

MANIFESTASI OTOLOGIK PADA GRANULOMATOSIS DENGAN POLYANGIITIS (GPA)

Baiq Annisa Mulya Kartini

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa
Tenggara Barat, Indonesia

Email: baiqannisamulya@gmail.com

Tanggal Submit 25 Oktober 2021	Tanggal Penerimaan 29 November 2021	Tanggal Publish 25 Desember 2021
-----------------------------------	--	-------------------------------------

ABSTRAK

Granulomatosis dengan polyangiitis (GPA) merupakan penyakit sistemik yaitu vaskulitis pada pembuluh darah kecil dan sedang yang terkait dengan *anti-neutrophil-cytoplasmic-antibody* (ANCA). Gejala klinis GPA yaitu vaskulitis nekrotikans sistemik, inflamasi granulomatososa dan glomerulonefritis nekrosis. Sebagian besar pasien dengan GPA memiliki manifestasi sistem telinga, hidung dan tenggorokan (THT) dan mencari intervensi medis untuk manifestasi ini. Lebih dari 80% memiliki masalah rinologi dan 20-40% memiliki masalah otologik. Angka kejadian GPA di Amerika Serikat menunjukkan peningkatan prevalensi sebesar 21,8 per 100.000 dan peningkatan insiden tahunan 1,3 kasus per 100.000. Sedangkan di Indonesia belum ada data pendukung terkait dengan insiden GPA. Insiden puncak pada usia 65-74 tahun. GPA disebabkan oleh multifaktorial yaitu infeksi, lingkungan dan induksi obat. Pada patofisiologi GPA, terdapat dua ANCA yang berperan yaitu proteinase 3 (PR3) dan myeloperoxidase (MPO). Keduanya akan mengaktivasi monosit dan neutrofil yang pada akhirnya melakukan reaksi inflamasi yang merusak pembuluh darah. Manifestasi otologik yang paling sering muncul pada pasien GPA adalah otitis media unilateral atau bilateral dengan efusi serosa. Pengobatan GPA dibagi menjadi terapi induksi meliputi kombinasi siklofosfamid dan kortikosteroid, rituximab, metotreksat dan glukokortikosteroid. Terapi pemeliharaan meliputi azathioprine, metotreksat, leflunomide, rituximab, cotrimoxazole dan *plasma exchange*. Jika tidak diobati, penyakit ini biasanya menjadi fatal dan 82% pasien meninggal dalam waktu 1 tahun.

Kata kunci: *Granulomatosis dengan polyangiitis; manifestasi otologic; etiologic; patofisiologi; diagnosis; tatalaksana; prognosis*

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a systemic disease, namely vasculitis of small and medium blood vessels associated with anti-neutrophil-cytoplasmic-antibody (ANCA). Clinical symptoms of GPA are systemic necrotizing vasculitis, granulomatous inflammation and necrotizing glomerulonephritis. Most patients with ARF have ear, nose and throat (ENT) system manifestations and seek medical intervention for these manifestations. More than 80% have rhinologic problems and 20-40% have otologic problems. The incidence of GPA in the United States shows a prevalence increase of 21.8 per 100,000 and an annual incidence increase of 1.3 cases per 100,000. While in Indonesia there is no supporting data related to the GPA incident. The peak incidence is at the age of 65-74 years. GPA is caused by multifactorial, namely infection, environment and drug induction. In the pathophysiology of GPA, there are two ANCA that play a role, namely proteinase 3 (PR3) and myeloperoxidase (MPO). Both will activate monocytes and neutrophils which eventually carry out an inflammatory reaction that damages blood vessels. The most common otologic manifestation in patients' GPA is unilateral or bilateral otitis media with serous effusion. Treatment of GPA in part to induction therapy included a combination of cyclophosphamide and corticosteroids, rituximab, methotrexate and glucocorticosteroids. Maintenance therapy includes azathioprine, methotrexate, leflunomide, rituximab, cotrimoxazole and plasma exchange. If left untreated, the disease is usually fatal and 82% of patients die within 1 year.
Keywords: *Granulomatosis with polyangiitis; otological manifestation; etiology; pathophysiology; diagnosis; management; prognosis*

PENDAHULUAN

Granulomatosis dengan polyangiitis yang sebelumnya dikenal sebagai Granulomatosis Wegener merupakan vaskulitis pada pembuluh darah kecil dan sedang yang terkait dengan ANCA (Garlapati and Qurie, 2021). GPA dapat disebabkan oleh faktor infeksi, lingkungan, dan farmakologis. GPA memiliki manifestasi klinis yang meliputi vaskulitis nekrotikans sistemik, inflamasi granulomatos, dan glomerulonefritis nekrosis (Lutalo and D'Cruz, 2014).

Pembentukan granuloma pada GPA diawali dengan terbentuknya mikroabses neutrofilik. Granuloma pada GPA akhirnya mengakibatkan oklusi sebagian atau total pembuluh darah. Granuloma pada GPA tidak terbentuk dengan baik, tidak seperti pada sarkoidosis atau tuberkulosis, dan terdiri dari sel raksasa yang dikelilingi oleh sel plasma, limfosit, dan sel dendritik. Sel-sel ini dapat merusak submukosa dan menembus jaringan sekitarnya dan tulang rawan sehingga mengakibatkan nekrosis dan

kelainan bentuk yang permanen. Prevalensi GPA telah dilaporkan di Amerika Serikat yaitu antara 3,2 dan 9,1 kasus per 100.000. Namun, studi terbaru menunjukkan peningkatan prevalensi sebesar 21,8 per 100.000 dan peningkatan insiden tahunan 1,3 kasus per 100.000 (Sattui and Lally, 2020). Sementara belum ada data pendukung terkait dengan insiden GPA di Indonesia (Sudibyo *et al.*, 2019).

Granulomatosis dengan polyangiitis memiliki predileksi pada saluran pernapasan bagian atas, paru-paru dan ginjal, tetapi organ apa saja mungkin terpengaruh seperti hidung dan sinus paranasal, atau menyebabkan peradangan di berbagai sistem organ (Trimarchi *et al.*, 2013). GPA merupakan vaskulitis sistemik primer yang melibatkan sistem THT, sebagian besar pasien dengan GPA memiliki manifestasi sistem THT dan mencari intervensi medis untuk manifestasi ini. Banyak dari pasien ini diskriminasi oleh ahli bedah THT pada kunjungan pertama mereka ke rumah sakit dan lebih dari 80% memiliki masalah rinologi dan 20-40% memiliki masalah otologik. Diagnosis ditegakkan atas dasar pemeriksaan klinis, tes serologi dan histopatologi (Naini *et al.*, 2017). GPA membutuhkan manajemen yang cepat dan efektif. Setelah diagnosis GPA ditetapkan, dokter harus menyusun strategi yang tepat untuk pengobatan. Pengobatan harus

mempertimbangkan manfaat, efek samping dan risiko dari semua pilihan pengobatan (Lutalo and D'Cruz, 2014). Kelangsungan rata-rata pasien GPA yang tidak diobati adalah 5 bulan, dan terapi imunosupresif telah memperbaiki prognosis sehingga menjadi penyakit kambuhan kronis yang dapat diobati dengan kelangsungan hidup rata-rata dari 21,7 tahun setelah diagnosis (Trimarchi *et al.*, 2013). Tujuan dari tinjauan pustaka ini untuk mengetahui manifestasi otologik dari pasien dengan GPA.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini yaitu dengan *literature review*, menggunakan *literature searching*. Pencarian Pustaka menggunakan alat bantu cari berbasis website yaitu Google Scholar dan PubMed menggunakan kata kunci (*Granulomatosis with polyangiitis OR Wegener's granulomatosis*) AND *Otologic Manifestation AND Pathophysiology AND Diagnosis AND Management AND Prognosis*.

Artikel yang dipilih adalah artikel penelitian, *meta analysis*, *systematic literature review*, dan *narrative review*. Publikasi berbahasa Inggris maupun Indonesia *free full text* yang diterbitkan antara tahun 2010 hingga 2021. Total jurnal yang dipilih dalam *literature review* ini yaitu sebanyak 20 artikel jurnal.

DEFINISI DAN EPIDEMIOLOGI

Granulomatosis dengan polyangiitis adalah vaskulitis terkait ANCA yang biasanya muncul sebagai trias yaitu granuloma nekrosis saluran napas, vaskulitis sistemik, dan glomerulonefritis nekrosis (Naini *et al.*, 2017). GPA termasuk gangguan sistemik yang sangat langka dan merupakan vaskulitis nekrotikans sistemik dan ditandai dengan inflamasi granulomatosa dinding pembuluh darah kecil dan sedang (Greco *et al.*, 2016). Insiden tahunan GPA di seluruh dunia diperkirakan 10-20 kasus per satu juta berdasarkan lokasi geografis (Garlapati and Qurie, 2021). Prevalensi GPA telah dilaporkan di Amerika Serikat yaitu antara 3,2 dan 9,1 kasus per 100.000. Namun, studi terbaru menunjukkan peningkatan prevalensi sebesar 21,8 per 100.000 dan peningkatan insiden tahunan 1,3 kasus per 100.000 (Sattui and Lally, 2020). Sementara belum ada data pendukung terkait dengan insiden GPA di Indonesia (Sudibyo *et al.*, 2019). GPA bisa terjadi pada berbagai usia dengan insiden puncak pada usia 65-74 tahun (Gajic-Veljic *et al.*, 2013; Ladrón de Guevara *et al.*, 2019). Prevalensi GPA yang lebih tinggi pada populasi yang berasal dari Eropa Utara, dibandingkan dengan Asia, Afrika, Afro-Karibia dan Afrika-Amerika (Lutalo and D'Cruz, 2014).

ETIOLOGI

Infeksi

Infeksi termasuk bakteri, mikro-bakteri, jamur atau infeksi virus pada telinga, hidung, dan saluran pernapasan. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri pemicu yang paling umum (Lutalo and D'Cruz, 2014). GPA dilaporkan berhubungan dengan berbagai virus termasuk virus hepatitis C (HCV), cytomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), dan parvovirus (Garlapati and Qurie, 2021).

Lingkungan

Faktor lingkungan yang dapat berkontribusi pada timbulnya GPA adalah polusi, merokok, bahan kimia yang dihirup dan paparan logam seperti merkuri atau timbal (Lutalo and D'Cruz, 2014).

Diinduksi obat

Contoh obat yang diketahui memicu GPA adalah antibiotik: cefotaxime, minocycline; obat antitiroid: benzylthiouracil, carbimazole, methimazole, propylthiouracil; obat lain: allopurinol, kokain, D-penicillamine, hydralazine, levamisole, fenitoin dan sulfasalazine (Lutalo and D'Cruz, 2014; Garlapati and Qurie, 2021).

PATOFISIOLOGI

Anti-neutrophil-cytoplasmic-antibody diarahkan ke enzim glikoprotein yang ada dalam granula neutrofil dan

lisosom monosit, terutama proteinase 3 (PR3) dan myeloperoxidase (MPO). Neutrofil dan monosit yang dipicu sitokin mengekspresikan antigen target pada permukaannya. Pengikatan ANCA ke antigen ini mengaktifkan sel, yang mengarah ke superoksida pecah, dan pelepasan enzim litik dan sitokin proinflamasi seperti interleukin 8 (IL-8). ANCA mengikat neutrofil mempromosikan adhesi endotel dan sitotoksitas ke sel endotel yang dikultur. Ada bukti *in vivo* untuk patogenisitas langsung MPO-ANCA transfer dari ibu ke janin. PR3 tidak memiliki *direct murine homolog*, tetapi imunoglobulin dari pasien PR3-ANCA-positif menyebabkan glomerulonefritis. Sel T juga penting karena sel T memori efektor hadir pada lesi vaskulitis kronis pada GPA dan sel Th17 spesifik antigen, IL-17 dan IL-23 meningkat pada pasien dengan *associated small vessel vasculitides* (AAV) aktif. Ada bukti terbaru terkait kerusakan regulasi sel T dan B pada pasien dengan AAV (Bunch *et al.*, 2013; Tarzi and Pusey, 2014). Gambaran granulomatosa dan vaskulitis dari GPA memiliki mekanisme terpisah. Ada kontribusi dari keduanya dengan diperantarai sel dan humoral dari sistem kekebalan tubuh dimana pembentukan granuloma dirasakan dapat mewakili manifestasi awal dari penyakit (Cartin-cesea, Peikert and Specks, 2012; Millet *et al.*, 2013).

MANIFESTASI OTOLOGIK PADA PASIEN GPA

Manifestasi klinis otologik sering terjadi antara pasien GPA, prevalensinya bervariasi dari 19% hingga 61%. Gangguan otologi mungkin menjadi bagian dari presentasi klinis awal GPA pada sekitar 33% kasus (Trimarchi *et al.*, 2013). Keterlibatan telinga tengah merupakan manifestasi yang paling umum pada pasien GPA yaitu 40-70%. Gejala yang paling umum muncul yaitu otitis media unilateral atau bilateral dengan efusi serosa (Sattui and Lally, 2020), disfungsi tuba eustachius akibat peradangan dan obstruksi nasal merupakan faktor predisposisi yang signifikan untuk otitis media (Trimarchi *et al.*, 2013). Mastoiditis kronis juga didapatkan sebagai manifestasi pada pasien GPA. Vertigo episode berulang dan otitis eksterna merupakan manifestasi yang jarang terjadi (Sattui and Lally, 2020). Hal ini sejalan dengan penelitian Felicetti *et al* (2018) yaitu didapatkan Otitis media merupakan manifestasi otologi yang paling sering pada pasien GPA (22,5%) dan otitis eksterna lebih jarang terjadi.

Pada penelitian yang dilakukan Rahne *et al.* (2017) didapatkan efek langsung pada telinga tengah pada pasien GPA melalui proses inflamasi berupa terjadinya gangguan pendengaran konduktif. Pada penelitian ini juga

didapatkan prevalensi gangguan pendengaran campuran yang tinggi pada pasien GPA. Didapatkan gangguan pendengaran sensorineural akan tetapi dengan frekuensi yang rendah (Rahne *et al.*, 2017). Pada penelitian penelitian Felicetti *et al.* (2018) gangguan pendengaran konduktif diamati pada 17 pasien, dan 11 pasien memiliki gangguan pendengaran sensorineural asimetris (Felicetti *et al.*, 2018). Gangguan pendengaran sensorineural dan gangguan pendengaran konduktif mengakibatkan tingginya angka morbiditas (Lutalo and D'Cruz, 2014).

Manifestasi penting lainnya dari GPA adalah gangguan pendengaran sensorineural bernada tinggi, sering disertai dengan tinnitus; itu dilaporkan di sekitar sepertiga subjek dalam sebuah penelitian dilakukan oleh *European Vasculitis Study Group* (EUVAS) (Trimarchi *et al.*, 2013). Pada penelitian Naini *et al.* (2017) didapatkan manifestasi berupa gangguan pendengaran diikuti oleh otalgia dan tinitus. Manifestasi berupa tinnitus juga dilaporkan pada penelitian (Wojciechowska and Kręćicki, 2018) yaitu diamati 10 (15,62%) pasien GPA dengan tinnitus.

Mekanisme patogenik GPA belum jelas. Salah satu hipotesis adalah bahwa gangguan pendengaran terkait dengan aksi toksik produk inflamasi di telinga tengah (Trimarchi *et al.*, 2013).

DIAGNOSIS

Untuk diagnosis perlu dipertimbangkan manifestasi klinis yang menunjukkan adanya vaskulitis, penentuan ANCA dan bukti histopatologis pada organ yang terkait. Terdapat 4 kriteria dan minimal 2 kriteria untuk dapat didefinisikan sebagai GPA yaitu keterlibatan sinus, perubahan pada gambaran radiologi paru (nodul, *fixed infiltrates* atau kavitas), perubahan sedimen urin (hematuria, silinder hematik), dan histologi dengan adanya granuloma perivaskular, dengan sensitivitas dan spesifisitas 88% dan 92% (Ladrón de Guevara *et al.*, 2019).

TATALAKSANA

Terapi induksi

Terapi kombinasi siklofosfamid dan kortikosteroid telah digunakan sejak tahun 1970 untuk pengelolaan AAV. Rituximab adalah anti-CD20 IgG1 chimeric, antibodi monoklonal. Terapi biologis deplesi sel B, yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat pada tahun 2011 untuk manajemen GPA. GPA yang tidak mengancam jiwa mungkin diobati dengan metotreksat untuk induksi remisi. Glukokortikosteroid diresepkan bersamaan dengan terapi induksi imunosupresan dan tidak diresepkan sebagai monoterapi (Lutalo and D'Cruz, 2014).

Terapi pemeliharaan

Terapi pemeliharaan penting dalam mengurangi kejadian kekambuhan GPA, kegagalan organ dan penyakit yang mengancam jiwa dan dimulai setelah menyelesaikan terapi induksi selama minimal 12-18 bulan. Imunosupresan yang direkomendasikan untuk terapi pemeliharaan adalah azathioprine 2 mg/kg/hari (Lutalo and D'Cruz, 2014). Azathioprine lebih unggul dibandingkan mycophenolate mofetil dalam terapi pemeliharaan GPA (Hiemstra *et al.*, 2010). Metotreksat adalah terapi pemeliharaan yang efektif untuk GPA yang tidak mengancam jiwa. Efektivitas metotreksat meningkat setelah terapi induksi siklofosfamid. Leflunomide 20-30 mg/hari lebih efektif dalam mengurangi tingkat kekambuhan GPA daripada metotreksat (Lutalo and D'Cruz, 2014). Penggunaan rituximab dilaporkan memberikan penurunan tingkat kekambuhan dan perpanjangan periode remisi pada pasien GPA (Smith *et al.*, 2012). Cotrimoxazole (trimetoprim/ sulfamethoxazole 800 mg/160 mg) 3 kali per minggu adalah terapi tambahan yang mungkin mengurangi tingkat kekambuhan dan membantu dalam pemeliharaan remisi klinis. *Plasma exchange* bekerja dengan menghilangkan ANCA dari sirkulasi perifer. *Plasma exchange* bersama dengan siklofosfamid dapat digunakan pada pasien dengan penyakit progresif cepat

vaskulitis ginjal yang mengancam jiwa (Lutalo and D'Cruz, 2014).

PROGNOSIS

Terapi dapat meningkatkan kelangsungan hidup, menghasilkan remisi lebih dari 90% pasien, terutama pada pasien yang belum mengalami komplikasi ginjal yang parah. Jika tidak diobati, penyakit ini biasanya menjadi fatal dan 82% pasien meninggal dalam waktu 1 tahun (Greco *et al.*, 2016). Harapan hidup rata-rata untuk pasien dengan GPA tanpa pengobatan apapun adalah 5 bulan, dengan tingkat kelangsungan hidup 1 tahun kurang dari 30% (Garlapati and Qurie, 2021). Dengan demikian, diagnosis GPA yang akurat sangat penting untuk meningkatkan prognosis (Greco *et al.*, 2016; Kubaisi, Abu Samra and Foster, 2016).

KESIMPULAN

GPA merupakan vaskulitis nekrotikans sistemik dan ditandai dengan inflamasi granulomatosa dinding pembuluh darah kecil dan sedang. GPA dapat disebabkan oleh multi faktorial yaitu faktor infeksi, lingkungan, dan induksi obat. GPA merupakan vaskulitis sistemik primer yang melibatkan sistem telinga, hidung, dan tenggorokan (THT). Keterlibatan telinga tengah merupakan manifestasi yang paling umum, gejala utama yaitu otitis media dengan efusi

serosa. Manifestasi lainnya berupa mastoiditis kronis, gangguan pendengaran konduktif, gangguan pendengaran sensorineural, gangguan pendengaran campuran, vertigo, otitis eksterna dan gangguan pendengaran yang disertai otalgia dan tinitus. Diagnosis GPA yang akurat sangat penting untuk memperbaiki prognosis. Pengobatan GPA dibagi menjadi terapi induksi meliputi kombinasi siklofosfamid dan kortikosteroid, rituximab, metotreksat dan glukokortikosteroid. Terapi pemeliharaan meliputi azathioprine, metotreksat, leflunomide, rituximab, cotrimoxazole dan *plasma exchange*.

REFERENSI

- Bunch, D. O. *et al.* (2013) 'Decreased CD5⁺ B cells in active ANCA vasculitis and relapse after rituximab.', *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(3), pp. 382–391. doi: 10.2215/CJN.03950412.
- Cartin-ceba, R., Peikert, T. and Specks, U. (2012) 'Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis'. doi: 10.1007/s11926-012-0286-y.
- Felicetti, M. *et al.* (2018) 'Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes', *Clinical Rheumatology*, 37(4), pp. 1075–1083. doi: 10.1007/s10067-018-4019-0.
- Gajic-Veljic, M. *et al.* (2013) 'Granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis) in children: Report of three cases with cutaneous manifestations and literature review', *Pediatric Dermatology*, 30(4), pp. 37–42. doi: 10.1111/pde.12034.
- Garlapati, P. and Qurie, A. (2021) *Granulomatosis with Polyangiitis*. StatPearls.
- Greco, A. *et al.* (2016) 'Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis.', *International journal of immunopathology and pharmacology*, pp. 151–159. doi: 10.1177/0394632015617063.
- Hiemstra, T. F. *et al.* (2010) 'Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial.', *JAMA*, 304(21), pp. 2381–2388. doi: 10.1001/jama.2010.1658.
- Kubaisi, B., Abu Samra, K. and Foster, C. S. (2016) 'Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations', *Intractable & rare diseases research*, 5(2), pp. 61–69. doi: 10.5582/irdr.2016.01014.
- Ladrón de Guevara, D. *et al.* (2019) 'Actualización en el estudio de Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener)', *Revista chilena de radiología*, 25(1), pp. 26–34. doi: 10.4067/s0717-93082019000100026.
- Lutalo, P. M. K. and D'Cruz, D. P. (2014) 'Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis)', *Journal of Autoimmunity*, 48–49, pp. 94–98. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.028.
- Millet, A. *et al.* (2013) 'Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Is it time to split up

- the group?', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(8), pp. 1273–1279. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203255.
- Naini, A. *et al.* (2017) 'Otologic manifestations in patients with Wegener's granulomatosis: A survey in 55 patients', *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 29, pp. 327–331. doi: 10.22038/ijorl.2017.25253.1822.
- Rahne, T. *et al.* (2017) 'Prevalence of hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis), or systemic lupus erythematosus.', *Clinical rheumatology*, 36(7), pp. 1501–1510. doi: 10.1007/s10067-017-3651-4.
- Sattui, S. E. and Lally, L. (2020) 'Localized Granulomatous with Polyangiitis (GPA): Varied Clinical Presentations and Update on Treatment', *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(10), pp. 1–8. doi: 10.1007/s11882-020-00953-1.
- Smith, R. M. *et al.* (2012) 'Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.', *Arthritis and rheumatism*, 64(11), pp. 3760–3769. doi: 10.1002/art.34583.
- Sudibyo, T. K. A. P. *et al.* (2019) 'Meningoensefalitis Pada Wegener's Granulomatosis dengan Anca Negatif: Laporan Kasus', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 6(3), p. 150. doi: 10.7454/jpdi.v6i3.221.
- Tarzi, R. and Pusey, C. (2014) 'Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)', *Therapeutics and clinical risk management*, 10, pp. 279–293. doi: 10.2147/TCRM.S41598.
- Trimarchi, M. *et al.* (2013) 'Autoimmunity Reviews Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)', *Autoimmunity Reviews*, 12(4), pp. 501–505. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.010.
- Wojciechowska, J. and Kręćicki, T. (2018) 'Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis', *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 38(6), pp. 517–527. doi: 10.14639/0392-100X-1776.
- Bunch, D. O. *et al.* (2013) 'Decreased CD5⁺ B cells in active ANCA vasculitis and relapse after rituximab.', *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 8(3), pp. 382–391. doi: 10.2215/CJN.03950412.
- Cartin-cesa, R., Peikert, T. and Specks, U. (2012) 'Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis'. doi: 10.1007/s11926-012-0286-y.
- Felicetti, M. *et al.* (2018) 'Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes', *Clinical Rheumatology*, 37(4), pp. 1075–1083. doi: 10.1007/s10067-018-4019-0.
- Gajic-Veljcic, M. *et al.* (2013) 'Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in children: Report of three cases with cutaneous manifestations and literature review', *Pediatric Dermatology*, 30(4), pp. 37–42. doi: 10.1111/pde.12034.

- Garlapati, P. and Qurie, A. (2021) *Granulomatosis with Polyangiitis*. StatPearls.
- Greco, A. et al. (2016) 'Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis.', *International journal of immunopathology and pharmacology*, pp. 151–159. doi: 10.1177/0394632015617063.
- Hiemstra, T. F. et al. (2010) 'Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial.', *JAMA*, 304(21), pp. 2381–2388. doi: 10.1001/jama.2010.1658.
- Kubaisi, B., Abu Samra, K. and Foster, C. S. (2016) 'Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations', *Intractable & rare diseases research*, 5(2), pp. 61–69. doi: 10.5582/irdr.2016.01014.
- Ladrón de Guevara, D. et al. (2019) 'Actualización en el estudio de Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener)', *Revista chilena de radiología*, 25(1), pp. 26–34. doi: 10.4067/s0717-93082019000100026.
- Lutalo, P. M. K. and D'Cruz, D. P. (2014) 'Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis)', *Journal of Autoimmunity*, 48–49, pp. 94–98. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.028.
- Millet, A. et al. (2013) 'Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Is it time to split up the group?', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(8), pp. 1273–1279. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203255.
- Naini, A. et al. (2017) 'Otolgic manifestations in patients with Wegener's granulomatosis: A survey in 55 patients', *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 29, pp. 327–331. doi: 10.22038/ijorl.2017.25253.1822.
- Rahne, T. et al. (2017) 'Prevalence of hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis), or systemic lupus erythematosus.', *Clinical rheumatology*, 36(7), pp. 1501–1510. doi: 10.1007/s10067-017-3651-4.
- Sattui, S. E. and Lally, L. (2020) 'Localized Granulomatous with Polyangiitis (GPA): Varied Clinical Presentations and Update on Treatment', *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(10), pp. 1–8. doi: 10.1007/s11882-020-00953-1.
- Smith, R. M. et al. (2012) 'Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.', *Arthritis and rheumatism*, 64(11), pp. 3760–3769. doi: 10.1002/art.34583.
- Sudibyo, T. K. A. P. et al. (2019) 'Meningoensefalitis Pada Wegener's Granulomatosis dengan Anca Negatif: Laporan Kasus', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 6(3), p. 150. doi: 10.7454/jpdi.v6i3.221.
- Tarzi, R. and Pusey, C. (2014) 'Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)', *Therapeutics and clinical risk management*, 10, pp. 279–293. doi: 10.2147/TCRM.S41598.
- Trimarchi, M. et al. (2013) 'Autoimmunity Reviews Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis

with polyangiitis (Wegener ' s)',
Autoimmunity Reviews, 12(4), pp.
501–505. doi:
10.1016/j.autrev.2012.08.010.

Wojciechowska, J. and KręCicki, T.
(2018) 'Clinical characteristics of
patients with granulomatosis with
polyangiitis and microscopic
polyangiitis in ENT practice: a
comparative analysis', *Acta
otorhinolaryngologica Italica :
organo ufficiale della Societa
italiana di otorinolaringologia e
chirurgia cervico-facciale*, 38(6),
pp. 517–527. doi: 10.14639/0392-
100X-1776.