

## POLICONDRIȚA RECIDIVANTĂ ȘI SARS-COV-2, POSIBIL FACTOR DECLANȘATOR AL AUTOIMUNITĂȚII

### RELAPSING POLYCHONDRIȚIS AND SARS-CoV2, A POSSIBLE TRIGGER OF AUTOIMMUNITY

VIRGIL PĂTRAȘCU\*, LILIANA GABRIELA GEOLOAICA\*, RALUCA NICULINA CIUREA\*\*

#### Rezumat

Policondrița recidivantă este o afecțiune inflamatorie rară, autoimună, care implică structurile cartilajinoase, predominant cele ale urechilor, nasului și arborelui traheo-bronșic. Alte structuri afectate pot include sistemul cardiovascular, articulațiile periferice, pielea, urechea medie și internă, ochii și sistemul nervos central. Corticoterapia sistemică reprezintă tratamentul de elecție. În ultimele decenii infecțiile virale au fost propuse ca factori de mediu care declanșează autoimunitatea la persoane predispuse genetic. Virusurile respiratorii, în special parainfluenzae și coronavirusurile, au fost asociate cu apariția artritei reumatoide, în timp ce dovezi în creștere descriu apariția unor afecțiuni autoimune în COVID-19.

**Caz clinic.** Pacientă în vârstă de 31 de ani, s-a spitalizat în octombrie 2020 pentru plăci eritemato-edematoase, infiltrate, intens dureroase, localizate la nivelul pavilionelor auriculare, bilateral. Boala a debutat în urmă cu o lună. Din istoric reținem că pacienta a prezentat în urmă cu 4 luni dureri la nivelul articulațiilor radio-carpene, ulterior la nivelul articulațiilor genunchilor și gleznelor pentru care s-a prezentat în serviciul Reumatologie. În urmă cu 2 săptămâni a prezentat dureri la nivelul piramidei nazale și la nivel ocular fiind diagnosticată cu rinită cronică hipertrofică, respectiv, conjunctivită. Exudatul faringian a evidențiat *Klebsiella pneumoniae* prezent. Celelalte analize de laborator au fost normale. Pacienta a prezentat în antecedente infecție asimptomatică cu virusul SARS-COV-2, diagnosticată

#### Summary

Relapsing polychondritis is a rare, autoimmune inflammatory condition that involves cartilaginous structures, predominantly those of the ears, nose, and tracheobronchial tree. Other affected structures may include the cardiovascular system, peripheral joints, skin, middle and inner ear, eyes, and central nervous system. Systemic corticosteroid therapy is the treatment of choice. In recent decades, viral infections have been proposed as environmental factors that trigger autoimmunity in genetically predisposed individuals. Respiratory viruses, especially parainfluenzae and coronaviruses, have been associated with the onset of rheumatoid arthritis, while growing evidence describes the occurrence of autoimmune disorders in COVID-19.

**Clinical case.** A 31-year-old patient presented in October 2020 for infiltrated erythematous-edematous plaques, highly painful, located in the auricles, bilaterally. The disease started a month ago. The patient applied the antibiotic and dermatocorticoid cream locally, without a favorable evolution. From the medical history we notice that the patient presented 4 months ago pain in the radio-carpal joints, later in the joints of the knees and ankles for which she presented to the Rheumatology department. Two weeks ago, she presented with pain in the nasal pyramid and at the eye level. She was diagnosed with chronic hypertrophic rhinitis and conjunctivitis, respectively. The pharyngeal exudate showed *Klebsiella pneumoniae* present. The other laboratory tests were within normal limits. The patient had

\* Departamentul de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, România.

Department of Dermatology, Emergency County Hospital, Craiova, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania.

\*\* Departamentul de Patologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, România.

Department of Pathology, Emergency County Hospital, Craiova, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania.

prin evidențierea anticorpilor specifici în cursul investigațiilor pentru stabilirea etiologiei policondritei. Am practicat biopsia unui fragment de tegument, împreună cu cartilajul subiacent, de la nivelul pavilionului urechii stângi. Pe baza examenului clinic și al examenului histopatologic am precizat diagnosticul de Policondrită recidivantă. Am inițiat tratamentul cu Metilprednisolon 32 mg/zi, Famotidină 40 mg/zi, Rupatadină 10 mg/zi, Levofloxacină 500 mg/zi, cu evoluție ușor favorabilă. S-a inițiat și tratamentul cu Methotrexat 10 mg/săptămână în decembrie 2020.

**Discuții.** Policondrita recidivantă este o afecțiune autoimună progresivă care afectează mai multe organe și țesuturi. Recunoașterea timpurie a semnelor acestei boli rare și inițierea promptă a terapiei antiinflamatorii și imunosupresoare pot ameliora simptomele și preveni complicațiile, în special cele care afectează tractul respirator și inima.

**Concluzii.** Numărul rapoartelor de caz care descriu fenomene autoimune în COVID-19 este în creștere, iar aceste condiții pot implica diferite organe și sisteme. Deși cronologia patologiilor la cazul nostru ne sugerează posibilitatea implicării unei infecții cu SARS-CoV-2 în apariția Policondritei, menționăm că până în prezent nu au fost raportate cazuri de Policondrită recidivantă asociată cu această infecție virală.

**Cuvinte cheie.** Policondrită recidivantă, SARS-CoV-2, tratament.

Intrat în redacție: 25.08.2021

Acceptat: 17.09.2021

a history of asymptomatic infection with SARS-CoV-2 virus, diagnosed by highlighting specific antibodies during investigations to establish the etiology of polychondritis. We performed a biopsy of a fragment of the skin, along with the underlying cartilage, in the pavilion of the left ear. Based on the clinical examination and the histopathological examination, we specified the diagnosis of relapsing polychondritis. We started treatment with Methylprednisolone 32 mg / day, Famotidine 40 mg / day, Rupatadine 10 mg / day, Levofloxacin 500 mg / day, with a slightly favorable evolution. Methotrexate 10 mg / week treatment was also initiated in December 2020.

**Discussions.** Relapsing polychondritis is a progressive autoimmune condition that affects several organs and tissues. Early recognition of the signs of this rare disease and prompt initiation of anti-inflammatory and immunosuppressive therapy can relieve symptoms and prevent complications, especially those affecting the respiratory tract and heart.

**Conclusions.** The number of case reports describing autoimmune phenomena in COVID-19 is increasing, and these conditions may involve different organs and systems. Although the chronology of pathologies in our case suggests the possible involvement of SARS-CoV-2 infection in the occurrence of Polychondritis, we mention that so far no cases of relapsing Polychondritis associated with this viral infection have been reported.

**Keywords.** Relapsing polychondritis, SARS-CoV-2, treatment.

Received: 25.08.2021

Accepted: 17.09.2021

## Introducere

Policondrita recidivantă este o afecțiune inflamatorie rară, autoimună, care implică structurile cartilajinoase, predominant cele ale urechilor, nasului și arborelui traheo-bronșic. Alte structuri afectate pot include sistemul cardio-vascular, articulațiile periferice, pielea, urechea medie și internă, ochii și sistemul nervos central.

Jaksch-Wartenhorst a descris primul caz din literatură în 1923 când a folosit termenul "policondriopatie".[1] Termenul de "policondrită recidivantă" a fost folosit prima dată de Pearson și colab. în anul 1960 pentru a sublinia natura episodică a bolii observată la 12 pacienți.[2]

Vârsta medie de debut este cuprinsă, la cele mai multe cazuri, între a patra și a cincea decadă de viață. Boala apare cu o frecvență similară la ambele sexe, deși a fost descrisă o ușoară

## Introduction

Relapsing polychondritis is a rare, autoimmune inflammatory condition that involves cartilaginous structures, predominantly those of the ears, nose, and tracheobronchial tree. Other affected structures may include the cardiovascular system, peripheral joints, skin, middle and inner ear, eyes, and central nervous system.

Jaksch-Wartenhorst described the first case in the literature in 1923 when he used the term "polychondropathy".[1] The term "relapsing polychondritis" was first used by Pearson et al. in 1960 to highlight the episodic nature of the disease observed in 12 patients.[2]

The average age of onset is, in most cases, between the fourth and fifth decade of life. The disease occurs with a similar frequency in both sexes, although a slight predominance of females has been described. It affects all ethnicities, with

preponderență feminină. Afectează toate etniile, cu variabilitate în prezentarea clinică între populația caucaziană și asiatică. Incidența estimată este de 3,5/1000000/an. Policondrita recidivantă este considerată o tulburare complexă care vizează structurile cartilajinoase, cu implicarea atât a sistemului imunitar umoral, cât și a celui imunitar celular. Cât privește rolul factorului genetic, moleculele HLA clasa a II-a, par, de asemenea, asociate cu policondrita recidivantă. Nu există dovezi ale transmiterii familiale. Condrita auriculară mono- sau, mai frecvent, bilaterală este cea mai frecventă caracteristică a bolii.[3]

Variabilitatea simptomelor și natura episodică a policondritei pot duce la întârzierea diagnosticului. În plus, nu există explorări specifice de laborator pentru policondrita recidivantă. Corticoterapia sistemică reprezintă tratamentul de elecție.[4,5]

Diversele manifestări clinice ale bolii COVID-19 apar ca semn al infecției cu virusul SARS-CoV-2. În timp ce ținta inițială a virusului este tractul respirator, devine din ce în ce mai clar că există o interacțiune complexă între virus și sistemul imunitar, de la răspunsuri ușoare până la moderate, la răspunsuri autoimune disfuncționale, direcționate către multiple țesuturi. Sistemul imunitar joacă un rol dublu în COVID-19, fiind implicat atât în răspunsul antiviral, cât și în progresia acută a bolii, cu un răspuns neregulat, reprezentat de eliberare marcată de citokine, activarea macrofagelor și răspunsul hiperinflamator sistemic. S-a speculat că aceste modificări imunologice pot induce pierderea toleranței și/sau declanșa inflamația cronică, fenomen prezent în policondrita recidivantă.[6]

### Caz clinic

Pacientă în vârstă de 31 de ani, s-a prezentat în octombrie 2020 în Clinica Dermatologie Craiova pentru plăci eritemato-edematoase, infiltrate, intens dureroase, localizate la nivelul pavilioanelor auriculare, bilateral (Fig. 1, Fig. 2). Boala a debutat în urmă cu o lună. Pacienta a aplicat local cremă cu antibiotic și dermatocorticoid, fără evoluție favorabilă.

Din istoric reținem că pacienta a prezentat în urmă cu 4 luni dureri la nivelul articulațiilor radio-carpene, ulterior la nivelul articulațiilor

variabilitate în prezentarea clinică între populația caucaziană și asiatică. The estimated incidence is 3.5/10,000/year. Relapsing polycondritis is considered a complex disorder involving cartilaginous structures, involving both the humoral and cellular immune systems. As for the role of the genetic factor, HLA class II molecules also appear to be associated with recurrent polycondritis. There is no evidence of family transmission. Mono- or, more commonly, bilateral atrial chondritis is the most common feature of the disease.[3]

The variability of symptoms and the episodic nature of polycondritis can delay diagnosis. In addition, there are no specific laboratory explorations for recurrent polycondritis. Systemic corticosteroid therapy is the treatment of choice. [4, 5]

Various clinical manifestations of COVID-19 disease appear as a sign of SARS-CoV-2 virus infection. While the initial target of the virus is the respiratory tract, it is becoming increasingly clear that there is a complex interaction between the virus and the immune system, from mild to moderate responses to dysfunctional autoimmune responses directed to multiple tissues. The immune system plays a dual role in COVID-19, being involved in both the antiviral response and the acute progression of the disease, with an irregular response, represented by marked cytokine release, macrophage activation and systemic hyperinflammatory response. It has been speculated that these immunological changes may induce loss of tolerance and/or trigger chronic inflammation, a phenomenon present in relapsing polycondritis. [6]

### Clinical case

A 31-year-old patient presented to the Dermatology Clinic of Craiova in October 2020 for infiltrated erythematous-edematous plaques, highly painful, located in the auricles, bilaterally (Fig. 1, Fig. 2). The disease started a month ago. The patient applied the antibiotic and dermatocorticoid cream locally, without a favorable evolution.

From the medical history we notice that the patient presented 4 months ago pain in the radio-carpal joints, later in the joints of the knees and ankles for which she presented to the



*Figura 1. Plăci eritemato-edematoase, infiltrate, intens dureroase, localizate la nivelul pavilioanelor auriculare*  
*Figure 1. Infiltrated erythematous-edematous plaques, highly painful, located in the auricles, bilaterally*



*Figura 2. Plăci eritemato-edematoase, infiltrate, intens dureroase, localizate la nivelul pavilioanelor auriculare, bilateral*  
*Figure 2. Infiltrated erythematous-edematous plaques, highly painful, located in the auricles, bilaterally*

genunchilor și gleznelor pentru care s-a prezentat în serviciul Reumatologie, unde i s-a recomandat tratament cu Diclofenac unguent și Artrostop 1 tb/zi. În urmă cu 2 săptămâni a prezentat dureri la nivelul piramidei nazale, la nivel ocular pentru care s-a prezentat în serviciul ORL și Oftalmologie, unde i s-au pus diagnosticale de rinită cronică hipertrofică, respectiv conjunctivită.

În urmă cu o săptămână a prezentat un episod de durere precordială cu iradiere în brațul drept dar examenul cardiologic și ecocardiografia au fost normale.

Pacienta a prezentat infecție asimptomatică cu virusul SARS-COV-2, diagnosticată prin cercetarea prin metoda chemiluminiscență pe bază de particule (CMIA) a profilului imunologic privind infecția cu acest virus, în vederea stabilirii etiologiei policondritei. Rezultatul a fost pozitiv atât pentru anticorpii Ig G anti-

Rheumatology department, where she was recommended treatment with Diclofenac ointment and Arthrostop 1 tb/day. Two weeks ago, she presented with pain in the nasal pyramid and at the eye level. She was diagnosed with chronic hypertrophic rhinitis and conjunctivitis, respectively.

One week ago she had an episode of precordial pain with irradiation in his right arm, but cardiological examination and echocardiography were normal.

The patient presented asymptomatic infection with SARS-COV-2 virus, diagnosed by particle-based chemiluminescence method of the immune profile on infection with this virus, in order to establish the etiology of polychondritis. The result was positive for both anti-nucleocapsid Ig G antibodies and anti-spike Ig G antibodies.

nucleocapsidă cât și pentru anticorpii Ig G anti-spike.

A fost obținut consimțământul scris al pacientului, care a fost de acord cu publicarea acestor date.

Analizele de laborator: VSH, hemoleucograma, fibrinogenul, acidul uric, glicemia, FT3, FT4, TSH, complementul C3, C4, ATPO, Atc anti ADN dc, ASLO, FR, CRP, AMA M2, DFS70, 25-OH-vit D au fost în limite normale.

Exudatul faringian a evidențiat *Klebsiella pneumoniae*.

Examenul coproparazitologic: normal.

Am practicat biopsia unor fragmente de tegument, respectiv cartilaj de la nivelul pavilionului urechii stângi iar examenul histopatologic a evidențiat:

- fragment acoperit de epiderm cu ortokeratoză (Fig.3), subiacent, inclusiv în hipoderm, focare nodulare alcătuite din limfocite dispuse perivascular, perianexial (Fig.4) și perineural, înconjurate de țesut fibro-colagen și infiltrat hematic (Fig. 5)
- structură microscopică de țesut fibro-colagen și adipos cu infiltrat limfocitar ce diseca structurile, adiacent țesut muscular striat, fibroză și țesut cartilaginios cu infiltrat inflamator pericartilaginos (Fig. 6).

Pe baza examenului clinic și al examenului histopatologic am precizat diagnosticul de ***Policondrită recidivantă***.

The written consent of the patient was obtained, who agreed to the publication of these data.

Laboratory tests: ESR, blood count, fibrinogen, uric acid, blood glucose, FT3, FT4, TSH, complement C3, C4, ATPO, Atc anti dc DNA, ASLO, RF, CRP, AMA M2, DFS70, 25-OH-vit D were within normal limits.

Pharyngeal exudate showed *Klebsiella pneumoniae*.

Coproparasitological examination: normal.

Under local anesthesia with Xiline 1%, we performed the biopsy of skin, respectively cartilage lesions from the pavilion of the left ear. The specimens were submitted to the Pathology Laboratory, where they were processed according to classical histopathological technique. The histopathological examination revealed:

- fragment covered by the epidermis with orthokeratosis (Fig. 3), underlying, including in the hypodermis, nodular foci composed of perivascular, perianexial (Fig. 4) and perineural lymphocytes, surrounded by fibro-collagen tissue and blood infiltrate (Fig. 5).
- microscopic structure of fibrocollagen and adipose tissue with lymphocytic infiltrate that dissects the structures, adjacent striated muscle tissue, fibrosis and cartilaginous tissue with pericartilaginous inflammatory infiltrate (Fig. 6).

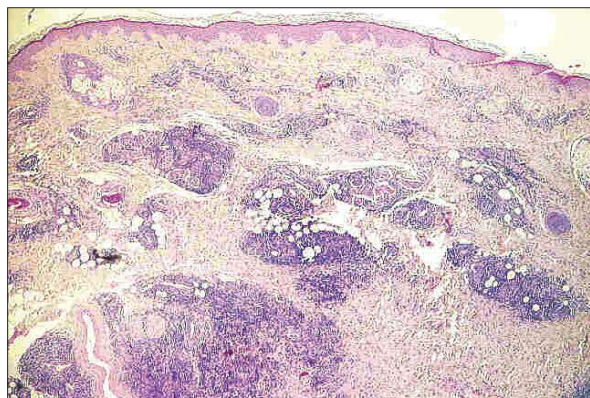


Figura 3. Tegument acoperit de epiderm cu ortokeratoză; focare nodulare de infiltrate inflamator limfocitar în derm, Col HE, X20

Figure 3. Skin covered by the epidermis with orthokeratosis; nodular foci of inflammatory lymphocytic infiltrates into the dermis, Col HE, X20

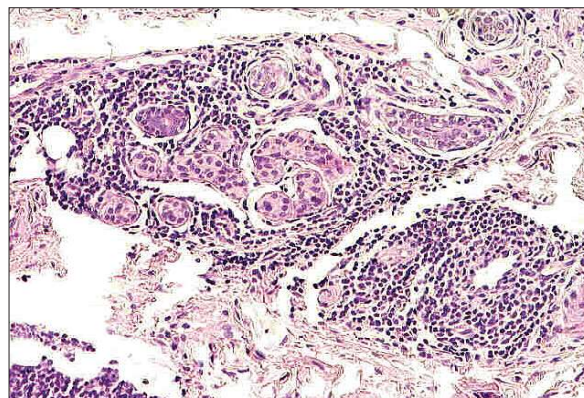


Figura 4. Focare nodulare de limfocite dispuse perivascular și perianexial, Col. HE X100

Figure 4. Nodular foci of perivascular and perianexial lymphocytes, Col. HE X100

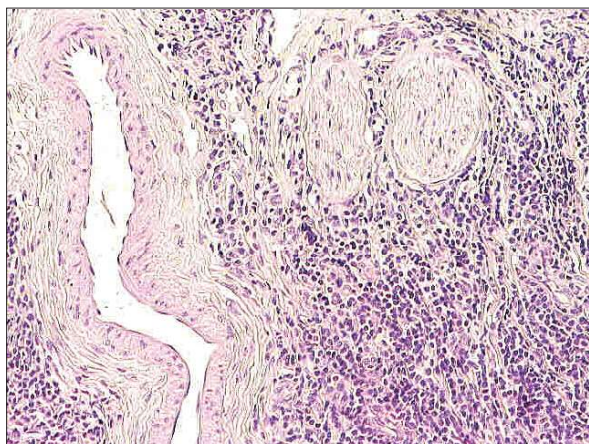


Figura 5. Focare nodulare alcătuite din limfocite dispuse perineural, Col. HE X100  
Figure 5. Nodular foci composed of perineural lymphocytes, Col. HE X100

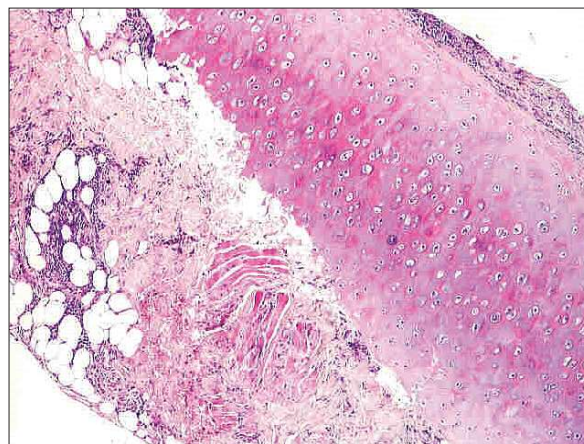


Figura 6. Tesut fibrocolagen și adipos infiltrat limfocitar; adiacent țesut muscular striat și țesut cartilaginios incluzând infiltrat inflamator COL HE X40  
Figure 6. Fibrocollagen and adipose tissue with lymphocytic infiltrate; adjacent striated muscle tissue and cartilaginous tissue including inflammatory infiltrate COL HE X40

Am inițiat tratament cu Metilprednisolon 32 mg/zi cu reducere treptată a dozei până la 4 mg/zi, Famotidină 40 mg/zi, Rupatadină 10 mg/zi, Levofloxacină 500 mg/zi, cu evoluție ușor favorabilă. S-a inițiat și tratament cu Methotrexat 10 mg/săptămână în decembrie 2020. În ianuarie 2021 pacienta a prezentat erupție tegumentară eritematoasă, inelară, la nivelul toracelui, remisă după creșterea dozei de Metilprednisolon. În prezent, pacienta urmează tratament de întreținere cu Medrol 4 mg la 48 ore, Methotrexat 10 mg/săptămână, Acid folic 5 mg/săptămână, Aspacardin 1 cp/zi, vit D3 1 cp/zi.

## Discuții

### *Etiopatogenie*

În etiopatogenia policondritei recidivante (PR) sunt implicate atât sistemul imunitar umoral, cât și cel imunitar celular. Reactivitatea imună celulară față de structurile din cartilaj a fost demonstrată folosind tehnici de transformare a limfocitelor sau de inhibare a migrării macrofagelor. Buckner și colab. au descris la un pacient cu PR clone de celule T cu specificitate pentru peptide corespunzătoare resturilor 261-273 ale moleculei de colagen tip II.[7] Răspuns celular anormal la proteoglicanii din cartilaj și

Based on the clinical and on the histopathological examination, we specified the diagnosis of **Relapsing polycondritis**.

We initiated treatment with Methylprednisolone 32 mg/day with gradual dose reduction up to 4 mg/day, Famotidine 40 mg/day, Rupatadine 10 mg/day, Levofloxacin 500 mg/day, with a slightly favorable evolution. Treatment with Methotrexate 10 mg/week was also initiated in December 2020. In January 2021, the patient presented with an erythematous, annular rash on the chest, remitted after increasing the dose of Methylprednisolone. Currently, the patient is receiving maintenance treatment with Medrol 4 mg every 48 hours, Methotrexate 10 mg/week, Folic acid 5 mg/week, Aspacardin 1 cp/day, vit D3 1 cp/day.

## Discussions

### *Etiopathogeny*

Both the humoral and the cellular immune system are involved in the etiopathogenesis of relapsing polycondritis (RP). Cellular immune reactivity to cartilage structures has been demonstrated using techniques to transform lymphocytes or inhibit macrophage migration. Buckner et al. described in a RP patient T cell

dezechilibrul subsetului de limfocite T au fost, de asemenea, descrise la pacienții cu PR.[8]

Atât anticorpii circulanți, cât și complexe imune prezente în țesuturile afectate, au fost descrise la pacienții cu PR. Acestea sunt generate împotriva colagenului nativ și denaturat de tip II și a tipurilor de colagen IX și XI care formează scheletul extracelular major din cartilaj.[9] Studiile au arătat că 33% dintre pacienții cu PR aveau anticorpi circulanți împotriva colagenului de tip II în faza activă a bolii și că titrurile lor au corespuns activității bolii.[10,11]

Studiile genetice au identificat HLA-DR4 ca alela cu risc major pentru PR, în timp ce există o asociere negativă între severitatea implicării organelor și HLA-DR6.[12] Nu există dovezi ale transmiterii familiale.

Alți autoantigeni țintă cunoscuți sunt matrilina-1 și proteinele matricei oligomerice ale cartilajului (COMP). Matrilina-1 este o proteină a matricei intercelulare, foarte exprimată în cartilajele traheale, nazale, auriculare și condrosternale, dar nu în cartilajele articulare normale ale adulților. COMP se găsește predominant în matricea extracelulară a cartilajului, ligamentelor și tendoanelor. Într-un raport de caz, Saxne și Heinegard au evidențiat faptul că nivelurile serice ale celor două proteine din matricea cartilajului au variat invers în timpul monitorizării unui pacient cu PR.[13]

Factori încă necunoscuți (poate agenți infecțioși și/sau agresiuni mecanice și chimice) ar putea cauza degradarea proteinelor cu eliberarea consecventă de antigeni criptici ai cartilajului. La subiecții predispuși genetic, imunizarea poate apărea împotriva acestor autoantigeni, recunoscută parțial în CII, matrilin-1 și COMP. Acest lucru se poate perpetua, prin eliberarea citokinelor pro-inflamatorii și recrutarea celulelor infiltrante în leziunile RP, rezultând în final distrugerea cartilajului mediată de MMP eliberată de condrocite supuse apoptozei.[14]

Prezentarea clinică COVID-19 variază de la indivizi asimptomatici sau cu simptomatologie ușoară asemănătoare gripei, până la afecțiuni severe cu pneumonie interstițială și sindrom de detresă respiratorie acută. În primele faze ale bolii, infecția virală declanșează un răspuns imun puternic, care este fundamental pentru clearance-ul viral, cu o cascadă de evenimente care implică

clones specific for peptides corresponding to residues 261-273 of the type II collagen molecule.[7] Abnormal cellular response to cartilage proteoglycans and T lymphocyte subset imbalance have also been described in patients with RP.[8]

Both circulating antibodies and immune complexes present in the affected tissues have been described in patients with RP. They are generated by native and denatured type II collagen and collagen types IX and XI that form the major extracellular skeleton in cartilage. [9] Studies have shown that 33% of patients with RP had circulating antibodies against type II collagen in the active phase of the disease and that their titers corresponded to the activity of the disease. [10,11]

HLA class II molecules also appear to be associated with RP. Genetic studies have identified HLA-DR4 as a major risk allele for RP, while there is a negative association between the severity of organ involvement and HLA-DR6. [12] There is no evidence of family transmission.

Other known target autoantigens are matrilin-1 and cartilage oligomeric matrix proteins (COMP). Matrilin-1 is an intercellular matrix protein, widely expressed in the tracheal, nasal, atrial and chondro-sternal cartilages, but not in the normal articular cartilages of adults. COMP is found predominantly in the extracellular matrix of cartilage, ligaments and tendons. In a case report, Saxne and Heinegard found that serum levels of the two cartilage matrix proteins varied inversely during monitoring of a patient with RP. [13]

Unknown factors (perhaps infectious agents and/or mechanical and chemical aggression) could cause protein degradation with the consistent release of cryptic cartilage antigens. In genetically predisposed subjects, immunization may occur against these autoantigens, partially recognized in CII, matrilin-1 and COMP. This can be perpetuated by releasing pro-inflammatory cytokines and recruiting infiltrating cells in RP lesions, ultimately resulting in MMP-mediated cartilage destruction released by apoptotic chondrocytes. [14]

The clinical presentation of COVID-19 varies from asymptomatic or mild individuals with influenza-like symptoms to severe conditions with interstitial pneumonia and acute respiratory

atât imunitatea înăscută cât și adaptativă, care pot deveni dăunătoare atunci când devin neregulate. Modificări imunologice asociate cu COVID-19 includ un număr crescut de macrofage, hiperactivitatea limfocitelor T, un nivel plasmatic crescut de citokine proinflamatorii (IL-1B, IL6, TNF-alfa), ceea ce duce la "o furtună de citokine" care pare a fi corelată cu severitatea bolii.[15]

Mai multe studii ilustrează similitudini imunologice și clinice dintre boala COVID-19 și bolile hiperinflamatorii, ducând la ipoteza că infecția cu SARS-CoV-2 ar putea declanșa un răspuns autoimun la subiecții predispuși genetic.[16]

Mai mult, polimorfismele HLA (atât clasa I, cât și clasa II) și non-HLA sunt asociate cu boli autoimune, iar controlul infecțiilor virale este mediat în mare măsură de recunoașterea peptidelor virale în asociere cu moleculele HLA-clasa I de către celulele T efectoare CD8+. De remarcat, un studiu recent a identificat o asociere de HLA-DRB1\*15:01, HLADQB1\*06:02 (MHC-clasa II) și HLAB\*27:07 (MHC-clasa I) la 99 pacienți italieni cu COVID-19 severe. Fiecare dintre aceste alele este asociată cu autoimunitatea. Astfel, este posibil ca pacienții cu COVID-19 care exprimă una dintre aceste alele să prezinte un risc crescut de a dezvolta manifestări autoimune.[17]

În ultimele decenii infecțiile virale au fost propuse ca factori de mediu care declanșează autoimunitatea la persoane predispușe genetic. Virusurile respiratorii, în special parainfluenzae și coronavirusurile, au fost asociate cu apariția artritei reumatoide.[6]

#### *Aspecte clinice*

PR se caracterizează prin episoade inflamatorii acute ale structurilor cartilajinoase care pot prezenta remisie spontană, dar care recidivează frecvent și culminează cu distrugerea structurii cartilajinoase. Poate implica afectare sistemică cu febră, pierdere în greutate și afectarea unor organe, cum ar fi sistemul nervos central, rinichii, căile respiratorii și vasele de sânge.[3]

*Condrita auriculară* mono- sau, mai frecvent, bilaterală se observă până la 90% dintre pacienți în cursul bolii și este simptomul inaugural în 20%

distress syndrome. In the early stages of the disease, the viral infection triggers a strong immune response, which is fundamental to viral clearance, with a cascade of events involving both innate and adaptive immunity, which can become harmful when they become irregular. Immunological changes associated with COVID-19 include an increased number of macrophages, hyperactivity of T lymphocytes, an increased plasma level of proinflammatory cytokines (IL-1B, IL6, TNF-alpha), leading to a "cytokine storm" that seems to be correlated with the severity of the disease. [15]

Several studies illustrate immunological and clinical similarities between COVID-19 disease and hyperinflammatory diseases, leading to the hypothesis that SARS-CoV-2 infection could trigger an autoimmune response in genetically predisposed subjects. [16]

Moreover, HLA (both class I and class II) and non-HLA polymorphisms are associated with autoimmune diseases, and the control of viral infections is largely mediated by the recognition of viral peptides in association with HLA-class I molecules by CD8 + effectors T cells. Notably, a recent study identified an association of HLA-DRB1 \* 15:01, HLADQB1 \* 06:02 (MHC-class II) and HLAB \* 27:07 (MHC-class I) in 99 Italian patients with severe COVID-19 disease. Each of these alleles is associated with autoimmunity. Thus, patients with COVID-19 expressing one of these alleles may be at increased risk of developing autoimmune manifestations. [17]

In recent decades, viral infections have been proposed as environmental factors that trigger autoimmunity in genetically predisposed individuals. Respiratory viruses, especially parainfluenzae and coronaviruses, have been associated with the development of rheumatoid arthritis.[6]

#### *Clinical aspects*

RP is characterized by acute inflammatory episodes of cartilaginous structures that may show spontaneous remission, but which recur frequently and culminate in the destruction of the cartilaginous structure. It may involve systemic damage with fever, weight loss, and damage to organs such as the central nervous system, kidneys, airways, and blood vessels. [3]



din cazuri. Debutul este brusc, cu eritem dureros roșu-violaceu și edem limitat la partea cartilagineasă a urechii, crușând lobul, care nu are cartilaj. Episoadele inflamatorii acute tind să se rezolve spontan în câteva zile sau săptămâni, cu recurență la intervale variabile. Ca o consecință pe termen lung a erupțiilor repetate, matricea cartilajului este grav deteriorată și înlocuită de țesut conjunctiv fibros. Urechile își pierd progresiv morfologia normală, căpătând uneori aspect de urechi conopidiforme.

*Condrita nazală* este prezentă în momentul diagnosticului la 24% dintre pacienți și se dezvoltă ulterior în 53% din cazuri. Procesul inflamator implică puntea nazală, cu roșeață acută, sensibilitate și durere, de obicei mai puțin marcată decât la nivelul urechilor. Poate fi însoțit ocazional de epistaxis. Duce la distrugerea porțiunii cartilaginease a septului nazal, conferind nasului un aspect „de șă”. [18]

*Afectarea articulară* este al doilea simptom cel mai frecvent în PR și apare la aproximativ 50-85% dintre pacienți în timpul bolii, dar numai la 33% dintre aceștia este o caracteristică inițială, asemenea cazului nostru. Principalul model al afectării articulațiilor este poliartrita intermitentă asimetrică acută sau oligoartrita care afectează articulațiile metacarpofalangiene, articulațiile interfalangiene proximale, genunchii și, mai rar, articulațiile metatarsofalangiene și coatele. De obicei, nu se observă eroziuni sau deformări, deși au fost raportate câteva cazuri cu distrugere articulară. [19]

*Modificările oculare* sunt nespecifice și includ conjunctivita, uveita, retinopatiile, nevrita optică, edemul palpebral și proptoza. Episclerita este cea mai frecventă, apărând în 39% din cazuri. [18]

*Afectarea laringo-traheo-bronșică* este observată la prima prezentare în doar 10% din cazuri, dar în cele din urmă se dezvoltă la jumătate din toți pacienții, mai frecvent la femei. Manifestările respiratorii includ răgușeală, dispnee, senzație de sufocare, respirație șuierătoare și durere la nivelul articulațiilor laringo-traheale. Implicarea traheo-bronșică are un prognostic slab, fiind cauza majoră a morbidității și mortalității. [20]

*Pierderea auzului* poate apărea din cauza obstrucției canalului auditiv extern, a otitei

*Auricular chondritis*, mono- or, more frequently, bilateral is the most common feature of RP, which is seen in up to 90% of patients during the disease and is the inaugural symptom in 20% of cases. The onset is sudden, with painful red-purple erythema and edema limited to the cartilaginous part of the ear, sparing the lobe, which has no cartilage. Acute inflammatory episodes tend to resolve spontaneously in a few days or weeks, with recurrence at variable intervals. As a long-term consequence of repeated eruptions, the cartilage matrix is severely damaged and replaced by fibrous connective tissue. The ears gradually lose their normal morphology, sometimes acquiring the appearance of cauliflower ears.

*Nasal chondritis* is present at the time of diagnosis in 24% of patients and develops later in 53% of cases. The inflammatory process involves the nasal bridge, with acute redness, tenderness and pain, usually less marked than in the ears. It may occasionally be accompanied by epistaxis. It leads to the destruction of the cartilaginous part of the nasal septum, giving the nose a “saddle” appearance. [18]

*Joint damage* is the second most common symptom in RP and occurs in about 50-85% of patients during the disease, but only in 33% of them is an initial feature, as in our case. The main pattern of joint damage is acute asymmetric intermittent polyarthritis or oligoarthritis that affects the metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, knees and, less frequently, metatarsophalangeal joints and elbows. Erosions or deformities are usually not observed, although several cases of joint destruction have been reported. [19]

*Ocular changes* are nonspecific and include conjunctivitis, uveitis, retinopathy, optic neuritis, eyelid edema and proptosis. Episcleritis is the most common, occurring in 39% of cases. [18]

*Laryngeal-tracheo-bronchial involvement* is observed at first presentation in only 10% of cases, but eventually develops in half of all patients, more commonly in women. Respiratory manifestations include hoarseness, dyspnea, suffocation, wheezing, and pain in the larynx-tracheal joints. Tracheobronchial involvement has a poor prognosis, being the major cause of morbidity and mortality. [20]

urechii medii sau prin afectarea ramurii auditive a nervului cranian VIII datorită vasculitei.[3]

*Complicațiile renale* ale PR sunt rare. Aproximativ 22% dintre pacienții cu PR dezvoltă un anumit tip de leziune renală, cu microhematurie și/sau proteinurie, dar nefropatia dovedită de biopsie a fost raportată la mai puțin de 10% dintre pacienți. Implicarea renală este asociată cu un prognostic slab, cu o rată de supraviețuire la 10 ani de 10%. Într-un studiu pe 129 de pacienți cu PR, 29 au prezentat afectare renală. Au fost observate expansiunea mezangială, proliferarea celulară și glomerulonefrita necrozantă.[21,22]

*Manifestările neurologice* sunt întâlnite la 3% dintre pacienții cu PR, cel mai frecvent fiind afectați nervii cranieni V și VII. Simptomele sunt adesea legate de o vasculită concomitentă a sistemului nervos central sau periferic. Manifestările clinice includ cefalee, meningită, encefalită limbică, infarct cerebral, hemiplegie, ataxie, convulsii, confuzie, psihoză și demență.[23, 24]

*Manifestările cutanate* sunt întâlnite la aproximativ 20-30% dintre persoanele cu policondrită recidivantă, incluzând: ulcere aftoase, ulcere genitale și o serie de erupții cutanate nespecifice, precum eritem nodos, livedo reticularis, urticarie (prezentă în cursul evoluției la cazul nostru) și eritem multiform.

*Sistemul cardiovascular:* PR poate provoca inflamația aortei, afectarea valvelor inimii (insuficiență aortică în 4-10%, insuficiență mitrală în 2%). Alte acuze: dureri toracice, ritm cardiac anormal, sincopă.[25]

*Afecțiuni asociate.* Aproximativ 25% din cazurile de PR sunt asociate cu alte boli. Include tulburări autoimune (lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică, boală mixtă a țesutului conjunctiv, sindrom Sjögren, dermatomiozită), boli reumatologice (spondiloartropatie și, cu frecvență ridicată, artrită reumatoidă) și vasculită.[26] Un număr tot mai mare de cazuri de PR au fost descrise în asociere cu tumori maligne, în special sindrom mielodisplazic (SMD) și, mai puțin frecvent, tumori solide (vezică, sân, plămâni, colon, pancreas) sau alte tumori maligne hematologice (limfom). Asocierea PR cu SMD a fost raportată în literatură. Până la 27% dintre pacienții cu PR au SMD concomitent.[27]

*Hearing loss* may occur due to obstruction of the external auditory canal, otitis media or damage to the auditory branch of the cranial nerve VIII due to vasculitis. [3]

*Renal complications* of RP are rare. Approximately 22% of patients with RP develop some type of kidney injury, with microhematuria and/or proteinuria, but biopsy-proven nephropathy has been reported in less than 10% of patients. Renal involvement is associated with a poor prognosis, with a 10-year survival rate of 10%. In a study of 129 patients with RA, 29 had renal impairment. Mesangial expansion, cell proliferation, and necrotizing glomerulonephritis have been observed. [21,22]

*Neurological manifestations* are found in 3% of patients with RP, most commonly affecting the cranial nerves V and VII. Symptoms are often associated with concomitant vasculitis of the central or peripheral nervous system. Clinical manifestations include headache, meningitis, limbic encephalitis, stroke, hemiplegia, ataxia, convulsions, confusion, psychosis, and dementia. [23, 24]

*Skin manifestations* are found in approximately 20-30% of people with recurrent polycondritis, including: foot-and-mouth ulcers, genital ulcers and a number of nonspecific rashes, such as erythema nodosum, livedo reticularis, urticaria (present during the course of our case) and erythema multiform.

*Cardiovascular system:* RP can cause inflammation of the aorta, damage to the heart valves (aortic insufficiency in 4-10%, mitral regurgitation in 2%). Other charges: chest pain, abnormal heart rhythm, syncope. [25]

*Associated conditions.* About 25% of cases of RP are associated with other diseases. It includes autoimmune disorders (systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, Sjögren's syndrome, dermatomyositis), rheumatic diseases (spondyloarthropathy and, more frequently, rheumatoid arthritis) and vasculitis. [26] An increasing number of cases of RP have been reported in association with malignancies, especially myelodysplastic syndrome (MDS) and, less frequently, solid tumors (bladder, breast, lung, colon, pancreas) or other haematological malignancies (lymphoma). The association of PR with MDS has been reported in the literature. Up to 27% of patients with RP have concomitant MDS. [27]

*Diagnosticul pozitiv*

Nu există rezultate de laborator specifice pentru PR. Anemia, dacă este prezentă, este de obicei normocromă și normocitară și este asociată cu un prognostic slab. Sunt adesea prezenți indicatori nespecfici de inflamație (VSH, PCR crescute). Poate fi detectată leucocitoză ușoară.

Deoarece PR este asociată cu afecțiuni sistemice, este indicată o evaluare în funcție de simptomatologia descrisă pentru a constata prezența afecțiunilor asociate. Anticorpii anti-nucleari, factorul reumatoid și anticorpii anti-fosfolipidici sunt teste care pot ajuta la evaluarea și diagnosticarea bolilor autoimune ale țesutului conjunctiv.[12]

Biopsia cartilajului la pacienții cu PR evidențiază condroliză, condrită și pericondrită. Cartilajul își pierde bazofilia, probabil prin eliberarea de proteoglicani sulfatați din matrice, iar condrocitele sunt reduse ca număr și pot apărea picnotice. PR precoce se caracterizează printr-un infiltrat inflamator mixt de limfocite, neutrofile și plasmocite în pericondru. Pe măsură ce cartilajul degenerază, celulele mononucleare și macrofagele se infiltrează în matrice. Matricea cartilajului este în cele din urmă distrusă și înlocuită de țesut conjunctiv fibros. În ciuda prezenței eritemului clinic, pielea supraiacentă este normală.[28]

Diagnosticul PR se bazează încă pe manifestările clinice, deoarece nu există teste de laborator specifice. Potrivit lui McAdam și colab., diagnosticul PR se poate face dacă sunt prezente trei sau mai multe dintre cele șase caracteristici clinice: condrita auriculară recurentă; poliartrita inflamatorie neerozivă; condrita nazală; inflamația oculară; condrita tractului respirator; afectarea audio-vestibulară, nefiind necesară confirmarea histologică. [29]

Aceste criterii au fost modificate ulterior de Damiani și Levine, care au extins spectrul de criterii de diagnostic, adăugând prezența a cel puțin unui criteriu McAdam și a confirmării histologice pozitive, sau a două criterii McAdam și răspuns pozitiv la administrarea de corticosteroizi sau dapsonă.[30] O altă variantă a criteriilor McAdam a fost propusă de Michet și colab. în 1986. Conform acestuia din urmă, diagnosticul de PR necesită o inflamație confirmată în două din cele trei cartilaje

*Positive diagnosis*

There are no specific laboratory results for RP. Anemia, if present, is usually normochromic and normocytic and is associated with a poor prognosis. Non-specific indicators of inflammation (ESR, elevated PCR) are often present. Mild leukocytosis can be detected.

Because RP is associated with systemic disorders, an assessment based on the symptoms described to indicate the presence of associated conditions is indicated. Antinuclear antibodies, rheumatoid factor, and antiphospholipid antibodies are tests that can help assess and diagnose autoimmune connective tissue diseases. [12]

Cartilage biopsy in patients with RP reveals chondrolysis, chondritis and perichondritis. Cartilage loses its basophilia, probably by the release of sulfated proteoglycans from the matrix, and chondrocytes are reduced in number and may appear pycnotic. Early RP is characterized by a mixed inflammatory infiltrate of lymphocytes, neutrophils and plasmacytes into the perichondrium. As cartilage degenerates, mononuclear cells and macrophages infiltrate the matrix. The cartilage matrix is eventually destroyed and replaced by fibrous connective tissue. Despite the presence of clinical erythema, the overlying skin is normal. [28]

The diagnosis of RP is still based on clinical manifestations, as there are no specific laboratory tests. According to McAdam et al., the diagnosis of RP can be made if three or more of the six clinical features are present: recurrent auricular chondritis; non-erosive inflammatory polyarthritis; nasal chondritis; eye inflammation; respiratory tract chondritis; audio-vestibular impairment, no histological confirmation being required. [29]

These criteria were later modified by Damiani and Levine, who expanded the spectrum of diagnostic criteria by adding the presence of at least one McAdam criterion and positive histological confirmation, or two McAdam criteria and a positive response to corticosteroids or dapson. [ 30] Another variant of the McAdam criteria was proposed by Michet et al. in 1986. According to the latter, the diagnosis of RP requires a confirmed inflammation in two of the three auricular, nasal or laryngotracheal cartilages or, a proven inflam-

auriculare, nazale sau laringo-traheale sau, o inflamație dovedită într-unul din cartilajele de mai sus și alte două criterii minore (pierderea auzului, inflamația oculară, disfuncția vestibulară, artrita seronegativă).[31]

Pacienta noastră a îndeplinit criteriile de diagnostic propuse de Damiani și Levine (cel puțin un criteriu McAdam și a confirmării histologice pozitive).

#### *Diagnosticul diferențial*

Condrita auriculară din PR trebuie diferențiată de pericondrita infecțioasă, otita cronică externă, traume, mușcături de insecte, erizipel al urechii, degerături, chondrodermatita nodulară cronică a urechii, sifilis congenital, lupus pernio.[26]

#### *Prognostic*

Rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 66-74% (45% dacă PR apare asociată cu vasculita sistemică). Cele mai frecvente cauze de deces asociate cu PR includ infecțiile secundare tratamentului cu corticosteroizi sau afecțiunile respiratorii, vasculita sistemică, malignitatea. Implicarea renală și anemia reprezintă un factor de prognostic slab la toate vârstele.[32, 33]

#### *Tratament*

Tratamentul PR constă în utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene și corticosteroizi în doze mici în situații de condrită auriculară/nazală ușoară sau artrită. Pentru cazurile cu manifestări grave, cum ar fi simptomele laringotraheale sau oculare, inflamația urechii interne, condrita auriculară sau nazală severă, vasculita sistemică, aortita sau glomerulonefrita, este indicat prednisonul în doză de 1 mg/kg/zi. Utilizarea imunosupresoarelor precum metotrexat, azatioprina și ciclofosfoamida este rezervată cazurilor refractare la terapia cu steroizi. De asemenea, a fost descrisă utilizarea dapsonei, colchicinei, anticorpilor monoclonal anti-CD4, D-penicilaminei și antimalaricelor. Ciclosporina A în doză de 5 mg/kg/ zi a avut efecte benefice pentru cazurile rezistente la corticosteroizi. [34] Cazurile refractare la imunosupresoare includ utilizarea agenților imunomodulatori, cum ar fi infliximab, etanercept, adalimumab și abatacept. Tocilizumab, a de-

terminat în unul din cartilajele de mai sus și alte două criterii minore (pierderea auzului, inflamația oculară, disfuncția vestibulară, artrita seronegativă). [31]

Our patient met the diagnostic criteria proposed by Damiani and Levine (at least one McAdam criterion and positive histological confirmation).

#### *Differential diagnosis*

RP ear chondritis should be differentiated from infectious perichondritis, chronic external otitis, trauma, insect bites, ear erysipelas, frostbite, nodular chondrodermatitis of the ear, congenital syphilis, lupus pernio. [26]

#### *Prognosis*

The 5-year survival rate was 66-74% (45% if RP is associated with systemic vasculitis). The most common causes of death associated with RP include infections secondary to corticosteroid treatment or respiratory disorders, systemic vasculitis, malignancy. Renal involvement and anemia are a poor prognostic factor at all ages. [32, 33]

#### *Treatment*

RP treatment involves the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and low-dose corticosteroids in cases of mild auricular/nasal chondritis or arthritis. For cases with severe manifestations, such as laryngotracheal or ocular symptoms, inflammation of the inner ear, severe auricular or nasal chondritis, systemic vasculitis, aortitis or glomerulonephritis, prednisone at 1 mg/kg/day is indicated. The use of immunosuppressants such as methotrexate, azathioprine and cyclophosphamide is reserved for cases refractory to steroid therapy. The use of dapsone, colchicine, anti-CD4 monoclonal antibodies, D-penicillamine and antimalarials has also been described. Cyclosporine A at a dose of 5 mg/kg/day had beneficial effects for corticosteroid-resistant cases. [34] Immunosuppressive refractory cases include the use of immunomodulatory agents such as infliximab, etanercept, adalimumab and abatacept. Tocilizumab has been shown to be useful in patients who do not respond to TNF antagonists. Allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation may be an option. [35]

monstrat utilitate la pacienții care nu răspund la antagoniștii TNF. Transplantul de celule stem hematopoietice alogene și autologe poate fi o opțiune.[35]

Policondrita recidivantă este o afecțiune autoimună progresivă care afectează mai multe organe și țesuturi. Recunoașterea timpurie a semnelor acestei boli rare și inițierea promptă a terapiei antiinflamatorii și imunosupresoare pot ameliora simptomele și preveni complicațiile, în special cele care afectează tractul respirator și inima.

## Concluzii

Numărul rapoartelor de caz care descriu fenomene autoimune în COVID-19 este în creștere, iar aceste condiții pot implica diferite organe și sisteme. Deși cronologia patologiilor la cazul nostru ne sugerează posibila implicare a infecției cu SARS-CoV-2 în apariția Policondritei, menționăm că până în prezent nu au fost raportate cazuri de Policondrită recidivantă asociată cu această infecție virală.

Relapsing polychondritis is a progressive autoimmune condition that affects several organs and tissues. Early recognition of the signs of this rare disease and prompt initiation of anti-inflammatory and immunosuppressive therapy can relieve symptoms and prevent complications, especially those affecting the respiratory tract and heart.

## Conclusions

The number of case reports describing autoimmune phenomena in COVID-19 is increasing, and these conditions may involve different organs and systems. Although the chronology of pathologies in our case suggests the possible involvement of SARS-CoV-2 infection in the occurrence of Polychondritis, we mention that so far no cases of relapsing Polychondritis associated with this viral infection have been reported.

## Bibliografie/Bibliography

1. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathy. *Wiener Archiv fur Innere Medizin*, 1923, 6:93–100.
2. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. *N Engl J Med*, 1960, 263:51–58.
3. Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med*, 1998, 129:114–122.
4. Puéchal X, Terrier B, Mouthon L, Costedoat-Chalumeau N, Guillevin L, Le Jeune C. Relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(2):118-124.
5. Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16:56.
6. Lucia Novelli, Francesca Motta, Maria De Santis, Aftab A. Ansari, M. Eric Gershwin, Carlo Selmi. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *Journal of Autoimmunity*, 2021, 117:102592
7. Buckner JH, Van Landeghen M, Kwok WW, Tsarknaridis L. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46:238–244.
8. Rajapakse DA, Bywaters EG. Cell-mediated immunity to cartilage proteoglycan in relapsing polychondritis. *Clin Exp Immunol*, 1974, 16:497–502.
9. Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, Vehring KH, Lehmann H, Kekow J et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis. *Arch Dermatol Res*, 1993, 285:245–249.
10. Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, Barnett EV, Lawley TJ et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med*, 1978, 299:1203–1207.
11. Giroux L, Paquin F, Guerard-Desjardins MJ, Lefaiivre A. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum*, 1983, 13:182–187.
12. Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Schölmerich J, Lang B. Relapsing polychondritis: Clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J. Rheumatol*, 1997, 24:96–101.
13. Saxne T, Heinegard D. Serum concentrations of two cartilage matrix proteins reflecting different aspects of cartilage turnover in relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38:294–296.
14. Arnaud L, Mathian A, Haroche J, Gorochoy G, Amoura Z. Pathogenesis of relapsing polychondritis: A 2013 update. *Autoimmun. Rev.* 2014, 13:90–95.

15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, 395(10229):1033-1034.
16. Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*, 2020, 19 (5):102524-10252.
17. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, Liberatoscioli L, Passarelli C, Colona VL, et al. HLA Allele Frequencies and Susceptibility to COVID-19 in a Group of 99 Italian Patients. *HLA Immune response genetics*, 2020, 96 (5):610-614.
18. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Jr Ophthalmology*, 1986, 93(5):681-9.
19. Arkin CR, Masi AT. Relapsing polychondritis: Review of current status and case report. *Semin Arthritis Rheum*, 1975, 5:41-62.
20. Chang SJ, Lu CC, Chung YM, Lee SS, Chou CT, Huang DF. Laryngotracheal involvement as the initial manifestation of relapsing polychondritis. *J Chin Med Assoc*, 2005, 68:279-282.
21. Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, Michet CJ, Wagoner RD, Donadio JV, Offord KP, Holley KE. Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine*, 1987, 66:202-217.
22. Politi AJ. Polychondritis Recidivantes Revisión Crítica. *Archivos Argentinos de Dermatología*, 1993, T.XLIII:73-91.
23. Sundaram MB, Rajput AH. Nervous system complications of relapsing polychondritis. *Neurology*, 1983, 22:513-515.
24. Hull RG, Morgan SH. The nervous system and relapsing polychondritis. *Neurology*, 1984, 34:557.
25. Chopra R, Chaudhary N, Kay J. "Relapsing polychondritis". *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2013, 39 (2): 263-76.
26. Cantarini L, Vitale A, Brizi MG, Caso F, Frediani B, Punzi L, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis and classification of relapsing polychondritis. *J Autoimmun*, 2014, 48:53-59.
27. Hebbar M, Brouillard M, Wattel E, Decoux M, Hatron PY, Devulder B, Fenaux P. Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polychondritis: Further evidence. *Leukemia*, 1995, 9:731-733.
28. Foidart JM, Katz SJ. Subtle clues to diagnosis by immunopathology: relapsing polychondritis. *Am J Dermatopathol*, 1979,1:257-260.
29. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine*, 1976, 5:193-215.
30. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis – Report of ten cases. *Laryngoscope*, 1979, 89:929-946.
31. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis: Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann. Intern. Med*, 1986, 104:74-78.
32. Puéchal X, Terrier B, Mouthon L, Costedoat-Chalumeau N, Guillevin L, Le Jeune C. Relapsing polychondritis. *Jt Bone Spine*, 2014, 81:118-124.
33. Dion J, Leroux G, Mouthon L, Piette JC, Costedoat-Chalumeau N. Relapsing polychondritis: What's new in 2017? *Rev. Med. Interne*, 2018, 39:400-407.
34. Virgil Patrascu, Raluca Niculina Ciurea, Andreea-Oana Enache. Relapsing polychondritis - case report. *Romanian Journal of Clinical and Experimental Dermatology*, 2015, 2(3):190-193.
35. Miyasaka LS, Andrade Junior A, Bueno CE, Atallah AN. Relapsing polychondritis. *Sao Paulo Medical Journal*, 1998, 116(1): 1637-1642.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Pro. univ. dr. Virgil Pătrașcu  
Clinica Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova  
Strada Petru Rares, Nr 2-4, 200345, Craiova, România  
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

*Correspondance address:* Professor, MD, PhD Virgil Pătrașcu,  
Department of Dermatology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova,  
Petru Rares Street, No 2-4, 200345, Craiova, Romania  
e-mail: vm.patrascu@gmail.com