

DOCUMENTO DE CONSENSO

Afectación Otorrinolaringológica de las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Guía Clínica de Síntomas y Signos

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI)

y

*SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO (SEORL-CCC).*

Grupo de Trabajo SEORL-CCC/SEMI

Coordinadores

Drs. Miguel Caballero Borrego y Manuel Bernal Sprekelsen. Hospital Clínic y Universidad de Barcelona. Coordinadores editoriales del libro "Manifestaciones otorrinolaringológicas de las enfermedades sistémicas" de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial (SEORL-CCC)

Drs. Lucio Pallarés Ferreres y Manuel Ramos Casals. Coordinador y ex-coordinador del Grupo de Trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Editores

Dra. Pilar Brito-Zerón. Especialista en Medicina Interna, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Instituto De Medicina y Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona. Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (Laboratorio Josep Font), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Dr. Cristobal Langdon. Especialista en ORL, Servicio de ORL, Hospital Clínic de Barcelona

Autores

Dr. Juan Carlos Amor Dorado. Jefe de servicio de ORL del hospital Can Misses de Ibiza

Dr. José Luis Callejas. Especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Dra. Patricia Fanlo. Especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Dra. Guadalupe Fraile. Especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dr. Nieves Mata Castro – Especialista en Otorrinolaringología, Consulta Monográfica de Enfermedades ORL Autoinmunes. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Torrejón y Hospital HM Puerta del Sur, Madrid.

Dr. Carmelo Morales Angulo - Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander

Dr. Joaquim Oristrell. Especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Parc Taulí, Sabadell

Dr. Bernardo Sopeña. Especialista en Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Dr. Luis Angel Vallejo Valdezate- Hospital Universitario "del Rio Hortega". Valladolid. Joaquin de Vargas.

Dr. Joaquin de Vergas. Especialista en Otorrinolaringología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

INDICE

1. TUMORACIÓN CERVICAL
2. AFECTACION DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA
3. TUMORACIÓN SUBMAXILAR
4. XEROSTOMÍA
5. ESTOMATITIS
6. GINGIVITIS
8. GLOSITIS
9. MACROGLOSIA
10. HIPERPLASIA GINGIVAL
11. ANOSMIA
12. RINITIS Y RINOSINUSITIS
13. ULCERAS Y COSTRAS NASALES
14. PERFORACIÓN SEPTAL
15. EPISTAXIS
16. DISFONÍA
17. DISNEA
18. ODINODISFAGIA
19. OTORREA: OTITIS, MASTOIDITIS
21. DISFUNCIÓN VESTIBULAR

1. TUMORACIÓN CERVICAL

Definición

Se considera tumoración cervical cualquier nódulo o masa, doloroso o indoloro, localizado a nivel del cuello. Aunque no existe una regla fija, puede considerarse nódulo toda tumoración menor de 3 cm y masa si es mayor de ese tamaño.

Historia clínica y exploración física

Hay que tener siempre en cuenta la edad del paciente. A la hora de realizar la anamnesis resulta importante recoger sus hábitos tóxicos, conductas sexuales, contacto con gatos y consumo de fármacos, a parte del interrogatorio dirigido a buscar manifestaciones autoinmunes.

La inspección y palpación cervicales, por ser una zona accesible en la mayoría de los casos, proporcionan valiosa información, por lo que no deben omitirse nunca. Idealmente la exploración del cuello debe realizarse con el paciente sentado mirando al frente y relajado. El explorador, sentado detrás, palpará con ambas manos. Es importante no olvidarse de examinar también la cavidad oral.

La localización de la tumoración suele orientar sobre la causa de la misma. Por lo tanto, es conveniente conocer bien la anatomía de los diferentes compartimentos del cuello y las estructuras anatómicas que alberga cada uno. El músculo esternocleidomastoideo (ECMD) divide al cuello en dos triángulos: anterior y posterior. El triángulo anterior a su vez incluye: el triángulo submentoniano, submandibular y el muscular. El triángulo posterior: lo forman el triángulo occipital y la nuca. Desde un punto de vista funcional se añade el compartimento lateral constituido por el triángulo carotídeo, la celda parotídea y el triángulo supraclavicular. Debe siempre reseñarse si el tumor es doloroso, si tiene características inflamatorias, si fluctúa, si tiene consistencia gomosa, si late o bien si es duro y está adherido a estructuras vecinas y planos profundos. También resulta de utilidad el hecho de que la lesión sea única, unilateral o múltiple y bilateral.

Diagnóstico diferencial

Dado que a nivel del cuello suelen coexistir, con una expresividad parecida, lesiones benignas y malignas, la edad del paciente, el sexo, el tamaño y la consistencia de la lesión, así como su duración en el tiempo resultan muy útiles a la hora de sospechar la naturaleza de la tumoración cervical. Todos ellos, junto con la localización anatómica (**Tabla 1**), sirven para la orientación inicial del problema y planificar el proceso diagnóstico.

Características que sugieren EAS en un paciente con tumoración cervical

Una lesión cervical aislada rara vez será diagnóstica de alguna enfermedad autoinmune. Las EAS son enfermedades sistémicas y suelen aparecer en mujeres < 40 años, generalmente acompañadas por síntomas generales (fiebre, malestar general, artralgias, lesiones cutáneas, cefalea, uveítis, síndrome seco etc.).

Tabla 1: Diagnóstico más probable de la tumoración cervical en función de su localización.

	Congénitas	Inflamatorias	Tumores benignos	Neoplásicas
Línea media y triángulo anterior	Quiste del conducto tirogloso Quiste dermoide Higroma quístico	Adenitis reactivas a infecciones virales Adenitis granulomatosa Submaxilitis Abscesos	Bocio Tiroiditis Nódulo tiroideos Lipoma Quiste sebáceo Quiste epidérmico	Ca. tiroides Linfoma Ca. paratiroides
Región lateral	Quiste braquial Tumor vascular	Adenitis infecciosa Submaxilitis Adenitis granulomatosa Adenitis reactivas a enfermedades inflamatorias	Hipertrofia parotídea Lipoma Quiste sebáceo Quiste epidérmico Paraganglioma (Glomus carotídeo) Aneurismas	Metástasis de tumores primarios de la cavidad oral y cutáneos faciales Ca. parótida y glándulas submaxilares Linfoma Metástasis de neoplasias abdominales Tumor neurogénico Tumor vascular Pancoast
Triángulo posterior	Linfangioma	Adenitis infecciosa Adenitis granulomatosa	Lipoma Quiste sebáceo Quiste epidérmico	Linfoma Metástasis de nasofaringe

Aunque se han descrito casos aislados de tumoraciones cervicales causadas por vasculitis sistémicas (arteritis de células gigantes, granulomatosis con poliangeitis, Behçet, E. de Takayasu, etc.) la tumoración cervical más sugestiva de EAS son las adenopatías que son frecuentes en pacientes con:

- **Lupus eritematoso sistémico.**
- **Enfermedad de Kikuchi: Linfadenitis histiocitaria necrotizante.** Enfermedad de etiología desconocida que suele afectar a los ganglios cervicales. Cursa con fiebre y suele tener un comportamiento benigno. En ocasiones se asocia al Lupus y otras EAS.
- **Sarcoidosis.**
- **Enfermedad de Kawasaki del adulto.**
- **Enfermedad relacionada con la IgG4:** puede dar también afectación tiroidea, de glándulas salivares y parótida y adenopatías.
- **Síndrome de Sjögren:** es frecuente la presencia de adenopatías (10%), si bien la anomalía cervical más habitual es la hipertrofia parotídea generalmente bilateral, el aumento de tamaño de las glándulas submandibulares y con menor frecuencia linfomas y tumores de parótida.

Exploraciones complementarias

- A pesar de todo lo anterior en muchas ocasiones, la diferencia entre tumoración infecciosa, inflamatoria y tumoral (benigna o maligna) resulta imposible sin obtener material para estudio histológico y cultivo.
- En todo paciente es obligado, antes de cualquier otra maniobra diagnóstica, realizar una exploración ORL completa.
- La ecografía del cuello es útil para orientar la naturaleza de la lesión (quística o sólida), su localización y excluir que sea vascular (o esté en íntimo contacto con la carótida).

También puede ayudar a discriminar entre adenopatías de causa neoplásica, infecciosa o inflamatoria. En algunos casos seleccionados el TC puede conseguir información adicional.

- Para obtener muestras tisulares para cultivos especiales y estudio histológico la punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede tener una rentabilidad aceptable pero la sensibilidad es escasa. Hoy en día se prefiere la biopsia ganglionar con aguja gruesa (BAG) dirigida por Ecografía. La biopsia quirúrgica quedaría reservada para aquellas lesiones altamente sospechosas de malignidad sin un diagnóstico definitivo tras las técnicas anteriores.

2. AFECTACION DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA

Definición.

- Aumento de tamaño de una o ambas parótidas (parotidomegalia).
- Inflamación de las glándulas salivares (sialoadenitis): Inflamación de una o más glándulas salivares mayores descartada infección, litiasis u otra causa específica (ORL ítems de la *Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS*).

EAS de sospecha.

- **Síndrome de Sjögren:** parotidomegalia presente en el 27% de los pacientes.

Criterios clasificatorios de Síndrome de Sjögren Americano-Europeos 2002:

1. Síntomas orales (una respuesta positiva)
 - 1.1. Sensación de boca seca por un período superior a tres meses
 - 1.2. Inflamación de glándula salival recurrente
 - 1.3. Necesidad constante de beber líquidos

- **Sarcoidosis:** sialoadenitis presente en un 6%.
 - Síndrome de Heerfordt: inflamación parotídea y fiebre asociada a uveítis y parálisis facial.
- **Enfermedad relacionada con IgG4:** inflamación parotídea asociada a inflamación de la glándula lacrimal, linfadenopatía y pancreatitis autoinmune.
- **Poliangitis granulomatosa:** hiperplasia de parótidas (infrecuente).

Características que sugieren EAS en un paciente con parotidomegalia

- Parotidomegalia recurrente bilateral.

Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS

- Síndrome seco.
- Patología de la glándula lacrimal.
- Rinosinusitis crónica.
- Artralgia/artritis.

- Fenómeno de Raynaud.
- Vasculitis.
- Linfoma.
- Afectación sistémica: pulmonar, renal, neurológica, tiroidea, SNC.

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL

Demostración de sequedad oral o afectación del sistema glandular por exploración directa (sialoendoscopia) o radiológica.

- Sialoendoscopio: sistema ductal intraglandular con tapones mucosos con consistencia de gelatina, estenosis y recesos tipo cul de sac.
- Sialografía/SialoTC: sialoceles, ectasias y estenosis del conducto de Stenon.
- Scintigrafía:
 - Gammagrafía con tecnecio (99mTc): déficit de captación y/o excreción. Presentes en el 60% de los pacientes con Sjögren.
 - Gammagrafía con galio (Ga-67): concentración de isotopos en glándulas parótidas y lagrimales (signo panda)
- Flujo salival sin estimular < 1,5 ml en 15 min.

Criterios clasificatorios de Síndrome de Sjögren Americano-Europeos 2002:

4. Alteración de las glándulas salivales (una prueba positiva)
 - 4.1. Gammagrafía de glándulas salivales con retardo de captación, hipo concentración y/o retardo de excreción.
 - 4.2. Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares
 - 4.3. Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 minutos

Diagnóstico diferencial

- Sialoadenitis infecciosa: vírica o bacteriana, descartando específicamente tuberculosis, toxoplasmosis y actinomicosis. El inicio súbito, el dolor a la palpación y el calor local orientan a etiología infecciosa.
- Litiasis glandular: más frecuente unilateral.
- Tumores benignos o malignos de glándula parótida: tumoración localizada en la glándula, de consistencia dura.
- Déficit de IgA.

Criterios de derivación

- Sialoadenitis de repetición.
- Sospecha de malignidad.
- En parotidomegalia persistente y Síndrome de Sjögren: descartar linfoma. Un 5-10% de los pacientes con síndrome de Sjögren presentan un linfoma no Hodgkin de parótida: linfoma tipo MALT (riesgo multiplicado por 16-44 en estos pacientes)

Orientaciones terapéuticas

Tratamiento médico:

- Saliva artificial.
- Agonistas muscarínicos para aumentar el flujo salivar:
 - Pilocarpina 5 mg/ 8 horas.
 - Cevimelina 30 mg/8 horas.

Infiltración local

- Infiltración ductal mediante sialoendoscopio de hidrocortisona 100 mg.
- Infiltración con toxina botulínica A (20 U)

Corticoides e inmunosupresores:

- No se ha demostrado un incremento del flujo salivar con bajas dosis de corticoides o inmunosupresores (metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina) que suelen utilizarse en casos de afectación sistémica o en fases más avanzadas del Síndrome de Sjögren. El agente biológico más utilizado en el Síndrome de Sjögren primario es el rituximab. Aunque se ha demostrado que el rituximab incrementa de forma significativa el flujo salivar, su uso debe reservarse para enfermedad refractaria y para pacientes con linfoma.
- Los corticoides orales sí pueden restaurar la función glandular en caso de sarcoidosis. También se ha descrito un caso de respuesta de sarcoidosis parotídea a adalimumab.
- Los corticoides pueden utilizarse en las fases iniciales de la inflamación parotídea en la enfermedad relacionada con IgG4. También se ha utilizado en fases más avanzadas el rituximab.
- La afectación parotídea de la poliangitis granulomatosa es infrecuente y se da en estadios iniciales que responden bien al tratamiento con prednisona y ciclofosfamida.

Cirugía

- Parotidectomía total, reservada en caso de sialodentitis complicada o refractaria a tratamiento médico.

3. TUMORACIÓN SUBMAXILAR

Definición.

Aumento de tamaño de las glándulas submaxilares, uni o bilateral

EAS de sospecha

- **Enfermedad por IgG4 (sialadenitis crónica esclerosante o enfermedad de Mikulicz)**
- **Síndrome de Sjögren (SS)**
- **Sarcoidosis**
- **Amiloidosis**

Características que sugieren EAS e un paciente con tumoración submaxilar

- Crecimiento progresivo, subagudo

- Falta de datos inflamatorios externos en la exploración física (placa cutánea con rubor y calor)
- Inflamación de otras glándulas (parotídeas/lagrimales)

Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS.

- Afectación de órganos internos (especialmente riñón, páncreas, pulmón)
- Sequedad de mucosas
- Lesiones cutáneas
- Uveítis
- Macroglosia

Exploraciones complementarias a realizar en ORL

- Hemograma, VSG y bioquímica hepática y renal, calcemia, proteinograma
- ECA (enzima convertidora de angiotensina)
- Inmunología (ANA,FR,Ro/La,complemento)
- Niveles de IgG4
- Rx tórax

Diagnóstico diferencial.

Importantes los siguientes factores:

- Ritmo de crecimiento: en los casos muy agudos (en horas o pocos días), descartar sialolitiasis (es la causa más frecuente de submaxilitis)
- Datos inflamatorios: la presencia de calor y enrojecimiento importantes localizados orientan a proceso infeccioso bacteriano (estafilococos)

Otras causas menos frecuentes pueden ser:

- Infecciones víricas (paperas, VIH)
- Tuberculosis
- Otras infecciones granulomatosas (micobacterias atípicas, sífilis, lepra)
- Neoplasias, tanto primarias como secundarias (especialmente linfoma); pensar en malignidad si se acompaña de parálisis facial
- Accidental: tras anestesia general con intubación y tras endoscopias con anestesia local.
- Idiopática

Criterios de derivación.

- Alteraciones analíticas (citopenias, VSG elevada, hipergammaglobulinemia, hipercalcemia)
- Pruebas inmunológicas positivas
- Alteraciones Rx tórax (infiltrados, adenopatías)

4. XEROSTOMÍA

Definición:

- Sensación de boca seca
- (se percibe con una reducción salivar inferior al 50%)
- La saliva es esencial para la salud bucal.
- Tiene solventes, lubricantes, factores antimicrobianos, factores de crecimiento epitelial y actúa como protectora de irritantes orales.

Síntomas/signos acompañantes potenciales

- Necesidad de beber al comer
- Disfunción gustativa
- Disgeusia (dificultad para distinguir los sabores) total, parcial o específica para algún sabor concreto
- Intolerancia a alimentos ácidos o picantes
- Ardor o quemazón bucal o labial
- Pobre higiene oral y/o dental
- Halitosis
- Queilitis
- Caries
- Enfermedad periodontal
- Candidiasis oral

EAS de sospecha

- **Síndrome de Sjögren**
- **Enfermedad relacionada con IgG4**
- **Sarcoidosis**
- **Amiloidosis**

Diagnóstico diferencial

- Fármacos (primariamente anticolinérgicos , pero también antidepresivos, anti-histamínicos, alfa y beta-bloqueantes, diuréticos y bloqueantes de los canales del calcio)
- Obstrucción ductos salivares por cálculos o tumores
- Irradiación previa de área cervical
- Quimioterapias
- Síndrome ansioso
- Bulimia
- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Cirrosis
- Diabetes

Características clínicas que sugieren EAS en pacientes con Xerostomía:

- Xeroftalmia
- Astenia
- Artralgias
- Sinovitis

- Mialgias
- Eritema multiforme
- Vasculitis cutánea (purpúrica o urticarial)
- Raynaud
- Poliadenopatías
- Hipertrofia glándulas salivares
- Disnea
- Mononeuritis o polineuritis
- Madre de niño con bloqueo cardíaco congénito o lupus neonatal

Exploraciones complementarias

- Básicas
- Radiología de tórax
- Analítica de hemograma. Coagulación.
- Bioquímica (función renal hepática, glucemia , lípidos, LDH, iones ,CPK.
- Inmunoglobulinas,
- Anticuerpos, (ANA, Ro/SSA, La/SSB, FR)
- Estudio de la secreción salivar
 - o Gammagrafía glándulas salivares, captación/excreción
 - o Flujo salivar

Criterios de derivación

- Citopenias
- Proteinuria
- Alteración función renal
- Elevación de reactantes (VS, PCR, fibrinógeno
- Presencia de autoanticuerpos: ANA, ENA (Ro, La, FR
- Alteración inmunoglobulinas (elevación policlonal IgGy/o gammapatía monoclonal)
- Inmunodeficiencias humoral o celular)
- Consumo del complemento CH50, C3 o C4
- Crioglobulinas positivas
- Hipertensión pulmonar
- Serositis
- Infiltrados, alteraciones intersticiales pulmonares radiológicas

Orientaciones terapéuticas

- Eliminación de fármacos que alteren la secreción salivar
- Correcta higiene bucal
- Enjuagues con soluciones desbridantes : ¾ de bicarbonato o suero salino y ¼ de agua oxigenada
- Consumo frecuente de agua
- Evitar café y alcohol
- Soluciones antisépticas
- Masticación de chicles no azucarados o chupar pastillas de vitamina C o piña natural o caramelos no azucarados para aumentar salivación.
- Sustitutos salivares, líquidos o geles, suplementados con flúor

- Pilocarpina (5-10 mg oral /8 horas): (alcaloide parasimpático sialogénico - efectos secundarios parasimpático-miméticos) (contraindicado en pacientes asmáticos o con glaucoma)
- Tratamiento de las micosis orales

5. ESTOMATITIS

Estomatitis con ulceraciones (aftosa)

Definición

Enfermedad caracterizada por la presencia de úlceras orales de pequeño tamaño (<1cm), dolorosas, de fondo amarillento liso y halo inflamatorio, que curan sin cicatriz en <2 semanas. Pueden ser recurrentes.

EAS de sospecha

- 1.-**Enfermedad de Behçet:** aftas dolorosas indistinguibles de la aftosis oral idiopática, habitualmente muy recurrentes (3 o más episodios/año).
- 2.-**Lupus eritematoso sistémico:** el lupus eritematoso puede asociarse a úlceras orales, que pueden simular o no lesiones aftosas, así como a diversas formas de estomatitis sin ulceraciones (ver más adelante). Las úlceras orales constituyen un criterio diagnóstico de esta enfermedad.

Diagnóstico diferencial

- 1.-Aftosis oral idiopática: lesiones redondas-ovales de fondo amarillento y halo eritematoso, en general <5mm y que curan en 10-14 días. Pueden desencadenarse con el stress, traumatismos de la cavidad oral, abstención del tabaco, con el ciclo menstrual o por alergia a conservantes o a alimentos.
- 2.-Enfermedad inflamatoria intestinal: puede presentarse en forma de lesiones aftoides, úlceras lineales o edema “en empedrado” de la cavidad oral, así como con tumefacción de labios o gingivitis.
- 3.-Infecciones virales: la primoinfección por HIV puede acompañarse de lesiones indistinguibles de las aftas orales idiopáticas. También pueden observarse lesiones similares a aftas orales en infecciones por otros virus como Coxsackie (e.g. síndrome mano-boca-pie) o herpes simple.
- 4.-Neutropenia (post-quimioterapia, por enfermedad hematológica o autoinmune): puede presentarse en forma de aftas simples, si bien habitualmente se trata de lesiones más profundas y acompañadas de fiebre.
- 5.-Enfermedad celíaca. Puede asociarse a aftas orales, glositis atrófica y defectos en el esmalte dental.
- 6.-Síndromes de fiebre periódica. El síndrome PFAPA asocia fiebre recurrente con aftas orales, faringitis y adenopatías.

Estomatitis con úlceras no aftosas

Definición.

Úlceras orales de otras características (e.g. >1cm, fondo necrótico o sanguinolento, ausencia de dolor, con fiebre, etc).

EAS de sospecha

1.- Lupus eritematoso sistémico: el lupus eritematoso puede asociarse a úlceras orales (constituyen un criterio diagnóstico de esta enfermedad). Característicamente son poco dolorosas. Si bien ocasionalmente pueden presentar un aspecto aftoide, lo más habitual es que se desarrollen en forma de máculas eritematosas (con centro ulcerado o no). Las lesiones pueden contener también ocasionalmente estrías blanquecinas de aspecto liquenoide o telangiectasias. La mucosa de los labios o del paladar duro son los lugares más frecuentemente afectados.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las lesiones lúpicas ulceradas debe establecerse especialmente con las aftas simples, el liquen plano erosivo, las úlceras traumáticas o con el carcinoma escamoso. También pueden causar úlceras orales las enfermedades ampollas, determinadas infecciones, el eritema multiforme, la presencia de neutropenia, determinados fármacos y algunos déficits nutricionales.

- 1.-Carcinoma escamoso de la cavidad oral: se sospechará ante la presencia de úlceras que no cicatrizan o lesiones papulares o exofíticas, más frecuentes en labios o lengua, asociadas a tabaquismo y/o hábito enólico.
- 2.-Liquen plano erosivo: erosiones o úlceras habitualmente acompañadas de lesiones reticulares-eritematosas típicas de liquen plano.
- 3.-Enfermedades ampollas autoinmunes: pueden manifestarse en forma de ampollas asintomáticas que rápidamente se ulceran, o directamente en forma de úlceras orales dolorosas. A menudo, pero no siempre, pueden ir acompañadas de lesiones ampollas cutáneas. En algunas formas (penfigoide cicatricial, penfigoide bulloso) puede coexistir gingivitis descamativa. En el pénfigo paraneoplásico las ampollas son serohemorrágicas y se afectan a menudo otras mucosas (anogenital, nasal o conjuntival)
- 4.-Neutropenia (post-quimioterapia, por enfermedad hematológica o autoinmune): puede presentarse en forma de aftas simples, pero habitualmente se trata de lesiones más extensas, profundas y acompañadas de fiebre.
- 5.-Infección por herpes simple: la primoinfección por herpes simple puede ser asintomática o ir acompañada de ulceraciones orales extensas con gingivitis extensa. Las reactivaciones suelen presentarse en forma de herpes labial (lesiones úlceroestrosas en la unión cutáneo-mucosa) o más raramente, en inmunodeprimidos, en forma de úlceras intraorales.
- 6.-Infección por herpes zóster/varicela: se manifiesta en forma de úlceras o erosiones agrupadas a lo largo de un trayecto nervioso. Si se afecta el nervio trigémino pueden observarse ulceraciones (unilaterales) en el paladar duro.
- 7.-Sífilis: puede asociarse a lesiones ulceradas (chancros) en cavidad oral.
- 8.-Eritema multiforme. Enfermedad de base inmunológica, desencadenada ocasionalmente por virus, fármacos o de forma idiopática, con lesiones cutáneas papulares, en diana,

acompañadas de lesiones erosivas en la unión cutáneo-mucosa de la cavidad oral, o de otras mucosas. En su forma más grave, el síndrome de Stevens Johnson, se produce una extensa erosión de amplias zonas de la cavidad oral.

8.-Fármacos: el uso de antiinflamatorios no esteroideos, betabloqueantes o bifosfonatos se ha asociado a la aparición de aftas orales.

9.-Algunos déficits nutricionales (hierro, déficits de vitaminas del grupo B, zinc) se asocian a estomatitis o glositis sin ulceraciones, si bien raramente pueden acabar produciéndose lesiones ulceradas.

Estomatitis sin ulceraciones

Definición.

Inflamación sin ulceración de la mucosa de la cavidad oral.

EAS de sospecha

1.-Síndrome de Sjögren: la escasez de secreción salival (xerostomía) en este síndrome se suele acompañar de signos inflamatorios en lengua y cavidad oral, que se agravan si hay sobreinfección candidiásica. El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras condiciones que cursan con xerostomía (ver capítulo sobre xerostomía)

2.-Lupus eritematoso: la afectación oral ocurre en 50% casos. Podemos encontrar lesiones ulceradas (ya descritas), así como lupus discoide oral (lesiones redondeadas de centro eritematoso o atrófico, del cuál irradian estrías blanquecinas queratóticas con ocasional presencia de telangiectasias), queilitis, gingivitis descamativa, o placas en “panal de abejas” en el paladar.

Las lesiones orales discoides queratóticas del lupus deben distinguirse especialmente del liquen plano oral o de la queratosis nicotínica. El diagnóstico diferencial de la queilitis lúpica se establecerá con otras queilitis (e.g. actínicas o de contacto), con el liquen plano oral, con el eritema multiforme, el pénfigo vulgar o con el carcinoma escamoso.

3.-Enfermedad de Kawasaki: vasculitis infantil que cursa con fiebre, rash cutáneo eritematodescamativo, adenopatías y mucositis sin úlceras (glositis, queilitis y conjuntivitis). La importancia en reconocerlo radica en su asociación con vasculitis coronaria y la eficacia del tratamiento con inmunoglobulinas.

Diagnóstico diferencial

1.-Infecciones de la cavidad oral:

-Candidiasis oral: placas blanquecinas o tostadas en lengua, paladar o mucosa oral, dolorosas, asociadas a inmunodepresión, uso prolongado de antibióticos, o por tratamiento corticoideo.

-Infección por HIV. A parte de las aftas durante la primoinfección por HIV, o de su asociación con candidiasis orofaríngea, la infección por HIV puede asociarse a lesiones orales (ocasionalmente ulceradas) en el contexto de infecciones por angiomatosis bacilar, micobacterium avium, citomegalovirus, sífilis, o por sarcoma de Kaposi.

2.-Déficits nutricionales. Los déficits de hierro, folatos, B12, niacina (B3) o zinc se asocian a estomatitis o glositis habitualmente sin ulceraciones.

3.-Liquen plano: enfermedad de base inmunológica caracterizada por pápulas poligonales, planas, de coloración nacarada/violácea y predominio en zonas de flexión de extremidades. Afecta frecuentemente la mucosa oral o genital, con síntomas de quemazón o dolor.

Raramente puede acompañarse de ulceración.

4.-Enfermedad inflamatoria intestinal: la enfermedad de Crohn puede presentarse en forma de edema “en empedrado” de la cavidad oral, queilitis o gingivitis, así como con aftas orales.

5.-Enfermedad injerto contra huésped: enfermedad de base inmunológica en pacientes sometidos a trasplante, que puede acompañarse de cambios liquenoides de cavidad oral, mucocelos y placas hiperqueratóticas o atróficas de la mucosa oral, raras veces con ulceración.

Características que sugieren una EAS en una estomatitis

Las aftas de la enfermedad de Behçet, del lupus eritematoso, de la enfermedad celíaca o de la enfermedad de Crohn pueden ser indistinguibles. Orientaran a un origen autoinmune:

- La frecuencia de aparición: uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet es la presencia de un mínimo de 3 brotes anuales de aftas.
- La asociación con aftas genitales, dolor articular o inflamación ocular puede sugerir enfermedad de Behçet.
- La asociación con otros síntomas sistémicos (lesiones cutáneas en áreas fotoexpuestas, artritis o fiebre) pueden hacer sospechar lupus eritematoso.
- La asociación con síndrome diarreico puede sugerir enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Behçet o enfermedad celíaca.

Exploraciones a realizar desde ORL.

En caso de aftosis oral recidivante aislada se sugiere efectuar las siguientes determinaciones analíticas: Hemograma (descartar neutropenia), metabolismo férrico básico (sideremia, ferritina, índice de saturación de la transferrina), determinación de factores de maduración (B12, fólico), serología HIV, serología para enfermedad celiaquía (anticuerpos antitransglutaminasa y antigliadina) y anticuerpos antinucleares (screening lupus).

Criterios de derivación:

-A unidad de enfermedades autoinmunes: en caso de asociarse aftas orales recurrentes con cualquiera de las siguientes circunstancias: aftas genitales, artritis, inflamación ocular, diarrea, rectorragia, o presencia de anticuerpos antinucleares.

-A urgencias: en caso de objetivarse neutropenia <500/ μ l.

6. GINGIVITIS

Definición.

Inflamación de las encías.

Se define como gingivitis descamativa cuando ésta va acompañada de descamación epitelial con eritema y erosiones, con o sin lesiones vesicobullosas de la encía.

Las “encías en fresa” o gingivitis granular hiperplásica se define como una inflamación de la encía con un tejido de granulación rojizo y friable.

EAS de sospecha y diagnóstico diferencial.

La gingivitis y la periodontitis son condiciones frecuentemente asociadas a la infección bacteriana (e.g. gingivitis por biofilm bacteriano, gingivitis ulcerosa necrotizante aguda o angina de Vincent), pero que puede observarse también asociada a malnutrición (e.g. escorbuto, pelagra) o a inmunodeficiencia (e.g. HIV, leucemias, neutropenias). La gingivoestomatitis erosiva también es frecuente en la primoinfección por virus del herpes simple.

La gingivitis descamativa se asocia a enfermedades inmunomediadas, especialmente al liquen plano oral y penfigoide cicatricial pero, en menor proporción, puede asociarse a lupus eritematoso, pénfigo vulgar, pénfigo paraneoplásico, eritema multiforme, enfermedad injerto contra huésped, epidermolisis bullosa o a leucemia mieloide aguda.

Las encías en fresa o gingivitis granular hiperplásica se consideran patognomónicas de la Granulomatosis con poliangitis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener). Esta entidad debe distinguirse de la hiperplasia gingival asociada al uso de determinados fármacos (fenitoína, antagonistas de canales de calcio), en las que la hiperplasia no tiene las características de tejido de granulación friable que se observa en las encías en fresa.

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL y criterios de derivación

Se solicitará determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, anticuerpos anti-PR3 y se derivará a una unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas a aquellos pacientes con sospecha de presentar “encías en fresa”.

A los pacientes con gingivitis descamativa se les solicitará una determinación de anticuerpos antinucleares y serán valorados por el dermatólogo para descartar una enfermedad ampollosa.

7. QUEILITIS

Definición

Inflamación de los labios. Se define como queilitis angular la que afecta exclusivamente los dos ángulos de separación entre labios superiores e inferiores.

EAS de sospecha y diagnóstico diferencial

La queilitis puede deberse a numerosas causas: infecciones locales, déficits nutricionales (e.g. ferropenia), queilitis eczematosa desencadenada por alergia o irritantes locales, queilitis actínica, liquen plano o queilitis granulomatosa (síndrome de Melkersson-Rosenthal si se asocia a lengua geográfica y parálisis facial).

Las enfermedades sistémicas que pueden asociarse a queilitis incluyen:

-Lupus eritematoso sistémico. Pueden hallarse lesiones discoides labiales, con eritema, depigmentación y atrofia. El diagnóstico diferencial de la queilitis lúpica se establecerá con otras queilitis (e.g. actínicas o de contacto), con el liquen plano oral, con el eritema multiforme, el pénfigo vulgar o con el carcinoma escamoso.

-Síndrome de Sjögren (especialmente queilitis angular por sobreinfección candidiásica)

-Enfermedades ampollasas cutáneas (ampollas, úlceras labiales)

-Sarcoidosis (tumefacción labial, indistinguible clínica e histológicamente de la queilitis granulomatosa).

-Enfermedad de Crohn (tumefacción labial)

-La tumefacción labial también puede observarse asociada a fenómenos de angioedema (urticaria, uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, toma de

antiinflamatorios no esteroideos, déficits de C1 inhibidor)

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL y criterios de derivación

Se solicitará determinación de anticuerpos antinucleares y se efectuará valoración por el dermatólogo de aquellos pacientes con sospecha de lesiones discoides labiales o con sospecha de enfermedad ampollosa.

Deberán ser remitidos para valoración por una unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas aquellos casos con tumefacción labial crónica no etiquetada y los pacientes en que se detecte positividad de los anticuerpos antinucleares.

8. GLOSITIS

Definición

Inflamación de la lengua por cualquier causa. La glositis atrófica se define como una lengua lisa, rosada y depapilada. La glositis romboidal media se define como una placa eritematosa, brillante, bien circunscrita, en la zona media y posterior de la lengua. La lengua fisurada se define como una lengua con surcos profundos, en ocasiones maloliente por la presencia de restos alimentarios. Las enfermedades que se asocian a macroglosia se describen en un capítulo aparte.

EAS de sospecha

Entre las enfermedades sistémicas que pueden afectar la lengua cabe señalar:

- El síndrome de Sjögren puede manifestarse con glositis por xerostomía severa, que puede agravarse por sobreinfección candidiásica.
- La arteritis de células gigantes puede manifestarse como isquemia y en ocasiones necrosis lingual.
- La enfermedad de Kawasaki, vasculitis infantil que cursa con fiebre, rash cutáneo eritematodescamativo, adenopatías y mucositis puede acompañarse asimismo de glositis.

Diagnóstico diferencial

La glositis puede asociarse a infección local (Candida, infección bacteriana, abscesos del suelo de la boca), mucositis post-quimioterapia o por radioterapia, infecciones sistémicas (e.g. sífilis), liquen plano, déficits nutricionales (hierro, fólico, B12, niacina, piridoxina, riboflavina), irritantes químicos, enfermedad celíaca, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o enfermedades ampollosas autoinmunes. Raramente, tumores malignos de la lengua (e.g. carcinoma escamoso) pueden presentarse con fenómenos inflamatorios locales.

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL y criterios de derivación

El diagnóstico de candidiasis (muguet) suele ser clínico.

Ante la presencia de glositis atrófica cabe solicitar dosificación sérica de hierro, ferritina, índice saturación transferrina, vitamina B12, ácido fólico. En caso de normalidad de las anteriores determinaciones sería necesario determinar anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso como pruebas de screening de enfermedad celíaca.

Deberá interrogarse, en todos los casos, por la presencia de síntomas de sequedad oral o lagrimal. En caso de respuesta afirmativa, se derivará al paciente a una unidad de enfermedades autoinmunes.

También debería remitirse a una unidad especializada, para descartar vasculitis de gran vaso, aquellos raros casos de fenómenos isquémicos o necrosis lingual.

Estomatitis, queilitis, glositis: Aproximación terapéutica

El tratamiento de estas manifestaciones se efectuará en función de la enfermedad causante.

- En la aftosis oral de causa idiopática puede considerarse el uso de anestésicos tópicos (lidocaína viscosa) o corticoides tópicos. La colchicina oral y la pentoxifilina pueden usarse para prevenir recurrencias en la aftosis oral de curso muy recidivante.

- En la aftosis de la enfermedad de Behçet puede asimismo ensayarse el tratamiento con corticoides tópicos en casos leves, corticoides orales en los casos más severos, así como la prevención de aftas orales mediante colchicina oral en los pacientes con brotes de aftas muy recurrentes o duraderos.

- En las lesiones orales del lupus eritematoso, deberán evaluarse otras posibles manifestaciones sistémicas de la enfermedad para decidir el mejor tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad. En caso de presentar lesiones orales aisladas se aconseja el uso de corticoides tópicos e hidroxiclороquina por vía oral.

- La estomatitis asociada a la xerostomía del síndrome de Sjögren suele mejorar con la hidratación frecuente, la administración de anticolinérgicos (e.g. pilocarpina) en los pacientes sin contraindicaciones para su uso, y con el tratamiento con azoles en los pacientes sobreinfectados por Candida.

- El tratamiento del liquen plano, del pénfigo y del penfigoide debe ser abordado por el dermatólogo. En el primer caso puede requerir tan solo observación, tratamiento sintomático o corticoides tópicos en los pacientes sintomáticos, mientras que el pénfigo y el penfigoide suelen requerir dosis elevadas de corticoides orales o parenterales, asociados habitualmente a inmunosupresores.

- La gingivoestomatitis herpética severa puede tratarse con aciclovir o valaciclovir oral (efectivo si se administra en las primeras 48 horas) en los casos de primoinfección o en las recurrencias de pacientes inmunocomprometidos. En cualquiera de los casos, el tratamiento puede completarse con anestésicos tópicos (lidocaína viscosa) o analgésicos sistémicos.

-El tratamiento de la candidiasis oral se basa en el empleo de nistatina tópica o azoles (tópicos o por vía oral en casos graves).

-Finalmente los casos de glositis o queilitis de causa deficitaria deberán recibir el tratamiento apropiado.

9. MACROGLOSIA

Definición.

Aumento de tamaño de la lengua que protruye por encima de la arcada dental. Debe distinguirse la macroglosia infantil causada por diversos síndromes congénitos, la macroglosia del adulto de crecimiento lento y la macroglosia del adulto con rápido crecimiento, habitualmente originada por tumores o glositis.

EAS de sospecha

La amiloidosis es la causa más común en el adulto, tanto la forma primaria por discrasia de células plasmáticas, como las formas secundarias a inflamación crónica (e.g. asociadas a artritis reumatoide, espondiloartropatías, infecciones crónicas u otras enfermedades inflamatorias crónicas)

Edema angioneurótico (puede afectar a la lengua, si bien es más común la afectación de la úvula, el paladar blando o los labios).

Se han descrito casos aislados de macroglosia asociada a polimiositis (miositis lingual), vasculitis (especialmente arteritis células gigantes), esclerodermia o sarcoidosis.

Diagnóstico diferencial.

Infantil:

-Enfermedades congénitas:

- Síndrome de Beckwith-Wiedemann (macrosomía, hipoglucemia, pliegues en el lóbulo de la oreja, defectos de la pared abdominal, onfalocele e historia familiar)
- Síndrome de Down
- Metabolopatías (enfermedad de Pompe, mucopolisacaridosis)
- Miopatías (distrofia de Duchenne y de Becker)

-Hipotiroidismo

-Malformaciones vasculares (linfangioma lingüal, hemangioma lingüal)

-Micrognatia (macroglosia relativa)

Adultos:

-Enfermedades endocrinas: acromegalia, hipotiroidismo

-Tumores: higroma, quistes del conducto tirogloso, quistes dermoides, neurofibromatosis, tumores de células granulares, rabdomiosarcoma, linfoma

-Enfermedades infecciosas: abscesos del suelo de la boca, glositis bacteriana, sífilis, tuberculosis, actinomicosis, histoplasmosis.

Características que sugieren EAS

La asociación entre macroglosia y las EAS clásicas es infrecuente.

La asociación con hemorragias palpebrales (por fragilidad capilar) y/o, edemas por proteinuria deben hacernos pensar en la posibilidad de una amiloidosis.

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL

Screening de amiloidosis mediante proteinograma sérico, proteinuria de 24h y uroproteinograma.

Screening de hipotiroidismo y acromegalia mediante determinaciones de TSH e IGF-1 en suero.

Criterios de derivación

Derivación a unidad especializada si se detecta proteinuria significativa (>1g/día) o banda monoclonal en sangre u orina.

Derivación al endocrinólogo si se detectan alteraciones en las determinaciones hormonales.

10. HIPERPLASIA GINGIVAL

El término hiperplasia gingival hace referencia a un aumento de tamaño de las encías, originado a partir de las papilas interdentes, habitualmente de carácter benigno y clínicamente indoloro. En la mayoría de los casos se produce como consecuencia de una reacción inflamatoria crónica relacionada con factores locales, como la placa bacteriana.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura sólo hemos encontrado su asociación con la granulomatosis con poliangeitis (antes denominada Wegener), pudiendo ser incluso su forma de presentación.

En el resto de enfermedades autoinmunes sistémicas, la hiperplasia gingival se relaciona fundamentalmente con el tratamiento con ciclosporina A utilizado como fármaco inmunosupresor para el control de determinadas manifestaciones clínicas. En pacientes con esclerosis sistémica puede ser secundaria al tratamiento con antagonistas del calcio utilizados para el control del fenómeno de Raynaud.

11. ANOSMIA

Definición.

El término Anosmia proviene de la composición de las palabras griegas α (a o an antes de vocal, quiere decir “sin”), $\acute{\omicron}\sigma\mu\acute{\eta}$ (osmé, “olor” u “olfato”) e $\acute{\iota}\alpha$ (ia, “cualidad”). Medicamente hace referencia aquel síntoma en el cual el paciente presenta una pérdida total de la detección y definición de un olor. Cuando hablamos de “hiposmia” hacemos referencia a la disminución general del sentido del olfato.

EAS de sospecha

- **Lupus eritematoso sistémico** (relacionada con la forma neuropsiquiátrica).
- **Síndrome de Sjögren** (relacionadas con sequedad oral grave y rinitis sicca)

Características que sugieren EAS:

- hiposmia progresiva asociada a cuadros psicóticos en pacientes con sospecha de lupus eritematoso sistémico.
- episodios intermitentes que responden a tratamiento corticoideo.

Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS

- tromboflebitis.
- uveítis.
- artritis
- sequedad de mucosas.

Exploraciones complementarias

- Analítica: hemograma, coagulación, VSG, bioquímica, sedimento de orina, proteinograma
- Inmunología (ANA, FR, complemento, Ac anti-P ribosomal)
- Tomografía computada senos paranasales
- Resonancia Magnética cerebral-bulbo olfatorio

Diagnóstico diferencial

La prevalencia de anosmia e hiposmia es de un 1% y 5% respectivamente. A pesar de ser un síntoma muy específico posee un diagnóstico diferencial amplísimo, que incluye

- factores exógenos (tóxicos, mecánicos, químicos, fármacos)
- infecciones (principalmente víricas y/o bacterianas)
- procesos sistémicos (diabetes, neoplasias, alteraciones nutricionales,)
- enfermedades de vías respiratorias altas y bajas (asma, bronquiectasias, fibrosis quística, EPOC, rinitis, rinosinusitis crónica)
- Fármacos utilizados en EAS que pueden causar pérdida del olfato (**Tabla 2**)

Antes de pensar en una EAS deben descartarse todos estos procesos, generalmente se debe preguntar al paciente sobre otras manifestaciones sistémicas y/o loco regionales que orientes a EAS.

- Tiroiditis de Hashimoto (asociado a niveles bajos de tiroxina)
- Esclerosis Múltiple (asociado a afectación frontal y temporal)

Criterios de derivación

- Criterios clínicos
- Alteraciones analíticas (citopenias, VSG elevada, hipergammaglobulinemia)
- Pruebas inmunológicas positivas

Tabla 2: Medicamentos usados en EAS asociados a pérdida del olfato.

Farmaco ¹⁻⁵
Auranofin
Colchicina
Dexametasona
Hidrocortisona
Sales de oro
Penicilamina
Metotrexate
Metimazole
Propiltiouracilo

12. RINITIS Y RINOSINUSITIS

Definición

La rinosinusitis (incluidos los pólipos nasales) se ha definido, según la *EPOS 03 - Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales 2007*¹, como un cuadro que cursa con:

- Inflamación de las fosas nasales y de los senos paranasales caracterizada por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien bloqueo/obstrucción/congestión nasal o bien secreción nasal (rinorrea anterior/posterior):

- ± dolor/sensación de presión facial;
- ± pérdida total o parcial del sentido del olfato;

y, además,

Signos endoscópicos de:

- pólipos nasales, y/o
- secreción mucopurulenta principalmente en el meato medio, y/o edema/obstrucción mucosa principalmente en el meato medio;

y/o

Cambios en la tomografía computerizada (TC): cambios en la mucosa del complejo osteomeatal y/o de los senos paranasales.

b) EAS de sospecha.

1. Granulomatosis con poliangitis (GPA-anteriormente Enfermedad de Wegener):

La afectación de la vía aérea superior es frecuente y está presente en un 92-99% de los pacientes en la fase inicial de la enfermedad. La patología nasosinusal es un criterio diagnóstico de Leavitt (**Tabla 3**) y puntúa como signo de actividad de la enfermedad en la escala BVAS (**Tabla 4**) y en la escala DSA¹ más específica en su descripción de síntomas (**Tabla 5**).

La rinitis costrosa y la deformidad nasal son marcadores sugestivos de granulomatosis con poliangitis en caso de ausencia de biopsia, junto con la estenosis bronquial y la enfermedad retroorbitaria¹.

Tabla 3. Criterios de la American College of Rheumatology 1990¹, para la clasificación de la granulomatosis con poliangitis (GPA- anteriormente Enfermedad de Wegener).

Inflamación nasal u oral. Desarrollo de úlceras orales dolorosas o no, o emisión hemorrágica o purulenta nasal.
Radiografía de tórax anormal. Presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavidades.
Sedimento urinario anormal. Microhematuria (más de 5 hematíes por campo) o presencia de hematíes en el sedimento urinario.
Inflamación granulomatosa en biopsia. Cambios histológicos que muestran inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área peri o extra vascular (arteria o arteriola).
Al menos 2 de estos 4 criterios deben estar presentes.

Tabla 4. Items nasosinuales de la escala BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score)

Rinorrea sanguinolenta	Secreciones sanguinolentas nasales, independientemente de su severidad o frecuencia, desde la última visita.
Costras nasales	Presencia de costras serosanguinolentas.
Úlceras nasales	Úlceras en mucosa nasal no traumáticas.

Tabla 5. Items nasosinusales de la escala ENT/GPA DAS (Disease activity score).

Rinorrea sanguinolenta	Rinorrea sanguinolenta diaria.
Inflamación nasal	Úlceras, granulaciones, mucosa friable en endoscopia nasal (excluidas costras)

2. Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (EGPA – Síndrome de Churg Strauss)

Un 61,9% de los pacientes tienen manifestaciones ORL al inicio del asma y un 38% al diagnóstico o durante su evolución¹. La patología nasosinusal es criterio para la clasificación de la ACR 1990 (Tabla 6). La patología nasosinusal no está entre los cinco factores (Five Factors Score - FFS) que determinan el pronóstico la enfermedad (afectación gastrointestinal, de SNC, cardíaca, proteinuria > 1g/24 h y creatinina > 141 mmol/L). La esfera ORL es la segunda localización en frecuencia (38%), tras la afectación pulmonar (81%) en caso de recaída¹.

Tabla 6. Criterios de la American College of Rheumatology 1990¹, para la clasificación Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (EGPA – Síndrome de Churg Strauss)

Asma	Historia de estornudos o crepitantes agudos difusos en la espiración.
Eosinofilia	Eosinofilia mayor del 10% en el recuento diferencial de células blancas de la sangre.
Mono o Polineuropatía	Desarrollo de mono o polineuropatía o mononeuropatía múltiple (distribución guante/calzetín) atribuible a vasculitis sistémica.
Infiltrados pulmonares	Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios en radiología (no incluyendo infiltrados fijos) atribuibles a vasculitis sistémica.
Anormalidad de senos paranasales.	Historia de dolor paranasal agudo o crónico o hipersensibilidad al tacto u opacificación radiológica de senos paranasales.
Eosinofilia extravascular	Biopsia incluyendo arterias, arteriolas o vénulas que muestran acumulación de eosinófilos en áreas extravasculares.

Con 4 ó más criterios la sensibilidad es 85% de y la especificidad del 99%.

3. Sarcoidosis

Patología nasosinusal presente en 1-4% de los pacientes. Rinitis costrosa, nódulos o granulomas de pequeño tamaño (3-5 mm) en tabique o cornetes y sinequias¹.

5. Policondritis

La condritis nasal es uno de los criterios diagnósticos de Mc Adam (Tabla 7) y puntúa en la escala de actividad RPDAI¹. Está presente al diagnóstico en un 24% y hasta un 53% a lo largo de la evolución. Puede dejar como secuela una nariz en silla de montar, más frecuente en mayores de 50 años y mujeres¹.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de McAdam¹ de policondritis recidivante

Condritis auricular bilateral
Poliartritis inflamatoria no erosiva seronegativa
Condritis nasal
Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, escleritis/- epiescleritis, uveítis)
Condritis del tracto respiratorio (cartílagos laringeo y/o traqueal)
Disfunción coclear y/o vestibular (sordera neurosensorial, tinnitus y/o vértigo)
Tres o más de los siguientes hallazgos clínicos son necesarios para su diagnóstico

6. Poliangitis microscópica (MPA)

1/3 de pacientes con rinitis o rinosinusitis inespecífica no erosiva.

7. IgG4-RD (Enfermedad relacionada con IgG4):

Un 43% de los pacientes con enfermedad relacionada con Ig4 tienen síntomas nasales (rinitis costrosa) y un 56,3% infiltración de IgG4 en la mucosa nasal¹.

8. Arteritis de células gigantes/Takayasu

Necrosis de tabique nasal¹.

Características que sugieren EAS:

- Episodios de rinosinusitis recurrentes, atípicos y/o persistentes (más de 12 semanas)
- Rinorrea costrosa sanguinolenta
- Perforación septal
- Nariz en silla de montar
- Patología intraorbitaria o de vía lacrimal asociada.
- Otitis serosa crónica / Otitis media crónica (MPA)¹.
- Hipoacusia transmisiva o mixta (GPA) o neurosensorial (EGPA)
- Hiperplasia gingival (strawberry gingivitis): rara pero patognomónica de GPA.
- Úlceras mucosas profundas en lengua, mejillas, gingiva o paladar (GPA).
- Estenosis subglótica en el 16% de los pacientes con GPA.
- Eosinofilia

Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS

- Afectación pulmonar asociada: infiltrados (GPA, IgG4-RD) o asma (EGPA)
- Afectación renal (GPA, EGPA)
- Cardiopatía isquémica, pericarditis o insuficiencia cardíaca (EGPA)
- Adenopatías (sarcoidosis)

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL

- Exploración de pirámide nasal: nariz en silla de montar.

- Fibroscopia nasal: costras en área de Kiesselbach, granulomas en mucosa nasal, perforación nasal, secreciones sanguinolentas, destrucción local.
- TC de senos paranasales¹ con hallazgos inespecíficos no diagnósticos, aunque sirve para descartar otras patologías:
 - o Engrosamiento mucoso nasal y/o de senos paranasales
 - o Ocupación subtotal de senos paranasales, más frecuente de seno maxilar.
 - o Nivel líquido
 - o Destrucción ósea de cavidad nasal y/o de senos paranasales
 - o Osteítis esclerosante de senos paranasales
- Biopsia nasal con control endoscópico de las lesiones activas. Las biopsias resultan positivas en un 10%, siendo mayor la rentabilidad de la biopsia de senos paranasales bajo anestesia general y las de tamaño mayor a 5 mm. Según los criterios revisados en 2012 de Chapell Hill, la inflamación granulomatosa en la GPA no requiere confirmación histológica¹.

Diagnóstico diferencial

- Rinosinusitis crónica con/sin poliposis nasosinusal.
- Rinosinusitis fúngica o bacteriana: actinomyces, tuberculosis, hongos o klebsiella rhinosclerom (rinoscleroma)
- Tumores benignos o malignos de fosa nasal
- Lesiones destructivas de línea media inducidas por cocaína - Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions (CIMDL)^{1,1}

Criterios de derivación

- Rinosinusitis crónica persistente
- Perforación septal
- Deformidad nasal

Orientaciones terapéuticas generales

- Lavados nasales:
 - o Suero fisiológico
 - o Agua marina hipertónica
 - o Lavados con mupirocina (10 ml al 0,05% 2 veces al día 3 meses)
 - o Lavados con budesonida (1 mg en 200 ml)
- Pomadas nasales lubricantes
- Corticoides tópicos
- Corticoides orales
- Fármacos moduladores de la enfermedad (FAME): ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina.
- Terapias biológicas en enfermedad refractaria.

Orientaciones terapéuticas específicas

Granulomatosis con poliangitis (GPA)

Valorar fenómeno de la compartimentación: enfermedad activa en región nasosinusal con enfermedad general controlada. Se recomienda tratamiento corticoideo tópico. Reservar metotrexato para enfermedad localizada con bajo riesgo de daño a largo plazo (NORAM study).

Valorar niveles bajos permanentes de actividad (Grumbling disease): No hay criterios de severidad o extensión de senos paranasales o para distinguir actividad/daño. Por lo tanto, ante síntomas menores debemos considerar actividad, que responde a un incremento pequeño en la dosis de corticoides.

Para portador crónico de S. Aureus en GPA (mayor probabilidad de recaída): cotrimoxazol (800/160 mg 2 veces al día), que reduce el riesgo de recaídas, no influye en los niveles de cANCA y, en monoterapia, puede no ser efectivo para mantener la remisión. No hay datos concluyentes que apoyen el uso rutinario de cotrimoxazol en GPA.

En enfermedad sistémica grave, ciclofosfamida + metotrexato/azatioprina para inducir remisión¹.

El rituximab es una alternativa al tratamiento clásico con ciclofosfamida o metotrexato¹ aunque parece ser menos efectivo en vía aérea superior (o respuesta tardía) que en enfermedad sistémica¹, sobre todo a nivel nasosinusal¹.

La presencia de manifestaciones ORL se asocia a un riesgo bajo de muerte (GPA y EGPA) pero a un alto riesgo de recaída en GPA.

Cirugía endoscópica nasosinusal: para obtener biopsia nasal y para resolver complicaciones de la sinusitis crónica.

Rinoplastia para corrección de nariz en silla de montar en fase de inactividad¹. En pacientes con policondritis recidivante (PR), la indicación quirúrgica debe ser más restrictiva, incluso en pacientes con enfermedad quiescente, debido a la probabilidad de recurrencia. Se recomienda la utilización de cartílago costal en GPA y el injerto óseo en caso de PR¹.

EGPA

El tratamiento de la enfermedad sistémica es con glucocorticoides y ciclofosfamida. Para el mantenimiento de la remisión se utiliza azatioprina o metotrexato.

IgG4RD

Tratamiento tópico: lavados nasales, lubricantes, antibióticos tópicos.

Respuesta variable a corticoides.

Rituximab en IgG4-RD recalcitrante

Cirugía en caso de no respuesta.

13. ULCERAS Y COSTRAS NASALES

Definición

Se define úlcera nasal como una erosión profunda que se extiende a la mucosa, submucosa y las capas de pericondrio con exposición del cartílago nasal. La excoriación se refiere a una erosión superficial a través de la mucosa y la submucosa pero no a través de las láminas del pericondrio.

La perforación nasal representa la ruptura de todas las capas y el cartílago.

EAS de sospecha

-Vasculitis sistémicas ANCA positivas : Granulomatosis con Poliangeitis, Granulomatosis eosinófila con poliangeitis (antiguo Síndrome de Churg-Strauss).

-Sarcoidosis.

- Lupus eritematoso sistémico
- Lupus discoide
- Síndrome Antifosfolípido
- Síndrome de Behçet
- Policondritis recidivante
- Síndrome de Sjögren

Características que sugieren EAS

- Síntomas prolongados de dolor nasal, rinorrea serosanguinolenta, epistaxis, obstrucción nasal, anosmia y costras nasales.
- Las úlceras que provocan perforación nasal o cicatrices con estenosis nasal. En el caso del LES la perforación nasal suele ser frecuente dado que las úlceras suelen ser indoloras por lo que cuando se diagnostican suelen estar en fase de perforación.
- La presencia de nódulos submucosos amarillentos sospechosos de granulomas sarcoides o mucosa friable con cambios polipoideos.
- La deformidad en silla de montar nasal.
- La asociación con fístulas palatinas.
- Úlceras localizadas en la parte posterior (1 cm o más por detrás del final de la turbina inferior).
- Asociación de úlceras en otra localización orales, mucosa faríngea y genitales.

Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS

- Síntomas de infección del tracto respiratorio superior, rinitis alérgica, asma, pólipos nasales, hemoptisis y lesiones cavitadas, nodulares o linfadenopatías hiliares en Rx de tórax o TC de tórax.
- Uveítis anterior, iridociclitis.
- Insuficiencia renal progresiva
- Fotosensibilidad, eritema nodoso.
- Artritis, artralgiás.
- Anemia
- Eosinofilia
- Elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR)
- Positividad de ANA, Anti-DNA, Anti-Smith, FR, Anti-Ro, Anti-La, ANCA-C o P.
- Elevación de ECA
- Hipercalcemia o hipercalciuria

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL

- Rinoscopia anterior
- TC nasal y de los senos paranasales.
- Biopsia de mucosa nasal (se deberá remitir material para estudio histológico y para cultivo)

Diagnóstico diferencial

- Traumatismos: Cirugía nasal, traumatismo externos, cuerpos extraños impactados.
- Enfermedades cutáneas:penfigo vulgaris, penfogoide, hidroa vacciniforme.
- Procesos malignos: Adenocarcinoma, carcinoma celular basal, condrosarcoma, sarcomas, histiocitosis maligna, metástasis, linfomas B y T leucemia, melanomas.

- Infecciones: Staph aureus, difteria, fiebre tifoidea, Burkholderia mallei tuberculosis, lepra, leishmania, mucormicosis, aspergillosis , sífilis, VIH, rinosporidiosis,
- Causas vasculares: Hemangioma.
- Causa miscelánea: Irritantes químicos (ácido sulfúrico, hidroclicorico, cromo, arsénicos, mercurio...) Irritantes físicos (polvos industrial y químico, cemento, cristal , sal), drogas (cocaina,), uso de sprays nasales.
- Síndromes: Displasia ectodérmica anhidrotica, APLAS(necrosis nasal) Síndrome de Hurlers, Síndrome Hiper Ig E, porfiria, Déficit de prolidasa.

Criterios de derivación

- Epistaxis severa que no cede con medidas de taponamiento
- Extensión de ulceración mucosa a paladar, seno maxilar y labio superior.
- Fístulas oronasales
- Perforación septal nasal
- Síntomas sistémicos (d)

14. PERFORACIÓN SEPTAL

Definición

La perforación septal constituye la aparición de un agujero en el septum nasal que comunica ambas fosas nasales, como consecuencia de la pérdida de la estructura del tabique nasal por destrucción del cartílago y/o hueso septal y la mucosa que lo recubre.

EAS de sospecha

- **Granulomatosis con poliangitis**
- **lupus eritematoso sistémico**
- **enfermedad de Still**
- **poliangitis microscópica**
- **esclerodermia**
- **síndrome antifosfolípido**
- **síndrome de Churg Strauss**
- **crioglobulinemia**
- **sarcoidosis**
- **arteritis temporal**
- **arteritis de Takayasu**
- **panarteritis nodosa**
- **policondritis recurrente**

Características que sugieren EAS:

Ausencia de factores desencadenantes conocidos (por ej. traumatismos, fármacos, cocaína o iatrogenia), asociación a sinopatía crónica, tejido de granulación y estudio histopatológico del borde de la misma sin signos de malignidad.

Otras manifestaciones que sugieren EAS:

Sintomatología osteoarticular, ocular o sistémica asociada a AES. Otros signos de cabeza y cuello sugestivos de EAS asociados.

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL:

endoscopia faringo-laríngea, TC de senos paranasales, biopsia del tabique, serología lúes, ANA, ANCA, enzima convertidor de angiotensina, VSG y mantoux.

Diagnóstico diferencial

idiopática, traumática (incluyendo de origen iatrogénico por cirugía, cauterización, taponamientos etc, o autoprovocada por rascado frecuente), utilización de descongestivos (oximetazolina etc) o corticoides tópicos nasales, infecciones agudas o subagudas/crónicas (tuberculosis, micosis, sífilis, rinoscleroma, etc), rinitis atrófica, lesiones destructivas de línea media inducida por cocaína asociadas a ANCA contra human neutrophil elastase (HNE), hematoma septal, ingesta de metotrexato y bevacizumab, inhalación de ácido crómico y tumores malignos.

Criterios de derivación:

Se debe enviar para evaluación toda perforación septal sin factor desencadenante identificado (por ej. cirugía nasal) tras la realización de una biopsia nasal compatible con patología autoinmune en pacientes con otros síntomas o signos característicos de EAI (estenosis subglótica, hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva etc.), o asociada a pruebas inmunológicas positivas o analíticas sugestivas de EAS.

Opciones terapéuticas:

- Medidas conservadoras. Debe ser el tratamiento de entrada, incluye irrigación con suero salino, aplicación de pomadas con base grasa, humidificación y, en algunos casos, considerar la colocación de un obturador nasal, como un botón de Silastic. En caso de no ser suficiente hay que valorar la posibilidad de intervención quirúrgica, en pacientes seleccionados, siempre que el paciente lleve al menos 12 meses en fase inactiva de su enfermedad de base.
- Si la perforación es pequeña (<2 cm) y no ha habido intentos previos de cierre, se puede considerar la utilización de colgajos locales o interposición de injertos.
- Para perforaciones más grandes (>2 cm) que previamente han fracasado a intentos de cierre se puede considerar la resección posterior septal.

15. EPISTAXIS

Definición

Epistaxis es la pérdida de sangre de cualquier volumen con origen en los vasos de las fosas nasales, a diferencia de otras hemorragias que también se exteriorizan por la nariz, pero cuyo origen es de otras localizaciones.

Atendiendo al origen del sangrado se clasifican en:

- Epistaxis anteriores: representan el 90% del total, generalmente por afectación del plexo de Kiesselbach. La mayoría de los casos son de leve o moderada cuantía y son más frecuentes en niños y jóvenes.
- Epistaxis posteriores: habitualmente se deben a afectación de la arteria esfenopalatina. La sangre proviene de la parte posterior de las fosas nasales siendo difícil visualizar el origen de la hemorragia. Su cuantía suele ser moderada o grave. Son más frecuentes en adultos.

EAS de sospecha

- **Granulomatosis con poliangitis:** relacionadas con vasculitis nasal.
- **Granulomatosis eosinofílica con poliangitis:** relacionada con vasculitis y poliposis nasal.
- **Policondritis recidivante:** relacionada con la inflamación del cartílago nasal.
- **Lupus eritematoso sistémico.**
- **Síndrome de Sjögren:** relacionadas con sequedad nasal.

Características que sugieren EAS

- Presencia de síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, etc.
- Asociación con clínica ORL: otitis, sinusitis, hipoacusia...
- Presencia de deformidad nasal en silla de montar.
- Presencia de clínica respiratoria: tos, disnea, expectoración... y/o diagnóstico o antecedente de asma.
- Presencia de afectación renal: insuficiencia renal, proteinuria...
- Presencia de inflamación de cartílago auricular.
- Presencia de telangiectasias en labios.
- Sequedad de mucosas.

Exploraciones complementarias a realizar desde AP

- Analítica: hemograma, coagulación, VSG, bioquímica, proteinograma y sedimento de orina.
- Inmunología: ANA, ENA, ANCA, FR, complemento.

Diagnóstico diferencial

- Traumatismos, principalmente digital.
- Rinitis alérgicas e infecciosas, más frecuentes víricas.
- Cuerpos extraños.
- Neoplasias y masas, fundamentalmente pólipos.
- Sinusitis.
- Fármacos: anticoagulantes, corticoides nasales.
- Drogas inhaladas.
- Crisis hipertensiva.
- Enfermedades hematológicas y coagulopatías.
- Anomalías vasculares: hemangiomas, telangiectasia hemorrágica familiar o enfermedad de Rendu-Osler-Weber (forma parte de los criterios diagnósticos, ver **Tabla 8**).

Criterios de derivación

- Criterios clínicos

- Alteraciones analíticas (citopenias, hipergammaglobulinemia, VSG elevada).
- Pruebas inmunológicas positivas.

Tabla 8. Criterios diagnósticos de telangiectasia hemorrágica familiar o enfermedad de Rendu-Osler-Weber (Criterios de Curaçao)

- Epistaxis recurrente y espontánea.
- Telangiectasias mucocutáneas múltiples.
- Afectación visceral (p.ej: telangiectasias gastrointestinales, cerebrales o malformaciones arteriovenosas hepáticas).
- Familiar de primer grado con la enfermedad.

Se considera "definida" cuando se cumplen 3 ó 4 criterios, "sospecha" cuando se cumplen 2 criterios o "poco probable" si uno o ninguno. El diagnóstico puede confirmarse por test genéticos que estudien mutaciones que afectan al gen de la endogлина, el ALK-1 o el SMAD4, aunque no se requieren para hacer el diagnóstico.

16. DISFONÍA

Definición

La disfonía es un trastorno de la calidad de la voz secundario a causas orgánicas o funcionales. La disfonía asociada a EAS es frecuente, aunque en la mayor parte de los casos las alteraciones laríngeas encontradas en la exploración son escasas, siendo lo más frecuente los signos asociados a laringitis por reflujo faringoesofágico y a sequedad en el caso de Síndrome de Sjögren. Mucho menos frecuente es su aparición secundaria a: nódulos de bambú, patología de la articulación cricoaritenoidea (descripción clásica asociada a artritis reumatoide pero muy infrecuente, que en casos bilaterales puede precisar traqueotomía de urgencia), parálisis de cuerdas vocales, estenosis subglótica (aunque en casos severos la presentación habitual es la disnea, en las fases iniciales suelen presentar disfonía) o inflamación/edema de cuerdas vocales.

EAS de sospecha

- Nódulos de bambú: sobre todo lupus eritematoso sistémico, pero también en artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad mixta del tejido conectivo, policondritis recidivante y esclerosis sistémica progresiva.
- Artritis de la articulación cricoaritenoidea: artritis reumatoide (la causa más frecuente con diferencia), artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, Síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico.
- Parálisis de cuerda vocal: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, Síndrome IgG4, policondritis recurrente, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Behçet.
- Estenosis subglótica: poliangitis granulomatosa y policondritis recidivante.
- Edema laríngeo: Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide juvenil.

Características que sugieren EAS

Asociación de otros síntomas o signos de cabeza y cuello relacionados con enfermedades autoinmunes.

- Nódulos de bambú: mujeres jóvenes con disfonía con nódulos blanquecino-amarillentos en el tercio medio de cuerdas vocales.
- Laringitis por reflujo: frecuentemente asociada a pacientes con enfermedades autoinmunes
- Artritis cricoaritenoides: buena respuesta a medicación antiinflamatoria (corticoides, inmunosupresores, infliximab...)
- Estenosis subglótica: lesiones no ulceradas con superficie lisa.

Otras manifestaciones que sugieren EAS

Sintomatología osteoarticular, ocular o sistémica asociada a enfermedades inflamatorias sistémicas. Otros signos de cabeza y cuello sugestivos de EAS asociados.

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL

Endoscopia faringo-laríngea, resonancia magnética desde base de cráneo hasta el tórax en caso de parálisis de cuerdas vocales, hemograma, bioquímica, ANA, FR, ANCA (si hay estenosis subglótica), enzima convertidos de angiotensina y VSG.

Diagnóstico diferencial

Muy amplio. Incluye causas infecciosas agudas o crónicas, tumores benignos (nódulos, pólipos, quistes...)

17. DISNEA

Definición.

La disnea es la sensación de falta de aire o dificultad para respirar. Se manifiesta como una sensación de respiración incómoda (ya sea en su ritmo o frecuencia y profundidad de los movimientos respiratorios) que causan en el paciente "ahogo". Dependiendo de las características de la disnea intuiremos su origen en la laringe (bradipnea inspiratoria), broncopulmonar (bradipnea espiratoria) o tráquea (bradipnea mixta inspiratoria / espiratoria)

EAS de sospecha

Granulomatosis con poliangitis (puede ocasionar estenosis traqueal) (GP)

Policondritis recidivante

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Amiloidosis

Sarcoidosis

Esclerosis sistémica

Síndrome de Sjögren

Cualquier EAS que produzca afectación pulmonar/vías respiratorias

Características que sugieren EAS:

- Deformidad de la pirámide nasal u otras estructuras cartilaginosas (policondritis)
- Asociación con episodios de sinusitis, otitis seromucosa (GW)
- Presencia de clínica asociada sugestiva de EAS

Otras manifestaciones clínicas que, coexistiendo o precediendo a la disnea, aumentan la sospecha de EAS

- Uveítis.
- Cualquier lesión cutánea o subcutánea sugestiva de EAS
- Artritis
- Sequedad de mucosas.
- Esclerodermia

Exploraciones complementarias a realizar

- Analítica: hemograma, coagulación, VSG, bioquímica, sedimento de orina, proteinograma, relación linfocitaria CD4/CD8.
- Inmunología (ANA, FR, Ro/La, complemento)
- Rinofibrolaringoscopia

Diagnóstico diferencial

- Disnea de origen no respiratorio
 - Disnea cardiovascular (Insuficiencia cardiaca, anemia)
 - Disnea pulmonar (principalmente víricas)
- Procesos sistémicos (infecciones víricas, daño pulmonar medicamentoso)
- Aftosis oral recidivante
- Disnea laríngea funcional (parálisis recurrencial uni o bilateral)
- Disnea laríngea orgánica (tumores de vías aerodigestivas altas benignos/ malignos, procesos inflamatorios faringolaringeos ulcerados, actinomicosis o tuberculosis faringolaringea, anquilosis cricoaritenoidea)

Criterios de derivación

- Criterios clínicos de EAS
- Alteraciones analítica (citopenias, VSG elevada, hipergammaglobulinemia)
- Pruebas inmunológicas positivas (factor reumatoide positivo, ANA+, ANCA+)
- Sospecha de patología faringolaringea disneizante de causa locorregional o no autoinmune.

18. ODINODISFAGIA

Definición.

La **disfagia orofaríngea** es un síntoma que se refiere a la dificultad o incomodidad para formar y/o mover el bolo alimenticio desde la boca al esófago.

Odinofagia es la sensación dolorosa que el paciente experimenta asociada a movimientos deglutorios.

EAS de sospecha

Enfermedad de Sjögren
Poliangitis granulomatosa
Sarcoidosis

Enfermedad de Behçet

Características que sugieren EAS:

- episodios recurrentes.
- aftas orales extensas, dolorosas y de crecimiento rápido.
- asociación del síntoma odinodisfagia a cualquier manifestación sistémica de sospecha de EAS

d) Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS

- tromboflebitis.
- uveítis.
- cualquier lesión cutánea sugestiva de EAS
- artritis
- sequedad de mucosas.

Exploraciones complementarias a realizar

Analítica: hemograma, coagulación, VSG, bioquímica, sedimento de orina, proteinograma, proteína C reactiva

Inmunología (ANA, FR, ANCA, Ro/La)

Diagnóstico diferencial

El síntoma Odino/disfagia muestra una frecuencia muy elevada en población general (>50%), y diagnóstico diferencial amplísimo, que incluye

- factores exógenos (tóxicos, mecánicos, químicos, fármacos)
- infecciones (principalmente víricas)
- procesos sistémicos (discrasias sanguíneas, diabetes, neoplasias, alteraciones nutricionales)
- enfermedad idiopática (estomatitis aftosa recurrente)
- Antes de pensar en una EAS deben descartarse todos estos procesos. La presencia de dolor no suele ayudar en la práctica diaria en la orientación etiológica.

Criterios de derivación

- Criterios clínicos de EAS
- Alteraciones analítica (citopenias, VSG elevada, hipergammaglobulinemia)
- Pruebas inmunológicas positivas

19. OTORREA: OTITIS, MASTOIDITIS

Definiciones

Otorrea

Salida de secreción por el meato auditivo externo. Puede ser serosa, mucosa, purulenta. Se origina por diversas patologías del oído medio y externo. La salida de líquido cefalorraquídeo a través de meato auditivo externo se denomina *otoliquorrea*, y la salida de sangre *otorragia*.

Otitis:

- Otitis externas: grupo de enfermedades que cursan con inflamación del recubrimiento cutáneo y subcutáneo del conducto auditivo externo (CAE), la mayor parte de los casos de origen infeccioso.
- Otitis medias: inflamación de la mucosa de las cavidades del oído medio, pudiendo afectar a la membrana timpánica y a las paredes óseas que las sustentan. Según la duración, se dividen en agudas (hasta tres semanas de duración), subagudas (3 a 12 semanas) y crónicas (más de 12 semanas). Siguiendo un criterio clínico, las otitis medias se clasifican en:
 - ✓ Miringitis: inflamación de la membrana timpánica que se produce sola o en combinación con otitis externa o media.
 - ✓ Otitis media aguda supurada: proceso infeccioso-inflamatorio de la mucosa de las cavidades oído medio, con acúmulo de líquido en el oído medio.
 - ✓ Otitis media secretora: inflamación y metaplasia de la mucosa del oído medio, que se acompaña de una colección líquida no purulenta en las cavidades del oído medio, con membrana timpánica íntegra sin signos ni síntomas agudos.
 - ✓ Otitis media crónica supurativa: procesos crónicos del oído que se caracterizan por otorrea intermitente, a través de una perforación timpánica. A su vez se subdividen en:
 - a) Otitis media crónica con perforación central *u otitis media crónica simple*.
 - b) Otitis media crónica con perforación marginal, que puede ser con *colesteatoma* o sin colesteatoma
- Mastoiditis: inflamación-infección de la mucosa y de la estructura trabecular ósea de la apófisis mastoides.

b) EAS de sospecha.

Granulomatosis con poliangitis:

- Otorrea por inflamación y tejido de granulación en el oído externo y/o oído medio (se manifiesta como una otitis media crónica supurativa).
- Otitis media secretora debido a obstrucción de la trompa de Eustaquio por granulomas en la luz o inflamación y ulceración nasofaríngea.
- Otitis media aguda.
- Engrosamiento de la membrana timpánica por afectación directa de la mucosa del oído medio.
- Hipoacusia transmisiva.
- Hipoacusia neurosensorial.
- Otagia
- Condritis.
- No se incluye la patología ótica en los criterios de la ACR de 1.990. El algoritmo de Watts (Watts 2007) incluye la "otitis media o mastoiditis durante más de tres meses" entre los marcadores que podrían permitir el diagnóstico de granulomatosis con poliangitis.

Síndrome de Churg Strauss:

- La afectación ORL es sobre todo rinológica.

- Otitis media con o sin otorrea → hipoacusia de transmisión.
- Afectación del oído interno → hipoacusia neurosensorial.
- La patología otológica no forma parte de los criterios diagnósticos.

Policondritis recidivante:

- Otitis media secretora originada por una condritis de la trompa de Eustaquio → hipoacusia transmisiva.
- Estenosis del conducto auditivo externo secundaria a inflamación → hipoacusia transmisiva.
- Criterios diagnósticos: la otorrea y las otitis no se incluyen en los criterios diagnósticos (Mc Adam), aunque si forman parte de estos criterios la condritis auricular y la disfunción coclear (hipoacusia neurosensorial).

Enfermedad de Behçet:

- La otorrea suele ocurrir como resultado de infecciones oportunistas.
- Puede haber afectación del oído interno: acúfenos, hipoacusia, mareos.
- La patología otológica no forma parte de los criterios diagnósticos.

Características que sugieren EAS:

- Otorrea resistente a los tratamientos habituales.
- Otitis media secretora de repetición o persistente.
- Engrosamiento de la membrana timpánica.
- Otitis media crónica con perforación y con formaciones de aspecto granulomatoso en la caja del tímpano.
- Inflamación y tejido de granulación en el conducto auditivo externo.
- Condritis recurrente del pabellón auricular.

Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS

La posibilidad de una enfermedad sistémica debe sospecharse ante la asociación de los síntomas generales, sintomatología ORL y síntomas extraORL, especiales o con una evolución atípica, ya sean de forma simultánea o consecutivas.

Síntomas generales: fiebre, anorexia, alteración del estado general, pérdida de peso

Manifestaciones ORL: poliposis nasosinusal, sinusitis crónica, costras y úlceras nasales, rinorrea persistente, epistaxis, deformidad nasal, hipoacusia neurosensorial, úlceras orales, parálisis facial, disfonía, disnea (estridor).

Manifestaciones de otros órganos o sistemas: pulmonar (asma), renal, articular (artralgias), neurológica, dermatológica.

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL

- Exploración de todo el área ORL con visión directa o mediante técnicas endoscópicas: descartar poliposis nasal, úlceras y/o costras nasales, lesiones en cavidad oral, laringe. Descartar también lesiones en nasofaringe (cavum) que provoquen otitis media secretora.
- Audiometría tonal liminal.
- TAC de peñascos y facial.
- Rx de tórax.

- Analíticas: hemograma, bioquímica sanguínea con perfil renal y hepático, analítica de orina, VSG, PCR, ANCA.
- Biopsias de tejidos con enfermedad activa.

Diagnóstico diferencial

Antes de pensar en una enfermedad autoinmune sistémica, hay que descartar las patologías más frecuentes del oído externo y/o medio. La mayoría de los casos de otorrea son de origen infeccioso, pero hay otras causas.

- Procesos infeccioso/inflamatorios: otitis externa, otitis media aguda supurada, otitis media crónica supurativa.
- Otitis media secretora secundaria a patología de nasofaringe: hipertrofia adenoidea, carcinoma de nasofaringe.
- Tumores del conducto auditivo externo y oído medio (infrecuentes).
- Tuberculosis del oído medio: la triada histórica consistente en la asociación de otorrea, parálisis facial y perforación timpánica múltiple poco frecuente. El cuadro clínico más habitual corresponde a una otitis media crónica, con múltiples perforaciones (puede ser también única), con otorrea serosa (o purulenta en caso de sobreinfección), resistente a tratamiento habituales, e indolora. La otalgia suele indicar una extensión mastoidea.
- Lesiones destructivas de la línea media inducidas por cocaína (CIMDL): diagnóstico diferencial con la poliangitis granulomatosa.

Criterios de derivación

- Criterios clínicos
- Hallazgos sugerentes en las exploraciones complementarias.
- Parálisis facial (derivación urgente).
- Hipoacusia neurosensorial súbita (derivación urgente).

20. PARÁLISIS FACIAL

Definición.

Pérdida de la capacidad para el movimiento voluntario de la musculatura facial que en la parálisis facial (PF) periférica abarca la totalidad de los músculos faciales y se acompaña de disgeusia, hipersensibilidad frente al ruido, ausencia de reflejo corneal, reducción de la producción de saliva y lágrimas. En la lesión central solo se afecta la mitad inferior de la cara contralateral al territorio afecto.

EAS de sospecha.

- Poliangitis granulomatosa.
- Síndrome de Churg-Strauss (*forma parte de los criterios clasificatorios ACR de 1990: (3) mononeuritis o polineuritis, ver anexo*).
- Enfermedad de Behçet (neuro-Behçet).
- Enfermedad de Kawasaki (puede ser PF central o periférica más frecuente en lado izquierdo).
- Síndrome de Sjögren.
- Amiloidosis

- Sarcoidosis con afectación otológica, afectación parotídea con uveítis en el síndrome de Heerfordt y de pares craneales múltiples en neurosarcoidosis (enfermedad granulomatosa sistémica de causa desconocida con inflamación parotídea).

Características que sugieren EAS:

- PF recurrente ipsilateral o contralateral.
- PF periférica bilateral o unilateral con otorrea, otalgia e hipoacusia que no responde a tratamiento antibiótico y que asocia tejido granulomatoso en oído medio o mastoides.
- Durante años previos a la PF, asma con rinitis hipereosinofílica con o sin pólipos nasales, sinusitis crónica, neumonía o gastroenteritis (Churg Strauss).
- Presentación en edad infantil (2 meses a 11 años de edad) en contexto de fiebre elevada, lengua aframbuesada, faringitis, exantema polimorfo, anemia, síntomas del SNC (ataxia, corea, cambios en la conducta, hipoacusia neurosensorial), hemorragia conjuntival o uveítis bilateral (enfermedad de Kawasaki).
- PF recurrente puede ser la única presentación de un neuro-Behçet. Es más frecuente la asociación con úlceras orales o genitales, uveítis, lesiones cutáneas en forma de necrosis (pabellón auricular), artralgias-artritis, gastroenteritis o síntomas neurológicos (Behçet).
- Síntomas o signos oculares: uveítis bilateral, queratitis punctata.
- Sequedad de boca u ojos con cualquier aumento de tamaño de las glándulas salivares (Sjögren).

Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS

- PF bilateral de lenta o rápida instauración sin antecedentes de trauma facial ni de infección local.
- Asociación con hipoacusia conductiva o neurosensorial (vasculitis).
- Trombocitosis y elevación de reactantes de fase aguda en niños (Síndrome de Kawasaki).
- Inicio en edad infantil (Kawasaki).
- Presencia de fenómeno de Raynaud (Sjögren).
- Hipotiroidismo (Hashimoto) asociado a síndrome de Sjögren primario.
- Presencia de PF recurrente o bilateral asociada a parálisis de otros pares craneales como el nervio glosofaríngeo, vago, frénico o hipogloso o parestesia en extremidades inferiores con paresia ascendente y conservación de los nervios oculomotores (Guillen-Barré).

Exploraciones complementarias a solicitar desde ORL

- Hemograma, recuento leucocitario y plaquetas. Reactantes de fase aguda inespecíficos (PCR, VSG, Fibrinógeno) y calcemia.
- ANA y ENA (c y p-ANCA), anticuerpos anticardiolipina-antifosfolípidos, crioglobulinemia y anticuerpos antigangliósidos (anti GM1, anti GQ1b).
- Punción lumbar en PF periférica recurrente (neuro-Behçet, Guillen-Barré).
- Serología de Lyme en la tríada: meningitis, radiculitis y PF bilateral (síndrome de Bannwarth).
- Serología de VIH, FTA-Ab, herpes y varicela zoster.
- ECA (neurosarcoidosis).
- Estudio de RM cerebral en una parálisis facial bilateral, recidivante o de origen central (Esclerosis múltiple).
- Biopsia de la lesión sospechosa de más fácil acceso. Churg-Strauss no precisa biopsia para su

diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Causas congénitas:

- Trauma al nacer.
- Síndromes genéticos:
 - Síndrome Melkerson-Rosenthal. Episodios recidivantes de edema labial, perioral y parálisis facial alternante asociada a una lengua fisurada. Los episodios iniciales suelen resolverse por completo, quedando alteraciones residuales a medida que se producen las recidivas.
 - Osteopetrosis (síndrome de Albers-Schonberg).
 - Síndrome de Möbius (PF bilateral).
 - Displasia óculoauriculovertebral (síndrome de Goldenhar).
 - Fiebre Mediterránea familiar.

Causas adquiridas:

- Infecciosas:
 - Parálisis facial por herpes zoster (síndrome de Ramsay Hunt), asocia hipoacusia neurosensorial con o sin vesículas en conducto auditivo externo, en ocasiones vértigo e hipoestesia en la hemicara afecta.
 - Enfermedad de Lyme.
 - Otitis media.
 - SIDA.
- Neurinoma del nervio facial.

Idiopáticas:

- Parálisis facial de Bell (75% de los casos de parálisis facial unilateral). Diagnóstico por exclusión de otras enfermedades.

Enfermedades autoinmunes neurológicas:

- Síndrome de Guillen-Barré (polirradiculoneuritis autoinmune).
- Esclerosis múltiple
- Miastenia gravis (suele asociar diplopía por afectación de los músculos extraoculares).

Otras:

En el caso de una parálisis facial central (supranuclear) se deberá realizar diagnóstico diferencial con:

- Ictus.
- Tumores del SNC.

Criterios de derivación

- Criterios clínicos
- PF bilateral o unilateral sospechosa de origen central, asociada a otro par craneal o a un signo/síntoma de afectación sistémica.
- Asociación con enfermedades pulmonares, otológicas, rinosinusales o renales.

21. DISFUNCIÓN VESTIBULAR

Definición

La disfunción vestibular (DV) se puede definir como una alteración de la función normal del sistema vestibular, ya sea de localización periférica o central, uni como bilateral, y que conduce a la presencia de vértigo, mareo, inestabilidad o diferentes perturbaciones del equilibrio.

Otros términos relacionados con DV.

Vértigo: Sensación de movimiento del propio cuerpo cuando en realidad no está sucediendo o una sensación distorsionada del movimiento del cuerpo pero que no se relaciona con un cambio de posición cefálica. Se diferencia vértigo interno del externo y de la oscilopsia, que a su vez corresponden a aquellas situaciones en las que el paciente refiere que es el campo visual el que se mueve. Además, debe precisarse si el término vértigo se acompaña o no de una sensación de movimiento o de giro del propio cuerpo y/o del entorno visual. Es importante diferenciar entre vértigo espontáneo y provocado por un cambio de posición, Valsalva o un ruido fuerte que puedan justificar su presencia.

Mareo: Sensación de distorsión o alteración de la orientación espacial pero sin sensación de movimiento.

Inestabilidad: Sensación de movimiento o balanceo del propio cuerpo pero que solo se nota al estar de pie o al caminar.

EAS de sospecha

- **Lupus eritematoso sistémico (LES).**
- **Esclerosis sistémica (esclerodermia).**
- **Policondritis recidivante.**
- **Síndrome de Cogan.**
- **Enfermedad de Behçet.**
- **Poliangitis granulomatosa.**
- **Poliangitis microscópica (PAN micro).**
- **Panarteritis nodosa clásica.**
- **Arteritis de células gigantes (ACG).**

Características que sugieren EAS:

- Presencia de síntomas de insuficiencia vestibular bilateral: oscilopsia y ataxia vestibular que se acentúa en ambientes oscuros.
- Sospecha de enfermedad de Meniere que responde a corticoides.
- Hipoacusia neurosensorial de aparición súbita o lentamente progresiva con o sin fluctuación auditiva, ya sea uni o bilateral.
- Hipoacusia de transmisión con otorrea (poliangitis granulomatosa).
- Asociación de síntomas oculares tanto de cámara anterior como posterior: queratitis intersticial, uveítis anterior o escleritis.
- Cefalea pulsátil de reciente comienzo de localización tèmpero-parietal en pacientes de más de 50 años con VSG superior a 40 mm en la 1ª hora (Arteritis de células gigantes).
- Inflamación recurrente de uno o varios de los siguientes cartílagos de forma sincrónica o metacrónica: pabellón auricular, tabique nasal o tráquea.

Otras manifestaciones que aumentan la sospecha de EAS

- Astenia y anorexia.

- Alteraciones cutáneas: Eritema nodoso (Behçet) y Livedo reticularis con patrón moteado cutáneo en extremidades (PAN).
- Amaurosis fugax (ACG).
- Asociación de rigidez matutina, lumbalgia o psoriasis (Espondiloartropatías).
- Mononeuritis múltiple con patrón en calcetín o en guante.

Exploraciones complementarias a realizar desde ORL

- Hemograma, recuento leucocitario, coagulación (fibrinógeno), sedimento de orina y VSG (ACG).
- Electromiografía en presencia de neuropatía periférica (mononeuritis).
- Inmunología (ANA y ENA).
- Biopsia de la arteria temporal.
- Biopsia de lesiones cutáneas.

Diagnóstico diferencial

- Vértigo posicional paroxístico benigno.
- Enfermedad de Meniere primaria.
- Neuritis vestibular.
- Paroxismia vestibular.
- Vértigo fóbico.
- Spondilitis Anquilosante/Artritis Psoriásica.

Criterios de derivación

- Criterios clínicos
- Pruebas inmunológicas positivas.
- Se aconseja la derivación urgente en casos de amaurosis fugax, cefalea temporal pulsátil con VSG elevada.

Criterios de derivación

La presencia de nódulos bambú, disfonía asociada a sequedad oral y ocular, aparición en el contexto de una EAS si se sospecha la presencia de un brote agudo de actividad de la misma. o disfonía asociada a pruebas inmunológicas positivas o analíticas sugestivas de EAS.

Opciones terapéuticas:

- Nódulos de bambú: rehabilitación logopédica, esteroides sistémicos, inyecciones intralesionales de corticoide y si fracasa, extirpación quirúrgica. También es útil la rehabilitación vocal.
- Artritis de la articulación cricoaritenoidea: corticoides, inmunosupresores, infliximab. Ocasionalmente traqueotomía.
- Inflamación mucosa/edema laríngeo: corticoides, inmunosupresores.
- Parálisis de cuerda vocal: Corticoides
- Estenosis subglótica: Corticoides, inmunosupresores. Si no responde cirugía láser o traqueotomía.
- Signos de reflujo faringo-laríngeo (laringitis posterior...): omeprazol, medidas antireflujo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*. 1997;17:482–96.
- Aliko A, Alushi A, Tafaj A and Lela F. Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int Dent J* 2010;60:353-358.
- Celenk F, et al. Predictive factors for malignancy in patients with persistent cervical lymphadenopathy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; [On-line first 18, July].
- Chauvet E, Sailler L, Carreiro M, Paoli JR, Arrue P, Astudillo L et al. Symptomatic macroglossia and tongue myositis in polymyositis treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin. *Arthr Rheum* 2002;46:2762–2764.
- Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician* 2010;82:1381-1388.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117:519–28.
- Doty RL, Kimmelman CP, Lesser RP. Smell and taste and their disorders. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. *Diseases of the nervous system: clinical neurobiology*. 2d ed. Philadelphia: Saunders, 1993;390–403.
- García GM. Estudio de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Tesis Doctoral. Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Extremadura. 2014.
- García-Arpa M, Porrás-Leal L, Romero-Aguilera G, Vera-Iglesias E, García-Rojo M, Sánchez-Caminero P et al. Encías “en fresa” como manifestación inicial
- Gubbels SP, Bakhuizen A, Hwang PH. Head and Neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin N Am* 2003. 36: 685-705.
- Gulati S, Krossnes B, Olofsson J et al. Sinonasal involvement in Sarcoidosis: a report of seven cases and review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2012) 269:891-896.
- Gupta A et al. Sonographic assessment of cervical lymphadenopathy: role of high-resolution and color doppler imaging. *Head Neck* 2011; 33:297-302
- Harris JP, Weisman MH. *Head and Neck Manifestations of Systemic Disease*. CRC Press. 1 edition. 2007. ISBN: 9780849340505.
- Harty S, Fleming P, Rowland M, Crushell E, McDermott M, Drumm B et al. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:886-891.
- Haynes J et al. Evaluation of neck masses in adults. *Am Fam Physician* 2015; 91:698-706
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-1107.
- Lo Russo L, Fierro G, Guiglia R, Compilato D, Testa NF, Lo Muzio L et al. Epidemiology of desquamative gingivitis: evaluation of 125 patients and review of the literature
- López-Labady J, Villarroel-Dorrego M, González N, Pérez R, Mata de Henning M. Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. *J Oral Pathol Med* (2007) 36: 524–7.
- Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *Evid Base Dent Pract* 2012;S1:265-282.
- McAdam LP, O'Hanlan MA. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976; 55: 193-215.
- Midilli R, Gode S, Oder G et al. Nasal and paranasal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rhinology* 51:265-267 2013.
- Moya-Plana, J. Pouchot, O. Laccourreye, P. Bonfils. Manifestations oto-rhino-laryngologiques des maladies systémiques. *EMC - Oto-Rhino-Laryngologie* 2013; 42(4):1-11 [Article 20-958-A-10].
- Prada CE, Zarate YA, Hopkin RJ. Genetic Causes of Macroglossia: Diagnostic Approach. *Pediatrics* 2012;129:e431-e437.
- Ramos-e-Silva M, Ferreira, A, Castro Jacques C. Oral involvement in autoimmune bullous diseases.

- Clin Dermatol* 2011;29:443–454.
- Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care. *Am Fam Physician* 2010;81:627-634.
 - Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism. American College of Rheumatology.* 2000 May. 43 (5): 1021-1032.
 - Sardana K, Goel K. Nasal Septal ulceration. *Clinics in Dermatology*(2014) 32, 817-826
 - Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA.* 1997;278:1357–62.
 - Schwetsschenau E, Kelley DJ. The adult neck mass. *Am Fam Physician* 2002; 66:831-8
 - Sciubba, JJ. Autoimmune oral mucosal diseases: clinical, etiologic, diagnostic, and treatment considerations. *Dent Clin N Am* 2011;55:89–103.
 - Scully C. Aphthous Ulceration. *N Engl J Med* 2006;355:165-72.
 - Skelton E, Jewison A, Okpaluba C, et al. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *EJSO* 2015; 41:852-58.
 - Stoopler ET, Sollecito TP. Oral mucosal diseases: evaluation and management. *Med Clin North Am.* 2014 Nov;98(6):1323-52.
 - Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine* 2000; 79:338-47
 - 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 Feb; 66(2): 222–227.