



TEMA 5-2020: Manifestaciones otorrinolaringológicas de la granulomatosis con poliangeítis: diagnóstico, manejo y tratamiento

Recibido: 16/10/2019

Aceptado: 12/08/2020

¹ Tatiana Víquez Bejarano

² Andrea Hernández Valverde

³ Amanda Vargas Guzmán

¹ Médico Residente de Reumatología, Universidad de Costa Rica, Hospital Calderón Guardia. tati2692@hotmail.com

² Médico General, Hospital Max Terán Valls, Caja Costarricense del Seguro Social. andherval17@gmail.com

³ Médico General, Universidad de Costa Rica, trabajador independiente. amandavargas93@gmail.com

Resumen

La granulomatosis con poliangeítis es una patología poco común, caracterizada por la afectación a nivel de vía aérea superior, pulmón y riñón. Las lesiones otorrinolaringológicas son la manifestación más frecuente de la enfermedad, donde lo más común es el compromiso de cavidad nasal y senos paranasales. A nivel otológico, el hallazgo más frecuente es la otitis media serosa, pero también puede afectar oído externo e interno. Las manifestaciones en cavidad oral no son frecuentes, y se presentan como úlceras orales o hiperplasia gingival en fresa. La estenosis subglótica es una manifestación que puede llegar a amenazar la vida del paciente. Hallazgos clínicos e imágenes sugestivas de esta enfermedad, ANCA-C positivo y una biopsia positiva de la zona afectada pueden ayudar a realizar el diagnóstico. Se debe iniciar el tratamiento sistémico y local lo más rápido posible para evitar complicaciones irreversibles y mejorar la calidad de vida del paciente.

Palabras claves

Granulomatosis con poliangeítis; Wegener; ORL; ANCA; vasculitis.

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis is an uncommon disease, characterized by the affection of the upper airway, lungs and kidneys. ENT lesions are the most common disease manifestation, being the nasal cavity and sinuses the principally affected areas. On an otologic level, the most common finding is serous otitis media, but it can also affect the inner and outer ear. Oral manifestations are rare, and they normally present as oral ulcers or strawberry gingival hyperplasia. Subglottic stenosis is a life-threatening manifestation. Clinical findings, suggestive images, positive ANCA-C and a positive biopsy can help make a diagnosis. Local and systemic treatment should be started as fast as possible to avoid irreversible complications and to improve the patient's quality of life.

Key words

Granulomatosis with polyangiitis; Wegener; ENT; ANCA; vasculitis.

Introducción

La granulomatosis con poliangeítis (GPA) antes conocida como granulomatosis de Wegener, según la nomenclatura revisada de Chapel Hill del 2012 forma parte de las vasculitis de pequeño vaso asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). (1,2) Aunque su incidencia ha incrementado en los últimos 10 años debido a un mayor conocimiento de la misma, se sigue considerando como una patología poco común con entre 2-12 casos nuevos por millón de habitantes cada año y una prevalencia entre 24-157 casos por millón de habitantes. No hay predominancia de género, sin embargo el pico de incidencia es entre la cuarta y sexta década. (3-6)

Las vasculitis ANCA se caracterizan por ser pauciinmunes, es decir que presentan pocos o ningún depósito de complejos inmunes, y se asocian a ANCA-p (perinuclear) dirigidos principalmente a mieloperoxidasa (MPO) o ANCA-c (citoplasmático) dirigidos principalmente a proteinasa 3 (PR3). El ANCA-c es el más específicamente relacionado con la GPA, sin embargo ambos ANCA-c y ANCA-p se pueden relacionar con la enfermedad. (7-9)

La GPA se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias granulomatosas necrotizantes. Esta patología puede afectar prácticamente cualquier parte del cuerpo sin embargo, las áreas más frecuentemente afectadas son vía aérea superior e inferior y riñones. Otras áreas afectadas son piel, corazón, articulaciones, órbita, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y periférico. (4) Dentro de la descripción inicial y los 4 criterios clasificatorios del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 se incluye el desarrollo de úlceras orales que pueden o no ser dolorosas y/o la presencia de descarga nasal purulenta o sanguinolenta. Los otros tres criterios corresponden a un sedimento urinario activo, hallazgos anormales en la radiografía de tórax y presencia de inflamación granulomatosa en biopsia. (3,4,7) Estos criterios están desactualizados y aunque actualmente existen otros criterios aún no validados, las recomendaciones de EULAR sobre diagnóstico y manejo de vasculitis relacionadas con ANCA son las guías más recientes y actualmente utilizadas. (10)

Generalidades

Las lesiones otorrinolaringológicas (ORL) son la manifestación más típica de esta enfermedad, que se presentan en más de 75% de los pacientes al diagnóstico y entre 83-99% de los pacientes a lo largo de la enfermedad. (3,4,6) Estas manifestaciones pueden ser únicas y localizadas o como parte de un cuadro generalizado. En pacientes con la forma limitada de la enfermedad, se asocia ANCA c positivo solo en el 50-75% de los casos. (3) El cuadro limitado es más frecuente en femeninas jóvenes, los pacientes suelen ser ANCA negativo, tiene un inicio más temprano, una mayor duración de la enfermedad y suele tener un curso recurrente y en ocasiones refractario al tratamiento. (3,6,7,9) Dentro de los principales hallazgos se encuentran la rinitis costrosa, la otitis media crónica, la deformidad en silla de montar o la perforación septal. De forma menos frecuente, se manifiesta como hipoacusia conductiva o neurosensorial, estomatitis ulcerativa, hiperplasia gingival, condritis auricular y estenosis subglótica. (4-6)

Manifestaciones en cavidad nasal y SPN

El compromiso de nariz y SPN suele ser la manifestación ORL más común y en caso de GPA localizada también es el principal sitio afectado. La obstrucción nasal con hiposmia suele ser el primer síntoma. La epistaxis, la descarga nasal mucopurulenta de mal olor, el escurrimiento nasal posterior, el prurito nasal y la cefalea son otros signos y síntomas comunes. (4,5,7,11) Una señal de severidad de la inflamación en la cavidad nasal es la presencia de dolor y costras duras que recubren el tejido con inflamación activa y presencia de erosiones, lesiones que son exacerbadas por el flujo de aire deficiente en la zona. (4) La inflamación dolorosa de los SPN también es común, y el seno maxilar es el más frecuentemente afectado. (11,12) La sinusitis se presenta en 73% de los pacientes con GPA y se presenta en 50% de los que tienen compromiso de cavidad nasal.⁵ En algunos casos se pueden formar mucocelos a este nivel. (13)

La inflamación de la vía aérea superior (VAS) en la GPA tiene un potencial destructivo, pero el daño permanente no siempre ocurre y su velocidad de instauración es variable. El tabique nasal está

particularmente en riesgo, y la perforación del tabique puede progresar hasta el colapso de la pirámide nasal que se manifiesta como deformidad en silla de montar. (4,7) La perforación del tabique suele darse principalmente en la parte anterior, donde se ubica el plexo de Kiesselbach. (14) Las erosiones óseas ocurren con mayor frecuencia en la región anterior del etmoides. (15) Esta complicación suele verse más frecuentemente en pacientes con estenosis subglótica o masas retroorbitarias. La erosión ósea se puede presentar también a nivel de SPN, paladar duro y órbita, pero estos sitios son afectados menos frecuentemente. (4)

Manifestaciones en oído

El oído es el segundo sitio a nivel ORL más frecuentemente afectado en la GPA. Este no suele comprometerse de forma aislada, sin embargo, puede afectarse entre 25-40% de los pacientes al momento del diagnóstico y entre 19-61% a lo largo de la enfermedad. (5,6) Los pacientes pueden presentar dentro de sus síntomas: tinitus, otorrea, sensación de plenitud ótica y prurito. (12) La otitis media serosa o con efusión es el hallazgo más frecuente a nivel de oído que se da como resultado de obstrucción de la trompa de Eustaquio y el compromiso de nasofaringe. Su curso suele ser recurrente y crónico, además puede evolucionar a una mastoiditis. La membrana timpánica en estos casos está inicialmente hipervascularizada por inflamación y colección de líquido a nivel del oído medio, sin embargo, posteriormente esta suele estar engrosada por afección directa de la mucosa del oído medio por la presencia de inflamación crónica. (14,17) La otitis media crónica supurativa es otra manifestación que se presenta por compromiso a nivel de oído medio y mastoides. Algunos hallazgos característicos de la otitis media relacionada con la GPA es que esta no suele mejorar con antibióticos ni con la colocación de un tubo timpánico, suele ser progresiva, puede asociar manifestaciones neurológicas como parálisis facial o paquimeningitis y presenta opacidad acompañada de dilatación de los vasos sanguíneos a nivel de la membrana timpánica. Otro hallazgo menos frecuente es el vértigo, por vasculitis de la arteria coclear con consecuente neuropatía del octavo par craneal. (11,14,16)

La hipoacusia que se puede presentar puede ser conductiva que corresponde al tipo más frecuente, esto por inflamación y presencia de efusión a nivel del oído medio u obstrucción de la trompa de Eustaquio por formación de granulomas luminales o inflamación de la nasofaringe. (3,4,5) También puede ser neurosensorial por vasculitis de la arteria coclear o neuropatía/compresión del octavo par craneal. (3) La hipoacusia neurosensorial suele ser bilateral, predominantemente de tonos altos, de progresión rápida y profunda. La hipoacusia suele ser reversible, sin embargo, en algunos casos puede progresar a ser definitiva. (11,17,18) Es importante distinguir entre ambos tipos de hipoacusia, ya que la neurosensorial se considera sinónimo de enfermedad intracraneal que debe ser tratada de forma más agresiva. (12)

Las manifestaciones en oído externo son raras, pero se ha descrito la condritis auricular, lesiones similares a una otitis externa y la formación de granulomas a nivel de la membrana timpánica. (5) La condritis auricular, poco frecuente, puede presentarse con edema, eritema, úlceras y dolor local. (18,19)

Manifestaciones en cavidad oral

Las manifestaciones en cavidad oral se presentan únicamente entre 6-13% de los pacientes y es la forma de presentación entre un 5-6% de los pacientes. Pueden presentar úlceras a nivel de mucosa oral, lengua, faringe posterior y amígdalas. Estas úlceras suelen ser dolorosas, resistentes al tratamiento, de larga duración y pueden estar rodeadas de petequias. También presentan nódulos no dolorosos a nivel de mucosa labial, necrosis a nivel lingual o del paladar, fístulas oroantrales y agrandamiento de las glándulas salivales. La región superoanterior de las encías es el sitio más usual de afección de la hiperplasia gingival y se presenta con el signo característico de hiperplasia gingival en fresa que se observa como agrandamiento y eritema de las papilas entre los dientes. Las encías afectadas pueden ir desde un color rojizo hasta violáceo, con presencia de petequias y apariencia granular con lesiones puntiformes amarillas. También se puede presentar la hiperplasia gingival telangiectásica con dolor y sangrado local. La hiperplasia gingival suele comenzar en labios y regiones interdentes, pero puede llegar a extenderse al resto de la boca e

incluso ser tan profunda como para llevar a necrosis ósea y pérdida de piezas dentales. Como parte de la extensión de lesiones erosivas a nivel de cavidad nasal, se pueden ver ulceraciones a nivel de paladar. (5,12,17)

El compromiso de glándulas salivales es poco común, no se suele dar de forma aislada y se manifiesta como agrandamiento unilateral o bilateral que puede o no asociar parálisis facial. Se presenta con inflamación y destrucción de los acinos glandulares, afecta más frecuentemente las parótidas y submaxilares. (5,12,17)

Manifestaciones en subglotis

La inflamación de la región subglótica que produce estenosis ocurre en aproximadamente el 15%, especialmente en mujeres y en niños y adultos jóvenes. (3,4,11) Se suele presentar con disfonía, disnea, estridor y tolerancia reducida al ejercicio. (20) Esta complicación se presenta por destrucción de los tejidos circundantes debido a la vasculitis presente en la zona y a la reducción del flujo sanguíneo, seguida de un proceso de cicatrización excesivo. (21) La estenosis subglótica puede llegar a causar obstrucción como consecuencia de la inflamación activa o del proceso de cicatrización posterior, que puede llegar a amenazar la vida. (4,14,17)

Estudios diagnósticos

Los estudios endoscópicos a nivel de VAS, la rinoscopia anterior, la audiometría, la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RMN) y la otoscopia pueden ser de ayuda diagnóstica. (4,12) En la rinoscopia o endoscopia nasal se observa la mucosa en empedrado, edematosa y con presencia de costras. (19,22) En la endoscopia en caso de sospecha de estenosis subglótica se observa hiperemia, edema local y tejido de cicatrización. (12)

En la TAC de cavidad nasal y SPN se puede observar opacificación de los SPN, engrosamiento de la mucosa, destrucción de hueso, osteítis esclerosante y engrosamiento de las paredes óseas con disminución de la cavidad de los SPN. (13,14,20) Aunque el aspecto puede ser similar al esperado en una

rinosinusitis crónica, el aspecto de engrosamiento nodular suele ser más sugestivo de GPA. La TAC a nivel de oídos puede mostrar opacificación del oído medio y las celdillas mastoideas de forma bilateral y engrosamiento de los septos óseos. (15) La TAC de cabeza y cuello permite evaluar el calibre y la longitud de la estenosis subglótica y definir los límites superior e inferior del estrechamiento, así como la afección de las cuerdas vocales. (17) La resonancia magnética permite observar imágenes sugestivas de afección a nivel de cabeza y cuello y permite evaluar de mejor forma tejidos blandos. (12) Las pruebas de función pulmonar son útiles para distinguir una lesión extratorácica de una enfermedad parenquimatosa. El típico patrón de aplanamiento en inspiración y espiración puede verse en lesiones extratorácicas. (22)

En ocasiones la biopsia no es necesaria para el diagnóstico, principalmente cuando el cuadro es muy típico y el paciente es ANCA-c positivo. Sin embargo, la confirmación histológica se prefiere en caso de ser posible y principalmente en caso de que se esté sospechando de otra patología (neoplasia, infecciones por micobacterias, parásitos o hongos, uso de cocaína, trauma nasal crónico, sarcoidosis) o los ANCA sean negativos. Esto último, es frecuente en el caso de la forma localizada de la enfermedad. La biopsia nasal o de SPN es fácil de realizar, sin embargo, solo 20% de las nasales y 50% de las de SPN son positivas. (3,4,21) En la biopsia se puede observar inflamación granulomatosa necrotizante y vasculitis de pequeño vaso. Al momento de la toma de biopsia es importante considerar que las costras no son un material adecuado para la biopsia, ya que estas se dan como resultado de la lesión superficial del epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado que causa el reemplazo por uno plano estratificado no ciliado que no desplaza el moco u otras secreciones, con la consecuente formación de costras por desecación de las secreciones. Los sitios ulcerados tampoco suelen ser de utilidad. Se deben buscar por medio de endoscopia tejidos útiles para el estudio histopatológico relacionadas con presencia de actividad de la enfermedad como: nódulos blancos submucosos, parches hemáticos submucosos, degeneración polipoidea, edema submucoso y sitios con dilataciones vasculares. El mejor sitio de la cavidad nasal para tomar este tipo de muestras es el cornete medio. (13,17)

La biopsia en caso de estenosis subglótica puede ser peligrosa al desencadenar una reacción inflamatoria local que aumente el tejido de cicatrización y empeore la estenosis y por la posible inhalación de restos necróticos. Además, es positiva en menos de 25% de los casos. Los hallazgos suelen ser muy inespecíficos con presencia de células inflamatorias y fibrosis que no contribuyen al diagnóstico. (3,14)

La biopsia de lesiones orales suele ser muy inespecífica, con presencia de inflamación crónica con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y microabscesos. En caso de compromiso de glándulas salivales, la RMN o el ultrasonido pueden mostrar un agrandamiento heterogéneo con pequeñas áreas de necrosis central y en la biopsia se puede observar sialoadenitis con infiltrado de leucocitos, macrófagos y células gigantes multinucleadas. (5,17) La biopsia a nivel de oído suele ser muy inespecífica, además de la dificultad técnica que representa tomar la muestra. (11)

Manejo y tratamiento

El diagnóstico precoz e inicio pronto del tratamiento en la GPA es de importancia para evitar complicaciones. (11,13) La GPA es una enfermedad sistémica y generalmente debe tratarse con terapia inmunomoduladora. Sin embargo, las manifestaciones locales pueden estar influenciadas positivamente por la terapia local. Los pacientes con la forma localizada de la enfermedad presentan mayor recurrencia que los que presentan la forma sistémica. Sin embargo, las manifestaciones localizadas a nivel ORL presentan un mejor pronóstico. La respuesta al tratamiento sistémico es variable, en ocasiones lenta y únicamente transitoria especialmente en caso de estenosis subglótica. (7,9-11)

1. Tratamiento médico

El tratamiento sistémico para casos generalizados o severos cuenta con una fase de inducción de una duración de 3-6 meses en la cual se usan glucocorticoides orales (inicialmente a 1 mg/kg/día por 3 semanas, máximo 80 mg/día y posteriormente con descenso progresivo) en combinación con

ciclofosfamida (oral a 2 mg/kg/día (máximo 200 mg/día) o en pulsos 15 mg/kg (máximo 1,2 g) cada 2 semanas durante los primeros tres pulsos, seguido de infusiones cada 3 semanas durante los siguientes tres a seis pulsos) o rituximab (375 mg/m²/sem). (3,10) El uso de pulsos iniciales de metilprednisolona 7. 5-15 mg/kg por 1-3 días al inicio de la fase de inducción es controversial por la poca evidencia que hay sobre su uso y la creciente preocupación que existe sobre los efectos acumulativos de esta dosis. (3)

En caso de que se presente de forma localizada o menos severa se pueden utilizar glucocorticoides (inicialmente a 1 mg/kg/día por 3 semanas, máximo 80 mg/día y posteriormente con descenso progresivo) con metotrexate (0,3 mg/kg/sem, oral or parenteral, máximo 25 mg/sem) como primera línea de tratamiento. Como segunda línea se puede utilizar leflunomida (30 mg/día) o micofenolato de mofetilo (2 g/día). En la fase de mantenimiento de aproximadamente 2 años de duración se utiliza una dosis baja de corticosteroides (se continúa con el descenso) junto con azatioprina (2 mg/kg/día), rituximab (500 mg cada 6 meses), metotrexate (20-25 mg/kg/semana), leflunomida (30 mg/día) o micofenolato de mofetilo (2 g/día). (10,23) La colonización por *S.aureus* a nivel nasal se ha asociado a un riesgo siete veces mayor de recaída, por lo cual la profilaxis con trimetoprim- sulfametoxazol (800/160 mg en días alternos o 400/80 mg diarios) está indicada según algunos autores en pacientes con GPA y para evitar la presencia de infecciones oportunistas durante la terapia inmunomoduladora. (7,9-11,17)

2. Tratamiento de complicaciones en cavidad nasal y SPN

Para ayudar sintomáticamente al paciente con rinorrea y costras nasales pueden indicarse lavados nasales con mucolíticos o emolientes para su eliminación y aconsejar al paciente de retirar las costras cuando estén blandas y no adheridas, para evitar el desarrollo de superficies cruentas y sangrantes que modifiquen anatómicamente la región. La remoción endoscópica de las costras en ocasiones puede ser de beneficio para el paciente. La irrigación con soluciones antibióticas tópicas no

está recomendada ya que favorece el desarrollo de microorganismos multiresistentes. (14,17,18) En caso de sobreinfección se debe tratar al paciente con antibióticos sistémicos. (12,14)

El manejo quirúrgico a nivel de nariz y SPN no cambia el curso de la enfermedad, únicamente puede mejorar las consecuencias destructivas del tejido y se debe realizar cuando la enfermedad se encuentre en remisión (12-18 meses preferiblemente). (12,13,22) El manejo quirúrgico representa un reto por la modificación anatómica local que se da como consecuencia de la actividad de la enfermedad. (14) En ocasiones el paciente es llevado a cirugía pensando que se trata de una rinosinusitis crónica por lo que luego presenta una evolución postoperatoria tórpida, con recurrencia de los síntomas y desarrollo de complicaciones postoperatorias infecciosas y estructurales. (17) En la cirugía reconstructiva nasal para corregir la deformidad en silla de montar es recomendable utilizar cartílago auricular o costal en lugar de material irradiado, ya que se ha visto mejores resultados del injerto con el primero. Previa a la cirugía reconstructiva, se puede utilizar de forma transitoria la inyección de ácido hialurónico para mejorar el contorno nasal. (17) La reparación quirúrgica de la perforación del tabique suele ser difícil porque el defecto suele ser grande, recurrente y el tejido circundante suele estar afectado, de manera que no da un adecuado soporte a la prótesis. Si el defecto es pequeño, se puede considerar la corrección de este con una prótesis septal de silicona. (14,21)

3. Tratamiento de estenosis subglótica

El manejo no médico de la estenosis subglótica son procedimientos invasivos donde se describe inyección intralesional de glucocorticoides, dilatación con balón, ablación láser con CO₂, colocación de stents de nitinol intraluminales, resección quirúrgica, reanastomosis y traqueostomía. (14,18) Cómo estos procedimientos pueden llevar a empeoramiento de la estenosis subglótica, se recomienda iniciar con la terapia médica o la menos invasiva y realizarlos idealmente cuando la enfermedad se encuentre en remisión. (21)

En estenosis pequeñas, la terapia inmunomoduladora local con corticosteroides intralesionales o con terapia láser, podría ser beneficiosa para la calidad de vida del paciente. (10,18) Sin embargo, la eficacia del uso de esteroides inhalados en el compromiso nasal o de estenosis subglótica es cuestionable. (12) La infiltración local con esteroides puede evitar recurrencias, sin embargo si estas ocurren frecuentemente o su calibre es mayor al 60-80% de la luz de la vía aérea, puede ser necesaria la realización de un procedimiento más invasivo con reparación quirúrgica, colocación de stents o traqueostomía. (18)

Se utilizan los stents cuando existe daño crónico, sobre todo en la fase de curación posterior a las intervenciones quirúrgicas o como alternativa a la traqueostomía. Si se llegara a utilizar este tratamiento, los únicos stents recomendados son los silásticos de vía aérea, los de metal nunca deben ser utilizados. (18)

No se recomienda la reconstrucción quirúrgica de las zonas de estenosis subglótica a menos de que sea refractario a otras terapias. (12,14) Se recomienda utilizar inhibidores de bomba de protones en caso de que el paciente presente enfermedad por reflujo gastroesofágico que agrave la inflamación a nivel de vía aérea. (14,17)

4. Tratamiento complicaciones en oído

Las intervenciones quirúrgicas a nivel de oído deben ser mínimas y principalmente con un propósito diagnóstico, principalmente en la fase aguda de la enfermedad. (18) En el caso de la otomastoiditis crónica, existe controversia respecto al abordaje quirúrgico, ya que se menciona que la mayoría de los pacientes no mejoran únicamente con la terapia médica sin embargo, la mastoidectomía no parece mejorar la sintomatología de los pacientes a largo plazo. En caso de hipoacusia establecida, el uso de audífonos puede ser de beneficio. En caso de presentar sobreinfección a nivel local, está indicado el uso de antibióticos sistémicos. (12,17)

Conclusiones

Las manifestaciones ORL en los pacientes con GPA son frecuentes, por lo que el trabajo interdisciplinario entre otorrinolaringólogos, reumatólogos, internistas y neumólogos es fundamental para el adecuado manejo a este nivel. El diagnóstico corresponde a un reto para el clínico al ser una patología que presenta lesiones similares a las de otras enfermedades que corresponden a su diagnóstico diferencial. Aunque la respuesta al tratamiento es variable, es importante identificar de forma temprana la presencia de estas lesiones para evitar el desarrollo de eventuales complicaciones. Además, el tratamiento sintomático de estos hallazgos impacta positivamente en la calidad de vida de los pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores de esta revisión declaran que no existen conflictos de intereses al momento de la publicación de la misma.

Referencias

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
- Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC *et al.* Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2012;63(4):863-864.
- Bijlsma J, Hachulla E. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases.* 3rd Edition BMJ Publishing Group Ltd. London - UK. 2018;787-815.
- Firestein GS, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology.* 10th edition. Elsevier Health Sciences. PA-USA. 2017;1541-1555.
- Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(7):507-516.
- Grygiel-Górniak B, Limphaibool N, Perkowska K, Puszczewicz M. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: key considerations and major features. *Postgrad Med.* 2018;130(7):581-596.
- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121-1125.
- Csernok E, Gross WL. Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Expert Rev Clin Immun.* 2013;9(7):641-648.
- Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur Journal Rheumatol.* 2016;3(3):122.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-1594.
- Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A *et al.* Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. 2016;29(2):151-159.
- Del Pero MM, Sivasothy P. Vasculitis of the upper and lower airway. *Best Pract Res Clin Rh.* 2009;23(3):403-417.
- Singla A, Garg P, Gupta N. Granulomatosis with Polyangiitis of Sinonasal Tract. *MOJ Orthop Rheumatol.* 2016;4(2):00130.
- Pagnoux C, Wolter NE. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly.* 2012;142(1112).

15. Pakalniskis MG, Berg AD, Policeni BA, Gentry LR Sato Y Moritani T *et al.* The many faces of granulomatosis with polyangiitis: a review of the head and neck imaging manifestations. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(6):619-629.
16. Iannella G, Greco A, Granata G, Manno A, Pasquariello B, Angeletti D *et al.* Granulomatosis with polyangiitis and facial palsy: Literature review and insight in the autoimmune pathogenesis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):621-631.
17. Cabo OE, Acedo GT. Papel del otorrinolaringólogo en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con vasculitis primarias. *Reumatol Clin.* 2011;7:7-11.
18. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):501-505.
19. Parra-García GD, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Sainz-Quevedo M, Ortego-Centeno N. Manifestaciones otorrinolaringológicas de las vasculitis sistémicas. *Acta Otorrinolaringol Española.* 2012;63(4):303-310.
20. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014;48:94-98.
21. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P & Kręcicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016;9(1):8-13.
22. Flint PW, Haughey BH, Niparko JK, Richardson MA, Lund VJ, Robbins KT. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 6th Edition. Elsevier Health Sciences. PA-USA. 2015;201-230.
23. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: data supplement. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-1594.