

Przypadek wielobjawowego nawracającego zapalenia chrząstek u 76-letniego mężczyzny

A case of multisymptomatic relapsing polychondritis in a 76-year-old male

Radosław Grabysa¹, Beata Moczulska¹, Artur Artemiuk¹, Barbara Połubińska¹,
Roman Wziątek¹, Robert Rzepko²

¹Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Wojskowego w Olsztynie, ordynator Oddziału dr med. Radosław Grabysa

²Katedra i Zakład Patomorfologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry dr hab. med. Kazimierz Jaśkiewicz

Słowa kluczowe: nawracające zapalenie chrząstek, diagnostyka, leczenie immunosupresyjne.

Key words: relapsing polychondritis, diagnostics, immunosuppressive therapy.

Streszczenie

Nawracające zapalenie chrząstek to rzadka choroba układowa na tle autoimmunologicznym, charakteryzująca się nawracającymi epizodami zapalenia tkanki chrzęstnej i jej destrukcją. Choroba dotyczy najczęściej tkanek ucha zewnętrznego, nosa, krtani, tchawicy, głównych oskrzeli i stawów obwodowych. Proces chorobowy może obejmować również inne, bogate w proteoglikany struktury, takie jak narząd wzroku, serce, naczynia krwionośne, ucho wewnętrzne i nerki. Rozpoznanie kliniczne opiera się na ogólnie uznawanych kryteriach McAdama. W pracy opisano przypadek 76-letniego mężczyzny, u którego rozpoznano wielobjawowe nawracające zapalenie chrząstek.

Summary

Relapsing polychondritis (RP) is a rare, multisystem, autoimmune disorder characterized by recurrent inflammation and destruction of the cartilage tissue of the external ear, nose, larynx, trachea, major bronchi and peripheral joints. RP can also involve other proteoglycan-rich structures, such as the eye, heart, blood vessels, inner ear and kidney. The diagnosis is made on the basis of modified Mc Adam criteria including chondritis in two of three sites (auricular, nasal, laryngotracheal) or one of those sites and two other features, including ocular inflammation, audiovestibular damage, or seronegative inflammatory arthritis. A biopsy is not recommended in most cases. We describe the case history of a 76-year-old male with multisymptomatic RP including SND and MR successfully treated in our department.

Wstęp

Nawracające zapalenie chrząstek (NZC) to rzadka, układowa choroba tkanki łącznej, o nieznanym przyczynieniu, charakteryzująca się nawracającym zapaleniem i destrukcją tkanki chrzęstnej, opisana po raz pierwszy w 1923 r. przez austriackiego internistę von Jakscha [1]. Proces dotyczy chrząstek uszu, nosa, krtani, tchawicy i drzewa oskrzelowego oraz stawów obwodowych, ale może obejmować także inne, bogate w proteoglikany

struktury, takie jak oko, serce, naczynia krwionośne, ucho wewnętrzne czy kłębuszki nerkowe [2–4].

Początek choroby jest zwykle nagły, z zaznaczonymi objawami ogólnymi, takimi jak gorączka, osłabienie, zmniejszenie masy ciała. Obraz kliniczny zależy przede wszystkim od lokalizacji zmian zapalnych (tab. I). Nawracające zapalenie chrząstek występuje głównie u ludzi rasy białej, częściej u kobiet (3:1). Przeciętny wiek chorych to 47 lat, chociaż chorują również dzieci i osoby starsze [3].

Adres do korespondencji:

dr med. Radosław Grabysa, Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Wojskowy, ul. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, tel./faks +48 89 542 32 28, e-mail: rgrabysa@wp.pl

Praca wpłynęła: 1.02.2007 r.

Szacuje się, że 8 lat przeżywa 94% chorych, jednak w przypadku zajęcia chrząstek układu oddechowego czy struktur układu sercowo-naczyniowego, po 5 latach choroby śmiertelność może sięgać 30% [3, 5].

Częste współwystępowanie NZC ze schorzeniami na tle autoimmunologicznym, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń, mieszana choroba tkanki łącznej, zespół mielodysplastyczny, nieswoiste zapalenia jelit, niedoczynność tarczycy czy cukrzyca, stwarza podstawę do uznawania go za stan patologiczny z tego kręgu [3, 6, 7].

W patogenezie NZC uwzględnia się zaburzenia odporności typu humoralnego oraz komórkowego. W miejscu toczącego się procesu zapalnego stwierdzono występowanie immunoglobulin w klasach IgG, IgA, IgM oraz składników dopełniacza, natomiast w surowicy chorych występują przeciwciała przeciwko natywnemu kolagenowi typu II, IX i XI. Ponadto u chorych na NZC stwierdzono częstsze występowanie antygeny HLA-DR4 [8–10].

W przebiegu ostrej fazy choroby, w surowicy krwi obserwuje się zmiany typowe dla reakcji zapalnej, a więc wzrost stężenia białka C-reaktywnego, przyspieszone opadanie krwinek czerwonych. Może także występować leukocytoza, niedokrwistość normobarwliwa, trombocytoza, hipergammaglobulinemia poliklonalna. Zwykle nie stwierdza się przeciwciał przeciwjądrowych, antykardiolipinowych ani przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów (ANCA) czy czynnika reumatoidalnego [3, 8, 11].

W badaniu histopatologicznym opisywana jest utrata zasadochłonnego zabarwienia macierzy tkanki chrzęstnej, zapalenie ochrzęstnej z naciekami z neutrofilami, eozynofilami, limfocytami i plazmocytami, wypełnienie uszkodzonych miejsc przez tkankę włóknistą oraz niszczenie przestrzeni lakunarnych [12].

Rozpoznanie NZC opiera się na stwierdzeniu przynajmniej trzech kryteriów diagnostycznych z grupy kryteriów zaproponowanych w 1976 r. przez McAdama i wsp. [2], obejmujących nawracające zapalenie obydwóch małżowin usznych, nienadżerkowe zapalenie wielostawowe, zapalenie chrząstki nosowej, zapalenie struktur ocznych, zapalenie chrząstek dróg oddechowych oraz uszkodzenie układu przedsionkowo-ślimakowego wraz z potwierdzeniem histopatologicznym. W codziennej praktyce klinicznej problemem jest rzadkie współwystępowanie wielu objawów, co stwarza trudności rozpoznawcze. W związku z tym, w 1979 r. Damiani i Levine [12] zaproponowali zmodyfikowane kryteria rozpoznawcze NZC. Według nich do rozpoznania choroby wystarczy jeden lub więcej ww. objawów, ale przy potwierdzeniu biopsyjnym, lub występującym zajęciu tkanki chrzęstnej w 2 różnych lokalizacjach z dobrą odpowiedzią kliniczną na stosowane leczenie.

Tabela 1. Charakterystyka chorych na nawracające zapalenie chrząstek [3]

Table 1. Characteristics of patients with relapsing polychondritis [3]

Objaw/zajęcie narządu	Częstość występowania (%)
zapalenie chrząstki ucha	92
zapalenie stawów	48
zajęcie krtani i dróg oddechowych	39
zapalenie chrząstki nosa	34
zapalenie w obrębie narządu wzroku	25
upośledzenie słuchu	7,4
zawroty głowy	5,5
niedomykalność zastawki aortalnej i/lub mitralnej	0,8
zmiany skórne	0,4
siodełkowaty nos	0,2
zapalenie naczyń	0,1

W pracy przedstawiono przypadek wielobjawowego NZC u 76-letniego chorego z rozpoznaną od wielu lat niedoczynnością tarczycy i cukrzycą typu 2.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 76, został przyjęty do szpitala z powodu ogólnego osłabienia, zawrotów głowy i epizodycznych zasłabnięć, utraty masy ciała, stanów podgorączkowych, zaburzeń widzenia w postaci światłowstrętu i nieostrego widzenia, uogólnionych bólów stawowych oraz bólu małżowin usznych. Powyższe objawy pojawiły się u chorego ok. 10 mies. przed przyjęciem do szpitala i narastały. W wywiadzie od 10 lat niedoczynność tarczycy leczona L-tyroksyną i cukrzyca typu 2 leczona dietą. Ponadto chory przyjmował doraźnie niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki przeciwbólowe.

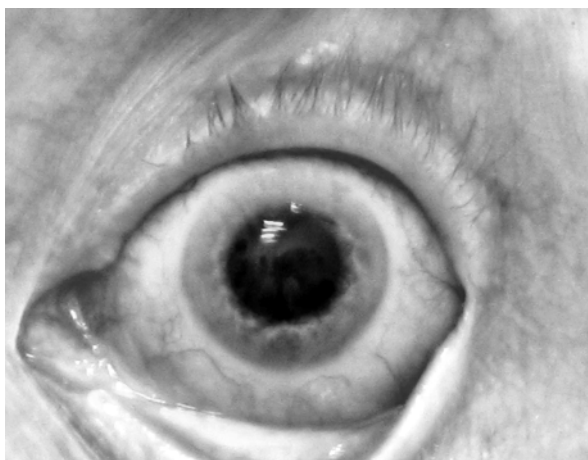
W badaniu przedmiotowym z odchyłami od normy stwierdzono opadnięte, sinoczerwone, nadmiernie ucieplone, bolesne małżowiny uszne (ryc. 1), przekrwione spojówki obu oczu, zwolnioną do 40/min miarową czynność serca, nad koniuszkiem szmer skurczowy promieniujący do lewej pachy (4/6), nadmiernie ucieplone stawy nadgarstkowe i śródrečno-palczkowe bez obecności wysięku.

W wynikach badań dodatkowych stwierdzono wybitnie podwyższone wskaźniki ostrej fazy – prędkość



Ryc. 1. Zapalenie chrzęstnej części prawej małżowiny usznej.

Fig. 1. *Right auricular chondritis.*



Ryc. 2. Zapalenie twardówki oka lewego.

Fig. 2. *Scleritis of the left eye.*

opadania krwinek czerwonych (OB) 110 mm po godzinie, stężenie białka C-reaktywnego (CRP) 120 ng/ml. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomocz 20 mg/dl, a w osadzie liczne wyługowane erytrocyty. W surowicy krwi nie wykryto czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANA i ANCA) oraz nie znaleziono komórek LE. W RTG stawów rąk i stóp stwierdzono zwężenie szpar stawowych

i osteopenię. W badaniu spoczynkowym EKG stwierdzono bradykardię zatokową 35/min, z niespecyficznymi zmianami w zakresie odcinka ST-T (odstęp PR i szerokość zespołów QRS w normie). W przekłatkowym badaniu echokardiograficznym stwierdzono powiększoną jamę lewego przedsionka, umiarkowaną niedomykalność mitralną, niewielkiego stopnia pogrubienie płatków mitralnych, prawidłową czynność skurczową lewej komory (EF 62%). W 24-godzinym badaniu EKG obserwowano bradykardię zatokową (bez zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego), szczególnie w trakcie aktywności chorego.

Badanie okulistyczne wykazało zapalenie tęczęwki z zapaleniem rogówkowo-twardówkowym oka lewego oraz rozmiękanie obwodu rogówki oka prawego (ryc. 2.). W badaniu laryngologicznym z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono cechy symetrycznego zapalenia chrzęstnych części małżowin usznych oraz niewielkiego stopnia zniekształcenie chrząstek nalewkowatych krtani bez zwężenia szpary głośni. Badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej, badanie bronchoskopowe oraz spirometryczne dały wynik prawidłowy. W badaniu histopatologicznym biopsji małżowiny usznej stwierdzono degenerację tkanki chrzęstnej z naciekiem z limfocytów, makrofagów i plazmacytów, co potwierdziło kliniczne rozpoznanie choroby (ryc. 3.).

Opierając się na kryteriach klinicznych, laboratoryjnych i histopatologicznych, ustalono rozpoznanie NZC.

W leczeniu zastosowano metylprednizolon dożylnie w dawce 1 g przez kolejne 5 dni i następnie prednizon doustnie w dawce 60 mg/dobę, a w leczeniu podtrzymującym prednizon 15 mg/dobę. Ponadto stosowano Eitroxin 100 µg/dobę, trandolapril 0,5 mg/dobę, hydrochlorotiazyd 25 mg/dobę oraz okresowo insulinoterapię (insuliny Actrapid HM, Insulatard HM). W wyniku zastosowanej farmakoterapii, jeszcze w trakcie 3-tygodniowej hospitalizacji, obserwowano bardzo szybką poprawę stanu klinicznego chorego – ustąpiły bóle stawów oraz małżowin usznych, a przede wszystkim zawroty głowy i osłabienie, poprawiła się tolerancja wysiłku fizycznego oraz ogólne samopoczucie chorego. W badaniu przedmiotowym uwagę zwracało ustąpienie bradykardii i zmniejszenie intensywności szmeru niedomykalności mitralnej. W kontrolnym monitorowaniu holterowskim EKG nie obserwowano dysfunkcji węzła zatokowego w postaci bradykardii w czasie aktywności chorego, natomiast w badaniu echokardiograficznym niedomykalność mitralna została oceniona jako mała. Również kolejne badania okulistyczne potwierdzały regresję procesu zapalnego. W wynikach badań dodatkowych obserwowano normalizację wskaźników ostrej fazy, a także ustąpienie krwinkomoczu i białkomoczu.

Obecnie chory czuje się dobrze, nie ma zawrotów głowy i zasłabnięć, w miarę dobrze toleruje wysiłek fizyczny, nie ma cech czynnego zapalenia chrząstek małżowin usznych (utrzymuje się jednak ich wiotkość) oraz stawów, a w leczeniu stosowany jest prednizon w dawce 15 mg/dobę, trandolapril 0,5 mg/dobę oraz insulina Insulatard w dawce 8 j./dobę.

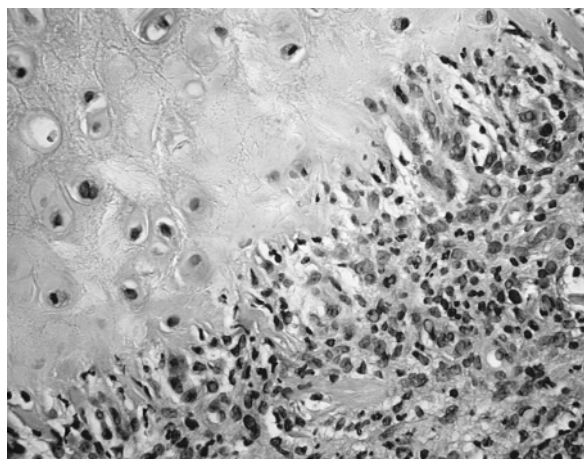
Dyskusja

Pomimo rzadkiego występowania NZC w populacji ogólnej, udało się nam opisać przypadek tego schorzenia spełniający wszystkie klasyczne (łącznie z badaniem histopatologicznym) kryteria diagnostyczne McAdama [2]. U chorego mężczyzny występowało obustronne zapalenie małżowin usznych, nienadżerkowe zapalenie stawów, zapalenie struktur ocznych (twardówki, nadtwardówki, tęczęwki, zapalenie spojówek) oraz zajęcie układu sercowo-naczyniowego i nerek. Warto zaznaczyć jest to, że u chorego przed wieloma laty rozpoznano niedoczynność tarczycy oraz cukrzycę typu 2, które – tak jak NZC – mogą mieć podłoże autoimmunologiczne [3, 6].

U opisanego chorego wystąpił bardzo specyficzny dla tego schorzenia stan patologiczny, jakim niewątpliwie jest obustronne zapalenie chrząstek małżowin usznych. Zapalenie o tej lokalizacji jest najczęściej występującym (90% przypadków) elementem choroby. Zajęcie chrząstek ucha jest zwykle obustronne. Objawia się ono zaczerwienieniem (nierzadko małżowiny są fioletowe), obrzękiem i silnym bólem. W odróżnieniu od infekcyjnego zapalenia ucha zewnętrznego, w NZC zajęte są tylko części chrzęstne małżowin, z pominięciem płatków. W przypadkach długotrwałego zapalenia lub jego nawrotów dochodzi do destrukcji tkanki chrzęstnej małżowiny, a w konsekwencji do zwiotczenia i opadania ucha, co obserwowane było w przedstawionym przypadku [3, 13].

Zajęcie narządu wzroku występuje u ok. 60% chorych z NZC, częściej dotyczy mężczyzn i obejmuje zapalenie nadtwardówki i twardówki, zespół suchości, zapalenie tęczęwki, retinopatię, zapalenie nerwu wzrokowego, niespecyficzne zapalenie spojówek oraz rozmiękanie i zapalenie rogówki [2, 3, 14]. U leczonego pacjenta występowało zapalenie tęczęwki z zapaleniem rogówkowo-twardówkowym oka lewego, rozmiękanie obwodu rogówki oka prawego oraz niespecyficzne obustronne zapalenie spojówek.

Zajęcie stawów w NZC (50–80%) ma często charakter epizodyczny, ale w 35% przypadków może być objawem rozpoczynającym NZC. Proces zapalny jest asymetryczny, seronegatywny, w jego przebiegu nie obserwuje się tworzenia nadżerek. Najczęściej zajęte są stawy



Ryc. 3. Badanie histopatologiczne chrząstki prawej małżowiny usznej. Widoczny jest obfity naciek zapalny złożony z limfocytów, plazmacytów i makrofagów oraz destrukcja tej tkanki.

Fig. 3. Biopsy of the right ear cartilage. Abundant inflammatory infiltrate with lymphocytes, plasmacytes and macrophage in the cartilage with destruction of this tissue.

śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, stawy nadgarstkowe, śródstopno-paliczkowe oraz łokciowe. Płyn stawowy jest zwykle niezapalny, a samo zapalenie nie ma charakteru zniekształcającego. Stawy są ciepłe, tkliwe i obrzęknięte. W badaniu radiologicznym zajętych stawów opisywane jest zwężenie przestrzeni stawowych i/lub osteopenia [2, 3, 15]. U analizowanego przez nas pacjenta choroba rozpoczęła się właśnie objawami symetrycznego zapalenia dużych stawów kończyn górnych, które pojawiły się ok. roku przed przyjęciem do szpitala.

Zajęcie układu krążenia (10–52%) to druga co do częstości po powikłaniach ze strony układu oddechowego przyczyna zgonów wśród chorych z NZC [2, 16]. Powikłania te obejmują niedomykalność aortalną (4–10%), niedomykalność mitralną (2–8%), tętniaki aorty (2–7%), zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego, zawał serca, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (do bloku całkowitego) oraz rzadko opisywaną dysfunkcję węzła zatokowego w postaci bradykardii zatokowej lub bloku zatokowo-predsionkowego [2, 14, 16–18]. Niedomykalność zastawki aortalnej najczęściej wynika z poszerzenia pierścienia zastawkowego i/lub aorty wstępującej, natomiast uszkodzenie płatków zastawki jest obserwowane rzadko [5]. Niedomykalność mitralna (której często towarzyszy niedomykalność zastawki trójdzielnej) może być spowodowana poszerzeniem zapalnie zmienionego pierścienia mitralnego [19]. Przyczyną zaburzeń prze-

wodzenia przedsionkowo-komorowego jest prawdopodobnie włóknienie układu bódźoprzewodzącego [17]. Występujące w przebiegu NZC tętniaki aorty są następstwem uogólnionego zapalenia naczyń, które dotyczy może również innych naczyń (np. naczyń skóry czy naczyń wieńcowych) [5]. Część chorych, u których dochodzi do zajęcia zastawek serca lub powstania tętniaków aorty, wymaga leczenia kardiochirurgicznego. Niestety, u części chorych po takich zabiegach dochodzi do nawrotu NZC w obrębie operowanych struktur [20–22].

U opisywanego chorego z NZC objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego obejmowały dysfunkcję węzła zatokowego w postaci bradykardii zatokowej oraz niedomykalność mitralną. Wydaje się, że za objawy, które były bardzo nasilone przy przyjęciu (uporczywe zawroty głowy, zasłabnięcia, słaba tolerancja wysiłku fizycznego, osłabienie), odpowiedzialne były właśnie te powikłania, związane z wystąpieniem NZC. Potwierdzeniem tego rozumowania jest ustąpienie (lub znacznego stopnia zmniejszenie nasilenia w odniesieniu do niedomykalności mitralnej) stwierdzonych nieprawidłowości po leczeniu immunosupresyjnym.

Zajęcie nerek w NZC występuje rzadko, najczęściej w postaci łagodnej proliferacji mezangium, ale może także występować martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych z tworzeniem półksiężyców, nefropatia IgA, szklwienie kłębuszków nerkowych oraz zapalenie cewkowo-śródmiąższowe. Zajęcie kłębuszków nerkowych w NZC może być wynikiem występującego w tym procesie zapalenia drobnych naczyń. Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi występuje u 10% chorych. U ok. 22% chorych w badaniu moczu stwierdza się nieprawidłowości (mikrohematurię, proteinurię). Zajęcie nerek pogarsza rokowanie chorych z NZC, a 10-letnie przeżycie osiąga ok. 30% [3, 8, 22]. Zajęcie nerek u opisywanego mężczyzny rozpoznano na podstawie nieprawidłowych wyników badań ogólnych moczu i jego osadu. W trakcie leczenia obserwowano ustąpienie krwinkomoczu i białkomoczu.

Zajęcie struktur układu oddechowego jest dość często opisywane (50% chorych) i jest najczęstszą przyczyną śmierci wśród chorych z NZC. Zajęcie krtani może objawiać się chrypką, bolesnością czy trudnościami w artykulacji. Bezpośrednim zagrożeniem życia może się stać natomiast zajęcie chrząstek drzewa oskrzelowego, co może doprowadzić do zwężenia dróg oddechowych, a często do zapalenia płuc [23–25]. W przypadku podejrzenia zajęcia tych struktur pomocna jest tomografia komputerowa klatki piersiowej, bronchoskopia oraz spirometryczne testy oddechowe [4]. U naszego pacjenta nie obserwowano zajęcia układu oddechowego, co potwierdziły wymienione wyżej badania dodatkowe.

U opisywanego chorego wystarczającym leczeniem okazało się leczenie kortykosteroidami – dożylnymi

pulsami z metylprednizolonu (1000 mg/dobę) z następczym doustnym leczeniem prednizonem (1 mg/kg m.c./dobę). Terapia ta pozwoliła na opanowanie ostrych objawów choroby, przede wszystkim związanych z dysfunkcją węzła zatokowego, zapaleniem chrząstek małżowin usznych oraz stawów obwodowych. Kortykosteroidy są obecnie uważane za standard leczenia NZC. W przypadku niezadowolającego działania lub w przypadkach powikłań narządowych mogą być kojarzone z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna A czy metotreksat. Istnieją również doniesienia o korzystnym wpływie leczenia NZC lekiem przeciwtrądownym – dapsonem. Wymienione leki immunosupresyjne stosuje się w monoterapii, jak również w różnych skojarzeniach [3–5, 17, 20, 24]. U niektórych chorych z powikłaniami narządowymi NZC w zakresie układu oddechowego i krążenia konieczne staje się leczenie inwazyjne, obejmujące m.in. tracheostomię, stosowanie stentów w obrębie drzewa oskrzelowego, operacje kardiochirurgiczne lub wszczepienie układu stymulującego serce [26, 27].

Nawracające zapalenie chrząstek jest rzadko występującym, postępującym schorzeniem, często o ciężkim przebiegu klinicznym. W przypadku wystąpienia klasycznych objawów opisanych wyżej można jednak postawić trafne rozpoznanie i wdrożyć skuteczne leczenie.

Piśmiennictwo

1. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. Wien Arch F Inn Med 1923; 6: 93-100.
2. McAdam LP, O'Hanlan M, Bluestone R, Pearson C. Relapsing polychondritis; prospective study of 23 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 193-215.
3. Trentham D, Le Ch. Relapsing polychondritis. Ann Intern Med 1998; 129: 114-122.
4. Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. Curr Opin Rheumatol 2004; 16: 56-61.
5. Barretto SN, Oliveira GH, Michet CJH et al. Multiple cardiovascular complications in patient with relapsing polychondritis. Mayo Clin Proc 2002; 77: 971-974.
6. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polychondritis: a clinical review. Semin Arthritis Rheum 2002; 31: 384-395.
7. Diebold L, Rauh G, Jager K, Lohrs U. Bone marrow pathology in relapsing polychondritis: high frequency of myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1995; 89: 820-830.
8. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, et al. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. J Rheumatol 1997; 24: 96-101.
9. Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, et al. Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. Arthritis Rheum 1993; 36: 660-664.
10. Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. N Eng J Med 1978; 299: 1203-1207.
11. Piette JC, El-Rassi R, Amoura Z. Antinuclear antibodies in relapsing polychondritis. J Rheumatol 1999; 58: 656-657.

12. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis report of ten cases. *Laryngoscope* 1979; 89: 929-946.
13. Cody DT, Sones DA. Relapsing Polychondritis: audiovestibular manifestations. *Laryngoscope* 1971; 81: 1208-1222.
14. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet Jr CJ. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology* 1986; 93: 681-689.
15. O'Hanlan M, Mc Adam LP, Bluestone R, Pearson CM. The arthropathy of relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 191-194.
16. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 104: 74-78.
17. Bowness P, Hawley IC, Morris T, et al. Complete heart block and severe aortic incompetence in relapsing polychondritis: clinicopathologic findings. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 97-100.
18. Saliba WR, Goldstein LH, Habib GS et al. Syncope in patient with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1244-1245.
19. Marshall DA, Jackson R, Rae AP, et al. Early aortic valve cusp rupture in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 413-415.
20. Selim AGA, Fulford LG, Mohiaddin RH, et al. Active aortitis in relapsing polychondritis. *J Clin Pathol* 2001; 54: 890-892.
21. Cipriano PR, Alonso DR, Baltaxe HA, et al. Multiple aortic aneurysm in relapsing polychondritis. *Am J Cardiol* 1976; 37: 1097-1102.
22. Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, et al. Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 202-217.
23. Sheffield E, Corrin B. Fatal bronchial stenosis due to isolated relapsing chondritis. *Histopathology* 1992; 20: 442-443.
24. Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta AC. Management of airway manifestations of relapsing polychondritis. Case reports and review of literature. *Chest* 1999; 116: 1669-1675.
25. Eng J, Sabanathan S. Airway complications in relapsing polychondritis. *Ann Thorac Surg* 1999; 51: 686-692.
26. Tso AS, Chung HS, Wu CY, et al. Anesthetic management of a patient with relapsing polychondritis – a case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 2001; 39: 189-194.
27. Del Rosso A, Petix NR, Pratesi M, et al. Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 840-844.