, PA, Brasil

2. Médico Reumatologista, Professor do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA). Belém, PA, Brasil

3. Médico Reumatologista, Professor Doutor do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA) e do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém, PA, Brasil

Apresentado em 20 de dezembro de 2011

Aceito para publicação em 02 de abril de 2012

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Vanessa Fernandes de Brito

Tv. Perebebuí, 1341/203

66083-773 Belém, PA.

Fone: (91) 3276-6369

E-mail: fbritovanessa@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

queal e articular, além de outros tecidos ricos em proteoglicanos, como estruturas oculares, sistemas cardiovascular e renal¹.

É uma doença rara, incomum na infância e na adolescência, com escassos relatos na literatura mundial. Sua apresentação geralmente ocorre entre 20 e 40 anos, sendo seu pico na quarta década de vida²⁻⁴. De diagnóstico essencialmente clínico, a PR possui ocorrência sistêmica e muitas vezes agressiva, que necessita, em alguns casos, de tratamento com imunossuppressores, como a ciclofosfamida, além da associação do uso de corticosteróides e anti-inflamatórios não esteróides^{3,4}.

Devido à escassez de dados sobre o assunto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os diversos aspectos clínicos da PR, desde os conhecimentos a respeito de sua patogênese até as diversas formas de tratamento atuais.

Realizou-se uma pesquisa através dos bancos de dados LILACS, Medline/Pubmed e Scielo onde foram selecionados 61 artigos pertinentes ao tema, sendo estes de pesquisa, revisão de literatura e relato de caso. Utilizaram-se os descritores: *policondrite recidivante*, *policondrite recorrente*, *relapsing polycondritis* e o período considerado englobou 87 anos (1923-2010).

EPIDEMIOLOGIA E BREVE HISTÓRICO

A epidemiologia detalhada da PR permanece indeterminada. A doença possui possível contribuição genética e acomete indivíduos de todas as raças, de qualquer faixa etária e homens e mulheres de forma semelhante³⁻⁶.

Seu início é mais referido na faixa etária de 40 a 60 anos, porém também há casos relatados na infância. A maior incidência anual encontrada da PR é em Rochester, Minnesota, com estimativa de 3,5 casos por milhão de habitantes³⁻⁶.

A descoberta da PR ocorreu em 1923, quando Jaksch-Watenhorst relatou o primeiro caso da doença. O mesmo descreveu o curso de um paciente que sofreu 18 meses de degeneração progressiva das articulações periféricas, orelhas externas, septo nasal, conduto auditivo externo, ouvido interno e epiglote. O autor considerou a afecção como uma condição degenerativa da cartilagem e a designou de policondropatia⁷.

Após o episódio, em 1960, Pearson, Kline e Newcomer revisaram 12 casos da doença e ampliaram o espectro clínico da PR ao incluir a inflamação ocasional de olhos, cartilagens costais, traqueia e brônquios. Os autores notaram que, após alguns episódios de inflamação, a cartilagem foi substituída por tecido conjuntivo fibroso e ao observarem a natureza episódica da doença, introduziram o termo policondrite recidivante⁸.

PATOGÊNESE

A etiologia da PR permanece obscura. Algumas evidências sugerem patogênese autoimune, tais como: presença de autoanticorpos contra o colágeno tipo II, detecção de imunidade celular contra constituintes da cartilagem, associação com HLA-DR4 e com outras doenças autoimunes^{3,5,9}.

Em 2002, as células T dirigidas contra colágeno tipo II (CII), com especificidade para peptídeo 261-273 foram identificadas em pacientes com PR. A imunidade celular e anti-CII-Ab específicos também foram observados em pacientes portadores de PR e de AR associada.

Além de CII, há evidências de respostas de células T e Ab de tipo IX (CIX) e tipo de colágeno XI (CXI) em pacientes com PR⁹⁻¹⁴.

Hipoteticamente, a patogênese da PR pode iniciar com uma lesão, podendo ser lesões vasculares, traumas, toxinas, agentes químicos, infecções ou mimetismos antigênicos. Essa agressão induziria a exposição dos tecidos conjuntivos ou epítomos de membrana celular e levaria a uma resposta imune inflamatória e geneticamente condicionada^{15,16}.

Há também a formação de exsudatos celulares, que são potencialmente inflamatórios e podem levar a um processo sistêmico ou localizado que, direta ou indiretamente, influencia no metabolismo dos condrócitos por modular a exposição aos fatores de crescimento e hormônios essenciais¹¹.

Quanto às modificações histológicas, a alteração inicial em cartilagens afetadas pela PR é a perda da basofilia normal que corresponde à perda de proteoglicanos, seguida pela presença de processo inflamatório e diminuição do número de condrócitos nas áreas de destruição da cartilagem. Por fim, esta é substituída por tecido de granulação^{3,4,17,18}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação clínica mais frequentemente encontrada na PR é a inflamação da cartilagem do pavilhão auricular. No entanto, diferentes cartilagens também podem ser comprometidas em surtos intermitentes da doença, e incluem a cartilagem nasal, a laringotraqueal e a poliartrite^{19,20}.

De maneira geral, não existem diferenças significativas nas manifestações clínicas da PR entre adultos e crianças, e a condrite é uma manifestação que ocorre precocemente em ambos^{2,3}.

Em estudo realizado por Knipp e col.², a condrite nasal foi a manifestação mais encontrada em crianças (69%), seguida pela condrite auricular (61%) e pelo envolvimento articular (61%)^{3,21}. Em três grandes estudos, envolvendo 337 adultos com PR, a manifestação clínica mais frequente foi condrite auricular (89%), seguida por artrite (72%) e condrite nasal (61%). A inflamação laringotraqueal esteve presente em 55% dos casos^{11,17,22,23}.

Acometimento auricular

A condrite auricular pode ser uni ou bilateral, que é mais característica, e manifesta-se por sinais flogísticos no pavilhão auricular sem o acometimento dos lóbulos, devido a ausência de tecido cartilaginoso nessa estrutura. Os episódios recorrentes de inflamação geralmente resultam em destruição da cartilagem que, por sua vez, é substituída por tecido fibroso levando à deformação do pavilhão auricular, condição referida como “orelha em couve-flor” (Figura 1)^{24,25}.

Somam-se às alterações otológicas, o edema do conduto auditivo externo, o qual se associa à perda da acuidade auditiva condutiva, e a vasculite da artéria auditiva interna, gerando, desta forma, o acometimento coclear e/ou vestibular da PR²².

Acometimento nasal

A condrite nasal associada à doença geralmente leva à destruição da porção cartilaginosa do septo nasal, deixando a aparência de “nariz em sela”. Sintomas como rinorréia e epistaxe podem acompanhar o quadro inflamatório descrito⁴.



Figura 1 - Orelha em “couve-flor”.

Acometimento articular

O comprometimento articular na PR consiste em artrite oligo ou poliarticular assimétrica, geralmente não erosiva e com predomínio em grandes articulações de extremidades. Também pode acometer as articulações esternoclaviculares, costochondrais e esterno-manubrial. A artrite da PR é soronegativa, intermitente e, na visão de alguns autores, a sua presença traduz doença disseminada com pior prognóstico^{22,26}.

Acometimento respiratório

Na fase precoce da doença, o envolvimento laringo-traqueo-brônquico pode estar presente em até 10% dos casos e é indicativo de mau prognóstico. Com a evolução, cerca de metade dos pacientes pode apresentar acometimento das vias aéreas, comprometendo mais a laringe e porção superior da traqueia²⁷.

As manifestações respiratórias são variadas, inespecíficas e incluem: dispneia, rouquidão, sensação de sufocação, dor nas articulações cricoaritenóides, sibilos, estridores, estenose traqueal e brônquica; bronquiectasias; pneumonia e colapso da cartilagem traqueal^{27,28}.

Nos estágios iniciais, é a inflamação da cartilagem que leva à fragilidade da traqueia ou dos brônquios. O curso progressivo da doença gera diminuição do calibre das vias aéreas e destruição da cartilagem, com progressão para fibrose e colapso traqueal e/ou laríngeos. Essa última pode ocorrer de forma aguda, levando à morte súbita pelo comprometimento respiratório obstrutivo^{3,4,17,29,30}.

Outras manifestações

Entre outras manifestações importantes estão as oculares, principalmente episclerite, esclerite, conjuntivite, ceratite ou uveíte, presentes em até 60% dos casos. As menos frequentes incluem diminuição da audição, disfunção vestibular, valvopatias mitral e aórtica, vasculite e perda da função renal^{4,11,17,31,32}.

Doenças associadas

Aproximadamente 25% dos casos de PR são associadas a outras doenças, principalmente afecções de cunho autoimune, sendo as mais comuns: artrite reumatoide (5%), tireoidites (5%), síndrome de Sjögren (3,1%), colite ulcerativa (1,88%), lúpus eritematoso sistêmico (1,25%), entre outras³³.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PR é baseado em achados clínicos, parâmetros laboratoriais, exames de imagem e biópsia das cartilagens envolvidas³⁴. Desde 1976, os critérios clínicos de McAdam são utilizados na prática médica, e apresenta sensibilidade e especificidade de 90%. Incluem a presença de três ou mais das seguintes características¹⁹: presença de condrite auricular bilateral; poliartrite inflamatória não erosiva soronegativa; condrite nasal; inflamação ocular; condrite respiratória (acometimento das cartilagens laríngeas e/ou traqueais); disfunção coclear e/ou vestibular (manifestada por perda auditiva sensorial, *tinnitus* e vertigem; confirmação histológica após biópsia de cartilagem)¹⁹.

Em 1979, Damiani e Levine sugeriram que o diagnóstico de PR também poderia ser feito na presença de ao menos um dos critérios de McAdam com comprovação histológica, ou condrite em duas regiões anatômicas distintas com resposta a corticosteróides ou dapsona²⁴.

Quanto aos achados laboratoriais da PR, não há aspectos específicos encontrados. Geralmente, baseia-se em padrão inflamatório e inclui o aumento da taxa de sedimentação globular, aumento de proteína-C reativa, leucocitose, trombocitose e em 10% dos casos encontra-se eosinofilia. Os achados em si, isoladamente, não são úteis. Devem ser combinados com o quadro clínico para tornarem-se um bom parâmetro diagnóstico^{2,34}.

Há a presença de anticorpos antinucleares (ANA) em cerca de 20% a 60% dos portadores da doença. O padrão da imunofluorescência encontrado geralmente é homogêneo, no entanto, a especificidade dos antígenos responsáveis ainda permanece desconhecida. Algumas evidências demonstram maior prevalência de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)^{35,36}.

A realização da tomografia computadorizada (TC) de grandes vias aéreas deve ser solicitada no início do quadro em todo paciente com PR. Esse exame permite uma útil avaliação do espessamento da parede bronquial e laringotraqueal, do estreitamento luminal e de calcificações cartilaginosas. Entre outros exames de imagem úteis na investigação está a ressonância nuclear magnética (RNM), a radiografia de tórax e a TC com emissão de pósitron^{37,38}.

A realização de biópsia de cartilagem para a confirmação diagnóstica não é obrigatória, uma vez que o quadro clínico, na maioria dos casos, é altamente sugestivo da doença. Geralmente é recomendada apenas em casos em que o quadro clínico é duvidoso¹. O resultado da biópsia demonstra a presença de proporção variada de células mononucleares e ocasionais polimorfonucleares, com fibrose na junção fibrocondral. Com a progressão da doença, também é possível encontrar áreas de invasão de tecido de granulação e de degeneração dos condrocitos³⁹.

O estágio final da doença é caracterizado pelo rompimento da arquitetura normal e pela transformação dos tecidos afetados em material cístico constituído de áreas de calcificação e formação óssea^{39,40}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial, principalmente em crianças e adolescentes, inclui as doenças do tecido conjuntivo (como a artrite idiopática juvenil e o lúpus eritematoso sistêmico), as vasculites, as doenças autoinflamatórias e as doenças granulomatosas. O mesmo baseia-se fundamentalmente nas manifestações clínicas¹.

Inicialmente, o quadro de condrite auricular pode ser confundido com etiologia infecciosa, incluindo hanseníase, sífilis e leishmaniose, ou até mesmo com causa traumática³².

Na presença de acometimento do trato respiratório, devem ser afastadas doenças como granulomatose de Wegener, amiloidose, sarcoidose, traqueobroncopatia osteocondroplástica e rinoscleroma, por apresentarem quadro clínico semelhante^{32,41}.

A realização de exames como pesquisa de fator anti-nuclear (FAN) e anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) na apresentação de um caso com as manifestações descritas de PR auxilia no diagnóstico diferencial com: dermatopolimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Cogan, doença de Behçet, artrite reumatoide e granulomatose de Wegener. Esta última em particular, afeta estruturas oculares e otorrinolaringológicas de forma semelhante a PR^{32,42}.

Na presença de lesões vasculares, pode haver o acometimento de artérias e veias de todos os calibres e o diagnóstico diferencial como a síndrome de Cogan, doença de Behçet, arterite de Takayasu, síndrome de Ehlers-Danlos, sífilis e necrose cística medial, torna-se imprescindível^{41,43,44}.

TRATAMENTO

O reduzido número de pacientes com PR e a heterogeneidade das manifestações clínicas são fatores que dificultam a realização de ensaios clínicos randomizados. Portanto, o tratamento da PR é baseado na experiência de especialistas e ajustado de acordo com a atividade e a gravidade da doença^{2,23}.

Indica-se o uso de anti-inflamatórios não hormonais, colchicina e dapsona (50-200 mg/dia), e muitas vezes, associados à corticoterapia sistêmica nos casos leves, em que há apenas artrite e condrite nasal e auricular, sendo a prednisolona (10-20 mg/dia) o principal fármaco utilizado^{23,45,46}.

O glicocorticóide em dose imunossupressora (1-2 mg/kg/dia de prednisona) está indicado em manifestações clínicas mais graves como: laringotraqueal, oculares, ouvido interno, nasal e auricular intensa, vasculite sistêmica ou glomerulonefrite²⁵.

O uso de imunossupressores como o metotrexato, a azatioprina, clorambucil, micofenolato mofetil e a ciclosporina é necessário em muitos casos, principalmente os refratários e córtico-dependentes, e tem como principais objetivos controlar o processo inflamatório e poupar corticosteróides. A ciclofosfamida por via venosa está indicada em casos graves em que há o acometimento respiratório, cardíaco, renal ou oftalmológico^{3,4,31}.

A ciclofosfamida é o agente imunossupressor preferido para o tratamento da PR. Pode ser usado por via oral na dose de 1 a 2 mg/kg até 150 mg por dia até poucas semanas. No entanto, não há *guidelines* sobre a terapia de manutenção. Se uma estabilização da doença for alcançada, a substituição por azatioprina ou metotrexato deve ser considerada^{47,48}.

A literatura sugere que agentes biológicos antagonistas do fator de necrose tumoral α pode ser de valia em casos de PR que não respondem ao tratamento usual, mas a experiência é limitada. Artigos recentes relatam o uso desta classe de fármacos em pacientes refratários à corticoterapia associada a imunossupressores, bem como o uso de outros biológicos, dentre eles, o tocilizumabe (anti-interleucina-6)⁴⁹⁻⁵⁶.

Em 2006, houve a descrição de um caso de um adulto com PR refratária ao uso de vários imunossupressores e ao infliximabe, com melhora dos parâmetros inflamatórios após o uso de anakinra (antagonista do receptor da IL-1), revelando-a como possível alternativa terapêutica em casos refratários ao tratamento com imunossupressores e anti-TNF⁵⁷.

Quanto ao envolvimento laringotraqueal, este deverá ser acompanhado de laringoscopia, broncoscopia e TC seriados²⁵.

Nos casos de envolvimento difuso da via aérea associado ao colapso respiratório existe a necessidade de tratamentos agressivos como: intubação; traqueostomia precoce em casos de estenose subglótica; suporte ventilatório com pressão positiva contínua nas vias aéreas; prótese endotraqueal e até mesmo fixação externa das vias aéreas⁵⁸⁻⁶⁰. A reconstrução cirúrgica do septo nasal colapsado é uma opção que geralmente não é recomendada, visto que frequentemente ocorre recidiva após a cirurgia²⁵.

PROGNÓSTICO

A PR é uma doença que apresenta aproximadamente 70% de sobrevivência em cinco anos. Seu curso é progressivo e acarreta destruição e degeneração cartilaginosa, podendo levar à morte nos casos em que há comprometimento respiratório obstrutivo secundário ao colapso das cartilagens laringeas e traqueais^{19,23,28,61}.

O envolvimento do trato respiratório superior é o principal fator evolutivo de mau prognóstico da PR. No entanto, é a pneumonia a causa mais comum de óbito, sendo esta associada a casos relacionados à estenose das vias aéreas superiores e ao uso de glicocorticóides por tempo prolongado^{3,4,23,61}. A mortalidade secundária às complicações respiratórias ocorre entre 10% e 50% dos casos. Sendo assim, é importante o reconhecimento precoce de queixas respiratórias em paciente portador de PR, necessitando de um tratamento rápido e agressivo, muitas vezes com o uso de fármacos imunossupressores¹⁻³. Além do acometimento do trato respiratório e estenose laringotraqueal, a presença de anemia e idade avançada no momento do diagnóstico são considerados fatores preditores de menor sobrevivência. E para alguns autores, a presença de artrite periférica traduz doença disseminada e de pior prognóstico^{22,26}.

Outros fatores de mau prognóstico e óbito pela doença são representados por vasculites sistêmicas; por complicações cardiovasculares, incluindo alterações valvares; por alteração renal devido glomerulonefrite e acometimento neurológico decorrente de vasculites cerebrais^{23,28,61}.

CONCLUSÃO

A PR é uma doença rara de diagnóstico essencialmente clínico. Para que este ocorra, é essencial o conhecimento das diversas interfaces nas especialidades médicas a respeito das várias

manifestações da doença, associado à suspeita clínica frente a quadro sugestivo.

Apesar de sua etiologia ainda não ter sido plenamente esclarecida, fortes evidências na literatura mundial destacam a natureza autoimune da doença e seus sinais e sintomas clínicos demonstram a necessidade de uma abordagem multidisciplinar. No entanto, o diagnóstico da PR demanda tempo de observação e exclusão de diversas patologias, incluindo as infecciosas, sendo raramente precoce. Desse modo, enfatiza-se a importância de conhecer este tema para ampliar o diagnóstico diferencial em clínica médica.

REFERÊNCIAS

1. Cavalcanti A, Barbosa CMPL, Len CA, et al. Policondrite recidivante na infância: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(3):223-7.
2. Knipp S, Bier H, Horneff G, et al. Relapsing polycondritis in childhood – Case report and short review. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):231-4.
3. Gergely P Jr, Poor G. Relapsing polycondritis: Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004;18(5):723-38.
4. Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polycondritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):56-61.
5. Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polycondritis. *Arch Dermatol Res.* 1993;285(5):245-9.
6. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmunity.* 2007;28(1):1-6.
7. Jaksch-Watenhorst R. Polycondropathia. *Wien Arch Inn Med.* 1923;6:93-100.
8. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polycondritis. *N Engl J Med.* 1960;263(2):51-8.
9. Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, et al. Susceptibility to relapsing polycondritis is associated with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* 1993;36(5):660-4.
10. Zeuner M, Straub RH, Albert ED, et al. Relapsing polycondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol.* 1997;24(1):96-101.
11. Buckner JH, Landeghen MV, Kwok KW, et al. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polycondritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):238-44.
12. Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al. Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen types IX and XI in a patient with fatal relapsing polycondritis. *J Rheumatol.* 1993;20(8):1419-24.
13. Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polycondritis. *N Eng J Med.* 1978;299(22):1203-7.
14. Herman JH, Dennis MV. Immunopathologic studies in relapsing polycondritis. *J Clin Invest.* 1973;52(3):549-58.
15. Stabler T, Piette JC, Chevalier X, et al. Serum cytokine profiles in relapsing polycondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3663-7.
16. Ebringer R, Rook G, Swana GT, et al. Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polycondritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(5):473-9.
17. Taneja V, Griffiths M, Behrens M, et al. Auricular chondritis in NOD.DQ8.Abeta0 (Ag7-/-) transgenic mice resembles human relapsing polycondritis. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1843-50.
18. Thompson LD. Relapsing polycondritis. *Ear Nose Throat J.* 2002;81(10):705.
19. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polycondritis. Prospective study of 23 patients and review of the literature. *Medicine.* 1976;55(3):193-215.
20. Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, et al. *Kelley's textbook of rheumatology*, 8th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2008. Cap. 95
21. Fonseca AR, Oliveira SK, Sztajnbok FR, et al. Policondrite recidivante: Relato de 3 casos pediátricos. *Anais do VI Congresso Brasileiro de Reumatologia Pediátrica*, Belo Horizonte; 2006; p. 13.
22. Michet CJ Jr, Mckenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polycondritis; survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med.* 1986;104(1):74-8.
23. Trentham DE, Le CH. Relapsing polycondritis. *Ann Intern Med.* 1998;129(2):114-22.
24. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polycondritis – report of ten cases. *Laryngoscope.* 1979;89(6):929-44.
25. Rodrigues EM, Silveira RCN, Leite N, et al. Policondrite recidivante: relato de caso. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(1):128-30.
26. Balsa A, Expinosa A, Cuesta M, et al. Joint symptoms in relapsing polycondritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(4):425-30.
27. Luckey P, Kemper J, Niehues T, et al. Diagnostic role of inspiration and expiration CT in a child with relapsing polycondritis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(1):61-2.
28. Miyasaka LS, Andrade JAB, Atallah AN. Relapsing polycondritis. *Sao Paulo Med J.* 1998;116(1):1637-42.
29. Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D, et al. Respiratory involvement in relapsing polycondritis *Medicine.* 1998;77(3):168-76
30. Kothare SV, Chu CC, VanLandingham K, et al. Migratory leptomeningeal inflammation with relapsing polycondritis. *Neurology.* 1998;51(2):614-7.
31. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polycondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(6):384-95.
32. Pereira DB, Amaral JLA, Szajubok JCM, et al. Manifestações otorrinolaringológicas nas doenças reumáticas auto-imunes. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(2):118-25.
33. Politi AJ. Polycondritis recidivantes revisão crítica. *Arch Argent Dermatol.* 1993;43(2):73-91.
34. Lahmer T, Treiber M, Werder AV, et al. Relapsing polycondritis: an autoimmune disease with many faces. *Autoimmunity Rev.* 2010;9(8):540-6.
35. Piette JC, El-Rassi R, Amoura Z. Antinuclear antibodies in relapsing polycondritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(10):656-7.
36. Papo T, Piette JC, Le Thi Huong D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in polycondritis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(5):384-5.
37. Lee KS, Ernst A, Trentham DE, et al. Relapsing polycondritis: prevalence of expiratory CT airway abnormalities. *Radiology.* 2006;240(2):565-73.
38. Kao CH, Wang SJ, Yeh SH. Radionuclide imaging of relapsing polycondritis. *Clin Nucl Med.* 1992;17(5):397-8.
39. Ricciari V, Spadaro A, Taccari E, et al. A case of relapsing polycondritis: pathogenetic considerations. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6(1):95-6.
40. Selim AG, Fulford LG, Mohiaddin RH, et al. Active aortitis in relapsing polycondritis. *J Clin Pathol.* 2001;54(11):890-2.
41. Jeffrey B, Choi YW, Thomas H, et al. Relapsing polycondritis affecting the lower respiratory tract. *Am J Roentgenol.* 2002;178(1):173-7.
42. Schmidt L, Burkiewicz CJC, Silva MB, et al. Esclerite como manifestação inicial de granulomatose de Wegener: descrição de caso. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(2):145-7.
43. Laura F, Barton F. Uncommon CT findings in relapsing polycondritis. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(8):2134-6.
44. Karen L, Armin E, David T, et al. Relapsing polycondritis: prevalence of expiratory ct airway abnormalities. *Radiology.* 2006;240(2):565-73.
45. Francès C, el Rassi R, Laporte JL, et al. Dermatologic manifesta-

- tions of relapsing polycondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine*. 2001;80(3):173-9.
46. Richez C, Dumoulin C, Coutouly X, et al. Successful treatment of relapsing polycondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5):629-31.
 47. Cutolo M, Serio B, Pizzorni C, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):153-5.
 48. Stewart KA, Mazanec DJ. Pulse intravenous cyclophosphamide for kidney disease in relapsing polycondritis. *J Rheumatol*. 1992;19(3):498-500.
 49. Saadoun D, Deslandre CJ, Allanore Y, et al. Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polycondritis. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1394-5.
 50. Bell D, Wright D, Witt PD. Durability of nasal reconstruction in an adolescent with relapsing polycondritis treated with infliximab. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):1087-8.
 51. Ratzinger G, Kuen-Spiegl M, Sepp N. Successful treatment of recalcitrant relapsing polycondritis with monoclonal antibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(4):474-5.
 52. Kawai M, Hagihara K, Hirano T, et al. Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polycondritis. *Rheumatology*. 2009;48(3):318-9.
 53. Subrahmanyam P, Balakrishnan C, Dasgupta B. Sustained response to etanercept after failing infliximab, in a patient with relapsing polycondritis with tracheomalacia. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(3):239-40.
 54. Seymour MW, Home DM, Williams RO et al. Prolonged response to anti-tumour necrosis factor treatment with adalimumab (humira) in relapsing polycondritis complicated by aortitis. *Rheumatology*. 2007;46(11):1738-9.
 55. Carter JD. Treatment of relapsing polycondritis with a tnf antagonist. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1413.
 56. Barros APS, Nakamura NA, Santana TFB, et al. Uso de infliximabe na policondrite recidivante. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(2):211-4.
 57. Vounotrypdis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, et al. Refractory relapsing polycondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology*. 2006;45(4):491-2.
 58. Eng J, Sabanathan S. Airway Complications in Relapsing Polycondritis. *Ann Thorac Surg*. 1991;51(4):686-92.
 59. Adliff M, Ngato D, Keshavjee S, et al. Treatment of diffuse traqueomalacia secondary to relapsing polycondritis with continuous positive airway pressure. *Chest*. 1997;112(6):1701-4.
 60. Dunne J, Sabanathan S. Use of metallic stents in relapsing polycondritis. *Chest*. 1994;105(3):864-7.
 61. Requena MA, Palma DA, Popescu BM. Policondritis recidivante y compromiso neurológico. *Medicina*. 2007;67(2):156-8.