



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



Reporte de caso

Manifestaciones otorrinolaringológicas de la granulomatosis con poliangitis (Wegener) Otolaryngological manifestations of granulomatosis with polyangitis (Wegener's)

Liliana Victoria Manrique Moreno MD

Otorrinolaringóloga - Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 24 de septiembre de 2014

Revisado: 10 de noviembre de 2014

Aceptado: 30 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Granulomatosis con poliangitis,
Obstrucción nasal, Disfonía.

RESUMEN

Introducción: La Granulomatosis con Poliangitis (GPA) se caracteriza por una vasculitis granulomatosa de vías aéreas y glomerulonefritis. Han surgido múltiples avances en su diagnóstico y tratamiento, sin embargo su etiología permanece sin aclarar. **Objetivos:** Esta revisión guía a los otorrinolaringólogos a las manifestaciones clínicas principalmente las que se ubican en la región de cabeza y cuello, formas de diagnóstico y bases de tratamiento, las cuales deben realizarse de forma precoz para mejorar el pronóstico, evitar la progresión y disminuir las complicaciones. **Metodología:** Revisión de la literatura a través de las bases de datos Scielo, Science Direct y Pubmed, entre los años 1993 y 2014. Se incluyeron revisiones, artículos, reportes de casos clínicos, tratados de Otorrinolaringología. **Resultados:** Las alteraciones más frecuentemente identificadas en la GPA son: obstrucción nasal, costras nasales, rinorrea, otalgia, tinnitus, otitis media de difícil manejo, disfonía y disnea. **Conclusiones:** Las manifestaciones de la Granulomatosis con Poliangitis son múltiples y frecuentes en la región de la cabeza y cuello, su sospecha como diagnóstico diferencial en pacientes con presentaciones poco comunes y de difícil manejo o evolución tórpida siempre debe estar presente.

Correspondencia:

Dirección residencia: Calle 44B # 69 – 36 Apto. 501

Barrio Florida Nueva, Medellín, Antioquia

Teléfonos: 2309181 - 3012219877

E-mail: lmanriq2003@hotmail.com

ABSTRACT

Key words:

Granulomatosis with Polyangiitis, Nasal Obstruction, Hoarseness.

Introduction: Granulomatosis with polyangiitis (GPA), also known as Wegener's granulomatosis, is characterized by granulomatous vasculitis of the respiratory tract and glomerulonephritis. There have been many advances directed towards its diagnosis and treatment, even though its etiology remains unclear. **Objectives:** This review summarizes the clinical manifestations of the disease, focused on the ones located in the head and neck region. GPA's diagnosis and treatment, which must be done as early as possible in order to improve the prognosis. **Methods:** Review of the literature by searching SciELO, PubMed and ScienceDirect databases between 1993 and 2014. Reviews, original research articles, case reports and otolaryngology treaties were included. **Results:** GPA's frequent alterations are: nasal scabs and obstruction, rhinorrhea, earache, tinnitus, otitis media uniwieldy, dysphonia and dyspnea. **Conclusions:** GPA's clinical manifestations are usually multiple and very common in the head and neck. GPA has to be kept in mind as differential diagnosis in patients with unusual presentations and those who are difficult to manage.

Introducción

Heinz Klinger realizó los primeros informes sobre granulomatosis con poliangiitis (GPA) en 1931 y fue definida por Friedrich Wegener en 1939, como una enfermedad sistémica caracterizada por la formación de granulomas necrotizantes con vasculitis del tracto respiratorio superior e inferior, vasculitis sistémica y glomerulonefritis proliferativa o necrotizante focal. La triada clásica denominada previamente como granulomatosis de Wegener compromete el tracto respiratorio superior, pulmones y riñones (Rinosinusitis, lesiones vasculíticas y granulomas pulmonares y renales) (1). Habitualmente es confundida con otras enfermedades que causan granulomas de la línea media o del tercio medio facial, como linfomas, carcinomas y procesos infecciosos (2).

La GPA afecta de forma primaria el tracto respiratorio superior e inferior y los riñones, pero puede envolver cualquier órgano. La enfermedad es poco frecuente (prevalencia de 3/100.000 habitantes) ocurre igualmente en hombres y mujeres, es más común en la raza blanca. Puede manifestarse a cualquier edad, con un aumento entre los 30 a 60 años, la edad media de presentación está cerca de los 40 años (1, 3). Los síntomas de presentación más frecuente son dolor de cabeza, sinusitis, rinorrea, otitis media, fiebre, malestar general y artralgias, estos cuadros son repetitivos y de difícil control. La vía aérea superior y los senos paranasales se encuentran comprometidos en el 75 a 90% de los casos, incluyen deformidad nasal y afecciones faríngeas, los cuales aparecen en el transcurso de meses e incluso años. Las manifestaciones pulmonares incluyen tos, dolor pleurítico, hemoptisis y nódulos pulmonares o infiltrados cavitarios en la radiografía de tórax, estas ocurren en el 65 a 85% de los casos(1). Otras manifestaciones incluyen la glomerulonefritis (60 – 75% casos), patologías oculares como conjuntivitis, iritis, escleritis o proptosis (15 – 50%), y hallazgos dermatológicos como úlceras necróticas, vesículas o ptequias.

Pese a que sus primeras manifestaciones aparecen en la cabeza y el cuello (90% de los pacientes) (tabla 1), pocas ve-

ces es considerada como primera opción diagnóstica por los especialistas, debido a la poca especificidad de los síntomas iniciales, con muchos diagnósticos diferenciales a considerar y los cuales además son más comunes (1). Siendo precisamente en esta fase cuando su extensión se encuentra limitada, existe una mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico, siempre y cuando se diagnostique y trate oportunamente.

Tabla 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas en la cabeza y cuello de la GPA (1)

Presentación	Frecuencia inicial (%)	Frecuencia durante el curso de la enfermedad (%)
Tracto respiratorio superior	83	92-95
<i>Sinusitis</i>	55-68	85
<i>Nasal</i>	22-34	64-80
Epistaxis	85	80
Costras	76	78
Nariz en silla de montar	2	9-29
<i>Otológicas</i>	6-25	19-61
Otitis media(aguda o secretora)	23	45
Hipoacusia neurosensorial	6-15	14-42
Parálisis facial	2	5
<i>Laringotraqueal</i>		
Estenosis laringea	1	8-25
Estenosis subglótica	1	20
<i>Lesiones orales</i>		
Úlceras, gingivitis	1-3	3-9
<i>Afección a glándulas salivales</i>		
Parotiditis	1	2

Los hallazgos de laboratorio en GPA incluyen anemia normocítica y normocrómica, trombocitosis, factor reumatoide positivo, e hiperglobulinemia, particularmente la IgA. La velocidad de eritrosedimentación está casi siempre elevada. El descubrimiento en 1985 de los anticuerpos anti citoplasmáticos constituyentes de los neutrófilos (ANCA, c-ANCA) en pacientes con GPA fue el mayor avance en el diagnóstico y la comprensión de la enfermedad (4).

La etiología y la patogénesis de la GPA son desconocidas, causas infecciosas, genéticas, factores de riesgo ambientales y la combinación de estos ha sido propuesta como hipótesis. La evidencia de los datos sugiere que la GPA es una enfermedad inmunomediada compleja en la cual el daño tisular resulta de la interacción del evento inflamatorio y la respuesta inmune altamente específica. Parte de la respuesta consiste en la producción de los ANCA, anticuerpos directos contra los gránulos de los neutrófilos y los monocitos, estos anticuerpos producen daño tisular por interacción con los neutrófilos sensibilizados y las células endoteliales (4).

Manifestaciones clínicas otorrinolaringológicas

Oído

La oreja media y la mastoides son los sitios más comúnmente comprometidos en los pacientes con GPA. La GPA puede causar obstrucción de la tuba de Eustaquio con la resultante otalgia, otitis media serosa y pérdida auditiva conductiva, apareciendo hasta varios meses antes de cursar con otros síntomas (1, 3). Algunos pacientes también pueden presentar otitis media purulenta, (manifestada como otorrea y engrosamiento hipervascularizado o perforación de la membrana timpánica), otros una franca granulomatosis (tejido de granulación presente) que comprometa la oreja media y la mastoides, causando otorrea y dolor crónico (5, 6). El proceso puede extenderse y comprometer el nervio facial (parálisis facial, sin dehiscencia del canal de Falopio en la TC) y la oreja interna, lo cual está manifestado como una pérdida auditiva neurosensorial rápidamente progresiva (55% de los casos revisados), tinnitus y pérdida de la función vestibular, estas últimas secundarias al depósito de complejos inmunitarios en el neuroepitelio del oído interno (1, 3, 7, 8). La enfermedad otológica puede ser la presentación inicial en muchos pacientes con GPA.

En estudios realizados en pacientes con enfermedad autoinmune del oído interno se han descrito alteraciones del hueso temporal de dos tipos, fibrosis y osteoneogénesis los cuales incluyen la escala timpánica, descritos en fases tempranas, y en los casos que se relacionan más con isquemia se observa atrofia celular aun en ausencia de cambios inflamatorios (9).

Cavidad oral

La GPA se manifiesta en la cavidad oral como lesiones hiperplásicas gingivales que van del rojo al púrpura y se

acompañan de petequias, hasta úlceras dolorosas muy resistentes a los tratamientos. En adición los pacientes pueden presentar movilidad dentaria que lleva a la extracción de los dientes y dificultad para sanar en las lesiones orales. La enfermedad se puede localizar de forma aislada en la cavidad oral, por mucho tiempo antes de tener manifestaciones sistémicas (6). La biopsia de cavidad oral es muy importante para establecer el diagnóstico temprano y prevenir la destrucción causada por el progreso de la enfermedad (10). Debe considerarse como causal de estas alteraciones la depleción del ácido fólico, principalmente en el uso de metotrexato en el tratamiento de los pacientes (1).

Nariz y senos paranasales

Se ha visto que el compromiso nasal en la GPA se presenta en etapas tempranas de la misma, compromete entre el 60 al 90% de los pacientes diagnosticados, los síntomas rinológicos incluyen congestión nasal, rinorrea purulenta, dolor del dorso nasal, epifora, epistaxis y anosmia (3, 6). Estos síntomas van progresando a rinitis, sinusitis, perforación septal y/o estenosis de la vía respiratoria nasal. El examen endoscópico revela típicamente mucosa empedrada, edema y formación de costras (11).

Los hallazgos clínicos de la GPA, en el tracto respiratorio superior, se pueden dividir en tres categorías:

1. Los pacientes de tipo 1 presentan una forma limitada de la GPA, caracterizada por síntomas de la vía aérea superior con algunos hallazgos sistémicos; típicamente presentan varias semanas de un cuadro similar a una infección de la vía aérea superior pero sin respuesta a los antibióticos, asociado con dolor nasal o en áreas de proyección de los senos paranasales, rinorrea en un inicio hialina o serosanguinolenta, posteriormente purulenta y formación de costras (1, 6, 11). Estos pacientes suelen tratarse como Rinosinusitis crónica, incluso son llevados a cirugía en ocasiones, teniendo una evolución tórpida de su postoperatorio, complicándose y llegando a perforación septal. En este tipo de paciente es ideal realizar evaluación endoscópica, en caso de costras solo retirar si son blandas, para no generar áreas cruentas. El epitelio bajo las costras no es ideal para toma de muestras (biopsias) ya que las costras representan lesión de la mucosa ciliada, sustituyéndose por epitelio plano, al causar lesión con la biopsia puede generar progresión de necrosis sobre el plexo de Kiesselbach y acelerar la presencia de perforación septal (1, 3).
2. En el tipo 2, los pacientes se presentan más enfermos con algunos síntomas sistémicos, aunque no tan fuertes como en el tipo 3. Su presentación inicial es similar a los pacientes de tipo 1; estos son pacientes con infección del tracto respiratorio superior prolongada, con una descarga nasal permanente que progresa a dolor nasal, obstrucción nasal, sensibilidad, secreción serosanguinolenta, úlceras y formación de costras. El compromiso pulmonar también

está presente y se asocia con tos, hemoptisis, lesiones cavitarias en la radiografía de tórax.

3. La forma tipo 3 es una GPA diseminada de la forma sistémica, frecuentemente compromete la vía respiratoria superior e inferior, lesiones cutáneas y compromiso renal progresivo. Los hallazgos sistémicos son más profundos y como en la forma tipo 1 y 2, están presentes las úlceras nasales y los otros síntomas (11).

En la TC de senos paranasales se puede observar destrucción ósea y cambios escleróticos de las paredes de los senos afectados (8). (Figura 1)

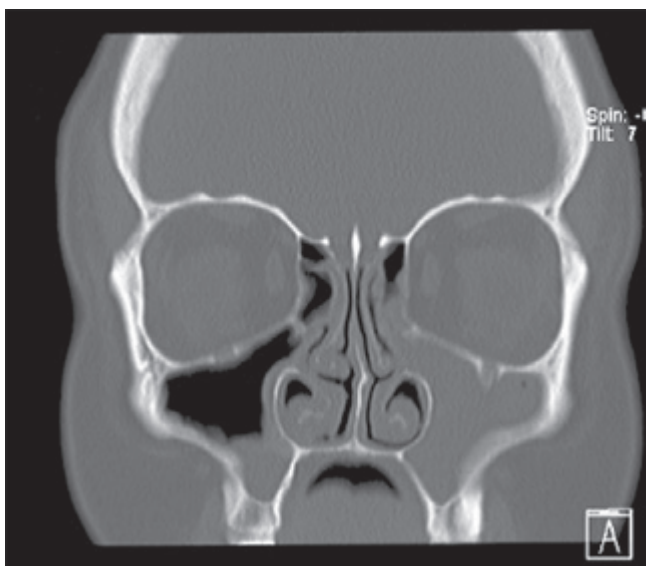


Figura 1. Imagen TC paciente con GPA (12).

El diagnóstico se basa como ya se ha relatado en los niveles de los c-ANCA antiproteína 3 específicos y en la biopsia de nariz, realizada con anestesia local o bajo sedación; se deben remover las costras nasales, seguido por la remoción de la mucosa del septo, suelo nasal, cornetes para ampliar la colecta de material para cultivo. El cultivo es necesario para descartar otras formas de granulomatosis de origen infeccioso.

Laringe

El compromiso de la vía aérea ocurre en presencia de la enfermedad sistémica, inicialmente con presencia de disfonía, la cual es progresiva, específicamente entre el 10 y el 20 % de los pacientes de GPA presentan compromiso subglótico y subsecuentemente estenosis (Figura 2), representa la manifestación más frecuente de la vía aérea, es 5 veces más frecuente en pacientes cuyo diagnóstico se hace antes de los 20 años de edad (6, 13). El segmento estenótico puede estar limitado a la subglotis o extenderse hasta 3 o 4 cm hacia la tráquea y eventualmente hacia la supraglotis, y aproximadamente la mitad de los pacientes con compromiso laríngeo requerirán traqueotomía en algún momento de su evolución (14, 15).

Como resultado los pacientes pueden ser incorrectamente diagnosticados como asma por la presencia de estridor que puede confundirse con sibilancias (16). El compromiso glótico se manifiesta por cambios en la voz. Los pacientes con compromiso laríngeo aislado presentan en mayor frecuencia resultados negativos para c-ANCA (17).

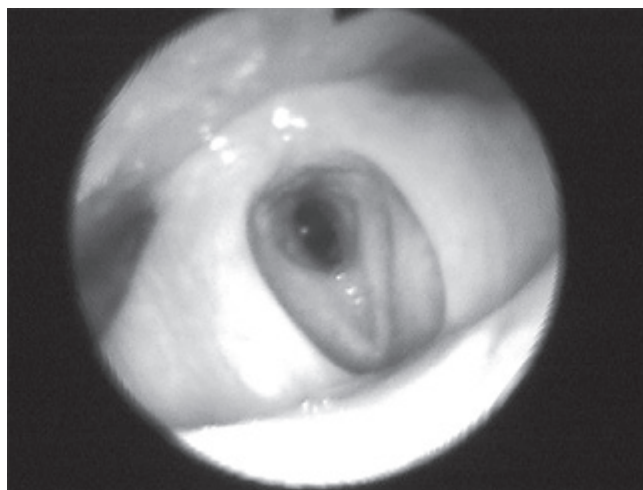


Figura 2. Imagen endoscópica de estenosis subglótica de un paciente con GPA (12).

Glándulas salivares

En las revisiones realizadas se menciona inflamación, en ocasiones hipertrofia y en otras destrucción de los acinos glandulares, principalmente de parótidas y submaxilares, presentando pérdida de función, resequead de la mucosa oral y faríngea, similar al síndrome de Sjögren, estos casos son de presentación excepcional (1, 6, 18).

Diagnóstico

Un test ANCA positivo, especialmente c-ANCA proteína 3-específico, es muy útil en establecer el diagnóstico de la GPA. La especificidad del c-ANCA positivo en GPA es superior al 95%; la sensibilidad es variable y depende de la fase y el subtipo de GPA. El c-ANCA se encuentra positivo en más del 90% de los pacientes con la forma sistémica y activa de GPA, mientras que en la forma limitada (ej. Oído, cabeza y cuello o enfermedad inactiva), la sensibilidad del c-ANCA es solo del 65 al 70% (4).

El diagnóstico de la GPA es hecho histológicamente por la presencia de vasculitis de vasos pequeños y medios con necrosis intramural excéntrica, inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas, y formación de microabscesos que se agrandan y se unen en grandes áreas necróticas (11). Típicamente se encuentran comprometidos arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas mayores. Pequeñas muestras para biopsia (ej. De la oreja o de la vía aérea superior) puede no incluir todas las características para el diagnóstico.

Al tomar muestras vía endoscópica para biopsias a nivel nasal es importante buscar lesiones tipo: a) nódulos blancos

submucosos, b) parches hemáticos submucosos c) degeneración polipoidea y d) edema submucoso con dilataciones vasculares (1, 19). (Figura 3)

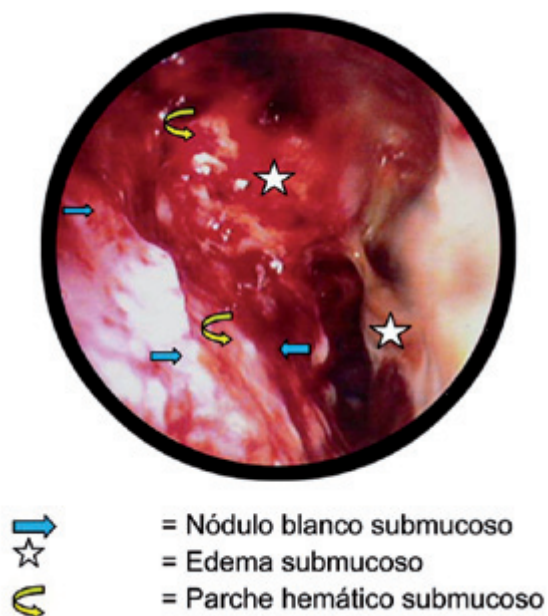


Figura 3. Lesiones características de actividad granulomatosa (1, 19).

Otra lesión que puede aparecer es la úlcera la cual representa la pérdida mucosa y cuando está sobre el septum antecede la perforación por necrosis, por lo cual no se recomienda tomar biopsias de sus bordes. De acuerdo a la extensión se pierde el sostén de la pirámide cartilaginosa puede producir nariz en silla de montar.

En el caso de la laringe, la presencia de disfonía, dolor en la parte baja del cuello o faringe, debe realizarse exploración laringotraqueal mediante endoscopia rígida o flexible, aun más cuando hay sensación de disnea, tos y estridor. Muchos pacientes acuden a urgencias en episodios de broncoespasmo, tratados con broncodilatadores, epinefrina y corticoides nebulizados. Es útil el uso de espirometría y test de función pulmonar (1, 17). Los test de función pulmonar tipo curvas de flujo – volumen pueden ser útiles para diferenciar una lesión extratorácica fija (estenosis subglótica) de una lesión intraparenquimatosa.

Las biopsias en laringe generalmente solo reportan células inflamatorias o fibrosis, por lo cual es preferible no contribuir a la estenosis con los intentos de obtener muestras. Se deben complementar estudios con TC de cortes axiales y reconstrucciones sagitales, para definir los límites del estrechamiento y la afección de los pliegues vocales (1).

Algunos estudios han comparado el uso de los c-ANCA vs toma de biopsias, se ha visto que en las formas localizadas iniciales de GPA, la biopsia de mucosa nasal presenta una alta sensibilidad (53%) comparada con los c-ANCA (47%), pero los mismos presentan una alta especificidad (96%) y un alto valor predictivo positivo (PPV 78% vs 73%). En las formas generalizadas, los c-ANCA tienen una alta sensibili-

dad (81%), especificidad (96 vs 95%) y alto valor predictivo positivo (PPV 87%) ($p=0,04$) (20).

Tratamiento

Los pacientes con GPA presentan un compromiso multiorgánico que requiere ser tratado por un grupo de especialistas que incluyen otorrinolaringólogos, reumatólogos, internistas y médicos entrenados en estas patologías. El tratamiento de la misma depende del órgano comprometido y de la fase de la enfermedad (11). Típicamente el tratamiento se basa en inmunosupresores, para inducir la remisión y con dosis ajustadas al estado de la enfermedad y del paciente, entre ellos, la Ciclofosfamida (2 mg/kg por día con máximo de 200 mg/día, por periodos de 6 meses hasta 1 año), dosis ajustada dependiendo de la resolución de los síntomas.

El Metotrexato es una alternativa en pacientes con formas limitadas, como la tipo 1, dosis (0,25 mg/kg/sem la cual puede aumentar a 25 mg/sem), uso continuo por 1 año, dosis ajustada y evitando la supresión brusca.

Los glucocorticoides se dan simultáneos con la Ciclofosfamida y el metotrexato. La recomendación para inicio del uso de prednisolona son 0,5 – 1 mg/kg/día hasta un máximo de 80 mg/kg/día, la dosis va en aumento progresivo durante el primer mes hasta conseguir la estabilidad y luego se disminuye progresivamente por 6 a 9 meses (11).

Dentro de la literatura revisada, se encuentra un análisis retrospectivo realizado en New York por la Dra. Lally y sus colaboradores, donde se evalúa la eficacia del Rituximab (RTX) en la GPA y se compara su eficacia vs otras terapias para las manifestaciones otorrinolaringológicas de la misma. Se revisaron 975 evaluaciones realizadas a 99 pacientes con GPA y manifestaciones otorrinolaringológicas durante el periodo de 2003 a 2013. Los pacientes que usaron RTX presentaron una mejoría significativa frente a los otros tratamientos y remisión importante de la sintomatología sin nuevas reactivaciones, con $p<0.0001$ para cada evaluación. En conclusión observaron que el RTX es un tratamiento efectivo en los pacientes GPA con manifestaciones otorrinolaringológicas, con menores probabilidades de reactivaciones y mejor pronóstico comparado con los otros tratamientos (21).

En los casos específicos de lesiones nasales, debe tratarse los procesos infecciosos agregados, en el caso de las infecciones procedentes de los senos paranasales la respuesta favorable a los antibióticos usualmente ocurre dentro de las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento. Si en el lapso de una semana de tratamiento los síntomas empeoran o aparecen signos endoscópicos, deben modificarse el tratamiento inmunosupresor en coordinación con los especialistas involucrados.

En caso de infecciones repetitivas o complicaciones intraorbitarias o de conductos nasolagrimal, se recomienda tratamiento quirúrgico limitado o de mínima invasión y a la vez obtener material para estudios anatomopatológicos (4).

Los casos de otomastoiditis crónica requerirán manejo quirúrgico, pues no hay mejoría completa con inmunosupresores y esteroides.

En la presencia de una obstrucción aguda de la vía aérea por estenosis, la realización de traqueotomía puede salvar la vida del paciente (casos con estenosis mayor del 60%). Con técnicas de desobstrucción endoscópica los pacientes pueden ser salvados sin traqueotomía. La dilatación de la estenosis con inyección de esteroides intralesionales, por microlaringoscopia directa y traqueoscopia bajo anestesia general, es el pilar del tratamiento. Dependiendo de la severidad de la estenosis y del nivel de la misma, se puede realizar dilatación con balones, también es usado el laser de dióxido de carbono y finalmente los stents. (17) Debe considerarse siempre el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones ya que la presencia de reflujo faringolaríngeo contribuye a la inflamación y estenosis. La reconstrucción traqueal y anastomosis termino – terminal por resección de áreas estenóticas debe efectuarse si hay control efectivo del proceso autoinmune (1).

Pronóstico

El pronóstico de la GW fue dramáticamente mejorado en la tasa de mortalidad del 82% antes de la era de la terapia inmunosupresora, con una tasa de remisión actual superior al 75% con la medicación apropiada. La inducción a la remisión de la enfermedad se logra con corticoides en altas dosis, Ciclofosfamida, o metotrexato durante 3 a 6 meses. El mantenimiento se realiza con bajas dosis de corticoides o alternativas menos tóxicas a la Ciclofosfamida, como la azatioprina, metotrexato, trimetopim-sulfametoxazol, u otras combinaciones de medicamentos. Otras terapias que han sido usadas incluyen leflunomida, mofetil micofenolato, y los inhibidores del factor de necrosis tumoral tipo etanercept e infliximab (4).

Se puede usar cirugía reconstructiva para restaurar la función cuando la enfermedad está en remisión. Las irrigaciones con suero fisiológico con o sin antibióticos son esenciales en el tratamiento, al igual los desbridamientos de las áreas necrosadas para mejorar la respuesta.

Conclusiones

La GPA es una enfermedad sistémica caracterizada por la formación de granulomas necrotizantes con vasculitis del tracto respiratorio superior e inferior, vasculitis sistémica y glomerulonefritis proliferativa o necrotizante focal; con gran potencial para manifestarse en la región de la cabeza y el cuello, su diagnóstico se obtiene de la sospecha oportuna sobre síntomas inespecíficos.

Las alteraciones más frecuentemente identificadas son: obstrucción nasal, costras nasales, rinorrea, otalgia, tinnitus, otitis media de difícil manejo, disfonía y disnea.

Es responsabilidad nuestra como Otorrinolaringólogos, expuestos a pacientes con estas patologías, difundir el conocimiento de estos problemas, incluirlos en los diagnósticos diferenciales más comunes de los síntomas y signos descritos y evitar retrasos en los diagnósticos y tratamiento, lo que

evitará la aparición de las complicaciones irreversibles y la posible progresión de la enfermedad generalizada.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses declarado

REFERENCIAS

1. Beltrán Rodríguez Cabo OE, Tona Acedo G. Papel del otorrinolaringólogo en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con vasculitis primarias. *Reumatología Clínica*, 2011; 7: 7-11.
2. Weyand CM, Goronzy JJ; Vasculitides A. Giant Cell Arteritis, Polymyalgia Rheumatica, and Takayasu's Arteritis; En: *Primer on the Rheumatic Diseases*; 13th Ed.; New York; Springer; 2008; p. 398-409.
3. Vega Braga FL, Machado de Carvalho G, Caixeta Guimarães A, Scaramussa L, Jordão Gusmão R. Otolaryngological Manifestations of Wegener's Disease. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, 2013; 64: 45-49.
4. Merchant SN, Nadol JB; Otologic Manifestations of Systemic Disease; En: *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*; 5th Ed.; Philadelphia; Mosby Elsevier; 2010; p. 2100-2115.
5. Bauer CA, Jenkins HA; Otologic Symptoms and Syndromes; En: *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*; 5th Ed.; Philadelphia; Mosby Elsevier; 2010; p. 2194 - 2202.
6. Morales-Angulo C, García-Zornoza R, Obeso-Agüera S, Calvo-Alén J, González-Gay MA. Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, 2012; 63: 206-211.
7. Arts hA; Sensorineural Hearing Loss in Adults; En: *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*; 5th Ed.; Philadelphia; Mosby Elsevier; 2010; p. 2116 - 2130.
8. Sharma A, Deshmukh S, Dabholkar J. ENT manifestations of Wegeners granulomatosis. *Otolaryngol Pol*, 2013; 67: 257-260.
9. Rauch SD, Cohen MA, Ruckenstein MJ; Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery; 5th Ed; Philadelphia; Mosby Elsevier; 2010; 2165 - 2166.
10. Ship JA, Turner MD; Oral Manifestations of Systemic Diseases; En: *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*; 5th Ed.; Philadelphia Mosby Elsevier; 2010; p. 1245-1258.
11. Stavinoha R, McCaffrey TV; Nasal Manifestations of Systemic Diseases; En: *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*; 5th Ed.; Philadelphia Mosby Elsevier; 2010; p. 657-661.
12. Olavarria CL, Muñoz D. Subglottic stenosis secondary to Wegener's granulomatosis. A case report and literature review. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, 2009; 69: 137-144.
13. Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, Kerr GS, Lebovics R, Leavitt RY, Hoffman GS. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr*, 1993; 122: 26-31.
14. Belloso A, Estrach C, Keith AO. Supraglottic stenosis in localized Wegener granulomatosis. *Ear Nose Throat J*, 2008; 87: E11-14.
15. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, Laudien M, Buchelt T, Gross WL, Hellmich B. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology*, 2006; 44: 227-233.

16. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, Hoffman GS, Kammerer WA, Talar-Williams C, Fauci AS, Lebovics RS. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 1996; 39: 1754-1760.
17. Leahy KP; Laryngeal and Tracheal Manifestations of Systemic Disease; En: Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery; 5th Ed.; Philadelphia; Mosby Elsevier; 2010; p. 889 - 893.
18. Chegar BE, Kelley RT. Wegener's granulomatosis presenting as unilateral parotid enlargement. *The Laryngoscope*, 2004; 114: 1730-1733.
19. Beltran O, Reyes E, Rojas-Serrano J, Felipe Flores-Suarez L, Endoscopic evaluation of suspected active nasal lesions in Wegener's granulomatosis (WG) with high histopathological correlation, in: APMIS, vol. 117, 2009, p. 114.
20. Borner U, Landis BN, Banz Y, Villiger P, Ballinari P, Caversaccio M, Dubach P. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *American journal of rhinology & allergy*, 2012; 26: 475-480.
21. Lally L, Lebovics R, Huang W-T, Spiera RF. A3. 32 Efficacy of rituximab for the otolaryngologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014; 73: A55.