

REVISIÓN

Manifestaciones audiovestibulares en las vasculitis sistémicas

Juan Carlos Amor Dorado^{a,*}, María del Pilar Barreira Fernández^a, Sandra Regueiro Villarin^a
y Miguel Ángel González-Gay^b

^aServicio de Otorrinolaringología, Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo, España

^bServicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo, España

Recibido el 10 de noviembre de 2008; aceptado el 13 de enero de 2009

Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Vasculitis sistémica;
Manifestaciones
audiovestibulares;
Hipoacusia;
Vértigo

KEYWORDS

Systemic vasculitis;
Audiovestibular
manifestations;
Hearing loss;
Vertigo

Resumen

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades con solapamiento de las manifestaciones clínicas y el tamaño de los vasos afectados. Su etiología puede ser primaria o secundaria. La característica común es la inflamación de los vasos sanguíneos que causa los fenómenos isquémicos. En esta revisión se lleva a cabo una descripción de las vasculitis y sus manifestaciones audiovestibulares conocidas hasta la fecha. La clínica audiovestibular puede ser la primera manifestación de una vasculitis sistémica. Entre las manifestaciones auditivas predomina la hipoacusia súbita y la neurosensorial progresiva, mientras que entre las vestibulares predominan vértigo y nistagmo. En la exploración vestibular destacan la hipofunción vestibular en la prueba calórica, las alteraciones en las pruebas de agitación cefálica, oculocefálica y posicionales (vértigo posicional paroxístico benigno). El tratamiento con esteroides suele obtener mejoría de los síntomas y la disfunción audiovestibular en la mayoría de los pacientes con arteritis de células gigantes. © 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Audiovestibular manifestations in systemic vasculitis

Abstract

Systemic vasculitides constitute a heterogeneous group of diseases with frequent overlapping in their clinical findings and the size of the vessels involved. They may be primary or secondary to other diseases. Their common characteristic is the inflammation of blood vessels, giving rise to ischaemia. In the present article, we have reviewed the most common audiovestibular features that may be observed in patients with systemic vasculitides. Audiovestibular manifestations may be the first symptom of a systemic vasculitis. Audiological manifestations include sudden hearing loss and progressive sensorineural hearing loss. Vertigo and nystagmus are vestibular symptoms that may be observed in several systemic vasculitides. Vestibular loss in caloric test, abnormal

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Juan.Carlos.Amor.Dorado@sergas.es (J.C. Amor Dorado).

head-shaking nystagmus, head thrust test and positioning test (benign paroxysmal positioning vertigo) may also be found. Improvement of audiovestibular function is frequently observed in patients with giant cell arteritis following corticosteroid therapy.
 © 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las vasculitis son un grupo de enfermedades que hace unos años se consideraba poco frecuente. Sin embargo, a medida que se ha ido ampliando su conocimiento, cada vez son de más importancia en el diagnóstico diferencial de pacientes con manifestaciones muy variadas, no sólo reumatológicas, sino también con afección visceral y sensorial de muy diversas localización, extensión y severidad.

Las vasculitis sistémicas comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades que con frecuencia se solapan entre sí, de diversa etiología y manifestaciones clínicas. La característica común entre todas ellas es la inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos que causa los fenómenos isquémicos y necrosis de los tejidos, así como la oclusión de la luz de los vasos y, en consecuencia, deterioro de la función del órgano afecto¹.

Cualquier vaso sanguíneo puede afectarse por el fenómeno vasculítico. Además, la extensión y el lugar de afección de los vasos varían según el tipo de vasculitis; en general, tiende a ser irregular y segmentaria. En las formas severas las lesiones se diseminan por todo el cuerpo. En las formas leves puede estar localizada en una sola región corporal; por ejemplo, limitada a la piel en pacientes con vasculitis cutáneas leucocitoclásticas. Otras, en cambio, ocasionan lesiones en órganos diversos y distantes, como los riñones o los pulmones en pacientes con poliangeítis microscópica y granulomatosis de Wegener. Alguna vasculitis se presenta con lesiones en la misma fase de desarrollo, como en el caso de las lesiones cutáneas que aparecen con un brote de púrpura de Schönlein-Henoch. En otras, como en la poliarteritis nudosa, concurren lesiones en distintos estadios de evolución en diferentes órganos.

Algunas formas de vasculitis pueden tener un curso agudo, fundamentalmente aquellas con afección predominante de la piel. En cambio en otras, como la arteritis de Takayasu, se han observado diferentes grados de actividad durante más de 20 años¹.

Etiopatogenia

Se han descrito diferentes mecanismos etiopatogénicos, sobre todo inmunológicos, que dañan la integridad vascular y producen los síntomas de isquemia tisular. Además, células tumorales, agentes infecciosos y drogas también pueden mediar en el proceso del daño vascular². Algunas vasculitis, como la arteritis de células gigantes (ACG), la arteritis de Takayasu y la enfermedad de Behçet, se han relacionado con una predisposición genética³. Por otro lado, las células endoteliales, las moléculas de adhesión y las citocinas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de los distintos síndromes vasculíticos⁴.

Los mecanismos de daño vascular se pueden resumir^{2,4} en (fig. 1):

1. Formación de inmunocomplejos, fundamentales en las vasculitis que afectan a vasos de pequeño calibre, como en la vasculitis cutánea leucocitoclástica, la púrpura de Schönlein-Henoch y la crioglobulinemia mixta, que activan la cascada del complemento y cuyos productos quimiotácticos atraen a los neutrófilos, los cuales a su vez infiltran la pared vascular y, mediante sus enzimas lisosomales, destruyen la pared del vaso. El depósito de estos inmunocomplejos se manifiesta desde un punto de vista patológico por leucocitólisis, muerte leucocitaria, necrosis fibrinoide en las células de la pared vascular y extravasación de hematíes en los tejidos.
2. Daño vascular mediado por anticuerpos contra las células endoteliales, en la granulomatosis de Wegener, la poliangeítis microscópica, la enfermedad de Kawasaki, la enfermedad de Behçet y la arteritis de Takayasu.
3. Daño vascular asociado con la producción de anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA). Los ANCA reconocen enzimas intracelulares presentes en los gránulos de los neutrófilos y monocitos. Las especificidades más frecuentes y mejor caracterizadas de los ANCA son la perivascular (pANCA) y la citoplásmica (cANCA) que se ligan a las enzimas mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa-3 (PR3), respectivamente. La presencia de cANCA se ha correlacionado con el diagnóstico de

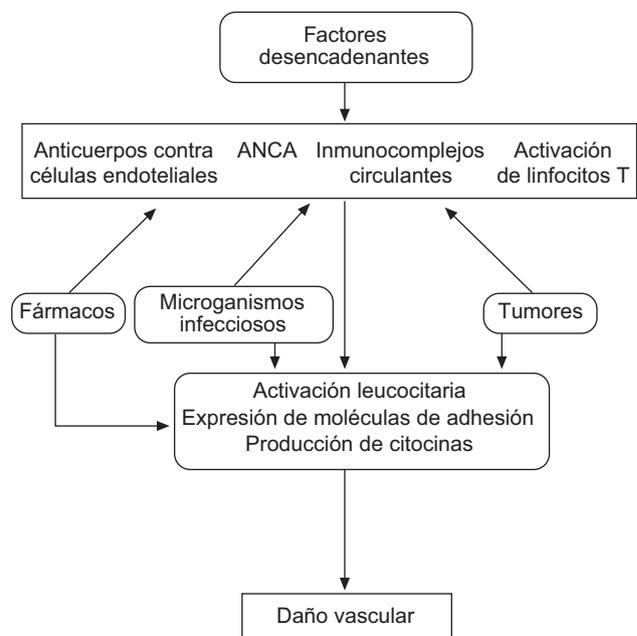


Figura 1 Mecanismo de daño vascular en las vasculitis.

granulomatosis de Wegener, ya que estos anticuerpos están presentes en el 90% de los pacientes con esta vasculitis antes de comenzar su tratamiento. Los pANCA se asocian sobre todo a la poliangeítis microscópica y a la glomerulonefritis idiopática, pero también se los ha observado en otras enfermedades autoinmunitarias y vasculitis sistémicas, como por ejemplo la vasculitis de Churg-Strauss⁴.

4. Daño vascular debido a respuestas inmunocelulares que ocasionan el desarrollo de granulomas, como se observa en la granulomatosis de Wegener, la vasculitis de Churg-Strauss y la arteritis de células gigantes⁴.
5. Daño vascular mediado por agentes infecciosos. La infección del endotelio vascular o de las estructuras subendoteliales por agentes infecciosos puede dar lugar a un efecto tóxico directo en la célula endotelial. Se ha asociado una gran variedad de patógenos con el desarrollo de vasculitis. De ellos, la relación mejor caracterizada es la de la poliarteritis nudosa clásica y la infección crónica por los virus de la hepatitis B y C^{2,4}.
6. Daño vascular mediado por células tumorales debido al depósito de complejos inmunitarios que contienen los antígenos tumorales o la invasión directa de la pared vascular por las células malignas. Ejemplos de ello son la asociación de la poliarteritis nudosa con la leucemia de células peludas, la vasculitis granulomatosa relacionada con la enfermedad de Hodgkin y el desarrollo frecuente de vasculitis de vasos pequeños relacionado con una gran variedad de enfermedades malignas².
7. Fármacos, a menudo en relación con el depósito de complejos inmunitarios, especialmente en casos de vasculitis leucocitoclástica causada por muy variadas medicaciones: sulfonamidas, diuréticos tiacídicos y penicilinas². En este proceso los fármacos actuarían como

hapteno. Se han descrito mecanismos alternativos que se relacionarían con una posible toxicidad directa de los medicamentos en las paredes vasculares, la acción de autoanticuerpos que fuesen capaces de reaccionar contra las células endoteliales y una reacción de toxicidad celular directa contra las paredes vasculares desencadenada por los fármacos.

Clasificación y diagnóstico

Las vasculitis son por su naturaleza un grupo heterogéneo de enfermedades con diversidad y solapamiento de las manifestaciones clínicas y el tamaño de los vasos afectados en ellas. Según su etiología, se pueden clasificar en primarias o idiopáticas y secundarias a otros procesos.

Como la mayoría de las vasculitis carecen de rasgos clínicos y pruebas de laboratorio patognomónicas y su etiología no está completamente definida, su clasificación es una tarea virtualmente imposible según un esquema que pueda ser aceptado mundialmente. Aunque el uso de criterios de clasificación resulta útil para mejorar nuestro conocimiento sobre estas enfermedades, no se los debe considerar criterios diagnósticos. Los criterios de clasificación son más útiles para el estudio de grupos de pacientes y el análisis de la epidemiología de estos procesos, más que para el estudio y el manejo de un paciente individual.

El primer intento para clasificar las vasculitis fue el de Zeek⁵ en 1952. En 1964, basados en el esquema de clasificación de Zeek, Alarcón-Segovia et al⁶ completaron dicha clasificación. Shazo describió en 1975 una clasificación muy similar a la anterior, pero acuñó los términos angeítis leucocitoclástica y granulomatosis de Wegener². En 1976, Gilliam y Smiley añadieron más subgrupos y resaltaron el

Tabla 1 Clasificación de las vasculitis

Vaso dominante afectado	Vasculitis	
	Primarias	Secundarias
Vasculitis con afección predominante de grandes vasos	Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu Angeítis aislada del sistema nervioso central	Infecciones (p. ej., sífilis) Aortitis asociada con AR
Vasculitis con afección predominante de vasos de mediano calibre	Poliarteritis nudosa clásica Enfermedad de Kawasaki	Infecciones (como hepatitis B, endocarditis bacteriana)
Vasculitis con afección predominante de vasos de mediano y pequeño calibre	Granulomatosis de Wegener LES, síndrome de Sjögren, poliangeítis microscópica Esclerodermia y otras conectivopatías	Secundarias a AR, síndrome de Churg-Strauss Fármacos e infecciones (p. ej., VIH)
Vasculitis con afección predominante de vasos de pequeño calibre	Púrpura de Schönlein-Henoch Crioglobulinemia mixta esencial Vasculitis urticarial Angeítis cutánea leucocitoclástica Enfermedad de Behçet	Fármacos e infecciones (p. ej., hepatitis B y C)

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas de las vasculitis sistémicas sin incluir a las otorrinolaringológicas

Enfermedad	Clínica	Diagnóstico
Arteritis de células gigantes	Cefalea. Hipersensibilidad del cuero cabelludo Polimialgia reumática Arterias temporales anormales a la exploración Claudicación mandibular Clínica visual (<i>amaurosis fugax</i> , ceguera)	Biopsia de arteria temporal Elevación de VSG
Arteritis de Takayasu	Astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre Diferencias en la presión arterial Pulsos ausentes/o disminuidos Claudicación de extremidades Hipertensión arterial	Arteriografía: Aneurismas Estenosis vasculares Circulación colateral
PAN (panarteritis nudosa clásica)	Clínica sistémica: astenia y anorexia Alteraciones cardíacas Trastornos reumáticos Neuropatía periférica Alteraciones digestivas	Biopsias: Piel Músculo Nervio periférico
Poliangeítis microscópica	Nefropatía (glomerulonefritis necrosante focal, etc.) Clínica sistémica Lesiones cutáneas (púrpura, etc.) Neuropatía (mononeuritis múltiple, etc.) Fiebre Clínica pulmonar (hemoptisis)	Clínica+radiología+anatomía patológica+datos de laboratorio (pANCA)
Enfermedad de Kawasaki	Fiebre Clínica cardiovascular (miocarditis, pericarditis, insuficiencia mitral) Conjuntivitis bilateral Exantema Alteraciones orofaríngeas Adenopatía cervical	Ecocardiograma Electrocardiograma Pruebas de laboratorio (VSG, hipoalbuminemia, proteína C reactiva elevada)
Enfermedad de Wegener	Afección de vías respiratorias altas (sinusitis, destrucción de estructuras óseas y cartilaginosas, inflamación traqueobronquial) Afección pulmonar (infiltrados intersticiales, nódulos pulmonares) Nefropatía (glomerulonefritis necrosante) Mononeuritis múltiple Clínica cardíaca (insuficiencia cardíaca) Púrpura palpable. Artralgias y/o artritis	Sospecha clínica+datos de laboratorio (cANCA)+histología Biopsia cutánea: vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA
Síndrome de Schönlein-Henoch	Angina abdominal, sangrado intestinal Renal: hematuria, proteinuria, glomerulonefritis mesangial-IgA. Insuficiencia renal (adultos)	
Crioglobulinemia	Artralgias, púrpura intermitente en extremidades inferiores, afección renal, neuropatía periférica sensitiva, afección hepática, dolor abdominal difuso por infarto mesentérico, afección pulmonar (asma, hemoptisis), afección del SNC (ACV, convulsiones)	Crioglobulinas en sangre, biopsia cutánea (vasculitis leucocitoclástica), hipocomplementemia (C4 bajo). Determinar si hay infección por VHC o VHB
Vasculitis urticarial	Dermatológica: habón o roncha Ocular: uveítis, epiescleritis Articular: artralgias o artritis Pulmonar: disnea por enfisema Cardíaca: pericarditis, valvulopatía	Clínica A veces asociada a hipocomplementemia Biopsia cutánea (vasculitis leucocitoclástica)
Angeítis cutánea leucocitoclástica	Dermatológica: púrpura palpable En ocasiones artralgias y síntomas generales: fiebre, malestar y artralgias	Clínica generalmente limitada a la piel Biopsia cutánea (vasculitis leucocitoclástica)

Tabla 2 (continuación)

Enfermedad	Clínica	Diagnóstico
Enfermedad de Behçet	Aftosis recurrente Uveítis anterior Aftosis genital Alteraciones cutáneas (eritema nudoso, patergia positiva) Alteraciones articulares (sinovitis, artritis) Afección del SNC	Criterios clínicos (Grupo Internacional de Estudio para la Enfermedad de Behçet)
Síndrome de Cogan	Queratitis intersticial Alteraciones audiovestibulares Alteraciones cardíacas (aortitis, infarto) Afección articular (poliartralgias, artritis) Clínica neurológica	Clínica: queratitis intersticial+hipoacusia neurosensorial
Artritis reumatoide	Clínica articular (poliartritis aditiva y simétrica con afección de muñecas y pequeñas articulaciones de las manos y los pies) Manifestaciones extraarticulares (p. ej., nódulos reumatoideos, pleuritis, pericarditis, episcleritis)	Clínica (criterios de la American College of Rheumatology) Anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclicos positivos
Lupus eritematoso sistémico	Fiebre, astenia, anorexia Clínica articular (artromialgias, artritis) Clínica cutánea (eritema malar, pápulas eritematosas, lesiones de lupus discoide, fotosensibilidad, alopecia) Afección pleuropulmonar (pleuritis, neumonitis). Alteraciones cardíacas (pericarditis). Clínica neuropsiquiátrica Nefropatía (glomerulonefritis proliferativa difusa, proliferativa focal, membranosa)	Clínica+laboratorio (ANA, anti-ADN, Anti-Sm, hipocomplementemia, leucocitopenia, linfocitopenia, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia)
Síndrome de Sjögren	Sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca) Xerostomía (caries, queilitis) Artralgias	Clínica Prueba de Schirmer Biopsia de glándula salival menor ANA, Anti-SSA/Ro, Anti-SSB/La Crioglobulinas positivas

ACV: accidente cerebrovascular; ANA: anticuerpos antinucleares; SNC: sistema nervioso central; VAS: vías aéreas superiores; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VSG: velocidad de sedimentación globular.

importante solapamiento del tamaño de las arterias afectadas en los distintos tipos de vasculitis sistémicas². En 1978, Fauci et al⁷ propusieron una clasificación que tuvo vigencia durante más de una década.

En la década de los ochenta, Lie¹ realizó un nuevo intento de clasificación de las vasculitis sistémicas, separando inicialmente las vasculitis en infecciosas y no infecciosas.

En 1990, un subcomité del American College of Rheumatology (ACR) desarrolló unos criterios de clasificación de siete vasculitis sistémicas⁸. La intención de ese subcomité fue estandarizar definiciones clínicas para su uso en estudios de investigación epidemiológica o terapéutica. El método comprendía la identificación de un grupo de hallazgos clínicos que se manifestaban con gran frecuencia en cada tipo individual de vasculitis en cuestión (criterios de clasificación), que indicarían que dicha vasculitis se había producido (sensibilidad) o excluiría otras (especificidad). La sensibilidad y la especificidad de estos criterios nunca llegaron a ser del 100% en ninguna de las siete vasculitis⁹.

En 1994, Jeannette et al¹⁰ intentaron establecer un sistema de nomenclatura de las vasculitis estandarizado

conocido como Consenso Internacional de Chapel Hill. En su intento, además de definir las características clínicas y los criterios de laboratorio para la definición y el diagnóstico de diez vasculitis, los autores las clasificaron en tres grandes grupos: vasculitis de gran tamaño o gran calibre, vasculitis de tamaño mediano y vasculitis de vasos pequeños.

Siguiendo las clasificaciones previamente expuestas se propone un sistema de clasificación de la vasculitis en función del tamaño de los vasos afectados (tabla 1)¹¹.

Para el diagnóstico de la vasculitis primaria, además de los criterios de clasificación de la ACR⁹ y el Consenso Internacional de Chapel Hill¹⁰ sobre la nomenclatura de la vasculitis sistémica, cada una de las entidades descritas presentan manifestaciones clínicas características (tabla 2). Para considerar que un paciente presenta una vasculitis secundaria, ésta debe ocurrir en un contexto adecuadamente definido según los criterios propios de la entidad con la que se relaciona, así como demostrar la vasculitis en la biopsia de alguno de los tejidos afectados.

Alteraciones del oído interno en las vasculitis

El oído interno puede estar involucrado en enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano, como la enfermedad autoinmunitaria del oído interno descrita por McCabe en 1979^{12,13}, y además puede ser el órgano diana en diversas enfermedades sistémicas no específicas de órgano. Entre éstas, unas son consecuencia de una lesión autoinmunitaria directa y otras, de un daño vascular que, a su vez, puede ser primario o secundario a infecciones o colagenopatías (tabla 1). Las vasculitis sistémicas pertenecen al grupo de enfermedades cuyo principal factor etiopatogénico es el daño vascular.

Por otro lado, independientemente de la etiopatogenia de las diferentes enfermedades que afectan al oído interno, los hallazgos histopatológicos son idénticos e incluyen¹⁴ degeneración y destrucción del receptor periférico; infiltrado difuso y segmentario de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos; proliferación de tejido fibroso, y diversos grados de osificación del oído interno.

Hidrops endolinfático

A continuación comentamos los estudios que hasta la fecha han relacionado vasculitis con manifestaciones auditivas y/o vestibulares. En la tabla 3 se presentan las diferentes manifestaciones audiovestibulares descritas en función de la clasificación de la vasculitis.

La arteritis de células gigantes (ACG) es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida que ocurre en personas mayores de 50 años y predomina en mujeres; generalmente se acompaña de elevación de la velocidad de sedimentación globular. Es una vasculitis que afecta a vasos de mediano y, sobre todo, gran calibre que se caracteriza por la afección granulomatosa de la aorta y sus ramas mayores, con predisposición a la afección del territorio craneal, tanto de ramas arteriales derivadas de la carótida externa, que justifican la típica cefalea, como de la carótida interna, que dan lugar a la temida ceguera, bien por afección de las arterias ciliares posteriores, bien de la arteria central de la retina. La ACG suele presentarse con cefalea pulsátil temporoparietal, diferente de la habitual, que a menudo se acompaña de polimialgia reumática y, en menor proporción, de claudicación mandibular, *amaurosis fugax*, ceguera o ictus predominantemente en el territorio vertebrobasilar¹⁵⁻¹⁸.

El diagnóstico definitivo lo da una biopsia de la arteria temporal que demuestre rotura de la lámina elástica interna con infiltrado inflamatorio linfocitario y células gigantes multinucleadas en un 50% de los casos¹⁹ (fig. 2).

En las últimas cuatro décadas se ha observado un aumento significativo del número de casos diagnosticados de ACG. Este incremento no sólo se ha encontrado en áreas donde la ACG es muy común²⁰, sino también donde la incidencia era baja²¹⁻²³. Este hecho se puede justificar por un mayor conocimiento de la enfermedad. En nuestra población de Lugo mayor de 50 años, la incidencia de ACG ajustada por edad y sexo es de 10/100.000 habitantes/año, pero en el grupo de pacientes entre 70 y 79 años alcanza a 23/100.000 habitantes/año^{24,25}.

En un estudio prospectivo sobre 44 pacientes con ACG y 10 con polimialgia reumática aislada de nuestra población de Lugo, se confirmó la presencia de alteraciones audiovestibulares exclusivamente en el grupo de pacientes con ACG, que se modificaron con el correr del tiempo y mejoraron en la mayor parte de los pacientes tras instaurar tratamiento con esteroides²⁶. En este sentido, el 90% de los pacientes con ACG presentaron alteraciones de la función vestibular periférica en el momento del diagnóstico, que sólo permanecieron en el 29% de los casos a los 3 meses de realizada la primera valoración audiovestibular, coincidiendo con el inicio del tratamiento con esteroides. La alteración vestibular más significativa detectada a los 3 meses fue nistagmo horizontal parético en la prueba de agitación cefálica. Por otro lado, la hipoacusia neurosensorial también mejoró a los 3 meses tras el tratamiento con esteroides en el 27% de los pacientes²⁶. Además, en nuestra población encontramos una estrecha relación entre la ACG y el vértigo posicional paroxístico benigno del canal semicircular posterior²⁷.

La polimialgia reumática se caracteriza por dolor en la cintura escapular y aspectos proximales de los hombros, la cintura pelviana y aspectos proximales de las extremidades inferiores y en la región cervical junto con rigidez matinal de más de 1 h; puede estar presente en alrededor de un 40% de los pacientes con ACG¹⁵. Sin embargo, la polimialgia reumática puede ser una entidad aislada¹⁶ o la forma de comienzo de una ACG que inicialmente no presenta datos de afección craneal ni otro tipo de síntoma isquémico haga pensar en una ACG²⁸. Por ello, la detección de anomalías audiovestibulares en uno de nuestros pacientes que inicialmente sólo presentaba clínica de polimialgia reumática fue de especial importancia. El paciente no tenía inicialmente la afección vascular isquémica típica de ACG, pero en el seguimiento mostró las típicas manifestaciones atribuibles a ésta²⁶.

La arteritis de Takayasu es una vasculitis crónica de etiología desconocida que afecta a la aorta, sus ramas principales, la arteria pulmonar y las arterias coronarias; ocasiona cefalea, ausencia de pulsos arteriales, insuficiencia cardíaca, hipertensión renovascular e isquemia ocular y cerebral. Al contrario que la ACG, la arteritis de Takayasu afecta fundamentalmente a personas jóvenes, sobre todo a mujeres entre 15 y 25 años, más comúnmente en población asiática o de Centroamérica²⁹. En esta vasculitis que afecta a los grandes vasos, se ha descrito a un paciente que se presentó con sordera súbita y disminución del pulso en la arteria radial, y se constató el empeoramiento en la audición al retirar los esteroides administrados por vía parenteral, así como su mejoría al reintroducirlos³⁰.

Son de gran interés los estudios histopatológicos del hueso temporal en pacientes con vasculitis sistémicas. Entre ellos debemos destacar los publicados de pacientes diagnosticados de poliarteritis nudosa (PAN). En un paciente cuya primera manifestación de la enfermedad fue una sordera súbita unilateral y vértigo, el estudio histopatológico del hueso temporal mostró afección coclear bilateral en forma de pérdida del órgano de Corti en varias porciones de la cóclea, ausencia de la membrana tectoria y atrofia de la estría vascular, mientras que no se apreciaron alteraciones histopatológicas vestibulares³¹. En otra paciente con

Tabla 3 Manifestaciones audiovestibulares en las vasculitis sistémicas

	Manifestaciones auditivas	Manifestaciones vestibulares
Vasculitis primaria		
Con afección predominante de grandes vasos		
Arteritis de células gigantes	Hipoacusia neurosensorial reversible, hipoacusia súbita, acúfenos	Hipofunción vestibular, VPPB (CSP > CSH), vértigo
Arteritis de Takayasu	Hipoacusia súbita reversible	No descritas
Con afección predominante de vasos de mediano calibre		
PAN clásica	Hipoacusia neurosensorial, hipoacusia súbita	Vértigo
Enfermedad de Kawasaki	Hipoacusia neurosensorial reversible, hipoacusia de transmisión	No descritas
Con afección predominante de vasos de mediano y pequeño calibre		
Granulomatosis de Wegener	Otitis media serosa, otitis media crónica, hipoacusia de transmisión, hipoacusia súbita, hipoacusia neurosensorial, acufenos	Vértigo, nistagmo central y periférico
Síndrome de Churg-Strauss	Otitis media serosa, otitis media supurada, hipoacusia neurosensorial	No descritas
Poliangeítis microscópica	Hipoacusia neurosensorial, hipoacusia súbita	Vértigo
Con afección predominante de vasos de pequeño calibre		
Púrpura de Schönlein-Henoch	No descritas	No descritas
Vasculitis crioglobulinémica esencial	No descritas	No descritas
Urticaria vasculítica	No descritas	No descritas
Angeítis leucocitoclástica cutánea	No descritas	No descritas
Vasculitis secundaria		
Con afección predominante de vasos de mediano y de pequeño calibre		
Artritis reumatoide	Hipoacusia súbita, hipoacusia neurosensorial, hipoacusia de transmisión	No descritas
Esclerodermia	Hipoacusia neurosensorial simétrica y bilateral VPPB (CSH > CSP) síndrome vestibular periférico	No descritas
Lupus eritematoso sistémico	Hipoacusia neurosensorial, hipoacusia súbita	No descritas
Síndrome de Sjögren	Hipoacusia neurosensorial, hipoacusia súbita	No descritas
Con afección predominante de vasos de pequeño calibre		
Enfermedad de Behçet	Hipoacusia neurosensorial, hipoacusia súbita	Síndrome vestibular periférico y central
Otras vasculitis		
Síndrome de Cogan	Hipoacusia neurosensorial, acufenos	Vértigo
Policondritis recidivante	Hipoacusia neurosensorial, acufenos	Síndrome vestibular periférico

CSH: canal semicircular horizontal; CSP: canal semicircular posterior; PAN: panarteritis nudosa; VPPB: vértigo posicional paroxístico benigno.

diagnóstico de PAN e hipoacusia profunda unilateral y vértigo, se constató en el estudio histopatológico vasculitis en la arteria auditiva interna que se acompañaba de osificación de la cóclea y del sistema vestibular, así como hidropesía endolinfática en la ramba basal de la cóclea³². También se ha descrito en la PAN la pérdida de células sensoriales y neuronas en las máculas de los canales semicirculares, el utrículo y el sáculo³³. La mayoría de

los casos publicados con diagnóstico de PAN cumplieron los criterios de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill relativos a la poliangeítis microscópica¹⁰. Recientemente se ha descrito la posibilidad de conseguir la recuperación auditiva mediante implante coclear en un paciente diagnosticado de PAN por biopsia. Esto refuerza la impresión de que la lesión se localiza a nivel coclear. En este grupo de pacientes con PAN e hipoacusia profunda bilateral, ésta

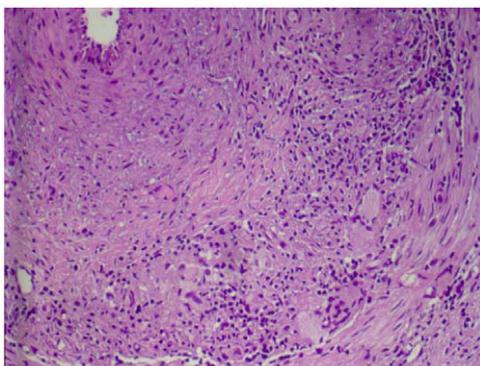


Figura 2 Arteria temporal en la que se aprecia rotura de la lámina elástica interna, infiltrado inflamatorio crónico difuso y alguna célula gigante multinucleada, características de arteritis de células gigantes.

pueda ser secundaria a una isquemia laberíntica por un fenómeno vasculítico³⁴.

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis necrosante difusa que involucra a vasos de mediano calibre, y es casi constante la lesión de las arterias coronarias y de las grandes arterias no intraparenquimatosas. El 85% de los pacientes con EK son niños menores de 5 años en los que la enfermedad se presenta de manera esporádica o en forma de pequeños brotes epidémicos. Predomina en varones (1,5:1) y, aunque es más frecuente en Japón, la enfermedad se ha diagnosticado en más de 40 países³⁵. En un estudio sobre 62 pacientes diagnosticados de EK, se describió hipoacusia neurosensorial en la fase aguda de la enfermedad en el 30% e hipoacusia conductiva en el 9%. En la exploración de la función auditiva superada la fase aguda, la hipoacusia neurosensorial persistió en el 5,5% de los pacientes, de tal forma que se confirmó su carácter parcialmente reversible con el tratamiento con esteroides³⁶.

La granulomatosis de Wegener se define como una inflamación granulomatosa que afecta a las vías aéreas combinada con una vasculitis necrosante de pequeños y medianos vasos junto con glomerulonefritis y positividad para cANCA³⁷. Además de la conocida hipoacusia secundaria a una obstrucción de la trompa de Eustaquio por granulomas en la nasofaringe, en una serie sobre 21 pacientes se describe hipoacusia súbita y acufenos³⁸. Se observó hipoacusia neurosensorial bilateral en 12 de 13 pacientes con síntomas auditivos en una serie de 19 pacientes diagnosticados de enfermedad de Wegener mediante biopsia³⁹. En algunos pacientes también se describieron manifestaciones clínicas vestibulares, tales como vértigo y nistagmo periférico⁴⁰.

La vasculitis alérgica granulomatosa de Churg-Strauss se caracteriza por granulomas en las vías respiratorias superiores, con infiltración eosinofílica y vasculitis sistémica en vasos de mediano y pequeño calibre junto con antecedentes de asma, eosinofilia circulante y elevadas concentraciones de IgE³⁷. Se la ha relacionado con otitis seromucosa, otitis media aguda e hipoacusia neurosensorial progresiva en el 9,5% de los pacientes, que mejoró o se estabilizó después de la administración de esteroides e inmunosupresores⁴¹.

La enfermedad de Behçet es una afección multisistémica, crónica y recidivante, que casi siempre se presenta con aftas

orales y, en frecuencia variable, aftas genitales, uveítis, lesiones cutáneas y clínica neurológica, vascular y gastrointestinal⁴², cuyo sustrato patológico es una vasculitis leucocitoclástica o linfocítica, preferentemente de capilares y vénulas. Se han descrito manifestaciones auditivas en forma de sordera súbita, además de vértigo durante la evolución de la enfermedad, así como en las recaídas^{43,44}. En un 30% de 62 pacientes diagnosticados de enfermedad de Behçet se describe hipoacusia neurosensorial de localización coclear y en el 40%, síndrome vestibular central⁴⁵.

En el síndrome de Cogan, que se caracteriza por hipoacusia fluctuante, acufenos, vértigo súbito espontáneo y queratitis intersticial, también se ha descrito una importante alteración en la función auditiva y vestibular. Sin embargo, el daño descrito es tan severo que no parece ser el resultado de una verdadera vasculitis, sino más bien de una laberintitis primaria⁴⁶.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica caracterizada por una sinovitis inflamatoria persistente que afecta habitualmente a las articulaciones periféricas de forma simétrica, de predominio en muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos, los codos y las rodillas y metatarsofalángicas de los pies. Es más frecuente en mujeres y, aunque su etiología es desconocida, hay predisposición genética, como muestran la tendencia a la agregación familiar, la elevada concordancia para la artritis reumatoide en los gemelos monocigóticos y la asociación con genes dentro del complejo mayor de histocompatibilidad, en especial con ciertos alelos que comparten una secuencia común de aminoácidos dentro de la región hipervariable de la cadena HLA-DRB1, llamada epítipo compartido⁴⁷. Un estudio ha relacionado la hipoacusia súbita, en pacientes con AR, con un proceso vasculítico subyacente que afectaría al octavo par craneal⁴⁸.

En la población de Lugo, al igual que en población anglosajona, se ha visto una asociación de la artritis reumatoide con alelos HLA-DR4, es especial con HLA-DRB1*0401 y *0404. Estos alelos se han mostrado también como marcadores de daño vascular en pacientes con artritis reumatoide de Lugo, ya que los pacientes que tienen dichos alelos tienen mayor riesgo de disfunción vascular endotelial⁴⁹, un marcador de aterosclerosis en fase precoz, y un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares⁵⁰.

Es interesante que, en una serie de 33 pacientes diagnosticados de hipoacusia súbita idiopática en nuestra población de Lugo, también observamos una asociación del HLA-DR4 con una mayor predisposición a padecer la enfermedad, así como un peor pronóstico de recuperación con el tratamiento con esteroides⁵¹. En concordancia con ello, en pacientes con artritis reumatoide se ha descrito una mayor predisposición a hipoacusia neurosensorial que en el grupo control. En concreto, en una serie de 194 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide se describió hipoacusia neurosensorial en el 39%⁵². La coincidencia de hallazgos que implican alelos HLA-DR4 con una mayor severidad de la artritis reumatoide⁴⁷ y su asociación con mayor riesgo de daño vascular en esta enfermedad^{49,50}, junto con el hallazgo de un mayor riesgo de sordera súbita con peor pronóstico funcional en personas que presentan HLA-DR4⁵¹, podría indicar que estos alelos serían verdaderos marcadores de

daño vascular endotelial independientemente del tipo de enfermedad subyacente.

En el grupo de las colagenosis se incluye la esclerodermia o esclerosis sistémica. La esclerosis sistémica es una enfermedad caracterizada por el depósito excesivo de tejido conjuntivo y de proteínas de la matriz extracelular en diferentes órganos y tejidos, que es más común en mujeres. Su etiología es desconocida, pero se sabe que están implicados en ella trastornos en la síntesis de colágeno, alteraciones vasculares y anomalías del sistema inmunitario. Se han establecido dos formas clínicas: la variante limitada y la difusa. En la forma limitada predomina el fenómeno de Raynaud y datos clínicos definidos dentro del síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, alteraciones esofágicas y telangiectasias), mayor riesgo de hipertensión pulmonar y presencia de anticuerpos antinucleares positivos anticentrómero B positivos, así como la afección cutánea distal en las extremidades⁵³. En la forma difusa predomina la afección cutánea proximal y una mayor lesión en órganos internos que acarrea mayor riesgo de fibrosis pulmonar y crisis de esclerodermia renal asociándose de forma más típica a anticuerpos anti-SCL70 positivos⁵³.

Recientemente, en la población de Lugo, hemos descrito alteraciones auditivas, vestibulares y del control postural del equilibrio estático en la esclerosis sistémica, tanto en las formas limitadas como en las difusas, y su etiopatogenia probablemente sea vasculítica, pero sin poder descartar un mecanismo autoinmune directo en el oído interno. En este grupo de pacientes estudiados en nuestra población, destacan la hipoacusia neurosensorial simétrica y bilateral, la hipofunción vestibular en la prueba calórica y las alteraciones en las pruebas de agitación cefálica y en la maniobra oculocefálica⁵⁴. También describimos una estrecha asociación con vértigo posicional paroxístico benigno. En el estudio del control postural mediante Clinical Test of Sensory Interaction on Balance (CTSIB), encontramos predominio de los patrones vestibulares, es decir, la dificultad para mantener el equilibrio en las condiciones 5 y 6 de la citada prueba. Estos hallazgos muestran, por primera vez en pacientes con esclerosis sistémica, una lesión auditiva y vestibular periférica⁵⁵.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmunitaria que afecta principalmente a mujeres entre los 15 y 50 años y también es causa de vasculitis secundaria⁵⁶. Con relativa frecuencia, en este grupo de pacientes con LES se ha observado una hipoacusia neurosensorial en cuya patogenia se han involucrado tanto mecanismos autoinmunitarios como vasculíticos⁵⁷.

En la policondritis recidivante, enfermedad autoinmunitaria que afecta al cartílago del pabellón auricular de forma unilateral o bilateral, la nariz y la tráquea, se ha descrito hipoacusia y vértigo de probable origen isquémico, cuya fisiopatología ha sido explicada presumiendo la existencia de una vasculitis de la arteria laberíntica y sus ramas⁵⁸.

Otra enfermedad que implica clínica audiovestibular y vasculitis es el síndrome de Sjögren. Se trata de una enfermedad autoinmunitaria crónica y lentamente progresiva caracterizada por una infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, así como hiperreactividad y proliferación de linfocitos B que acaba produciendo xerostomía y sequedad ocular. Puede ser primario o

secundario, en cuyo caso se acompaña de otra enfermedad autoinmunitaria con clínica sistémica, como ocurre en el 30% de los pacientes. Afecta fundamentalmente a mujeres entre 40 y 50 años. Al igual que el LES, el síndrome de Sjögren también es causa de vasculitis secundaria⁵⁶. En 14 de 30 pacientes con síndrome de Sjögren se ha descrito hipoacusia neurosensorial concomitante a anticuerpos anti-cardiolipínicos⁵⁹. También se ha descrito una hipoacusia súbita como forma de presentación inicial y excepcional en un caso de síndrome de Sjögren⁶⁰.

En cuanto a los marcadores serológicos que podrían ayudar al diagnóstico de enfermedades que implican daño vascular, algunos estudios señalan a un posible papel etiopatogénico de los anticuerpos contra células endoteliales (AECA). Se los podría considerar marcadores de daño vascular inmunomediado en las vasculitis, así como en la hipoacusia súbita, donde algunos les asignan una implicación directa en su fisiopatología^{61,62}. Sin embargo, en nuestra población no hemos podido confirmar el papel etiopatogénico o diagnóstico de los AECA en pacientes diagnosticados de ACG mediante biopsia de la arteria temporal en los que se habían confirmado las alteraciones de la función vestibular e hipoacusia neurosensorial⁶³.

Hasta el momento, que sepamos, no existe ningún marcador específico que respalde el diagnóstico de enfermedad inmunomediada del oído interno. Debemos sospecharlo basándonos en la combinación de una clínica compatible junto con los hallazgos derivados de la realización de las pruebas auditivas, vestibulares y de laboratorio específicas para cada enfermedad.

Conclusiones

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que los síntomas audiovestibulares son relativamente más frecuentes de lo que en un principio se consideraba, tanto al comienzo de la vasculitis como en la evolución del proceso.

Los estudios confirman que la búsqueda de alteraciones en las pruebas auditivas y vestibulares demuestra las alteraciones tanto periféricas como centrales.

Además, las alteraciones audiovestibulares podrían explicarse por un mecanismo isquémico mediado por el fenómeno vasculítico inflamatorio, pero no se puede descartar en algunas enfermedades el papel de un mecanismo autoinmune directo en el oído interno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lie JT. Vasculitis, 1815 to 1991: classification and diagnostic specificity (Dunlop-Dottridge lecture). *J Rheumatol.* 1991;19: 19:83-89.
2. González-Gay MA, García-Porrúa C. Etiopatogenia y clasificación de las vasculitis sistémicas. En: Alonso Ruiz A, Álvaro-Gracia Álvaro JM, Blanch i Rubió J, et al. editores. *Manual SER de enfermedades reumáticas.* 3 ed., Madrid: Médica Panamericana; 2000. p. 349-54.

3. González-Gay MA, García-Porrúa C. The epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:729-49.
4. Cid Xutglá MC, Coll-Vinent Puig B, Grau Junyent JM. Vasculitis: mecanismos patogénicos de la inflamación vascular. In: Egido J, Gómez-Reino J, Herrero-Beaumont G, Rodríguez de la Serna, editors. *Manual de inflamación*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 1999. p. 367-91.
5. Zeek PM. Periarthritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol*. 1952;22:777-90.
6. Alarcón-Segovia D, Brown Jr AL. Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitides: an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clin Proc*. 1964;39:205-22.
7. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1978;89:660-76.
8. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: introduction. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1065-7.
9. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol*. 1992;19:721-8.
10. Jennette JC, Falk RP, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-192.
11. González-Gay Mantecón MA. Vasculitis sistémicas: Concepto y clasificación. En: Blanco Garcia FJ, Carreira Delgado P, Martín Mola E, et al. editores. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. Madrid: Médica Panamericana; 2004. p. 233-7.
12. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88:585-9.
13. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Immune response and immunopathology of the inner ear: an update. *J Laryngol Otol*. 2000;114:101-7.
14. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA. Systemic vasculitis: a temporal bone histopathologic study. *Laryngoscope*. 1989;99:600-609.
15. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:269-76.
16. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:289-93.
17. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh, A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:283-92.
18. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Vazquez-Caruncho M. Polymyalgia rheumatica in biopsy proven giant cell arteritis does not constitute a different subset but differs from isolated polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol*. ;1998;25:1750-5.
19. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Louza C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:249-56.
20. Machado EB, Michet CJ, Ballard DJ, Hunder GG, Beard CM, Chu, CP, et al. Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum*. 1988;31:745-9.
21. Sonnenblick M, Neshier G, Friedlander Y, Rubinow A. Giant cell arteritis in Jerusalem: a 12-year epidemiological study. *Br J Rheumatol*. 1994;33:938-41.
22. González-Gay MA, Blanco R, Sánchez-Andrade A, Vázquez-Caruncho M. Giant cell arteritis in Lugo (Spain): a more frequent disease with less fewer classic features. *J Rheumatol*. 1997;24:2166-70.
23. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Rivas MJ, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. Epidemiology of biopsy proven giant cell arteritis in northwestern Spain: trend over an 18 year period. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:367-71.
24. Gonzalez-Gay MA, Miranda-Filloo JA, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade, A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:61-8.
25. González-Gay MA, García-Porrúa C, Amor-Dorado JC. Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática. In: Ramos Casals M, García Carrasco M, Gómez de Salazar JR, Calvo Alén J, Font Franco J, editors. *Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas*. Barcelona: Masson; 2005. p. 197-209.
26. Amor-Dorado JC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Costa C, Perez-Fernandez N, Gonzalez-Gay MA. Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:13-26.
27. Amor-Dorado JC, Llorca J, Costa-Ribas C, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis: a new association with benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope*. 2004;114:1420-1425.
28. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Amor-Dorado JC, Llorca J. Giant cell arteritis without clinically evident vascular involvement in a defined population. *Arthritis Rheum*. 2004;51:274-7.
29. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FL, Hunder GG. Takayasu's arteritis: A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:89-99.
30. Maruyoshi H, Toyama K, Kojima S, Kawano H, Ogata N, Miyamoto, S, et al. Sensorineural hearing loss combined with Takayasu's arteritis. *Intern Med*. 2005;44:124-8.
31. Jenkins HA, Pollak AM, Fisch U. Polyarteritis nodosa as a cause of sudden deafness. A human temporal bone study. *Am J Otolaryngol*. 1981;2:99-107.
32. Gussen P. Polyarteritis nodosa and deafness. A human temporal bone study. *Arch Otorhinolaryngol*. 1977;26:263-71.
33. Adkins WY, Ward PH. Temporal bone showing polyarteritis nodosa, otosclerosis, and occult neuroma. *Laryngoscope*. 1986;96:645-52.
34. Psillas G, Kyriafinis G, Danizilidis J. Polyarteritis nodosa and cochlear implantation. *J Laryngol Otol*. 2007;121:196-9.
35. Dym L. Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 1993;5:41-5.
36. Knott PD, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns JC, Kawasaki Disease Multicenter Hearing Loss Study Group. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:343-8.
37. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum*. 2003;49:388-393.
38. Llompert X, Aumaître O, Kémény JL, Mom T, Gilain L. Early otorhinolaryngological manifestations of Wegener's granulomatosis. Analysis of 21 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2002;119:330-6.
39. Kempf HG. Ear involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Otolaryngol*. 1989;14:451-6.
40. Bennett RW, Staker LV. Wegener's granulomatosis presenting as vertigo. *West J Med*. 1987;146:359-61.
41. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, Ingegnoli F, Grasselli C, Vaglio, A, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:503-9.
42. González-Gay MA, García-Porrúa C, Brañas F, López-Lázaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol*. 2000;27:703-7.

43. Belkahlia A, Ben Ayed H, Ben H'Mida M, Hamza M. Auditory and vestibular lesions in Behcet's disease. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1982;99:469–76.
44. Narvaez J, Valverde-Garcia J, Alegre-Sancho JJ, Juanola X, Clavaguera MT, Roig-Escofet D. Sudden cochlear hearing loss in a patient with Behcet's disease. *Rev Rheum (Engl ed).* 1998;65:63–4.
45. Kulahli I, Balci K, Koseoglu E, Yuce I, Cagli S, Senturk M. Audiovestibular disturbances in Behcet's patients: report of 62 cases. *Hear Res.* 2005;203:28–31.
46. Schuknecht HF, Nadol Jr JB. Temporal bone pathology in a case of Cogan's syndrome. *Laryngoscope.* 1994;104:1135–42.
47. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer AH. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:355–60.
48. Merrin PK, Macfarlane DG. Vestibulocochlear dysfunction in a patient with rheumatoid disease and vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:393–4.
49. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Vidan, A, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2003;114:647–52.
50. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Fillooy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:125–32.
51. Amor-Dorado JC, Paco L, Martin J, Lopez-Nevot MA, Gonzalez-Gay MA. Human leukocyte antigen-DQB1 and -DRB1 associations in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss from a defined population of Northwest Spain. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:1277–82.
52. García Callejo FJ, Conill Tobías N, Muñoz Fernández N, De Paula Vernetta C, Alonso Castañeira I, Marco Algarra J. Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58:232–8.
53. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy JA, Martin, J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:272–80.
54. Amor-Dorado JC, Arias-Nuñez MC, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Audiovestibular manifestations in patients with limited systemic sclerosis and centromere protein-B (CENP-B) antibodies. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:131–41.
55. Amor-Dorado JC, Barreira-Fernandez MP, Arias-Nuñez MC, Gomez-Acebo I, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Benign paroxysmal positional vertigo and clinical test of sensory interaction and balance in systemic sclerosis. *Otol Neurotol.* 2008;29:1155–61.
56. González-Gay MA, García-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988–1997, Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:292–308.
57. Andonopoulos AP, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:137–41.
58. Schuknecht HF. Ear pathology in autoimmune disease. *Adv Otorhinolaryngol.* 1991;46:50–70.
59. Tumiati B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;126:450–3.
60. García Berrocal JR, Arellano B, Vargas JA, Trinidad A, Ramírez Camacho R, Vergara J. Enfermedad inmunomediada del oído interno: Presentación de casos clínicos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1997;48:565–70.
61. Cadoni G, Fetoni AR, Agostino S, De Santis A, Manna R, Ottaviani, F, et al. Autoimmunity in sudden sensorineural hearing loss: possible role of anti-endothelial cell autoantibodies. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2002;548:30–3.
62. Ottaviani F, Cadoni G, Marinelli L, Fetoni AR, De Santis A, Romito, A, et al. Anti-endothelial autoantibodies in patients with sudden hearing loss. *Laryngoscope.* 1999;109:1084–7.
63. Amor-Dorado JC, García-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Anti-endothelial cell antibodies and biopsy-proven temporal arteritis. *Lupus.* 2002;11:134.