



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“POLICONDRITIS RECIDIVANTE:
ANÁLISIS DE 15 PACIENTES”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA LA:

DRA. ANA CRISTINA PÉREZ GUDIÑO

ASESOR DE TESIS:

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO



MÉXICO, D. F.

MARZO DE 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina
Jefe de la División de Enseñanza

Dr. José Manuel Conde Mercado
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio
Jefe del Servicio de Reumatología
Asesor de Tesis

Dra. Ana Cristina Pérez Gudiño
Médico Residente Medicina Interna

A Dios, porque nunca se ha apartado de mi lado en esta travesía.

A mis padres y hermanos, por su comprensión y preocupación cada vez que tenía que estar fuera de casa, siempre mostrándome su cariño y apoyo.

Al Dr. Conde, a quien admiro y respeto, por sus enseñanzas y por guiarme en este camino, siendo un gran ejemplo a seguir.

Al Dr. Lugo por sus consejos y paciencia, y porque junto con la Dra. Vargas me indujo en el camino de la Reumatología.

Al Dr. Herrera, por el apoyo y la confianza que siempre depositó en mí.

A mis compañeros, por hacer el andar más ágil y divertido.

A Antonio, por ayudarme a finalizar esta etapa y por permitirme compartir los días difíciles.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	4
3. Objetivos	4
4. Pacientes y Métodos	5
5. Resultados	6
6. Discusión	12
7. Conclusiones	17
8. Referencias Bibliográficas	19

ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

TABLA 1 Series de casos publicados	5
GRÁFICO 1 Grupos de edad	6
GRÁFICO 2 Tiempo de Evolución	6
FIGURA 1 Condrítis Auricular	7
GRÁFICO 3 Manifestaciones clínicas	7
TABLA 2 Esquemas de Tratamiento iniciales	9
TABLA 3 Esquemas de Tratamiento subsecuente	10

1. INTRODUCCIÓN

La Policondritis Recidivante (PR) es una enfermedad rara, multisistémica, caracterizada por la inflamación episódica y progresiva de estructuras cartilaginosas, incluyendo cartílago elástico de oído y nariz, cartílago hialino de articulaciones periféricas, fibrocartílago de sitios axiales y cartílago del árbol traqueobronquial, así como de otras estructuras ricas en proteoglicanos, como los ojos, corazón, vasos sanguíneos, oído medio y riñones (1-3).

Su incidencia anual es de 3.5 casos por millón (1,4), reportándose a nivel mundial alrededor de 600 casos (1). La edad al diagnóstico es en promedio 47 años (2,4), con una relación mujer:hombre de 1 a 3:1 (1,2).

La etiología de la PR es desconocida, pero la patogenia se ha relacionado a una reacción inmunológica debido al colágeno tipo II (5). Foidart y cols. (6), y Giroux y cols., demostraron que 33% de sus pacientes con PR tenían anticuerpos contra colágeno tipo II circulantes durante la fase aguda de la enfermedad (1,7).

Algunos estudios señalan su presencia hasta en un 60% de los casos (8). La formación de estos anticuerpos puede ser el evento primario en la patogénesis de la PR y no una consecuencia de la inflamación (1).

También se han encontrado autoanticuerpos contra colágeno tipo IX y X en un paciente con PR (1, 4, 8-9). Los síntomas de policondritis también pueden producirse por inmunización contra componentes de cartílago de tipo no colágena, como la matrilina-1, así como proteínas de matriz cartilaginosa oligoméricas (9-12).

También se han encontrado depósitos de inmunocomplejos del tipo IgG, IgA, IgM y C3 (1-2,13). Un incremento en el HLA-DR4 se detectó en pacientes con PR, sin embargo, no se ha encontrado un subtipo predominante (1-2,4).

Las manifestaciones clínicas predominantes incluyen la condritis auricular, poliartritis, condritis nasal, inflamación ocular, daño audiovestibular y condritis del tracto respiratorio (1-4,14), constituyendo así los criterios clínicos diagnósticos, propuestos por Mc Adam y cols en 1976 (15). Su evolución puede ser letal, ya que hasta un 50% de los pacientes presentan compromiso respiratorio, llegando al colapso de las vías aéreas, neumonías recurrentes, otras complicaciones como cardiovasculares, vasculitis y falla renal (1-2,4,16-18)

Los esteroides son efectivos en suprimir la actividad y en reducir la frecuencia y severidad de las recurrencias, principalmente a base de prednisona de 0.75 a 1 mg/kg/día (1-4). En caso de persistencia de la sintomatología a pesar del tratamiento esteroideo, se utilizan inmunosupresores como la ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, éstos últimos ahorradores de esteroide

(1-4,19-20). La ciclosporina A se ha utilizado en casos refractarios a otros inmunosupresores (3-4, 19,21).

Como otros tratamientos, se han enlistado la colchicina (4,22) y la dapsona (4,23-24). Así mismo se ha recurrido en algunos casos a la terapia biológica, con empleo de anticuerpos monoclonales anti-CD4 (3-4,19), y anti-TNF, como el infliximab (4,25-26).

Dado al compromiso respiratorio observado en estos pacientes, en algunos casos se recurre a la traqueostomía, colocación de prótesis o stents a nivel bronquial o traqueal, y ventilación mecánica con presión positiva continua (27-29). Se ha descrito la remisión completa con el trasplante autólogo de células madre. Así como un reporte reciente describe una respuesta satisfactoria con el uso de colágeno tipo II de bovino fetal, por vía oral, diariamente (4).

Los factores de mal pronóstico en pacientes menores de 51 años de edad son anemia, deformidad nasal en “silla de montar”, vasculitis, artritis, estrechamiento laringotraqueal y hematuria, al momento del diagnóstico. En pacientes mayores de 51 años de edad, sólo se ha asociado la presencia de anemia, con una mayor probabilidad de muerte.

En 1976, McAdam y cols., reportaron un 70% de supervivencia a 4 años, mientras que Michet y cols., en 1986, reportaron 74% a 5 años y 55% a 10 años. Trentham y Le en 1998 reportaron una tasa de supervivencia del 94% y una duración promedio de la enfermedad de 8 años (1).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La PR es una enfermedad inflamatoria rara, cuyas manifestaciones clínicas pueden simular otras entidades, resultando en un diagnóstico y tratamiento tardíos.

3. OBJETIVOS

- Determinar el género, la edad de presentación, así como el tiempo de evolución al momento del diagnóstico en 15 casos de PR reportados por 6 centros hospitalarios.
- Conocer las manifestaciones clínicas iniciales y durante la evolución de la enfermedad.
- Evaluar el tratamiento inicial, así como el esquema terapéutico empleado en la fase “crónica” de la enfermedad.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio original, retrospectivo, clínico en el cual se describen 15 casos de PR, cumpliendo los criterios diagnósticos de McAdam. Cinco casos fueron reclutados del Hospital Juárez de México SSA y del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, sin embargo, para el análisis se tomaron 10 casos que han sido publicados por otros centros de nuestro país (tabla 1).

TABLA 1 SERIES DE CASOS PUBLICADOS

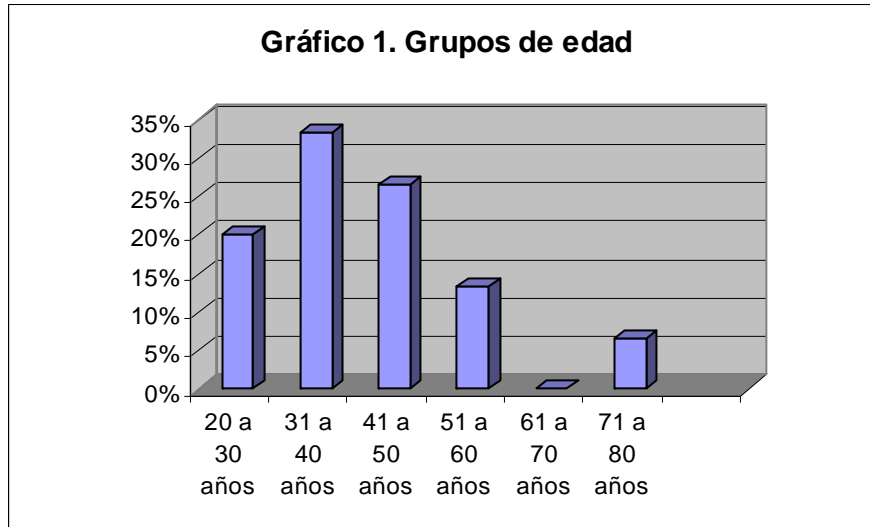
<i>Autor principal</i>	<i>Sede</i>	<i>Número de casos</i>
Cervera-Castillo H, et al	HGRZ No. 25, IMSS	1
García-González D	HGR No 220 Gral. José Vicente Villada, IMSS	1
Moreno-Valdés, et al	INCMNSZ	1
Meza-Junco J, et al	INCMNSZ	5
Lugo-Zamudio G, Pérez GC*, Meléndez-Mercado C, Medrano-Ramírez M**, Irazoque-Palazuelos F, Andrade-Ortega L***	Hospital Juárez de México SSA*, Hospital General de México SSA**, CMN 20 de Noviembre ISSSTE***	6 (2 casos por cada centro)
Ruvalcaba-Priego M, et al	CMN 20 de Noviembre, ISSSTE	1

Los aspectos analizados incluyen, determinación de género, edad de presentación de la enfermedad, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, manifestaciones clínicas iniciales y durante el seguimiento, tratamiento inicial, así como el esquema terapéutico empleado en la fase “crónica” de la enfermedad.

5. RESULTADOS

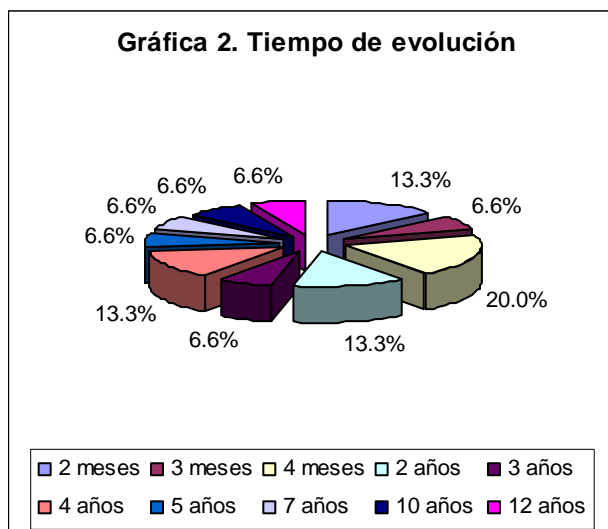
Reportamos 15 casos de PR, 10 del sexo femenino y 5 del masculino. La edad promedio al inicio de la enfermedad fue de 40.8 años (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 GRUPOS DE EDAD



El tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 4 meses a 4 años (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 TIEMPO DE EVOLUCIÓN

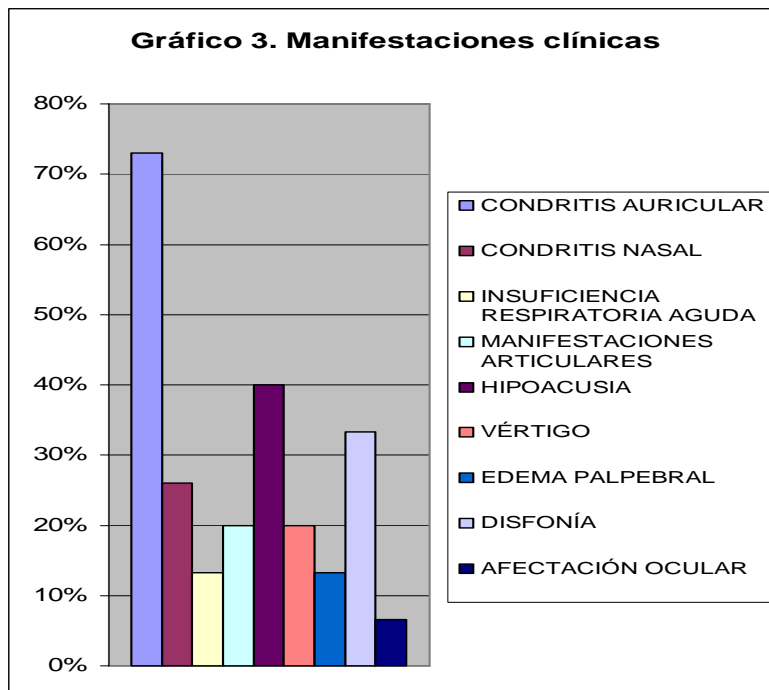


Dentro de las manifestaciones clínicas destaca la presencia de: condritis auricular (Fig 1.) en 11 de los casos (73%), hipoacusia en 6 (40%) y disfonía en 5 (33.3%), el resto de manifestaciones se describen en el gráfico 3.

FIG.1 CONDRITIS AURICULAR



GRÁFICO 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Las complicaciones documentadas en el seguimiento incluyen estenosis subglótica en 4 pacientes (26.6%); a nivel ocular (20%) dos presentaron epiescleritis (13.3%), y uno desprendimiento de retina y córnea con lesión macular (6.6%), en lo auditivo 2 tuvieron hipoacusia conductiva y sensorial (13.3%), a nivel renal la glomerulonefritis se presentó en 2 casos (13.3%) y en el aspecto cardiovascular la presencia de insuficiencia mitral y tricuspídea en un caso (6.6%).

A todos los pacientes con estenosis subglótica se les realizó traqueostomía permanente; un paciente ameritó injerto corneal debido a desprendimiento corneal.

La PR se asoció a otras enfermedades en 5 pacientes: Lupus Eritematoso Sistémico (1) y Síndrome Sicca (1) diagnosticados en conjunto con la PR, Psoriasis (1) 12 años antes al diagnóstico de PR, Bocio (1) 4 años después del diagnóstico, y antecedente de Diabetes Mellitus (1) sin especificarse tiempo de evolución.

Todos los pacientes recibieron de forma inicial tratamiento a base de prednisona. Los casos que no respondieron al uso de esteroides fueron tratados adicionalmente con inmunosupresores, los más usados fueron: ciclofosfamida, metotrexate y azatioprina.

Las dosis y vías de administración se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INICIALES

Tratamiento inicial con esteroides	Prednisona VO 20 a 30 mg/día	13 pacientes
	Prednisona VO 50 mg/día	2 pacientes
	Esteroides inhalados	1 paciente
	Esteroides tópicos	1 paciente
Tratamiento *asociado inmunosupresor	Ciclofosfamida IV 0.5 mg/kg	1 paciente
	Metotrexate VO 7.5 mg/semana	2 pacientes
	Metotrexate VO 25 mg/semana	1 paciente
	Azatioprina VO 50 mg/día	1 paciente
	Azatioprina VO 75 mg/día	1 paciente

No existe un criterio definido para establecer en qué momento se debe agregar un inmunosupresor. En el caso de los pacientes reportados, no hay un tiempo específico, la decisión de emplear un medicamento inmunosupresor dependió de las manifestaciones iniciales o durante la evolución, como es el caso de la glomerulonefritis o epiescleritis, así como de la presencia de recaídas, o la falta de respuesta al tratamiento esteroideo. Así mismo, no se determinan las razones por las cuales se utilizó uno u otro inmunosupresor.

Otros tratamientos empleados fueron colchicina a 0.6 mg/kg en un paciente (6.6%) y dapsona en otro paciente, sin embargo, ésta última fue suspendida por intolerancia gástrica. Así mismo, se emplearon otros

tratamientos, de acuerdo a enfermedades asociadas, como lo fue hidroxicloroquina y anticomiciales en una paciente con lupus eritematoso sistémico con crisis convulsivas.

Las causas de emplear otras vías de administración de esteroides fue debido a manifestaciones respiratorias (vía inhalada) y por manifestaciones oculares (vía tópica).

En todos los casos se observó remisión de la sintomatología, lo cual permitió la posterior reducción de la dosis del tratamiento esteroideo. El tratamiento subsecuente se muestra en la Tabla 3.

TABLA 3 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO SUBSECUENTE

Tratamiento subsecuente esteroideo	Prednisona VO 2.5 -7.5 mg/día	15 pacientes
	Metilprednisolona IV 1 gr/día por 3 días	2 pacientes
Tratamiento subsecuente inmunosupresor	Metotrexate VO 10 mg/semana	1 paciente
	Azatioprina VO 150 mg/día	2 pacientes
	Ciclofosfamida IV 0.5 mg/kg	3 pacientes

Las principales causas de modificación del tratamiento, ya sea con administración de esteroides del tipo metilprednisolona y ciclofosfamida en pulsos intravenosos, o bien, otros inmunosupresores vía oral, fueron: 1) Presencia de glomerulonefritis, 2) Ahorro de esteroide, 3) Compromiso de vías respiratorias, 4) Recidivas , y 5) Afectación ocular.

En relación a pulsos intravenosos, la metilprednisolona se administró por 3 días consecutivos para tratamiento de las manifestaciones agudas, y en el caso de la ciclofosfamida, ésta se administró en forma mensual por 6 meses. En general, no se reportaron eventos adversos a medicamentos, al inicio o durante la evolución de la enfermedad.

6. DISCUSIÓN

La PR es una enfermedad rara, con alrededor de 600 casos reportados a nivel mundial (1,14). En nuestro país, la primera serie reportada, fue la de Lifshitz y cols, en 1986 con 7 casos (30); y posteriormente, en el 2001, Meza y cols presentaron 5 casos (3). De ahí a la fecha sólo se han reportado casos aislados. Esta serie recopila los casos diagnosticados en nuestras unidades de procedencia, y los publicados o presentados como cartel en Congresos Nacionales por otras instituciones, integrando la mayor serie reportada en nuestro medio.

Luthra estimó una incidencia anual de 3.5 casos por millón en Rochester, NY. La edad promedio fue de 47 años, con una relación mujer:hombre de 1-3:1 (1-2,4). En nuestro grupo de pacientes predominó el sexo femenino y el padecimiento inició en promedio a los 40 años de edad.

La condritis auricular fue la manifestación más frecuente, observándose hasta en el 73% de los pacientes, lo cual coincide con series previas, en que se presentó en forma inicial en el 39% de los pacientes, y durante la evolución hasta el 85% de los casos (1,3-4). La artritis es la segunda manifestación más común y está presente hasta en 50 a 85% de los pacientes con PR. En forma inicial, se presenta en el 33% de los casos, y durante la evolución de la enfermedad, aparece entre el 50 y 75% de los pacientes (1,3-4,31). Sin

embargo, en nuestros pacientes fue la quinta manifestación inicial, ya que se reportó en el 20% de los casos.

La hipoacusia (40%), la disfonía (33.3%) y la condritis nasal (26.6%) fueron las siguientes manifestaciones más frecuentes. De acuerdo a lo referido en la literatura, las manifestaciones audiovestibulares, pueden presentarse hasta en el 46% de los casos en algún momento de la enfermedad, lo cual puede ser temporal o permanente por involucro sensorineural debido a vasculitis de la rama vestibular o coclear de la arteria auditiva interna (1,3-4).

Aproximadamente 50% de los pacientes presentan compromiso laringotraqueal, constituyendo del 10 al 50% de defunciones en relación a PR (1,14,29). Así mismo, son de vital importancia en el transcurso de la enfermedad, ya que puede presentarse obstrucción aguda de la vía aérea por inflamación y edema glótico, laríngeo y subglótico.

Durante la evolución de nuestra serie, la estenosis subglótica se presentó en 4 pacientes, ameritando la realización de traqueostomía permanente. En algunos pacientes, esto ocurre antes de que se establezca el diagnóstico (2).

La asociación con otras enfermedades de tipo autoinmune se presentó en el 30% de los casos, como ha sido reportado en estudios previos (1-4). Las enfermedades de tejido conectivo asociadas con mayor frecuencia son artritis reumatoide (32), lupus eritematoso sistémico (33), síndrome de Sjögren,

enfermedad mixta del tejido conectivo, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, artritis reumatoide juvenil, reportándose hasta en el 20% de los casos.

La vasculitis primaria o secundaria se ha presentado hasta el 18% de los casos (1-2,4). Los síndromes mielodisplásicos se han documentado hasta en 40 casos (1). Algunas enfermedades endocrinológicas incluyendo enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus y timoma se han asociado a PR (4).

Debido a la rareza de la enfermedad, el diagnóstico puede tardar hasta 1 ó 2 años en realizarse. Trentham y Le reportaron una duración promedio de 2.9 años entre el primer síntoma y el diagnóstico de la enfermedad, con un intervalo de más de un año en 68% de los casos (2). Dreher, et al., reportaron un caso con retardo en el diagnóstico por 20 años (8).

La mayor parte de los casos en nuestra serie se diagnóstico en un período de 4 meses a 4 años. Lo cual obliga a considerar el diagnóstico desde sus etapas iniciales, ya que un retraso en el mismo, retarda el inicio del tratamiento y, a su vez, condiciona la presencia de secuelas irreversibles como la hipoacusia o las manifestaciones respiratorias.

Dado a que la etiología aún es desconocida, no existe un esquema terapéutico establecido. En esta serie, todos los pacientes fueron tratados inicialmente y durante su evolución con esteroides, coincidiendo con otras series reportadas, lográndose la disminución de la sintomatología inicial, más no la

progresión, ya que en algunos casos fue necesario el uso de inmunosupresores, ya sea vía oral, o bien, como pulsos intravenosos.

No hay un inmunosupresor de elección, sin embargo, observamos que el uso de metotrexate y azatioprina, fue útil en casos refractarios, o bien, como ahorradores de esteroides (19). Así mismo, el uso de esteroides del tipo de la metilprednisolona e inmunosupresores como la ciclofosfamida, ambos en pulsos intravenosos, son de utilidad en casos de manifestaciones graves, como la glomerulonefritis, la escleritis y el compromiso respiratorio (4). Sin embargo, no existe un consenso que norme el uso de uno u otro inmunosupresor.

En ningún paciente se empleó ciclosporina A, sin embargo, ésta ha sido útil en casos refractarios a otros inmunosupresores. Su efecto es sobre la activación de linfocitos T al inhibir la interacción macrófagos-células T (21).

Actualmente se han descrito algunos fármacos dentro de la terapia biológica como el anticuerpo monoclonal anti-CD4, el cual se ha utilizado en forma exitosa ante casos refractarios (19).

Recientemente el infliximab se ha reportado como inductor de la remisión en un paciente (34), sin embargo, en otro paciente con PR y Síndrome de Sweet se desarrolló septicemia severa por un absceso paraesternal murió posterior al inicio de la terapia con infliximab (26).

La justificación para el empleo del infliximab es la presencia de clonas de células T reactivas a colágeno tipo II, sugiriendo una respuesta Th1, produciendo TNFa, el cual se ha demostrado que induce la síntesis y liberación de proteinasas que degradan matriz. No está aprobado para su uso en PR (25), sin embargo, constituyen otras opciones terapéuticas, limitantes en costos y quizás no accesible para toda la población, sin embargo, que pueden ofrecer un beneficio terapéutico, y evitar en lo menos posible las recurrencias.

Como otros tratamientos reportados se encuentran el trasplante autólogo de células madre como inductor de remisión completa en PR.

Un reporte reciente describe una respuesta satisfactoria con el uso de colágeno tipo II de bovino fetal, por vía oral, diariamente (4).

Por todo lo anterior, es de considerar que las series reportadas comparten características epidemiológicas y clínicas, así como de pronóstico, por lo que es necesario ahondar sobre los conceptos etiopatogénicos de la PR, con el fin de alcanzar una conclusión de abordaje terapéutico. Ya que si bien, la respuesta es satisfactoria con el uso de esteroides, la enfermedad continúa progresando y recidivando, y actualmente se cuenta con otros recursos, como la terapia biológica, lo cual puede constituir otra opción terapéutica eficaz.

7. CONCLUSIONES

- La PR, en nuestro medio, comparte características epidemiológicas con las descritas a nivel mundial.
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes comprenden la afectación del cartílago auricular y nasal, así como manifestaciones audiovestibulares.
- El compromiso laringotraqueal es causa potencial de morbimortalidad.
- El diagnóstico es básicamente clínico, sin embargo, la mayoría de las veces se realiza tardíamente.
- El diagnóstico tardío se traduce en un retraso en el inicio del tratamiento y aparición de secuelas irreversibles.
- El tratamiento continúa siendo empírico.
- En forma aguda, los pacientes responden al uso de esteroides a dosis medias.
- El uso de inmunosupresores es útil en el caso de manifestaciones graves.
- No hay un consenso que norme el uso de uno u otro inmunosupresor.
- Ningún tratamiento hasta el momento ha detenido la progresión de la enfermedad.

- La terapia biológica puede constituir una opción terapéutica eficaz.
- Quizás no se trate de una enfermedad rara, sino que simplemente no se sospecha su diagnóstico.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Letko, et al. Relapsing Polychondritis: A Clinical Review. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 384-395.
2. Trentham D, Le C. Relapsing Polychondritis. *Ann Int Med* 1998; 129: 114-122.
3. Meza J, Remes J, Montaña A. Policondritis Recidivante: Presentación de 5 casos y Revisión de la Literatura. *Rev Mex Reumatol* 2001; 16: 309-314.
4. Kent P, Michet C, Luthra H. Relapsing Polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003 ; 16 : 56-61.
5. Ebringer R, et al. Autoantibodies to cartilage and type II collagen in Relapsing Polychondritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 473-479.
6. Foidart J, et al. Antibodies to type II collagen in Relapsing Polychondritis. *NEJM* 1978; 30: 1203-1207.
7. Giroux L, Paquin F, Guérard-Desjardins M, Lefavre A. Relapsing Polychondritis : An autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1983 ; 13 : 182-187.
8. Dreher A, Aigner J, Fuchshuber S, Kastenbauer E. Relapsing Polychondritis: A course over 20 years with Cerebral Involvement. *Arch Otolaryngol. Head and Neck Surgery* 2000; 126: 1495-1498.
9. Hansson A, et al. Relapsing Polychondritis, Induced in Mice with matrilin-1, Is an Antibody and Complement Dependent Disease. *Am J Pathol* 2004; 164: 959-966.

10. Hansson A, Holmdahl R. Cartilage-specific autoimmunity in animal models and clinical aspects in patients-focus on Relapsing Polychondritis. *Arth Res* 2002; 4: 296-301.
11. Hansson A, Johansson A, Holmdahl R. Critical role of the major histocompatibility complex and IL-10 in matrilin-1-induced Relapsing Polychondritis in mice. *Arth Res Ther* 2004; 6: R484-R491.
12. Hansson A, Heinegard D, Holmdahl R. A new animal model for Relapsing Polychondritis, induced by cartilage matrix protein (matrilin-1). *J Clin Invest* 1999; 104: 589-598.
13. Quenard M, García Carrasco M, Ramos Casals M. Policondritis Recidivante. *Formación Continua del Médico Práctico. Medicina Integral* 2001; 38: 25-29.
14. Staats B, Utz J, Michet C. Relapsing Polychondritis. *Semin Resp Crit Care Med* 2002 ; 23 : 145-154.
15. McAdam L, O Hanlan M, Bluestone R, Pearson C. Relapsing Polychondritis: A Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976; 55: 193-215.
16. Selim A, Fulford L, Mohiaddin R, Sheppard M. Active Aortitis in Relapsing Polychondritis. *J Clin Pathol* 2001; 54: 890-892.
17. Stewart S, et al. Cerebral vasculitis in Relapsing Polychondritis. *Neurology* 1988; 38: 150-152.
18. Chang M, et al. Renal involvement in Relapsing Polychondritis. *Medicine* 1987; 66: 202-217.

19. Park J, Gowin K, Schumacher H. Steroid Sparing Effect of Methotrexate in Relapsing Polychondritis. *J Rheum* 1996; 23: 937-938.
20. Cervera H, Torres V. Policondritis Recidivante tratada con metotrexate y celecoxib. Reporte de un caso. *Rev Med IMSS* 2005; 43: 243-245.
21. Svenson K, et al. Cyclosporin A Treatment in a Case of Relapsing Polychondritis. *Scand J Rheumatol* 1984; 13: 329-333.
22. Kenneth M, Andrew F Colchicine and indomethacin for the treatment of Relapsing Polychondritis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: S22-S24.
23. Barranco V, Minor D, Solomon H. Treatment of Relapsing Polychondritis with Dapsone. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1286-1288.
24. Martin J, Roenigk H, Lynch , Tingwald F. Relapsing Polychondritis Treated with Dapsone. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1272-1274.
25. Mpofo S, Estrach C, Curtis J, Moots R. Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. *Rheumatology* 2002; 42: 1117-1118.
26. Matzkies F, et al. Severe septicaemia in a patient with polychondritis and Sweet's syndrome after initiation of treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 81-82.
27. Sarodia B, Dasgupta A, Mehta A. Management of Airway Manifestations of Relapsing Polychondritis. Case Reports and Review of Literature. *Chest The Cardiopulm Crit Care Journal* 1999; 116: 1669-1675.

28. Faul J, Kee S, Rizk N. Endobronchial Stenting for Severe Airway Obstruction in Relapsing Polychondritis. *Chest The Cardiopulm Crit Care Journal* 1999; 116: 825-827.
29. Adliff M, et al. Treatment of Diffuse Tracheomalacia Secondary to Relapsing Polychondritis with Continuous Positive Airway Pressure. *Chest The Cardiopulm Crit Care Journal* 1997; 112: 1701-1704.
30. Lifshitz A, et al. Policondritis Recidivante. Reporte de siete casos. *Rev Med IMSS* 1986; 24: 387-392.
31. O'Hanlan M, McAdam L, Bluestone R, Pearson C. The Arthropathy of Relapsing Polychondritis. *Arth Rheum* 1976; 19: 191-194.
32. Tishler M, Caspi D, Yaron M. Classical Rheumatoid Arthritis associated with Nondeforming Relapsing Polychondritis. *J Rheum* 1987; 14: 367-368.
33. Small P, Frenkiel S. Relapsing Polychondritis. A feature of Systemic Lupus Erythematosus. *Arth Rheum* 1980; 23: 361-363.
34. Ehresmann G. Infliximab in the treatment of polychondritis. *Arth Rheum* 2002; 46: S160-S161.