

Síndrome de gradenigo que responde a manejo conservador: Reporte de caso

Gradenigo syndrome that responds to conservative management: Case report

Juan Darío Jiménez-Meléndez¹ ; Héctor Andrés Ulloque-Amador² ; Carlos Alberto Restrepo-Chamorro³ ; Luis Felipe Romero-Moreno⁴ ; Gilberto Marrugo-Pardo⁵ 

¹ Residente de II año de otorrinolaringología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: juandariojm@gmail.com.

² Residente de I año de otorrinolaringología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Médico general. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

⁴ Otorrinolaringólogo pediatra. Profesor auxiliar del servicio de otorrinolaringología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁵ Otorrinolaringólogo. Profesor titular y jefe del servicio de otorrinolaringología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Recibido: 13 de junio de 2023 - Aceptado: 5 de noviembre de 2023

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

El síndrome de Gradenigo es una entidad infrecuente en la actualidad, con menos de 50 casos reportados en pediatría en los últimos 50 años. Consiste en la tríada de otitis media aguda, parálisis del nervio abducens y dolor en el trayecto del nervio oftálmico del trigémino. Su manejo es controversial ya que por su baja incidencia no hay estudios con un adecuado nivel de evidencia científica que respalden un tratamiento específico. Aunque tradicionalmente el manejo era quirúrgico, la tendencia actual es al tratamiento conservador con antibiótico endovenoso, el cual debe iniciarse de forma oportuna para lograr una adecuada respuesta y evitar los riesgos de los abordajes quirúrgicos. Se presenta el caso de un paciente de 7 años con otitis media aguda complicada con un síndrome de Gradenigo que respondió favorablemente al tratamiento médico conservador con antibiótico endovenoso (ceftriaxona y vancomicina), respaldando con este caso la tendencia actual de manejo.

Palabras clave: Petrositis. Otitis Media. Pediatría. Tratamiento Conservador. Enfermedades del Nervio Abducens. Síndrome de Gradenigo.

¿Cómo citar este artículo?: Jiménez-Meléndez JD, Ulloque-Amador HA, Restrepo-Chamorro CA, Romero-Moreno LF, Marrugo-Pardo G. Síndrome de Gradenigo que responde a manejo conservador: reporte de caso. MED.UIS. 2023;36(3): 115-121. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v36n3-2023010>

Abstract

Gradenigo's syndrome is a rare entity in the modern era with less than 50 cases reported in the pediatric population in the last 50 years. The clinical triad consists of acute otitis media, abducens nerve palsy and pain in the ophthalmic division of the trigeminal nerve. Treatment is controversial since there are no high quality studies that support a specific management. Although traditionally the management was surgical, the current trends in case reports implies a conservative treatment with early antibiotics that may avoid the risks of a surgical procedure. We present the case of a 7-year-old patient with an acute otitis media complicated with a Gradenigo's syndrome that was successfully managed with endovenous antibiotics (ceftriaxone and vancomycin), supporting with this case the current trends of treatment.

Keywords: Petrositis. Otitis Media. Pediatrics. Conservative Treatment. Abducens Nerve Diseases. Gradenigo's Syndrome

Introducción

La otitis media aguda (OMA) es una condición frecuente, especialmente en población pediátrica, la cual es secundaria a la inflamación del oído medio asociado a un proceso infeccioso. Sus complicaciones, clasificadas como intracraneales o extracraneales (intra o extratemporales), con el surgimiento de la antibioticoterapia cada vez son menos frecuentes, pero no inexistentes¹. Dentro de las complicaciones, las extracraneales intratemporales son más prevalentes, siendo la mastoiditis la más frecuentemente descrita, con una incidencia de 1 por cada 400 casos de otitis media aguda². A nivel intracraneal, el absceso epidural y la trombotosis del seno sigmoideo son de las más frecuentes, con incidencias reportadas respectivamente del 8 y 9% de todas las complicaciones³.

Una complicación rara extracraneal e intratemporal es la apicitis petrosa (AP), caracterizada por extensión de la infección del oído medio al ápex del hueso temporal. Esta entidad, con una incidencia en niños a nivel mundial de 2 por cada 100.000 casos de OMA⁴, se asocia clínicamente a la presencia de dolor retroorbitario o maxilar, en la distribución del nervio trigémino y parálisis del nervio abducens presentando limitación para la abducción del ojo del lado afectado y diplopía horizontal. Cuando se acompaña de otorrea, esta tríada clásica se corresponde con lo que se conoce como Síndrome de Gradenigo (SG), descrito por primera vez en 1907 por Giuseppe Gradenigo⁵. Mc Claren et al en una revisión sistemática publicada en el 2020 documentaron que existían reportados sólo 45 casos pediátricos con la tríada clásica del síndrome hasta la fecha⁶. No obstante, en la actualidad se sabe que la tríada no siempre se relaciona a inflamación del ápice y que no

todas las AP cursan con los tres síntomas, presentes en sólo el 13 a 42% de los casos de AP; sin embargo, no se ha logrado describir una incidencia exacta de la presentación de este síndrome^{4,6}. Por otro lado, a nivel nacional o latinoamericano, no se encontraron estudios que describan su incidencia.

El SG ocurre en el contexto de una neumatización del ápex petroso, hallazgo anatómico presente en el 30% de la población general, siendo este el principal factor predisponente para desarrollar esta complicación⁴. Los síntomas son explicados anatómicamente por la relación que tiene el ápex petroso con estructuras vasculares y nerviosas como el VI par craneal a nivel del canal de Dorello, un pequeño relieve osteofibroso por el cual pasa recostado este nervio antes de llegar al seno cavernoso; y el V par craneal con su ganglio que se localiza en la cavidad de Meckel^{7,8}. Ambos nervios son susceptibles a la inflamación al estar separados sólo por una fina capa de duramadre. Además, uno de los riesgos de la AP es la afección del seno cavernoso, el seno sigmoideo, el seno sagital superior y la vena yugular interna dado su proximidad anatómica⁴.

Otros síntomas que pueden estar asociados a la AP son fiebre, otalgia, cefalea occipital, fotofobia, epífora y afectación de otros pares craneales como VII, VIII, IX y X^{9,10}. Dentro de los diagnósticos diferenciales del SG se encuentra la trombotosis del seno lateral o sigmoideo, condiciones protrombóticas, traumatismos, sarcoidosis, síndrome de Tolosa-Hunt, neoplasias malignas intracraneales o lesiones ocupantes de espacio como abscesos cerebrales, colesteatomas, entre otros^{5,11}.

En cuanto a los agentes microbiológicos, el SG tiende a estar relacionado principalmente con

los microorganismos que generan otitis media y mastoiditis, estando en primer lugar el *Streptococcus pneumoniae* en un 33% de los casos aproximadamente, seguido de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*^{3, 12, 13}. Otros patógenos que han sido reportados son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios como el *Fusobacterium*^{14, 15}. De este modo, reconocer el agente antimicrobiano por toma de cultivos o por la casuística de cada región facilita la dirección del manejo antibiótico.

Con respecto a los estudios imagenológicos en el abordaje de las lesiones del ápex petroso, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son complementarias y necesarias¹⁶. La tomografía usualmente evidencia la presencia de un material con densidad de tejidos blandos que puede extenderse desde el oído medio y las celdillas mastoideas hasta el ápex petroso, lo que es útil adicionalmente para evaluar la presencia de erosiones y dehiscencias óseas. En la resonancia magnética se visualizará un realce periférico en el ápex petroso, con imágenes típicamente isointensas en T1, hiperintensas en T2 y con realce al contraste en secuencias de T1 contrastas. Esta herramienta permite caracterizar la extensión de la infección en los tejidos blandos y su afectación local, así como descartar complicaciones intracraneales o tumores^{9, 17}.

El manejo de la AP es controversial dado que no existe un estándar de oro terapéutico para estos pacientes y el manejo médico y/o quirúrgico termina siendo una decisión basada en el criterio del médico tratante. Tradicionalmente requería una exploración quirúrgica para drenar el proceso infeccioso en oído medio, celdillas mastoideas y ápex petroso. Sin embargo, actualmente muchos pacientes responden favorablemente al manejo conservador con antibiótico endovenoso, sobre todo si éste se inicia de forma oportuna¹⁸. A continuación, se presenta el caso de un escolar de 7 años, sin antecedentes de importancia, con AP y presencia de la tríada clásica del SG que resolvió con manejo antibiótico sin requerimiento de cirugía.

Caso clínico

Paciente masculino de 7 años procedente de Bogotá, Colombia, sin antecedentes reportados, quien consultó al servicio de urgencias de pediatría por un cuadro clínico de aproximadamente 15 días de evolución de picos febriles cuantificados hasta

39 °C, otorrea intermitente, dolor preauricular y periorbitario izquierdo, sin otros síntomas acompañantes. En un principio el paciente consultó de forma ambulatoria a los 3 días del inicio de los síntomas donde se diagnosticó una otitis media aguda para la cual indicaron manejo antibiótico con amoxicilina a dosis de 90 mg/kg/día por 5 días. La fiebre y la otorrea persistieron por lo que posteriormente se escalonó el manejo a amoxicilina clavulonato por 7 días, también a dosis de 90 mg/Kg/día. Clínicamente se resolvió la otorrea pero no hubo una evolución favorable dado que el síndrome febril no mejoró y el paciente desarrolló diplopía los últimos dos días por lo cual decidió consultar al servicio de urgencias. Adicionalmente, el paciente no tenía historia de otitis previas ni requerimiento de antibióticos en el último año.

Al examen físico no presentaba dolor a la palpación del pabellón auricular ni cambios inflamatorios periauriculares. Se documentó en la otoscopia la presencia de una membrana timpánica izquierda íntegra, engrosada y abombada, sin detritus en el conducto auditivo externo ni efusión de oído medio. La otoscopia derecha era normal. El examen visual evidenció la presencia de una endotropía izquierda con limitación marcada la abducción del recto lateral, sin cambios en la agudeza visual. La audiometría tonal documentó una hipoacusia conductiva moderada izquierda. Los paraclínicos de ingreso reportaron leucocitosis de 16.000 a expensas de neutrófilos, y proteína C reactiva elevada de 53.6 mg/L. Por la evolución tórpida del paciente a pesar del manejo inicial se sospechó una otitis media aguda complicada por lo que se solicitaron estudios imagenológicos de extensión; la tomografía de oído evidenció opacificación de celdillas mastoideas y del ápex petroso izquierdo, sin evidencia de erosiones óseas. La resonancia magnética contrastada por su parte mostró en el ápex petroso un realce periférico del contraste en T1 e hiperintensidad en T2, compatible con hallazgos inflamatorios a este nivel (Ver Figura 1). Se descartaron con estas imágenes diagnósticos diferenciales como trazos de fractura, abscesos o lesiones ocupantes de espacio intracraneales.

Posteriormente se inició manejo con ceftriaxona (50 mg/Kg/dosis BID) y vancomicina (20 mg/Kg/dosis TID), además de esteroide sistémico con dexametasona (0.15 mg/Kg/dosis TID). El paciente fue valorado al ingreso por el servicio de oftalmología pediátrica quienes realizaron adicionalmente infiltración de

toxina botulínica en el recto medial para favorecer la corrección de la endotropía izquierda. El paciente completó en total 21 días de tratamiento antibiótico en plan de hospitalización domiciliaria con mejoría clínica significativa, sin recurrencia de las alzas térmicas, sin otorrea y con mejoría

progresiva de la parálisis del VI par (Ver Figura 2). La audiometría tonal de control a los 3 meses evidenció un umbral auditivo normal bilateral. No se realizaron estudios imagenológicos de control teniendo en cuenta la evolución clínica favorable documentada.

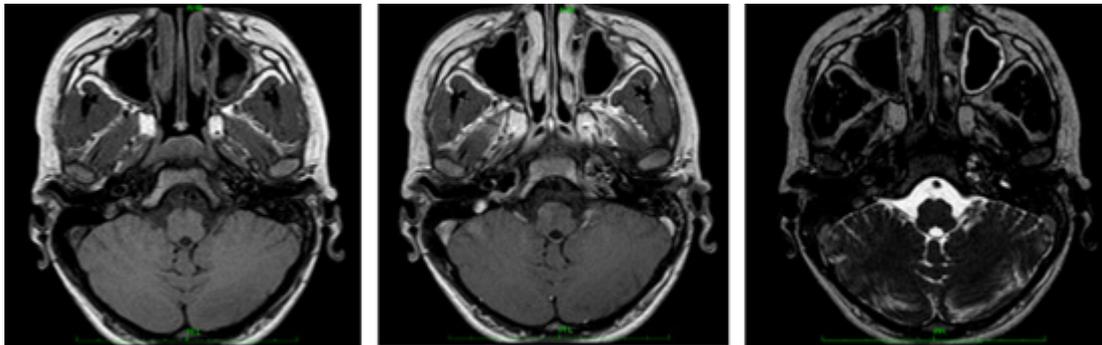


Figura 1: Resonancia magnética contrastada en secuencias T1, T1 contrastado y T2, respectivamente. Se evidencia realce del contraste a nivel del ápex petroso izquierdo en la secuencia ponderada en T1 e hiperintensidad en T2 a este mismo nivel. Fuente: autores.



Figura 2. Endotropía izquierda antes y a las 3 semanas después del tratamiento médico. Fuente: autores.

Discusión

En la actualidad no hay una clasificación universalmente aceptada para el SG. McLaren *et al*, realizaron una revisión de todos los casos reportados en los últimos 50 años proporcionando una nueva categorización diagnóstica actualizada para el SG dividida en 3 grupos: clásico, incompleto y simulado⁶. El clásico presentaba la triada completa y el incompleto, parálisis de VI par más dolor retroorbitario u otitis media, ambos grupos en el contexto de una AP. El simulado incluía la parálisis de IV par sin evidencia de AP o con AP con una explicación patológica diferente a otitis media o mastoiditis. Esta clasificación permite tener presente otros diagnósticos diferenciales que puedan explicar la sintomatología del paciente, recordando que no siempre se relaciona con la inflamación del ápice. Este paciente de 7 años se encuentra en el grupo categorizado como clásico dado que presentaba la triada completa en contexto de una AP.

Se ha descrito que el tiempo en el cual se presenta la afectación nerviosa puede ser de 1 semana hasta 2 meses⁸, lo cual refleja que la progresión de la infección desde el oído medio hasta el ápice petroso ocurre lentamente y los médicos deben indicar un tratamiento adecuado y oportuno a los procesos infecciosos del oído para disminuir el riesgo de complicaciones. Es un diagnóstico con el que todo médico debe estar familiarizado y se debe descartar en todo niño que debute con parálisis del VI par, realizando una adecuada otoscopia en el examen físico inicial para descartar efusión en el oído medio. En el presente caso, la afección nerviosa manifestada como diplopía ocurrió a los 13 días de haber iniciado la sintomatología, lo cual concuerda con la media de presentación en la revisión realizada por McLaren *et al*, la cual fue de 14.9 días.

En cuanto al manejo del SG, no existe un consenso universal para su tratamiento¹⁹. Éste puede variar entre el manejo conservador sólo con antibióticos o combinar el uso de antibióticos con una intervención quirúrgica. Dado que no existen estudios aleatorizados o metaanálisis que comparen estas intervenciones, el manejo en la actualidad es individualizado y guiado por el criterio del médico tratante. El desarrollo de este tipo de estudios con mayor nivel de evidencia científica podría esclarecer cuál es el mejor tratamiento, pero por la baja incidencia del SG esto es difícil de lograr y por

eso la literatura reportada en los últimos años está principalmente basada en series de casos.

Basado en los últimos estudios reportados, la mayoría de los casos han sido tratados favorablemente con un manejo conservador, lo cual es congruente con el caso presentado^{18, 20}. Una revisión de 37 estudios realizada por Mitchell Ray en el 2018 encontró que hasta el 50% de los pacientes con SG resuelven el proceso infeccioso sólo con antibioticoterapia, mientras que las intervenciones quirúrgicas más frecuentemente realizadas (siempre en conjunto con antibioticoterapia) son la timpanostomía con colocación de tubos de ventilación y la mastoidectomía el 16% y 8% de los casos, respectivamente¹⁸.

El manejo antibiótico debe ser temprano y de espectro ampliado para cubrir los gérmenes más comunes. En varios reportes de caso, se describe el uso de cefalosporinas de tercera generación más vancomicina como terapia de elección, siendo el mismo esquema utilizado en este paciente^{20, 21}. En caso de falla terapéutica se debe sospechar gérmenes anaerobios, aspergillus y micobacterias tuberculosas⁴. Cuando se realice una intervención quirúrgica se debe indicar el antibiótico según la sensibilidad del cultivo tomado en cirugía⁹. Dado que no se realizó manejo quirúrgico en este paciente, la terapia antibiótica fue dirigida empíricamente con una buena respuesta clínica. No hay un tiempo exacto para la duración del tratamiento, esto dependerá de la gravedad y extensión de la enfermedad, de la respuesta clínica y paraclínica y de la necesidad de cirugía. Por lo general se indican antibióticos durante 4 a 6 semanas^{5, 7}, en nuestro caso se realizó durante 3 semanas logrando una resolución completa de los síntomas, sin recaídas y sin necesidad de manejo quirúrgico, esto relacionado a la temprana instauración del antibiótico de forma intrahospitalaria dada la pobre respuesta al tratamiento ambulatorio. L. Suzich, *et al*, describieron el caso de un paciente que recibió dos semanas de tratamiento con recurrencia del síndrome en menos de 1 mes¹⁰, por lo que es importante realizar tratamientos iguales o superiores a 3 semanas.

Otras medidas farmacológicas incluyen el uso de corticoides vía parenteral. Sin embargo, su uso no está generalizado en la práctica clínica y dependerá del criterio médico. Se ha descrito su uso en reportes de casos justificado por su papel antiinflamatorio, pero no existen estudios con

adecuado nivel de evidencia científica como estudios analíticos o revisiones sistemáticas que confirmen su eficacia en esta patología²⁰. Janjua describió el uso de dexametasona con fines analgésicos y antiinflamatorios con buenos resultados en su caso y recomienda el uso en los procesos agudos²². En nuestro caso se usó dexametasona considerando que al tratarse de una patología inflamatoria puede disminuir el edema que genera compresión nerviosa y así favorece una rápida recuperación de la afectación neurológica. También se ha considerado el uso de terapia antiplaquetaria con dosis bajas de aspirina en casos asociados de arteritis de la carótida interna o anticoagulación en casos de evidencia de trombosis asociadas del seno lateral o sigmoideo, ninguno de los cuales se presentó en nuestro paciente^{21, 23}.

El manejo quirúrgico en adición al antibiótico sistémico fue durante muchos años el tratamiento tradicional²⁰. Actualmente el enfoque quirúrgico ha ido cambiando con los años y dado que no existe un consenso, su indicación (cada vez menor) está basada principalmente en el estado general del paciente, la extensión de la infección y la respuesta clínica y bioquímica al manejo conservador. Las intervenciones quirúrgicas pueden variar desde la realización de timpanostomías con tubos de ventilación hasta procedimientos más invasivos como la mastoidectomía y la petrosectomía^{7, 24} y se escogen teniendo en cuenta el estado de audición, la anatomía del hueso temporal y la experiencia de cada cirujano. Debe tenerse en cuenta que los procedimientos más invasivos como la petrosectomía por su muy difícil acceso conllevan altos riesgos como daño del nervio facial, cofosis e infecciones intracraneales y trombosis²². Los abordajes translaberínticos y transcocleares para el ápex petroso conllevan a una pérdida auditiva permanente por daño de la cóclea. Otros abordajes como los infracocleares, infralaberínticos, retrolaberínticos y de fosa media disminuyen este riesgo^{24, 25}.

Dada la baja incidencia del SG, este caso es de gran importancia para aumentar su sospecha diagnóstica y para poder iniciar un tratamiento temprano y oportuno en caso de documentarse. La limitación más importante del caso reportado fue que no se logró documentar exactamente cuál fue el microorganismo causante debido a que no se realizaron cultivos de la secreción del oído medio ya que el paciente no tenía efusión de oído medio al ingreso y no se realizó ninguna intervención quirúrgica.

Conclusión

EISG es una complicación de la OM con un tratamiento controversial principalmente por su baja incidencia que no facilita el desarrollo de estudios con adecuado nivel de evidencia científica que soporten cuál tipo de manejo es el mejor. La tendencia actual de manejo está basada en series de casos y favorece el manejo conservador con antibióticos de espectro ampliado siempre y cuando se inicien de forma temprana y clínica del paciente evolucione hacia la mejoría, evitando así los riesgos que podría traer un abordaje quirúrgico invasivo como la petrosectomía. Nuestro reporte de caso resalta la respuesta favorable de un paciente pediátrico con la tríada clásica del SG que resolvió con manejo médico conservador de inicio temprano. Es importante recordar siempre que ante un paciente con diagnóstico de otitis media aguda que no mejora con el tratamiento inicial, se debe encender las alarmas y hacer un examen físico minucioso para evaluar posibles complicaciones.

Consideraciones éticas

El presente reporte de caso se ajusta a los principios básicos de investigación humana tanto nacionales (Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia de las “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud”), como internacionales (Declaración de Helsinki), considerándose como una investigación con riesgo mínimo. Para el desarrollo del trabajo se contó con el consentimiento informado para el uso de datos personales e imágenes de los familiares responsables del paciente, con fines académicos.

Referencias bibliográficas

1. Jamal A, Alsabea A, Tarakmeh M, Safar A. Etiology, Diagnosis, Complications, and Management of Acute Otitis Media in Children. *Cureus*. 2022 Aug 15;14(8):e28019.
2. Cassano P, Ciprandi G, Passali D. Acute mastoiditis in children. *Acta Biomed*. 2020 Feb 17;91(1-S):54-59.
3. Mattos JL, Colman KL, Casselbrant ML, Chi DH. Intratemporal and intracranial complications of acute otitis media in a pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Dec;78(12):2161-4.
4. Rossi N, Swonke ML, Reichert L, Young D. Gradenigo's syndrome in a four year-old patient: a rare diagnosis in the modern antibiotic era. *J*

- Laryngol Otol 2019; 1–3. <https://doi.org/10.1017/S0022215119001026>.
5. G. Gradenigo, Über die paralyse des nervus abducens bei otitis, *Arch Ohrenheilk* 74 (1907) 149–187.
 6. McLaren J, Cohen MS, El Saleeby CM. How well do we know Gradenigo? A comprehensive literature review and proposal for novel diagnostic categories of Gradenigo's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 May;132:109942. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109942.
 7. Demir B, Abuzaid G, Ergenc Z, Kepenekli E. Delayed diagnosed Gradenigo's syndrome associated with acute otitis media. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020 Oct 20;8. doi: 0.1177/2050313X20966119.
 8. Fournier HD, Mercier P, Roche PH. Surgical anatomy of the petrous apex and petroclival region. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2007;32:91-146.
 9. Quesada J, Kong A, Tweddle E. An unusual case of acute otitis media resulting in Gradenigo syndrome: CT and MRI findings. *Radiol Case Rep*. 2021 Oct 14;16(12):3903-3907. doi:1016/j.radcr.2021.09.026.
 10. Suzich KL, Adelson S, Choi CS. An Interesting Case of Gradenigo Syndrome. *J Binocul Vis Ocul Motil*. 2019 Jan-Mar;69(1):1-2. doi: 10.1080/2576117X.2018.1540909.
 11. Bano S, Nawaz A, Asmar A, Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali H. Gradenigo's syndrome presenting as IX and X cranial nerve palsy without clinically apparent ear infection: A case report and review of literature. *eNeurologicalSci*. 2022 Mar 17;27:100397. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100397.
 12. Lee DH, Kim MJ, Lee S, Choi H. Anatomical Factors Influencing Pneumatization of the Petrous Apex. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015 Dec;8(4):339-44.
 13. Protasova IN, Per'yanova OV, Podgrushnaya TS. [Acute otitis media in the children: etiology and the problems of antibacterial therapy]. *Vestn Otorinolaringol*. 2017;82(2):84-89.
 14. Giannakopoulos P, Chrysovergis A, Xirogianni A, Nikolopoulos TP, Radiotis A, Lebessi E, Tsakanikos M, Tzanakaki G, Tsolia MN. Microbiology of acute mastoiditis and complicated or refractory acute otitis media among hospitalized children in the postvaccination era. *Pediatr Infect Dis J*. 2014.
 15. Favier M, Bessou P, Franco-Vidal V, Pédespan JM. Syndrome de Gradenigo au cours d'une apicite chez un enfant [Gradenigo syndrome and petrositis in a child]. *Arch Pediatr*. 2015 Mar;22(3):283-6. French.
 16. C.L. Jacobsen, M.A. Bruhn, Y. Yavarian, M.L. Gaihede, Mastoiditis and Gradenigo's Syndrome with anaerobic bacteria, *BMC Ear Nose Throat Disord*. 12 (2012) 10.
 17. Potter GM, Siripurapu R. Imaging of Petrous Apex Lesions. *Neuroimaging Clin N Am*. 2021 Nov;31(4):523-540.
 18. Gore MR. Gradenigo's Syndrome: A Review. *Ann Med Health Sci Res*. 2018;8:220-224.
 19. Chan KC, Chen SL. Diplopia in a Child: Gradenigo Syndrome Is an Unforgettable Disease. *Ear Nose Throat J*. 2023 Feb;102(2):NP53-NP55. doi: 10.1177/0145561321989459.
 20. Gadre AK, Chole RA. The changing face of petrous apicitis-a 40-year experience. *Laryngoscope* 2018;128:195–201.
 21. Sousa Menezes A, Ribeiro D, Balona F, Maré R, Azevedo C, Rocha J, Dias L. Gradenigo's Syndrome with Carotid Septic Stenosis. *Case Rep Otolaryngol*. 2020 Feb 19;2020:9439184. doi: 10.1155/2020/9439184.
 22. Janjua N, Bajalan M, Potter S, Whitney A, Sipaul F. Multidisciplinary care of a paediatric patient with Gradenigo's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2016 Feb 25;2016:bcr2015214337. doi: 10.1136/bcr-2015-214337.
 23. Branco T, Marques C, Santos VC, Lopes JM. Gradenigo's Syndrome With Septic Lateral Sinus Thrombosis. *Cureus*. 2023 Feb 9;15(2):e34797. doi: 10.7759/cureus.34797.
 24. Isaac H, Liu A, Shibata SB, Hansen MR. Transmastoid and Transtemporal Drainage of Petrous Apicitis with Otitis Media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021 Mar;130(3):314-318. doi: 10.1177/0003489420949591.
 25. Li KL, Agarwal V, Moskowitz HS, Abuzeid WM. Surgical approaches to the petrous apex. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jun 3;6(2):106-114. doi: 10.1016/j.wjorl.2019.11.002.