

## Estenosis subglótica en pacientes con granulomatosis con poliangeítis

### Subglottic stenosis in patients with granulomatosis with polyangiitis

Antonia Lagos V<sup>1</sup>, Claudia Heider C<sup>1</sup>, Macarena Araya C<sup>1</sup>, José San Martín P<sup>1</sup>.

#### RESUMEN

**Introducción:** La granulomatosis con poliangeítis (GPA) es una enfermedad autoinmune con múltiples manifestaciones otorrinolaringológicas. La estenosis subglótica (ESG) se reporta entre 8%-50% de los pacientes.

**Objetivo:** Describir la presentación clínica y tratamiento de la ESG en pacientes con GPA.

**Material y método:** Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes atendidos en el Departamento de Otorrinolaringología de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre 2011 y 2015 con diagnóstico de GPA y ESG.

**Resultados:** Diez pacientes (90% mujeres) con edad promedio al diagnóstico de 44,6 años. Los síntomas fueron: disnea (9/10), disfonía (6/10) y estridor (5/10). En el 80%, la ESG fue la presentación inicial de la GPA. El 90% presentó GPA localizada y 10% GPA sistémica. El 60% presentó anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativo. Todos los pacientes recibieron glucocorticoides sistémicos, asociados a inmunosupresores y/o anticuerpos monoclonales. Una paciente requirió traqueostomía y dos pacientes han requerido dilatación endoscópica con balón asociado a inyección local de metilprednisolona.

**Conclusiones:** La ESG puede ser la única manifestación de GPA. Los síntomas inespecíficos y la alta probabilidad de presentar ANCA negativo hacen difícil el diagnóstico. El manejo debe ser individualizado y multidisciplinario. La mayoría de nuestros pacientes pudieron ser manejados adecuadamente con tratamiento médico.

**Palabras clave:** Estenosis subglótica, granulomatosis con poliangeítis, vasculitis, granulomatosis de Wegener.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is an autoimmune disease that presents with multiple ENT manifestations. Subglottic stenosis (SGS) has been reported in 8-50% of the patients.

**Aim:** To describe the clinical presentation and treatment of SGS in patients with GPA.

<sup>1</sup> Médico Departamento de Otorrinolaringología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Material and method:** Retrospective review of clinical data from all patients consulting in the Otolaryngology department at Pontificia Universidad Católica de Chile from 2011 to 2015 with SGS and GPA diagnosis.

**Results:** Ten patients (90% female) with average age at diagnosis of 44.6 years. The symptoms were: dyspnea (9/10), dysphonia (6/10) and stridor (5/10). SGS was the initial presenting manifestation of GPA in 80% of patients. GPA was localized in 90% and systemic in 10% of patients, and anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) were negative in 60% of patients. Systemic glucocorticoids were used in every patient, associated with immunosuppressants and/or monoclonal antibodies. One patient required tracheostomy and 2 patients were treated with endoscopic balloon dilation associated with local methylprednisolone injection.

**Conclusions:** SGS can be GPA's initial or unique manifestation. Diagnosis is hindered due to the unspecificity of symptoms and the high probability of presenting with negative ANCA. Individualized and multidisciplinary treatment is required. Most patients were treated pharmacologically with an adequate response in our series.

**Key words:** Subglottic stenosis, granulomatosis with polyangiitis, vasculitis, Wegener granulomatosis.

## INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangéitis (GPA)<sup>1</sup> o enfermedad de Wegener es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida caracterizada por una inflamación granulomatosa necrotizante y vasculitis de vaso pequeño que afecta aproximadamente a 3 por 100.000 habitantes en EE.UU.<sup>2</sup>. Clásicamente compromete la vía aérea superior, inferior y el riñón. Su diagnóstico es complejo y se basa en las características clínicas, presencia de títulos de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón citoplasmático (c-ANCA) y confirmación histopatológica, existiendo para ello una serie de criterios diagnósticos (Tabla 1). Veinticinco por ciento de los pacientes<sup>3</sup> desarrolla una enfermedad limitada de GPA con compromiso único de vía aérea superior y/o pulmonar, siendo más frecuente en mujeres jóvenes y en pacientes ANCA negativo.

Las manifestaciones otorrinolaringológicas (ORL) son frecuentes y se presentan en 87%-92% de los pacientes con GPA, frecuentemente como síntoma inicial<sup>4,5</sup> e incluso precediendo el compromiso pulmonar o renal.

La estenosis subglótica (ESG) corresponde a la manifestación laringotraqueobronquial de la GPA más frecuente y dependiendo de las series, aparece entre 8% y 50%<sup>6-10</sup> de los pacientes a lo largo

de su evolución, pudiendo ser la primera y única manifestación de la enfermedad. Es más frecuente en pacientes pediátricos<sup>11</sup> y en grupos de pacientes con edad de diagnóstico menor a 20 años<sup>5</sup>. La ESG puede producirse durante la fase activa de la enfermedad secundaria a la inflamación y manifestarse como un área circunferencial de mucosa friable y ulcerada o más frecuentemente como producto de la fibrosis cicatrizal durante la fase de resolución de la inflamación<sup>12</sup>. Su fisiopatología exacta aún es desconocida y se cree que la cicatrización crónica, resultado de una lesión inicial o recurrente, juega un rol fundamental<sup>7</sup>. Cuando la ESG es causada por fibrosis cicatrizal, se desarrolla de manera independiente de otras manifestaciones de la enfermedad y suele ser más resistente a tratamiento inmunosupresor<sup>13</sup>.

La presentación clínica puede ir desde casos asintomáticos hasta el compromiso respiratorio agudo con riesgo vital. Su diagnóstico puede resultar complejo especialmente en fases tempranas cuando la enfermedad se encuentra limitada y el compromiso sistémico no es evidente, lo que contribuye a un retraso en el inicio del tratamiento. La sospecha y manejo inicial de esta patología, por tanto, suele ser conducida por el otorrinolaringólogo, cuyo rol es clave en el diagnóstico y tratamiento precoz a fin de evitar secuelas importantes secundarias a la destrucción de tejido<sup>9</sup>.

A nivel nacional existen escasos estudios descriptivos relacionados a la estenosis subglótica secundaria a GPA, reportándose tres trabajos con un total de 4 pacientes que cumplen dichas características<sup>12,14,15</sup>. Destaca, entonces, la necesidad de ampliar el conocimiento respecto a la epidemiología, presentación clínica, hallazgos al laboratorio y tratamiento de la ESG en pacientes con GPA.

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es describir la presentación, curso clínico y tratamiento de la ESG en una serie de pacientes con GPA.

## MATERIAL Y METODO

Estudio descriptivo retrospectivo. Se estudiaron pacientes atendidos en el Departamento de Otorrinolaringología de la Pontificia Universidad Católica de Chile con diagnóstico de GPA y evidencia de ESG en el estudio con nasofibroscopía entre 2011 y 2015. Para el diagnóstico de GPA se contó con la colaboración de médicos del departamento de reumatología y se realizó en base a los criterios

diagnósticos establecidos (Tabla 1).

A partir de la revisión de fichas clínicas se registraron características biodemográficas, presentación clínica de la enfermedad, estudio de imágenes, serología, hallazgos nasofibrosco-pícos, estudios histopatológicos, tratamiento y evolución clínica de la enfermedad.

Se utilizó estadística descriptiva (medidas de tendencia central y rangos).

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 10 pacientes: 9 mujeres y 1 hombre con edad promedio de 46,6 años (17 a 68 años) al momento del diagnóstico de la ESG (Tabla 2). El síntoma más frecuente fue disnea, encontrándose en 9 pacientes (90%), seguido de disfonía en 6 (60%), estridor en 5 (50%) y finalmente tos en 2 pacientes (2%). El tiempo promedio de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico de estenosis subglótica fue de 9,5 meses (1 a 24 meses). En 8 pacientes, la ESG fue la presentación inicial de la GPA. Seis de ellos presentaban además compromiso nasosinusal al diagnóstico. Dos pacientes desarrollaron ESG durante la evolución de su enfermedad en promedio 5,8 años después

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de granulomatosis con poliangeítis**

<p>ACR<sup>25</sup> modificados: 2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación nasal u oral</li> <li>• Radiografía de tórax anormal</li> <li>• Sedimento de orina anormal</li> <li>• Inflamación granulomatosa en biopsia de una arteria o área perivascular</li> <li>• PR3-ANCA positivo</li> </ul> <p>CHCC<sup>26</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación granulomatosa que compromete el tracto respiratorio, y vasculitis necrotizante de pequeños y medianos vasos.</li> </ul> <p>EUVAS<sup>27</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vía aérea baja: Radiografía de tórax con evidencia de infiltrados pulmonares fijos, nódulos, cavitaciones por más de 1 mes o estenosis bronquial.</li> <li>• Vía aérea superior: Descarga nasal sanguinolenta y costras nasales por más de 1 mes o ulceración nasal; rinosinusitis crónica, otitis media o mastoiditis por más de 3 meses; masa retroorbitaria; estenosis subglótica, deformidad en silla de montar o enfermedad nasosinusal destructiva.</li> <li>• Glomerulonefritis: hematuria con cilindros o &gt;10 glóbulos rojos dismórficos, hematuria o proteinuria dipstick ++.</li> <li>• ANCA +.</li> </ul> <p>Enfermedad limitada<sup>3,28</sup></p> <p>Cumple con a lo menos 2 de 5 criterios de ACR modificados en ausencia de características de la enfermedad que presentan amenaza inmediata ya sea a un órgano crítico o la vida del paciente.</p>
---

ACR: American College of Rheumatology; CHCC: Chapel Hill Consensus Conference; EUVAS: European Vasculitis Study Group; ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; PR3: Proteinasa 3.

**Tabla 2. Pacientes**

Género	Edad	Compromiso ORL	Compromiso no ORL	ANCA	Clasificación Cotton (diagnóstico)	Diagnóstico	Tratamiento quirúrgico	Seguimiento (meses)
F	59	Nasal y ótico	Pulmonar	PR3	I	GPA localizada	Dilatación	35
F	28	-	-	-	III	GPA localizada	Traqueostomía	6
F	38	Nasal	Pulmonar	-	II	GPA localizada		51
F	47	Nasal- ótico	Renal	PR3-MPO	I	GPA localizada	Dilatación	37
F	55	Nasosinusal	Pulmonar	-	I	GPA localizada	-	24
F	36	Nasal- úlceras orales	Ocular	-	I	GPA localizada	-	1
F	63	Otíco	Pulmonar	-	I	GPA localizada	-	6
M	35	Nasosinusal, ótico, úlceras orales.	Pulmonar, cutáneo, articular.	PR3	I	GPA localizada sistémica	-	24
F	68	Nasosinusal	Ocular	PR3	I	GPA	-	47
F	17	Nasal	Ocular	p-ANCA	I	GPA localizada	-	104

F: Femenino; M: Masculino; ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; PR3: Proteína 3; MPO: mieloperoxidasa; GPA: Granulomatosis con poliangieítis.

**Tabla 3. Compromiso ORL y extra ORL**

Manifestaciones	n	Porcentaje
Compromiso ORL	9	90%
Costras nasales	5	50%
RSC	3	30%
OME	3	30%
Úlceras orales	2	20%
HSN	2	20%
Perforación septal	2	20%
Vértigo	2	20%
Nariz en silla de montar	1	10%
Compromiso extra ORL	8	80%
Pulmonar	4	40%
Ocular	3	30%
Renal	1	10%
Cutánea	1	10%
Articular	1	10%

ORL: Otorrinolaringológicas; RSC: Rinosinusitis crónica; OME: Otitis media con efusión; HSN: Hipoacusia sensorioneural.

del diagnóstico de GPA. Cabe destacar que 3 pacientes presentaban consultas y estudio previo por sospecha de asma. Las manifestaciones ORL estuvieron presentes en el 90% de los pacientes, ya sea al inicio o durante el curso de la enfermedad, siendo lo más frecuente la presencia de costras nasales. Ocho pacientes presentaron compromiso extra ORL siendo el pulmón (nódulos pulmonares) el órgano más frecuentemente involucrado (Tabla 3). Todos los pacientes fueron estudiados con nasofibroscofia (Figura 1) y tomografía computarizada (TC) de cuello y tórax (Figuras 2 y 3). Uno de ellos presentó estenosis traqueal asociada. Se complementó el estudio con TC de cavidades paranasales en 8 de ellos, siendo informada como normal en sólo 2 pacientes. Además, cinco pacientes se estudiaron con espirometría, presentando tres de ellos limitación fija de la vía aérea extratorácica. Se solicitaron ANCA mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA en todos los pacientes siendo 4 de ellos PR3-ANCA

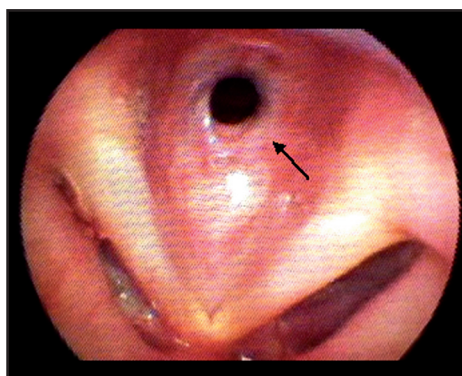


Figura 1. Nasofibroscoopia – visión de laringe, subglotis y tráquea proximal.

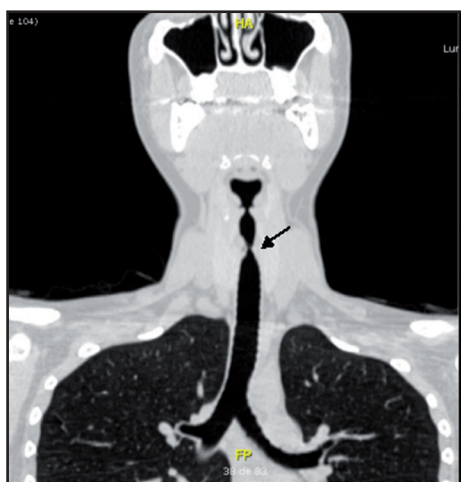


Figura 2 . Tomografía computarizada de cuello y tórax. Corte coronal. Se observa estenosis focal de la vía aérea subglótica, aproximadamente 2 cm distal a la glotis y que se extiende por aproximadamente 6 mm.

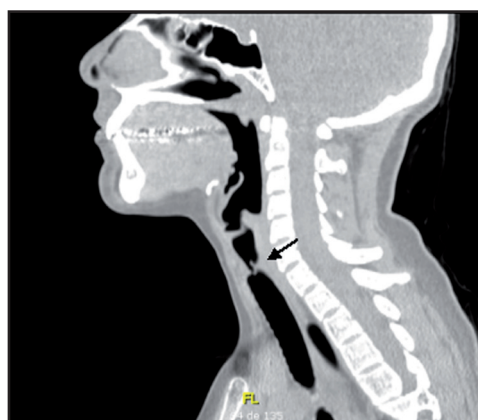


Figura 3 . Tomografía computarizada de cuello y tórax. Corte sagital. La vía aérea a este nivel alcanza un diámetro de 3 mm.

positivo en algún momento durante el curso de su enfermedad (Tabla 4). Con respecto al diagnóstico histopatológico, se tomaron biopsias nasales en 4 pacientes, resultando dos muestras positivas para GPA; y biopsias subglóticas en 2 pacientes, resultando sólo una positiva. En un paciente, el diagnóstico histopatológico se realizó a partir de biopsia de amígdala.

La severidad de los síntomas, el estado de salud del paciente, el grado de actividad de la enfermedad, la evolución de la estenosis y sus características nasofibroscópias determinaron el tratamiento. Todos los pacientes han sido maneja-

**Tabla 4. Resultado ANCA**

ANCA IFI	n	Porcentaje
Negativo	6	60%
c-ANCA	2	20%
p-ANCA	1	10%
c-ANCA + p-ANCA	1	10%
<b>ANCA ELISA</b>		
Negativo	6	60%
PR3	3	30%
PR3 + MPO	1	10%

ANCA: Anticuerpos anticito plasma de neutrófilos; IFI: Inmunofluorescencia indirecta; PR3: Proteinasa 3; MPO: mieloperoxidasa.

dos en conjunto con reumatología y han recibido tratamiento médico con glucocorticoides sistémicos, asociados a inmunosupresores y anticuerpos monoclonales según la severidad y actividad de la enfermedad de base. Cabe destacar que 4 pacientes han presentado reacciones adversas al tratamiento médico entre las que se encuentran alteración de las pruebas hepáticas, miopatía esteroideal, leucopenia, cistitis hemorrágica y mala tolerancia digestiva.

El seguimiento desde el inicio de los síntomas de la ESG ha sido en promedio 33,5 meses con un rango de 1 a 104 meses. Todos los pacientes se encuentran en control clínico y nasofibroscópico por otorrinolaringólogo. En la mayoría, la enfermedad ha seguido un curso estable, asociado a períodos de mayor actividad, siendo controlada con tratamiento médico en conjunto con reumatólogo.

Dos pacientes han requerido dilatación endoscópica con balón de angiografía y calibración de vía aérea con tubo endotraqueal asociado a inyección local de metilprednisolona. En uno de ellos se realizaron además incisiones de descarga a nivel subglótico y traqueal inmediatamente antes de la dilatación. En ambos pacientes se logró una ampliación significativa del lumen subglótico. En el seguimiento a 10 meses, la estenosis ha seguido un curso estable, sin necesidad de requerir nuevos procedimientos, manteniendo una buena calidad de vida.

Una paciente requirió traqueostomía de urgencia dada vía aérea crítica. Se inició tratamiento con corticoides y metotrexato con buena respuesta y regresión parcial de la estenosis, siendo decanulada al mes sin incidentes.

## DISCUSIÓN

La GPA es una vasculitis que afecta principalmente vasos pequeños y que se manifiesta frecuentemente con compromiso de la vía aérea. Se presenta generalmente entre los 60 y 70 años, pero puede aparecer a cualquier edad, afectando a ambos sexos en igual proporción<sup>2,6</sup>. El compromiso ORL es frecuente al momento del diagnóstico y hasta el 99% de los casos lo desarrollará durante la evolución de la enfermedad, siendo más prevalente el compromiso sinusal<sup>16</sup>. La ESG puede ser la

primera manifestación de GPA en 1%-6% de los pacientes<sup>9,17</sup>.

Los síntomas de la ESG en GPA pueden ser inespecíficos por lo que se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico. Nuestros pacientes presentaron principalmente disnea, disfonía y en menor proporción tos, situación que se correlaciona con otras series<sup>6</sup>. Aunque el estridor es un signo útil y orientador de estenosis de la vía aérea, no siempre está presente. En el 30% de los pacientes de nuestra serie se planteó un diagnóstico inicial de asma. Dada la baja especificidad de los síntomas, la obstrucción crónica de la vía aérea puede confundirse inicialmente con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La GPA puede presentarse como enfermedad limitada, con compromiso principalmente de vía aérea superior y ausencia de compromiso significativo pulmonar, renal o sistémico. En nuestra serie, el 90% de los pacientes presentó GPA limitada y en 8 de ellos la ESG fue la primera manifestación de GPA, afirmando que en algunos casos la ESG puede ser la única forma de presentación de esta vasculitis y debe ser considerado una forma localizada de GPA<sup>18</sup>.

El diagnóstico, por tanto, puede resultar difícil en etapas precoces y la evaluación otorrinolaringológica con nasofibroscopía es fundamental para evaluar la subglotis y tráquea proximal. El estudio puede complementarse con TC con reconstrucción en tres dimensiones de la vía aérea, la cual entrega información adicional sobre la extensión y severidad de la estenosis y el estado de la vía aérea distal a la obstrucción. Si bien este examen es muy útil, no reemplaza la evaluación endoscópica de la vía aérea. En el caso que la nasofibroscopía no permita una óptima y confiable evaluación de la vía aérea distal a la glotis, incluso bajo anestesia local percutánea transtraqueal, debe considerarse la evaluación de subglotis y tráquea mediante una fibrobroncoscopía o una endoscopia dirigida en pabellón.

El estudio debe considerar la determinación de ANCA mediante IFI, distinguiendo 2 tipos de patrones: c-ANCA o patrón citoplasmático y p-ANCA o patrón perinuclear. Otro método de detección de ANCA es mediante ELISA. Con esta técnica, más específica, se realiza la búsqueda de anticuerpos contra 2 antígenos: antiproteinasa 3 (Anti-PR3)

que es el que generalmente produce un patrón citoplasmático mediante IFI y antimieloperoxidasa (Anti-MPO) que se asocia al patrón perinuclear.

La mayoría de los pacientes con GPA presentan c-ANCA y anti-PR3 y sólo una minoría presenta p-ANCA y anti-MPO. La serología ANCA tiene una sensibilidad de 60% para la GPA limitada versus 90% para enfermedad sistémica<sup>19</sup>, lo que demuestra que la ausencia de ANCA positivo no descarta el diagnóstico, especialmente en pacientes con enfermedad leve o localizada<sup>18,20</sup>. En nuestro estudio, el 60% de los pacientes presentó ANCA negativo, situación que no descarta el diagnóstico de GPA y que se correlaciona con las formas limitadas de la enfermedad.

Siempre que sea posible, el diagnóstico de GPA debiese ser confirmado por biopsia. La biopsia nasal, aun cuando es poco invasiva y de fácil acceso, tiene un rol limitado debido a su alta tasa de falsos negativos. Las biopsias de lesiones subglóticas son consistentes con una GPA en el 5%-15% de los casos<sup>7</sup> y generalmente demuestran sólo fibrosis e inflamación. En nuestro estudio el 57% de las muestras obtenidas confirmaron la presencia de lesiones histológicas compatibles con GPA, correspondiendo a dos muestras de mucosa nasal, una de subglotis y una de amígdala con lesión ulcerada sospechosa.

El tratamiento de la ESG en pacientes con GPA es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. El tratamiento médico incluye esteroides sistémicos en combinación con inmunosupresores y terapia biológica. Sin embargo, sólo el 20% de los pacientes responde a este tratamiento<sup>7</sup>, siendo necesario procedimientos adicionales tales como dilatación de vía aérea con inyección de corticoides intralesional, cirugía láser, o, en casos más severos, laringotraqueoplastia, reconstrucción laringotraqueal, resección cricotraqueal o traqueostomía. Cabe destacar que se prefiere diferir las intervenciones quirúrgicas más invasivas mientras la enfermedad esté activa.

Los síntomas del paciente, su estado general y el grado y severidad de la enfermedad determinarán el plan de manejo. Todos los pacientes presentados en esta revisión recibieron tratamiento corticoide sistémico asociado o no a inmunosupresión, sin embargo, y contrario a lo reportado, solo el 20% requirió tratamiento quirúrgico adicional con

dilatación con balón asociado a inyección de corticoides intralesional. Esta técnica mínimamente invasiva ofrece una alternativa segura y efectiva en el manejo de la ESG asociada a GPA<sup>6,21</sup> siendo considerada por algunos autores como el tratamiento de primera línea<sup>22</sup>. La inyección intralesional de corticoides ha demostrado disminuir tanto la inflamación como la producción de colágeno lo que, asociado a la disrupción mecánica del tejido cicatricial, explicaría la efectividad de esta técnica<sup>23</sup>.

A pesar de todas las alternativas disponibles, la traqueostomía puede ser necesaria en casos particularmente difíciles o de compromiso inminente de la vía aérea, reportándose en la literatura hasta en 60% de los casos<sup>24</sup>. En nuestra serie, sólo una paciente requirió traqueostomía de manera transitoria, siendo la ESG la única manifestación de la GPA.

Respecto al reflujo faringolaríngeo, se ha visto asociación a ESG, sin embargo el nexo definitivo en pacientes con ESG y GPA no está esclarecido aún<sup>17</sup>. A pesar de que faltan estudios para definir el rol en este tipo de pacientes, en nuestra serie el 90% de los pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de bomba de protones a permanencia en forma empírica.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con GPA pueden presentar ESG como manifestación inicial o única de su enfermedad. Los hallazgos poco específicos, la sintomatología variada y la alta probabilidad de presentar ANCA negativo hacen difícil su diagnóstico y habitualmente prolongan el tiempo de inicio de tratamiento. El otorrinolaringólogo juega un rol clave en el diagnóstico precoz de la enfermedad limitada a cabeza y cuello y en etapas iniciales. Una evaluación multidisciplinaria, que incluya un médico broncopulmonar, reumatólogo y otorrinolaringólogo es esencial en estos pacientes. El manejo debe ser individualizado considerando la severidad de los síntomas y su impacto en la calidad de vida, el estado de salud del paciente, el grado de actividad y evolución de la enfermedad. En nuestra serie, la ESG en pacientes con GPA pudo ser manejada adecuadamente con tratamiento médico en la gran mayoría de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FALK RJ, GROSS WL, GUILLEVIN L ET AL. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(4): 863-4.
2. COTCH MF, HOFFMAN GS, YERG DE, KAUFMAN GI, TARGONSKI P, KASLOW RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996; 39(1): 87-92.
3. STONE JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8): 2299-309.
4. MARTÍNEZ DEL PERO M, RASMUSSEN N, CHAUDHRY A, JANI P, JAYNE D. Structured clinical assessment of the ear, nose and throat in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2013; 270: 345-54.
5. LEBOVICS RS, HOFFMAN GS, LEAVITT RY, ET AL. The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102(12): 1341-5.
6. LANGFORD CA, SNELLER MC, HALLAHAN CW, ET AL. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39(10): 1754-60.
7. GLUTH MB, SHINNERS PA, KASPERBAUER JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2003; 113(8): 1304-7.
8. TAYLOR SC, CLAYBURGH DR, ROSENBAUM JT, SCHINDLER JS. Progression and management of Wegener's granulomatosis in the head and neck. *Laryngoscope* 2012; 122: 1695-700.
9. MORALES-ÁNGULO C, GARCÍA-ZORNOZA R, OBESO-AGÜERA S, GONZÁLEZ-GAVY M. Manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangeítis). *Acta Otorrinolaringol Española* 2012; 63(3): 206-11.
10. SCREATON NJ, SIVASOTHY P, FLOWER CD, LOCKWOOD CM. Tracheal involvement in Wegener's granulomatosis: evaluation using spiral CT. *Clin Radiol* 1998; 53(11): 809-15.
11. ROTTEM M, FAUCI AS, HALLAHAN CW, ET AL. Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 1993; 122(1): 26-31.
12. MASSA M, EMERY NC, BOSIO M, FINN BC, BRUETMAN JE, YOUNG P. Estenosis subglótica y granulomatosis con poliangeítis (Wegener) en dos casos. *Rev Med Chile* 2014; 142: 382-5.
13. POLYCHRONOPOULOS VS, PRAKASH UBS, GOLBIN JM, EDELL ES, SPECKS U. Airway Involvement in Wegener's Granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(4): 755-75.
14. OLAVARRÍA LC, MUÑOZ SD. Estenosis subglótica secundaria a granulomatosis de Wegener: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol y Cirugía Cabeza y Cuello* 2009; 69: 137-44.
15. GÓMEZ M, RODRÍGUEZ L, ROJAS M, TAPIA C. Estenosis subglótica: Reporte de casos. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2013; 73: 225-30.
16. HOLLE JU, LAUDIEN M, GROSS WL. Clinical Manifestations and Treatment of Wegener's Granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36(3): 507-26.
17. STANFORD T, CLAYBURGH D, ROSENBAUM J, SCHINDLER J. Clinical Manifestations and Treatment of Idiopathic and Wegener Granulomatosis-Associated Subglottic Stenosis. *Jama Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 139(1): 76-81.
18. GARCÍA-VALLADARES I, ESPINOZA LR. Subglottic stenosis is a form of limited Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2011; 38(10): 2268.
19. BOSCH X, GUILBERT A, FONT J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368(9533): 404-18.
20. MUKHTYAR C, GUILLEVIN L, CID MC, ET AL. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3): 310-7.
21. STAPPAERTS I, VAN LAER C, DESCHEPPER K, VAN DE HEYNING P, VERMEIRE P. Endoscopic Management of Severe Subglottic Stenosis in Wegener's Granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2000; 61(19): 315-7.
22. HOFFMAN GS, THOMAS-GOLBANOV CK, CHAN J, AKST LM, ELIACHAR I. Treatment of subglottic



- stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol* 2003; 30(5): 1017-21.
23. LANGFORD CA, SNELLER MC, HALLAHAN CW, ET AL. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39(10): 1754-60.
24. ALAANI A, HOGG RP, DRAKE LEE AB. Wegener's granulomatosis and subglottic stenosis: management of the airway. *J Laryngol Otol* 2004; 118(10): 786-90.
25. LEAVITT R, FAUCI A, BLOCH D, ET AL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(8): 1101-7.
26. JENNETTE JC, FALK RJ, ANDRASSY K, ET AL. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37(2): 187-92.
27. WATTS R, LANE S, HANSLIK T, ET AL. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2): 222-7.
28. THE WGET RESEARCH GROUP. Design of the Wegener's granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Control Clin Trials* 2002; 23: 450-68.