

Granulomatosis con Poliangeítis de Presentación Atípica. Revisión de la Literatura a Propósito de Un Caso de Localización Ginecológica

MARÍA INÉS DOMÍNGUEZ¹, JORGE SAAVEDRA¹, CÉSAR ORELLANA², PAMELA BRAVO², YARELA GÓMEZ¹

¹ Servicio de Reumatología, Hospital San Juan De Dios

² Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital San Juan De Dios

Palabras clave:

Granulomatosis
vagina
ANCA

Keywords:

Granulomatosis
vagina
ANCA

RESUMEN

La granulomatosis con poliangeítis (GPA) es una vasculitis sistémica, granulomatosa, con compromiso de pequeños vasos y presencia de anticuerpos c-ANCA. Ocasionalmente es localizada y es rara su manifestación genitourinaria. Se presenta el caso de una mujer de 68 años con sangrado genital causado por una lesión cervicovaginal verrucosa ulcerada, cuya histopatología descartó malignidad, hongos y TBC, con mala respuesta a antibióticos, ácido tricloro acético y crioterapia. Por recidiva al año se practica histerectomía total y colpectomía parcial, pero reincide al mes acompañada de epistaxis, cuyo estudio por nasofibroscopía e imágenes concluye en una lesión de tipo granulomatosa, agregándose anticuerpo anti PR-3 positivo. Se diagnostica GPA y se trata con ciclofosfamida con buena respuesta. La revisión de la literatura permite concluir que la GPA con localización cervicovaginal es muy poco frecuente, especialmente como manifestación inicial, y se debe considerar en el diagnóstico diferencial con cáncer y otras lesiones granulomatosas localizadas.

Cervicovaginal granuloma as the first manifestation of granulomatosis with polyangiitis

SUMMARY

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a systemic vasculitis, granulomatous, with commitment of small vessels and the presence of c-ANCA antibodies. Occasionally it is located and its genitourinary manifestation is rare. Presented the case of a 68 year old woman with genital bleeding caused by a lesion cervicovaginal ulcerated verrucosa, whose histopathology ruled out fungal, malignancy and TBC, with poor response to antibiotics, acid trichloro acetic and cryotherapy. By relapse a year is practiced total hysterectomy and partial colpectomia, but repeated a month accompanied by epistaxis, whose study by nasofibroscopia and images concludes in a type granulomatous lesion, adding antibody anti PR-3 positive. GPA is diagnosed and treated with cyclophosphamide with good response. Review of the literature leads to the conclusion that the GPA with cervico-vaginal location is very rare, especially as an initial manifestation, and should be considered in the diagnosis differential with cancer and other localized granulomatous lesions.

Correspondencia: María Inés Domínguez P. E-mail: manedp@gmail.com

En el amplio campo de las vasculitis, la granulomatosis con poliangeitis (GPA), ex Wegener, constituye una afección que destaca por la gravedad que puede adquirir al comprometer órganos vitales. Es una enfermedad poco común, inmunomediada, con una incidencia de 6-12 casos por millón de habitantes en Estados Unidos, Alemania y Noruega; en España 2,95 casos por millón de habitantes al año.⁽¹⁻³⁾ Prevalencia de 3 por 100.000 habitantes en EEUU, de 5-16 por 100.000 habitantes en el norte de Europa, entre 2,8-6,48 por 100.000 habitantes en Inglaterra.⁽⁴⁾ Un estudio en Inglaterra muestra un aumento en su prevalencia comparando en 1990 con 29,9 casos por millón y el 2005 64,8 por millón de habitantes, lo que muestra un aumento en la sobrevivencia de esta enfermedad.⁽⁵⁾ Es aún más común en el sur de Suecia con una prevalencia de 160 por millón de habitantes.⁽⁶⁾ No tenemos reportes en Chile. Afecta principalmente al tracto respiratorio (granulomas necrotizantes en tracto respiratorio superior e inferior) y renal (glomerulonefritis granulomatosa, trombosis capilar, necrosis), existiendo tam-

bién con menor frecuencia, manifestaciones de la mucosa bucal, oído medio, a nivel ocular y neuropatía periférica. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos c-ANCA y compromiso de pequeño y mediano vaso, destacando en su histología la presencia de necrosis con predominio de polimorfonucleares, granulomas inflamatorios (con presencia de células multinucleadas gigantes) y vasculitis de pequeño y mediano vaso. Junto a la forma sistémica o clásica, la enfermedad se puede expresar también en forma atípica o localizada con afectación de otros territorios del organismo no habituales, son expresiones atípicas de la enfermedad⁽⁷⁾. En una búsqueda en *pubmed* con título "manifestaciones atípicas de GPA" se pudo encontrar presentaciones de casos, que se han clasificado en la Tabla 1. Como se observa, las localizaciones son múltiples y por consiguiente sus expresiones clínicas pueden ser muy variadas, escapando las más de las veces a las manifestaciones clásicas y más conocidas.

Tabla 1. Manifestaciones atípicas de la granulomatosis con poliangeitis

Sistema comprometido	Órgano afectado
Sistema Nervioso Central	Encefalitis, ⁽⁸⁾ Meningitis aguda y crónica, ⁽⁹⁾ compromiso de pares craneales, ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ tumor cerebral ⁽¹²⁾
Piel	Lesiones papulares faciales, ⁽¹³⁻¹⁴⁾ pioderma facial, ⁽¹⁵⁾ úlceras cutáneas, úlcera cutánea mamaria ⁽¹⁶⁾
Oftalmológico	Tumor orbitario inflamatorio, pseudotumor orbitario, vasculitis retiniana, exoftalmo, ⁽¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁾ dacrioadenitis supurativa, ⁽²⁰⁾ compromiso de párpado y conjuntiva ⁽²¹⁾
Otorrinolaringológico	Otitis media refractaria, ⁽²²⁾ estenosis subglótica, ⁽²³⁾ hipoacusia, ⁽²⁴⁾ laringitis aguda ⁽²⁵⁾
Máxilofacial	Compromiso de glándulas salivales, parótida ⁽²⁶⁾ , lengua ⁽²⁷⁾
Gastrointestinal	Colitis crónica, ⁽²⁸⁻³⁰⁾ úlcera gástrica, ⁽³¹⁾ úlcera perianal ⁽³²⁾ hemorragia digestiva alta, ⁽³³⁾ aneurisma de arteria hepática ⁽³⁴⁾
Tórax	Timoma similar, ⁽³⁵⁾ pseudotumor mamario, ⁽³⁶⁾ Masa cardiaca ⁽³⁷⁾
Musculoesquelético	Miopatía inflamatoria ⁽³⁸⁾
Nefrológico	Masa renal bilateral, ⁽³⁹⁾ Nefropatía túbulointersticial ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾
Genitourinario	Granuloma uretral y peneano ⁴³ , divertículo uretral ⁽⁴⁴⁾

Un reciente caso clínico controlado, diagnosticado y tratado en los servicios de ginecología y obstetricia y reumatología del Hospital San Juan de Dios, ha motivado la presente revisión.

Caso clínico

Paciente de 68 años, dueña de casa, con antecedentes de HTA, hipotiroidismo, diagnosticados el 2012. Historia ginecológica: cuatro embarazos, tres de término y un aborto menor espontáneo de 12 semanas. Menopausia a los 43 años, sin terapia de reemplazo hormonal, sin antecedentes de enfermedad de transmisión sexual, citología vaginal normal. Usa losartán y levotiroxina para sus patologías de base. No fuma, no bebe alcohol ni consume drogas. Sin historia de alergias. En octubre de 2013 consulta por cuadro de ocho semanas de sangrado vaginal de escasa cuantía, intermitente y post coital. Sin dolor ni baja de peso, flujo vaginal (-), fiebre (-). Acude a policlínico de ginecología donde se plantea "genitorragia en estudio". Se realiza **especuloscopia** que muestra lesión de 4 cm x 3 cm en la cúpula vaginal que afecta el fondo de saco posterior y tercio superior de la vagina de aspecto eritematoso, proliferativa y friable. **Ecografía ginecológica** (24-06-13 y 01-10-13): Quiste ovárico izquierdo 45 mm x 32 mm x 43 mm. **Exámenes de laboratorio:** hematocrito 43%, leucocitos 4600, plaquetas 273000, velocidad de sedimentación (VHS) 13 mm/hora. **Biopsia:** inflamación granulomatosa crónica tipo tuberculoide, con abundantes células gigantes multinucleadas. Tinción PAS (-) para hongos, tinción Ziehl-Neelsen (ZN) negativa para bacilo ácido alcohol resistente. Presentado en noviembre de 2013 a comité gineco-oncología se acuerda repetir biopsia, por la alta posibilidad de corresponder a lesión cancerosa. **Se complementa con exámenes:** Tomografía axial computarizada (TAC) abdomen y pelvis 28-11-3013: quiste anexial izquierdo de 5 cm x 3,1 cm, de aspecto folicular. Radiografía de tórax: normal. **Segunda biopsia cervical y de canal vaginal** el 22-12-2013: en cuello, cervicitis crónica y aguda granulomatosa no necrotizante con metaplasia escamosa, sin atipias. Tinción PAS y ZN (-). En canal vaginal, láminas disgregadas de epitelio endocervical y escamoso normotípicos, sin atipias. PCR tuberculosis: negativo

Se controla en febrero de 2014 y la **especuloscopia** muestra persistencia de lesión vaginal. Se plantea aplicación de ácido tricloroacético (tres aplicaciones) sin respuesta a tratamiento. Evoluciona con aumento de la lesión comprometiendo progresivamente el cuello uterino. Se

realizan tres aplicaciones de crioterapia con mejoría parcial de lesiones. En noviembre de 2014 reinicia sangrado vaginal. A la **especuloscopia** se evidencia vagina sellada y lesión erosionada en pared anterior vaginal con mínimo sangrado, sin anemia, hemograma normal, VHS 18 mm/hora, función renal normal. Ante la alta sospecha de lesión cancerosa se decide histerectomía más salpingooforectomía bilateral y colpectomía de tercio superior y medio más parametrectomía izquierda. La **biopsia** describe una cervicitis y vaginitis crónica activa, granulomatosa. Cistoadenoma seroso ovario izquierdo. Vaginitis crónica aguda granulomatosa; tinciones PAS, Grocott y Gram, no muestran presencia de microorganismos. Buena evolución. Al control en marzo de 2015 se constata reaparición de lesión en cúpula vaginal y se agrega además, epistaxis a repetición de fosa nasal izquierda. Evaluada por otorrinolaringólogo con **nasofibrolaringoscopia** que evidencia masa granulomatosa sobre cornete inferior de fosa nasal izquierda (Figura 3). **TAC tórax:** Imágenes nodulares aisladas, sólidas no calcificadas en el lóbulo inferior derecho (hasta 11 mm) de naturaleza indeterminada. **TAC cavidades paranasales:** cambios inflamatorios mucosos pansinusales de carácter expansivo y asociado a erosiones. Se solicita exámenes: hematocrito 41% / hemoglobina 12, leucocitos 8310; linfocitos 22%; neutrófilos 65%; plaquetas 341.000, VHS 17, creatinina 0,7 / nitrógeno ureico 16, orina completa: Normal, **anticuerpos ANCA PR3 > 100 Ud;** anticuerpos ANCA MPO 0,8 Ud; factor reumatoideo (-). Con estos antecedentes se concluye en el diagnóstico de Granulomatosis con Poliangeítis de presentación atípica. Por su compromiso extenso local (cérvicovaginal + nasal) se decide iniciar: ciclofosfamida 750 mg. mensual más prednisona

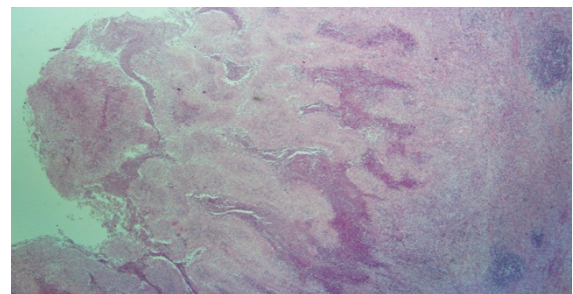


Figura 1.

Mucosa cervical, cortes histológicos de pared vaginal con tinción Hematoxilina eosina. Cervicitis aguda y crónica granulomatosa no necrotizante con metaplasia escamosa, sin atipias. Presencia de granulomas con histiocitos epiteloideos. Tinción PAS y Ziehl-Neelsen negativos.

60 mg día. Profilaxis con cotrimoxazol forte e isoniazida. Se agrega calcio y vitamina D. La paciente ha evolucionado asintomática, tras haber completado seis pulsos de ciclofosfamida y una terapia de mantención con azatioprina.

En las Figuras 1 y 2 se observan las características histológicas de las biopsias.

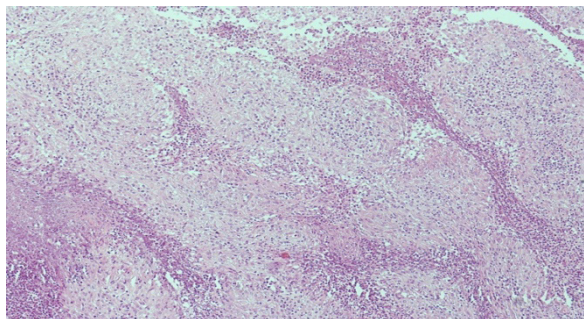


Figura 2.

Canal vaginal. Cortes histológicos de pared vaginal con tinción hematoxilina eosina. Se observan láminas disgregadas de epitelio endocervical y escamoso normotípicos, sin atipias. Se observa pared vaginal con proceso inflamatorio crónico activo granulomatoso.



Figura 3.

Corte axial de tomografía computada de cavidades paranasales en ventana de partes blandas.

El seno maxilar izquierdo se observa completamente ocupado por un contenido con densidad de partes blandas, con algunas calcificaciones mucoperiósticas en la pared póstero lateral.

Discusión

Manifestaciones genitourinarias

Las manifestaciones genitourinarias son raras. La primera revisión de casos de manifestaciones genitourinarias de GPO, publicada en 1995, consistió en la revisión de 80 pacientes, de los cuales ocho tuvieron manifestaciones genitourinarias, distribuidas en prostatitis, estenosis uretral, orquitis, pseudotumor necrótico de vejiga, ulceración peneana.⁴⁵ Una reciente revisión donde se adjuntan trabajos desde 1970 a diciembre de 2014 se mencionan: 20 casos con afectación peneana (úlceras dolorosas recurrentes asociado a linfadenopatías), 16 casos con compromiso uretral (uretritis), 40 casos que incluyen compromiso prostático (prostatitis), que es considerada como la manifestación genitourinaria más frecuente, compromiso de vejiga manifestada como urgencia miccional y disuria y, en algunas oportunidades, síntomas obstructivos con hematuria y 20 casos con compromiso ureteral, entre los que se presentó estenosis uretral acompañado de hematuria, disuria e hidroureteronefrosis; se señala también compromiso testicular que cursa con dolor, úlceras necróticas y edema en que se debió descartar cáncer testicular; se incluyen tres casos con compromiso en epidídimo y 18 casos publicados con aspecto de masa renal fibroinflamatoria.⁴⁶

Compromiso cérvico vaginal

A propósito del caso clínico presentado, la manifestación en cuello uterino, incluida en las manifestaciones genitourinarias es extremadamente rara. En un estudio de cohorte publicado en 1991 se estudiaron 158 pacientes con granulomatosis con poliangeitis, de los cuales un 1% tuvo compromiso de cuello uterino como parte de sus manifestaciones, destacando entre éstas la presencia metrorragia y dispareunia y habiendo sido el cáncer cervicouterino la principal sospecha diagnóstica.⁴⁷ En una comunicación de cuatro casos de pacientes con GPO, se señala que entre sus manifestaciones tuvieron un compromiso granulomatoso cervicovaginal, todos con buena respuesta a ciclofosfamida.⁴⁸ Hay un caso publicado de una paciente con diagnóstico GPO con compromiso sinusal y articular que, estando asintomática, presentó una lesión cervicovaginal con sospecha de cáncer cervicouterino, que finalmente resultó ser un granuloma acorde a su enfermedad de base, sin respuesta a metotrexato, pero con buena respuesta a rituximab.⁴⁹

En base a estos antecedentes se puede considerar que el compromiso cervicovaginal en la GPO es muy poco frecuente y que su presencia como primera manifestación, como ha sucedido en nuestro caso, es extremadamente rara. Es así como existen a la fecha solo tres casos publicados en la literatura de esta forma de presentación, de los cuales dos recibieron azatioprina con buena respuesta.^{50, 51} y uno recibió ciclofosfamida con regresión de las lesiones cervicovaginales, el que, sin embargo, tras haber presentado compromiso pulmonar, debió recibir rituximab con buen resultado.⁵²

Diagnósticos diferenciales de granuloma cervicovaginal

Ante la presencia de granulomas vaginales se deben considerar diferentes diagnósticos diferenciales.

Entre los más comunes, tener presente: cáncer cervicouterino, metástasis genitourinarias, granuloma posquirúrgico, cuerpo extraño. Como manifestaciones poco frecuentes: reacción a drogas, tuberculosis vaginal, linfogranuloma venéreo, infección fúngica. Muy poco frecuentes: sarcoidosis y, como en el presente caso, vasculitis.⁴⁸⁻⁵²

Se debe tener presente que en una paciente con ulceraciones de mucosa cervical, el primer diagnóstico es carcinoma de células escamosas, hasta que se demuestre lo contrario. El diagnóstico definitivo lo establece la biopsia, que contribuye a diferenciar si se trata de una lesión benigna o maligna. Las características histológicas en caso de malignidad son la presencia de células atípicas de epitelio escamoso con escasa queratinización.⁴⁸ También pueden presentarse otras neoplasias, como linfoma no Hodgkin, mixomas y enfermedades mieloproliferativas.⁵³

Entre las lesiones benignas, el diagnóstico diferencial es con granulomas e infecciones. Histológicamente el granuloma por TBC se presenta con un centro caseoso rodeado de una corona de células epiteloideas de Langhans y hacia la periferia infiltrado linfoplasmocitario. El granuloma por sarcoidosis se presenta como granuloma no caseoso rodeado de un conglomerado de células de Langhans, sin necrosis central. La granulomatosis con poliangeítis se presenta como una inflamación granulomatosa necrotizante, rodeado de células multinucleadas gigantes y vasculitis de pequeño vaso.

Siempre descartar infecciones virales (VIH, citomegalovirus) bacterianas (espiroquetas, estreptococo, espiroquetas, micobacterias, chlamydias) parásitos (áscaris lumbrici-

coides), fúngicas (aspergillus).⁴⁸ Recordar que hay fármacos desencadenantes de vasculitis: azitromicina, propiltiouracilo, hidralazina, drogas como cocaína, morfina, opiáceos. En el caso de enfermedades inflamatorias autoinmunes considerar lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.⁵³

En los casos de vasculitis, se debe considerar que esta manifestación puede ser parte de una enfermedad sistémica o bien localizada propiamente tal. Las vasculitis localizadas en el aparato genital fueron descritas inicialmente en 1932, describiéndose como una rara enfermedad encontrada incidentalmente en una biopsia posquirúrgica, y descrita como vasculitis localizada vaginal sin evidencias de enfermedad sistémica.⁵³ Un estudio de 46 casos de vasculitis con localización en el tracto genital femenino señala que las localizaciones más frecuentes fueron a nivel de cérvix, miometrio, endometrio, ovarios y salpinges.⁵⁴ Entre las vasculitis sistémicas, esta localización se ha reportado con más frecuencia en la arteritis de células gigantes, donde se han reportado 31 pacientes con localización cervicovaginal.⁵⁵

En la Tabla 2 se resumen las publicaciones ya señaladas, que comunican compromiso cervicovaginal en pacientes con GPO, incluido el presente caso.

Conclusión

La granulomatosis con poliangeítis es una vasculitis sistémica cuya manifestación cervicovaginal es una condición muy poco frecuente. Sin embargo, su presencia, como en este caso, y con las características histológicas señaladas, debe ser planteada como diagnóstico diferencial. Cuando se presenta, lo hace habitualmente como parte de una enfermedad sistémica o en relación a una recaída de ésta, siendo extremadamente rara como manifestación inicial, como en la presente experiencia.

Siempre frente a esta situación se debe descartar, en primer lugar, el cáncer cérvico uterino, siendo la histología fundamental para el diagnóstico. Se deben considerar, además, las otras posibilidades de diagnóstico diferencial, entre ellas otras neoplasias y las causas infecciosas. Aún cuando la experiencia es escasa, de los casos publicados a la fecha, la mayoría ha tenido buena respuesta al uso de ciclofosfamida y ocasionalmente a azatioprina, planteándose el rituximab como una alternativa tras recidiva de la lesión.

Tabla 2. Resumen de GPO con compromiso cervicovaginal publicadas (Bibliografía en el texto)

Edad	Presentación	Antecedente GPA	Tiempo al diagnóstico	ANCA	Tratamiento	Tiempo de respuesta
71	Cervicovaginal luego nasal	No	Un año	PR3+	Cirugía, azatriopina	seis meses resuelve lesión cervical
42	cervicovaginal y luego compromiso auditivo, nasal, faríngeo y cervical	No	cinco años	PR3 mayor 100 UI/ml	Ciclofosfamida, prednisona	Dos años remisión
64	Cervicovaginal +	10 años previo GPA con compromiso ocular, sinusal y renal	tres semanas	PR3 14 UI/ml	Ciclofosfamida, prednisona.	
Luego rituximab	Resolución lesión vaginal pero permanece compromiso de vía aérea por lo que recibe rituximab					
45	Cervicovaginal	No especificado pero GPA de 15 años de evolución		C-ANCA 1/160	Ciclofosfamida, prednisona	tres meses resuelve lesión cervical
82	Cervicovaginal	Cervical y pulmonar	cuatro años	C-ANCA 1/320	Ciclofosfamida, prednisona	Respuesta favorable
32	Recaída con compromiso renal y pulmonar	Sinusal y pulmonar	Un año	c-ANCA 1/640	Ciclofosfamida, prednisona	Lesión cervical resuelve en tres meses
80	Cervicovaginal	Renal tres años previos a diagnóstico.	16 meses	C-ANCA 1/80	No tuvo	Fallece antes de resultado de biopsia
34	Cervicovaginal	Piel, sinusal, articular	19 meses	Anti PR3 101 UI/ml	Rituximab	Resolución en seis meses
68						
Hospital San Juan de Dios	Cervicovaginal luego nasal	Cervicovaginal	19 meses	Anti PR3 mayor de 100	Ciclofosfamida, prednisona	Resolución a los tres meses
55	Cervicovaginal	No informado	No informado	C-ANCA 1/32	Ciclofosfamida, prednisona	Resolución lesión cervical en un mes

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, et al. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1412-26.
2. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. Stable incidence of systemic vasculitides over five years: results from the Germany vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-9.
3. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2481-7.
4. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36: 507-26.
5. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DG, et al. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1412-1426.
6. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46:1329-37.
7. Lahoz Zamarro MT, Martínez Subías J, Martínez Sanz G. [Unusual presentation forms of Wegener's disease]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003; 54:102-3.
8. Gupta V, Sharma AK, Sureka RK, Bhuyan SK, Singh PK. Chronic meningitis with multiple cranial neuropathies: A rare initial presentation of Wegener's granulomatosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013; 16:411-3.
9. Yildirim N, Arslanoglu A, Aygun N. Otologic and leptomeningeal involvements as presenting features in seronegative Wegener granulomatosis. *Am J Otolaryngol* 2008; 29:147-9.
10. Lahoz Zamarro MT, Martínez Subías J, Martínez Sanz G. [Unusual presentation forms of Wegener's disease]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003; 54:102-106.
11. Kariv R, Sidi Y, Gur H. Systemic vasculitis presenting as a tumor-like lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Nov; 79:349-59. Review.
12. Brazzelli V, Vassallo C, Baldini F, Ravelli A, Martini A, Borroni G. Wegener granulomatosis in a child: cutaneous findings as the presenting signs. *Pediatr Dermatol* 1999; 16:277-80.
13. McKenney DW, Siegel NJ. An unusual skin lesion in a pediatric patient with Wegener's granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:58-78.
14. Jacob SE, Martin LK, Kerdel FA. Cutaneous Wegener's granulomatosis (malignant pyoderma) in a patient with Crohn's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42:896-8.
15. Hernández-Bel P, López J, Sánchez JL, Pérez A, Alegre V. [Cutaneous ulceration of the breast: an unusual presentation of Wegener's granulomatosis]. *Cir Esp*. 2010; 87:400-2.
16. Boulter EL, Eleftheriou D, Sebire NJ, Edelsten C, Brogan PA. Inflammatory lesions of the orbit: a single paediatric rheumatology centre experience. *Rheumatology* 2012;51:1070-1075
17. Siddiqui S, Kinshuck AJ, Srinivasan VR. Orbital apex syndrome secondary to granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep*. 2013; 5 2013.
18. Boulter EL, Eleftheriou D, Sebire NJ, Edelsten C, Brogan PA. Inflammatory lesions of the orbit: a single paediatric rheumatology centre experience.
19. Khanna D, Shrivastava A. Suppurative dacryadenitis causing ocular sicca syndrome in classic Wegener's granulomatosis. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59:151-3.
20. Jordan DR, Addison DJ. Wegener's granulomatosis. Eyelid and conjunctival manifestations as the presenting feature in two individuals. *Ophthalmology* 1994; 101:602-7.
21. Uppal P, Taitz J, Wainstein B, Soma M, Belessis Y, Gray P. Refractory otitis media: an unusual presentation of childhood granulomatosis with polyangiitis. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49:21-4.
22. Gluth MB, Shinnors PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2003; 113:1304-7.
23. Debski MG, Zycińska K, Czarkowski M, Zukowska M, Wardyn KA, Bar-Andziak E. [Progressive hearing loss as the leading sign of Wegener's granulomatosis]. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:266-9.
24. Pajor AM, Kwiatkowska S, et al. Acute laryngeal dyspnea as first presentation of granulomatosis with polyangiitis. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83(3):216-9.
25. Bergé S, Niederhagen B, von Lindern JJ, Appel T, Reich RH. Salivary gland involvement as an initial presentation of Wegener's disease. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000; 29:450-2.
26. Yilmaz A, Ocal S, Sezer E, İnönü H, Yemenici H, Seyfikli Z. An unusual case of Wegener's granulomatosis with tongue involvement. *Tuberk Toraks* 2009;57:352-5.
27. Sinnott JD, Matthews P, Fletcher S. Colitis: an unusual presentation of Wegener's granulomatosis. *BMJ Case Rep* 2013 Feb 21 2013; pii: bcr2012007566. doi: 10.1136/bcr-2012-007566.
28. Timmermann S, Perez Bouza A, Junge K, Neumann UP, Binnebösel M. Initial diagnosis of Wegener's granulomatosis mimicking severe ulcerative colitis: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 29:141.
29. Dimeo DE, Ferguson PJ, Bishop WP. An unusual intestinal presentation of C-ANCA/PR-3 positive vasculitis in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40:368-70.
30. Kumar S, Kumar N. Unusual presentation of Wegener's granulomatosis as a gastric ulcer. *J Ark Med Soc* 2014; 110:226-7.
31. Aymard B, Bigard MA, Thompson H, Schmutz JL, Finet JF, Borrelly J. Perianal ulcer: an unusual presentation of Wegener's granulomatosis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:427-30.
32. Steele C, Bohra S, Broe P, Murray FE. Acute upper gastrointestinal haemorrhage and colitis: an unusual presentation of Wegener's granulomatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:993-5.
33. Den Bakker MA, Tangkau PL, Steffens TW, Tjiam SL, van der Loo EM. Rupture of a hepatic artery aneurysm caused by Wegener's granulomatosis. *Pathol Res Pract* 1997; 193:61-6.
34. Wang CR, Chang JM, Shen WL, Lin WJ, Lee JY, Liu MF. An unusual presentation of Wegener's granulomatosis mimicking thymoma. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1238-40.
35. Naz SM, Fairburn K. Pseudotumor of the breast: an unusual presentation of Wegener's granulomatosis. *Breast J*. 2005; 11:295-6.
36. Kosovsky PA, Ehlers KH, Rafal RB, Williams WM, O'Loughlin JE, Markisz JA. MR imaging of cardiac mass in Wegener granulomatosis. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:1028-30.

37. Mantegani A, Aubert J, Guelpa G. [Inflammatory myopathy: unusual presentation of a case of Wegener disease]. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123:1996-2000.
38. Frigui M, Ben Hmida M, Kechaou M, Jlidi R, Bahloul Z. Wegener's granulomatosis presenting as multiple bilateral renal masses: case report and literature review. *Rheumatol Int* 2009; 29:679-83.
39. Cavoli GL, Ferrantelli A, Bono L, Tortorici C, Passantino R, Rotolo U. Kidney involvement in a Wegener granulomatosis case. *Indian J Med Sci* 2012; 66:238-40.
40. Jamoussi SK, Ben Dhaou B, Boussema F, Turki E, Kochbati S, Cherif O, Maamar M, Rokbani L. [Unusual presentation of Wegener's granulomatosis]. *Rev Med Interne* 2010; 31:16-8.
41. Ernam D, Atikcan S, Yilmaz A, Atalay F, Demirağ F, Memiş L. An unusual renal presentation of Wegener's granulomatosis. *Tu-berk Toraks* 2003; 51:193-6.
42. Linehan JD, Bhakri HL. Penile granulomas with urethral stricture: unusual presentation of Wegener's granulomatosis. *Br J Clin Pract* 1995; 49(1):47.
43. Goldman HB, Mandell BF, Volk EE, Rackley RR, Appell RA. Urethral diverticulum: an unusual presentation of Wegener's granulomatosis. *J Urol* 1999; 161:917-8.
44. Huong DL, Papo T, Piette JC, Wechsler B, Bletry O, Richard F, Valcke JC, Godeau P. Urogenital manifestations of Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:152-61.
45. Alba MA, Moreno-Palacios J, Beça S, Cid MC. Urologic and male genital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Autoimmun Rev* 2015; 14:897-902.
46. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 mar 15; 116(6):488-98.
47. Bean SM, Conner MG. Wegener's granulomatosis of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26:95-8.
48. Bastone P, Squifflet JL, Marbaix E, Houssiau F. Successful treatment of gynaecological involvement of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) by rituximab. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33:142-4.
49. Mukherjee S, Al-Utayem W, Bergin L, Bevan JR, Hull R. Wegener's granulomatosis presenting as intermenstrual bleeding. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31:191-2.
50. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(3):147-72.
51. Mukherjee S, Al-Utayem W, Bergin L, Bevan JR, Hull R. Wegener's granulomatosis presenting as intermenstrual bleeding. *J Obstet Gynaecol*. 2011; 31:191-2.
52. Castelazo E, Aguirre O, Garzón JA, Sepúlveda G, Romo C, Karchmer S. Vasculitis en el tracto genital femenino. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Médica Grupo Los Ángeles* 2003; 1:31-3.
53. Ganesan R, Ferryman SR, Meier L, Rollason TP. Vasculitis of the female genital tract with clinicopathologic correlation: a study of 46 cases with follow-up. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:258-65.
54. Pradhan D, Amin RM, Jones MW, Surti U, Parwani AV. Giant Cell Arteritis of the Female Genital Tract With Occult Temporal Arteritis and Marginal Zone Lymphoma Harboring Novel 20q Deletion: A Case Report and Literature Review. *Int J Surg Pathol* 2016; 24:78-84.