

# Granulomatosis con poliangiitis y síndrome de Kartagener

## Granulomatosis with polyangiitis and Kartagener's syndrome

Mayra Paredes<sup>1,a</sup>, Jimena Hidalgo<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico especialista en reumatología. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6407-9032>

<sup>b</sup> Médico especialista en reumatología. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4838-3905>

An Fac med. 2024;85(2)./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27009>

**Correspondencia:**

Jimena Hidalgo

[jimena.hidalgocruz@gmail.com](mailto:jimena.hidalgocruz@gmail.com)

**Recibido:** 26 de enero 2024

**Aprobado:** 2 de marzo 2024

**Publicación en línea:** 13 de mayo 2024

**Conflicto de intereses:** Las autoras declaran no tener conflictos de interes.

**Fuentes de financiamiento:**

Autofinanciado.

**Contribuciones de autoría:** Mayra Paredes y Jimena Hidalgo realizaron la concepción y diseño del reporte, recolección y obtención de resultados, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final. Ambas asumen la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito.

**Citar como:** Paredes M, Hidalgo J. Granulomatosis con poliangiitis y síndrome de Kartagener. An Fac med. 2024; 85(2): . DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27009>

**Resumen**

Se presenta el caso de una mujer de 42 años con historia de 1 año de rinosinusitis crónica, parálisis facial izquierda, hipoacusia neurosensorial bilateral y escleritis necrotizante bilateral. En el laboratorio se encontró la proteína C reactiva elevada y anti-proteinasa3 positiva. En la tomografía se observaron bronquiectasias varicosas y quísticas en ambos pulmones y *situs inversus totalis*. Se concluyó que el cuadro clínico era compatible con granulomatosis con poliangiitis y Síndrome de Kartagener. La paciente recibió tratamiento inmunosupresor con rituximab y corticoides a altas dosis. La evolución de la paciente fue parcialmente favorable debido a que presentaba daño orgánico irreversible al momento del diagnóstico.

**Palabras clave:** Granulomatosis con Poliangiitis; Síndrome de Kartagener (fuente: DeCS BIREME)

**Abstract**

We present a 42-year-old woman with a 1-year history of chronic rhinosinusitis, left facial palsy, bilateral sensorineural hearing loss, and bilateral necrotizing scleritis. Analytics revealed, elevated C-reactive protein and positive anti-proteinase 3. Tomography showed varicose and cystic bronchiectasis in both lungs and *situs inversus totalis*. It was concluded that the clinical assessment was compatible with Granulomatosis with polyangiitis in a patient with Kartagener's Syndrome. She received immunosuppressive treatment with rituximab and high-dose corticosteroids. The evolution was partially favorable, because the patient already had irreversible organ damage at the time of diagnosis.

**Keywords:** Granulomatosis with Polyangiitis; Kartagener Syndrome (source: MeSH NLM)

## INTRODUCCIÓN

La granulomatosis con poliangitis (GPA) forma parte del grupo de las vasculitis de vasos pequeños asociada a anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA). Se puede clasificar en localizada y sistémica. La forma localizada se caracteriza por el compromiso del tracto respiratorio superior y/o inferior sin signos de vasculitis sistémica. La forma sistémica es más severa e involucra a cualquier órgano excepto el oído, nariz, garganta y pulmón. El tratamiento se basa en terapia inmunosupresora y corticoides según la gravedad<sup>(1,2,3)</sup>.

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por inmovilidad ciliar que resulta en un aclaramiento mucociliar anormal. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son rinosinusitis crónica, otitis media, bronquiectasias, *situs inversus* e infertilidad<sup>(4,5)</sup>. Cuando se presenta la tríada clásica de *situs inversus*, sinusitis crónica y bronquiectasias se le conoce como síndrome de Kartagener (SK)<sup>(6)</sup>. En la actualidad no existe un tratamiento específico. Se recomienda el mantenimiento de la función pulmonar mediante la prevención de infecciones respiratorias y el tratamiento de las complicaciones<sup>(4)</sup>.

Debido a la naturaleza infrecuente de dichas enfermedades y a la no existencia de reportes de casos de la presencia concomitante o la asociación entre estas; reportamos, previo consentimiento informado, el caso de una paciente con GPA y SK diagnosticada en la edad adulta.

## REPORTE DE CASO

Mujer de 42 años, con antecedente de infecciones respiratorias a repetición en la infancia y con síntomas y signos de un año de evolución que inició con rinorrea verdosa y fétida, dolor en la región malar bilateral y voz nasal. Posteriormente, se agregó parálisis facial izquierda, hipoacusia, otorrea bilateral, ojo rojo doloroso bilateral y disminución progresiva de la visión. Fue tratada con antibioticoterapia y sometida a cirugía endoscópica nasal y colocación de tubos de drenaje auditivos sin mejoría por lo que acudió a consulta.

En el examen físico se encontró hiperemia conjuntival bilateral y esclera adelgazada con tejido uveal visible en ojo derecho (Figura 1), dolor a la palpación de la región frontal y malar bilateral, signo del trago positivo izquierdo, sibilantes pulmonares y el foco mitral desplazado hacia el hemitórax derecho.

Se planteó como principales síndromes clínicos: rinosinusitis crónica refractaria, hipoacusia y síndrome de ojo rojo bilateral; de probable etiología autoinmune sistémica. Los exámenes mostraron anti-proteínasa3 (PR3) positiva (80,1 UI, valor normal  $\leq 20$  UI) y la proteína C reactiva elevada (31 mg/L, valor normal: 0 – 10 mg/L). La anti-mieloperoxidasa, ELISA para VIH y serología para hepatitis B, C y sífilis fueron no reactivas. El hemograma y la función renal y hepática no mostraron alteraciones.

La tomografía de tórax evidenció bronquiectasias varicosas y quísticas en ambos pulmones y *situs inversus totalis* (Figura 2). La tomografía de senos paranasales mostró pansinusitis crónica y erosiones de paredes mediales en los senos maxilares.

La audiometría y los potenciales evocados permitieron identificar la hipo-

acusia de tipo neurosensorial profunda bilateral y en la tomografía de oídos se encontró otomastoiditis crónica. Finalmente, se concluyó que el cuadro era compatible con GPA en el contexto de una paciente con SK. Se le brindó tratamiento inmunosupresor con rituximab (RTX) y corticoides a altas dosis. La evolución clínica de la vasculitis fue parcialmente favorable debido a que la paciente presentaba daño auditivo irreversible al momento del diagnóstico.

## DISCUSIÓN

La GPA es una vasculitis sistémica poco frecuente con una prevalencia global aproximada de 92,2 a 102 casos por millón de habitantes y una incidencia de 7,8 a 10,3 casos anuales por millón de habitantes. La relación varón a mujer es de 1,5 a 1 y la edad promedio de mayor incidencia es de 57 años<sup>(7)</sup>.

La etiología de la GPA es desconocida. Se postula que deriva de la interacción de factores genéticos y ambientales (infecciones, micropartículas dañinas, medicamentos), que inducen a la activación del complemento y producción de citoqui-



Figura 1. Hiperemia conjuntival en ojo derecho y adelgazamiento de la esclera con tejido uveal visible.

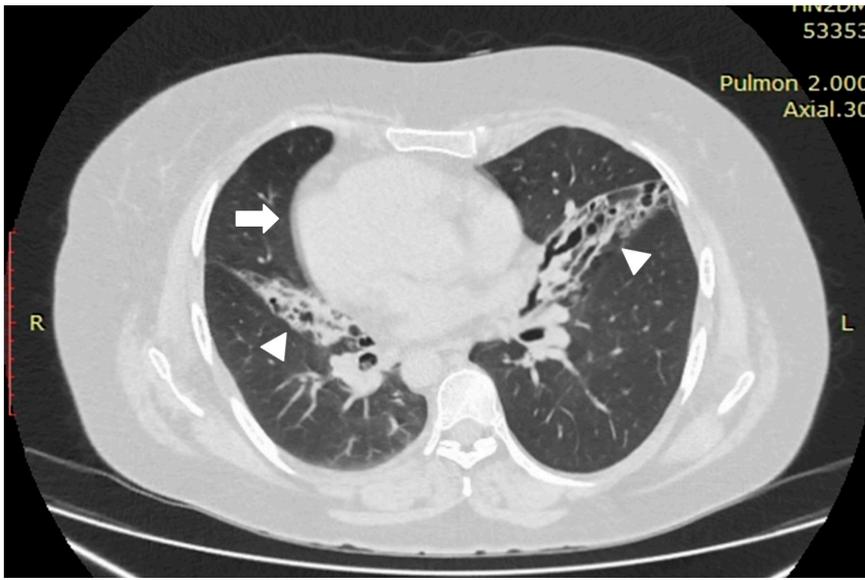


Figura 2. Tomografía de tórax sin contraste. Se evidencia bronquiectasias varicosas y quísticas (cabezas de flecha), además de dextrocardia (flecha).

nas, que causa inflamación necrotizante y granulomatosa <sup>(1,8,9)</sup>.

El SK es una variante clínica de la DCP y tiene herencia autosómica recesiva. Se define por la presencia de la triada de sinusitis crónica, bronquiectasias y *situs inversus* <sup>(10)</sup>. La prevalencia de la DCP se estima de 1 en 2200 a 1 en 40 000 nacidos

vivos, sin embargo, no hay datos epidemiológicos del SK. La etapa más frecuente de presentación es la infancia pero existen casos reportados en la adultez <sup>(4)</sup>.

El cuadro clínico de la GPA y el SK es similar y diferenciarlo puede ser un desafío. Se requiere correlacionar la clínica del paciente con los exámenes auxiliares



Figura 3. Ojo derecho con tejido uveal azulado visible 2 meses después de haber completado la fase de inducción con rituximab.

para llegar al diagnóstico. En la GPA, la sinusitis crónica suele afectar a cualquiera de los senos paranasales y se asocia a erosiones óseas <sup>(11)</sup>. Las bronquiectasias en GPA no son un hallazgo frecuente (15%) y se relacionan con anti-mieloperoxidasa positiva. En presencia de enfermedad pulmonar intersticial se pueden encontrar bronquiectasias de tracción en lóbulos inferiores <sup>(12,13)</sup>. La hipoacusia neurosensorial es un hallazgo inusual y se produce por compresión del nervio coclear por granuloma adyacente, depósito de inmunocomplejos cocleares o vasculitis de vasos cocleares <sup>(11)</sup>. La escleritis se presenta en el 16 % a 38 % de los casos y puede ser una manifestación inicial de la GPA <sup>(14)</sup>.

En el SK, los senos paranasales afectados suelen ser los etmoidales y maxilares, no es habitual encontrar erosiones óseas. Las bronquiectasias están presentes en todos los pacientes y afectan frecuentemente el lóbulo medio derecho y la llingula <sup>(13)</sup>. El *situs inversus* se encuentra en 50% de los casos. No hay reportes de afectación de la esclera ni de hipoacusia neurosensorial en esta patología <sup>(4,5)</sup>.

Al analizar el caso encontramos que la paciente presentaba la triada clásica del SK (sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus*), por lo que no había duda de este diagnóstico. Sin embargo, llama la atención la presencia de erosiones asociadas a la sinusitis, escleritis e hipoacusia neurosensorial, que no se ven en dicha patología; por lo cual, se realizó el estudio buscando otra etiología asociada. La positividad de la PR3 constituyó una herramienta útil para establecer el diagnóstico de GPA en la paciente. Los pacientes con GPA tienden a ser positivos para la PR3 en mayor frecuencia para la forma sistémica (75%) que para la limitada (50%), pero también pueden tener positividad para la anti-mieloperoxidasa (20%) <sup>(1)</sup>.

El tratamiento para GPA se establece según la gravedad de los compromisos <sup>(1)</sup>. En este caso el compromiso más grave fue la escleritis que pudo conllevar a ceguera si no recibía tratamiento oportuno. La paciente recibió prednisona 1mg/kg/día y RTX 1 gramo en el día 0 y 14 como terapia de inducción. La respuesta fue favorable (Figura 3) y comparable con los reportes de casos previos en donde el RTX fue efectivo para la escleritis asociada a GPA <sup>(15)</sup>.

La presencia de bronquiectasias en el SK condiciona a infecciones recurrentes y colonización principalmente por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, entre otros<sup>(4)</sup>. Las infecciones podrían ser una de las explicaciones porqué los pacientes con SK tendrían más riesgo de presentar vasculitis asociada a ANCA, pues estas pueden iniciar la respuesta inflamatoria y la formación de granulomas.

Una limitación del caso fue que no se complementó con el estudio para evaluar dismotilidad o disfunción ciliar debido a que la paciente cursó con infecciones respiratorias a repetición y por el alto costo de dichos exámenes. Cabe resaltar que no existe una prueba de diagnóstico estándar y se requiere de la combinación de pruebas técnicamente exigentes aún no estandarizadas<sup>(4)</sup>. En un futuro, si se dan las condiciones necesarias, se podría completar el estudio en la paciente.

En conclusión, es importante tomar en cuenta el SK como diagnóstico diferencial de GPA localizada, sobre todo en sinusitis y otitis media refractarias al tratamiento. Este es el primer caso reportado de GPA y SD, sería necesario realizar estudios longitudinales para demostrar si existe alguna asociación entre dichas patologías.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Austin K, Janagan S, Wells M, Crawshaw H, McAadoo S, Robson JC. ANCA Associated Vasculitis Subtypes: Recent Insights and Future Perspectives. *J Inflamm Res*. 2022; 15:2567-2582. DOI: 10.2147/JIR.S284768.
2. Holle J, Laudien M, Gross W. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(3):507-26. DOI: 10.1016/j.rdc.2010.05.008.
3. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri G, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):151-9. DOI: 10.1177/0394632015617063.
4. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr*. 2017; 5:135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
5. Vanaken G, Bassinet L, Boon M, Mani R, Honoré I, Papon J, et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype-gene association. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700314. DOI: 10.1183/13993003.00314-2017.
6. Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell S, Kim R. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017; 10:67-74. DOI: 10.2147/TACG.S127129.
7. Redondo R, Mena N, Cabezas A, Manrique S, Mucientes A, Fernández A. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2573. DOI: 10.3390/jcm11092573.
8. Jennette J, Falk R. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-73. DOI: 10.1038/nrheum.2014.103.
9. Müller A, Krause B, Kerstein-Stähle A, Comdühr S, Klapa S, Ullrich S, et al. Granulomatous Inflammation in ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(12):6474. DOI: 10.3390/ijms22126474.
10. Ciancio N, de Santi M, Campisi R, Amato L, Di Martino G, Di Maria G. Kartagener's syndrome: review of a case series. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):18. DOI: 10.1186/s40248-015-0015-2.
11. Carnevale C, Arancibia D, Sarría P, Til G, Tomás M. Head and Neck Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective analysis of 19 Patients and Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 23(2):165-171. DOI: 10.1055/s-0038-1675759.
12. Mohammad A, Mortensen K, Babar J, Smith R, Jones R, Nakagomi D, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1458-1467. DOI: 10.3899/jrheum.161224.
13. Milliron B, Henry T, Veeraraghavan S, Little B. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *Radiographics*. 2015;35(4):1011-30. DOI: 10.1148/rg.2015140214.
14. Sfiriadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(2):227-234. DOI: 10.1007/s40123-019-0176-8.
15. You C, Ma L, Lasave A, Foster C. Rituximab Induction and Maintenance Treatment in Patients with Scleritis and Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's). *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(8):1166-1173. DOI: 10.1080/09273948.2017.1327602.