

artículo original

El ojo: Un rompecabezas diagnóstico Estudio observacional descriptivo y revisión

Sager L,¹ Reibaldi A,¹ Calvo R,¹ Gallo J,² Schmid M,³ Ortiz A,¹ Roverano S,¹ Antonioni N,⁴
Lencina M,⁵ Crespo M,⁵ Paira S,¹

¹Hospital J. M. Cullen, Santa Fe (Argentina); ²Hospital Central de Reconquista Dra Olga S. de Rizzi, Santa Fe (Argentina); ³Hospital Ángela I. de Llano, Corrientes (Argentina); ⁴Fundación para la Lucha contra Enfermedades Neurológicas de la Infancia, Buenos Aires (Argentina); ⁵Hospital Señor del Milagro, Salta (Argentina)

RESUMEN

Palabras clave:

Ojo, Orbitopatía, Enfermedad de Erdheim Chester, Enfermedad Relacionada por IgG4, Amiloidosis

Se comunica una serie de casos, multicéntricos de la cual participaron cinco instituciones. La muestra fue de 17 pacientes, de los cuales 11 pertenecían al Hospital Dr. J. M. Cullen. Todos consultaron por compromiso orbitario y/o periorbitario. El compromiso en hombres fue de 23.4% y un 76.6% en mujeres. La edad media en años fue de 45.4 (17-69 años). Dentro de los diagnósticos encontrados, cinco casos fueron Enfermedad Relacionada con IgG4 (ER-IgG4), dos casos de Enfermedad de Erdheim Chester (EEC), dos Xantogranuloma, dos xantelasmas, un caso de metástasis de cáncer de mama, un caso de orbitopatía tiroidea, un caso de Amiloidosis con mieloma múltiple, y tres sin diagnóstico. Se revisan los diagnósticos diferenciales encontrados.

ABSTRACT

Key words:

Eye, Orbitopathy, Erdheim Chester Disease, IgG4 Related Disease, Amyloidosis

A series of multicentric cases is reported, of which five institutions participated. The sample was of 17 patients, of which 11 belonged to our Hospital, the Dr. J. M. Cullen Hospital. All consulted for orbital and / or periorbital commitment. The commitment in men was 23.4% and 76.6% in women. The average age in years was 45.4 (17-69 years). Among the diagnoses found, five cases were IgG4-Related Disease, two cases of Erdheim Chester Disease, two Xantogranuloma, two xanthelasmas, a case of breast cancer metastases, a case of thyroid orbitopathy, a case of Amyloidosis with multiple myeloma, and three without diagnosis. Differential diagnoses found are reviewed.

Contacto:

Hospital Dr. J. M. Cullen
Av. Gdor Freyre 2150, S3000,
Santa Fe Argentina
E-mail correspondencia:
lore_sager@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 01/10/2020
Fecha de trabajo aceptado: 02/11/2020

Introducción

La inflamación orbital idiopática (IOI), también conocida como pseudotumor orbitario, se define como un síndrome clínico benigno, no infeccioso, caracterizado por afecciones inflamatorias inespecíficas de la órbita sin causas locales o sistémicas identificables. Fue descrito por primera vez en 1903 por Gleason y por Busse, y Hochheim y Birch-Hirschfeld, y se caracterizó como una entidad clínico-patológica específica en 1905, quien lo describió como una masa orbital que simulaba una neoplasia pero era histológicamente inflamatoria.

La IOI es la tercera enfermedad orbitaria más común, después de la orbitopatía tiroidea y las enfermedades linfoproliferativas. Representa el 4.7% al 6.3% de los trastornos orbitales.¹ Dentro de los diagnósticos diferenciales que comprometen la órbita, o región periorbital también encontramos a la enfermedad relacionada por IgG4 (ER-IgG4), enfermedad Xantogranulomatosa orbitaria del adulto, Xantelasma, enfermedad de Erdheim Chester (EEC), Metástasis, Sarcoidosis, granulomatosis con poliangéitís, Amiloidosis, mieloma múltiple, enfermedad de Rosai Dorfman (ERD), entre otros.

Material y métodos

Se llevó a cabo un registro retrospectivo de 17 casos en que participaron 5 instituciones Salta, Santa Fe, Corrientes y Ciudad de Buenos Aires. El estudio de casos se completó con la revisión de la literatura y discusión de los casos en relación a ello.

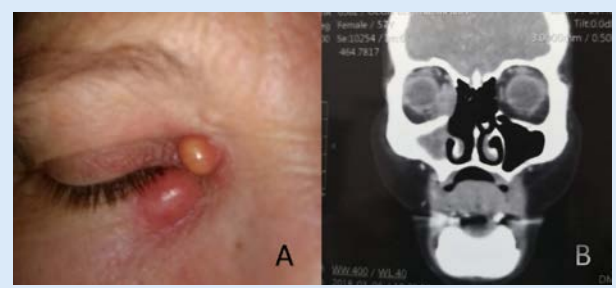
Resultados y discusión

De los 17 pacientes, el compromiso en hombres fue de 23.4% (n=4) y un 76.6% (n=13) en mujeres. La edad media en años fue de 45.4 (17-69 años). Dentro de los diagnósticos encontrados cinco casos fueron ER-IgG4, dos casos de EEC, dos Xantogranuloma, dos xantelasmas, un caso de metástasis de cáncer de mama, un caso de orbitopatía tiroidea, un caso de Amiloidosis con mieloma múltiple, y tres sin diagnóstico. (Tabla 1) Los pacientes sin diagnóstico continúan en seguimiento. Las manifestaciones clínicas fueron en orden de frecuencia compromiso de párpado superior, seguido por ambos párpados y párpado inferior. La mayoría tuvo compromiso bilateral, en un 70, 5% (n= 12), solo un 29.4% (n=5) de los casos fueron simétricos.

En nuestra serie de casos determinamos que cinco fueron por enfermedad relacionada por IgG4. La ER-IgG4 es una enfermedad multisistémica relativamente nueva descrita por primera vez en 2001 y caracterizada por masas o nódulos fibroinflamatorios debido a la infiltración de células plasmáticas positivas para IgG4 en varios órganos simultánea o consecutivamente. El páncreas y las glándulas salivales son los tejidos más frecuentemente involucrados y la glándula lagrimal es el sitio oftálmico más común de afectación.² (Fig. N° 1- A) La frecuencia general de afectación oftálmica en ER-IgG4 sistémica es del 4 al 34%. La enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 se relacionó por primera vez con casos de dacrioadenitis esclerosante crónica en 2007, y los informes posteriores identificaron otros sitios de compromiso oftálmico como los músculos extraoculares, tejidos blandos orbitarios, seno cavernoso, esclera,³ conducto coroideo y nasolagrimal. Más recientemente, se ha identificado en enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 casos de escleritis, uveítis y lesiones de masa coroidea.

El estándar de oro para el diagnóstico de enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 requiere una biopsia de la lesión y hallazgos histopatológicos de infiltrado linfoplasmácico rico en células plasmáticas IgG4+, fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y centros germinales. La presencia de eosinofilia y flebitis no obliterante también

Figura 1. Compromiso oftálmico. Glándula lagrimal



pueden observarse. La flebitis obliterante es menos común en las biopsias de enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 en comparación con las biopsias de ER-IgG4 sistémica. La tinción inmunohistoquímica de las muestras patológicas muestra un aumento de las células plasmáticas IgG4+ (10 a >50 células HPF según el órgano afectado) y una proporción elevada de IgG4/IgG (> 40%). Los niveles séricos de IgG4 (> 135 mg / dl) pueden estar elevados, pero son normales en 30 a 40% de los pacientes.⁴

En nuestra serie los casos de ER-IgG4 orbitaria fueron 4 casos de dacrioadenitis y un pseudotumor. A nivel de laboratorio (Tabla 2) Solo un paciente tenía elevación sérica de IgG4 (paciente N° 2), y un paciente presentaba eosinofilia (paciente N° 1). En la Histología todos presentaron infiltrado linfoplasmocitario, dos fibrosis estoriforme y dos no estoriforme, un caso flebitis obliterante y un caso centros germinales. (Tabla 3) Con respecto a la inmunohistoquímica todos tuvieron más de 10 células plasmáticas IgG4+ por HPF y una relación IgG 4+/IgG+ > 40%.

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen síndrome de Sjögren, linfoma, Sarcoidosis, granulomatosis con poliangéitís, orbitopatía relacionada con la tiroides, inflamación orbitaria idiopática y dacrioadenitis infecciosa.⁴

Siguiendo a la ER-IgG4, se diagnosticaron cuatro casos de enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto (EXOA), la cual abarca un conjunto heterogéneo de enfermedades infrecuentes que comparten manifestaciones cutáneas y hallazgos histopatológicos comunes. Se trata de un espectro de histiocitosis de células No-Langerhans con predilección por la infiltración de la órbita y los anexos oculares. Puede cursar además con afectación de otros órganos, asociando manifestaciones sistémicas graves.⁵

En función de las características clínicas y las manifestaciones sistémicas se han descrito 4 formas clínicas de EXOA: Xantogranuloma orbitario del adulto (XOA), Asma del Adulto Asociado a Xantogranuloma Orbitario (AAXO), Xantogranuloma Necrobiótico (XN) y Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC). Las 4 formas clínicas de EXOA comparten hallazgos histopatológicos similares. La biopsia de las lesiones cutáneas muestra un infiltrado intersticial formado por histiocitos con núcleo compacto y múltiples vacuolas en su citoplasma, lo cual le da un aspecto espumoso o «xantomatizado». Junto a los histiocitos típicos de la EXOA se encuentra un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas tipo Touton.

El infiltrado inflamatorio acompañante aparece en mayor o menor medida en todos los casos, permitiendo el diagnóstico diferencial con otras entidades como el xantelasma, que carecen del mismo. Los histiocitos espumosos se disponen formando sábanas y tienen un comportamiento infiltrante, afectando a toda la profundidad de la dermis y pudiendo invadir el tejido muscular orbicular subyacente.⁵

Inmunohistoquímicamente los histiocitos se corresponden con macrófagos libres, por lo que suelen teñir positivamente para CD68,

Tabla 1. Diagnóstico, Manifestaciones clínicas

Diagnóstico	Edad al diagnóstico	Edad inicio síntomas	Sexo	Bilateral	Simétrico	Superior / Inferior	Comisura interna	Alteración Coloración
1 - Enfermedad relacionada a IgG4	67	65	F	X		AMBOS		AMARILLENTO
2 - Enfermedad relacionada a IgG4	52	47	F	X		SUPERIOR		
3 - Enfermedad relacionada a IgG4	48	46	M	X	X	SUPERIOR		
4 - Enfermedad relacionada a IgG4	17	17	F	X		SUPERIOR		
5 - Enfermedad relacionada a IgG4	58	54	F			AMBOS	X	AMARILLENTO
6 - Enfermedad de Erdheim Chester	41	32	M	X	X	AMBOS	X	
7 - Enfermedad de Erdheim Chester	41	39	F	X		SUPERIOR		
8 - Xantogranuloma Orbitario del Adulto	40	31	F	X	X	SUPERIOR		AMARILLENTO
9 - Xantogranuloma del Adulto Asociado a Asma	26	24	F	X	X	SUPERIOR		AMARILLENTO
10 - Xantelasma	54	53	F	X	X	SUPERIOR		AMARILLENTO
11 - Xantelasma	49	48	F			SUPERIOR		
12 - Metástasis de Cáncer mama	60	60	F	X		INFERIOR		
13 - Amiloidosis, Mieloma múltiple	51	48	M	X		AMBOS		NECRÓTICO
14 - Orbitopatía Tiroidea	42	40	M	X		AMBOS		
15 - Sin diagnóstico	41	40	F			AMBOS		
16 - Sin diagnóstico	38	34	F			AMBOS		
17 - Sin diagnóstico	47	40	F			SUPERIOR		

CD163 y factor XIIIa y ser negativos para CD21, CD35, S100 y CD1a. No obstante, existen casos de EXOA con expresión de S100 y negativos para factor XIIIa, por lo que ambos hallazgos deben ser interpretados con cautela y nunca descartarse una EXOA basándose en los mismos. No es infrecuente encontrar células plasmáticas IgG4 positivas en el infiltrado inflamatorio de la EXOA. Este hallazgo aparece con relativa frecuencia y puede orientar erróneamente el diagnóstico hacia una enfermedad relacionada con IgG4.

Aunque las 4 formas de EXOA pueden ser indistinguibles desde el punto de vista histopatológico, existen ciertos hallazgos que pueden indicar el diagnóstico de una forma clínica en particular. La presencia de abundantes folículos linfoides se ha descrito con mayor frecuencia en el AAXO. El hallazgo de xantogranulomas rodeando áreas extensas de necrobiosis y hendiduras de colesterol es propio del XN. Finalmente, la fibrosis intersticial extensa es característica de la EEC.⁵

Esta enfermedad es una forma rara de histiocitosis de células no Langerhans descrita originalmente como "Granulomatosis lipídica" en 1930 por Jakob Erdheim y William Chester. Las manifestaciones heterogéneas de EEC varían entre los diferentes individuos. Esto da como resultado una presentación que puede variar de una enfermedad focal indolente a una falla orgánica potencialmente mortal. Aunque la EEC afecta principalmente a adultos entre sus 5 y 7 décadas de vida, los pacientes han sido diagnosticados entre las edades de 7 a 84 años y casos pediátricos han sido documentados en la literatura médica. Se observó un ligero predominio masculino entre los pacientes y algunos estudios sugieren que los pacientes masculinos son diagnosticados a una edad más avanzada que los pacientes femeninos. La etiología de la enfermedad es desconocida y se considera que no es genética y no está asociada con un agente infeccioso. Radiográfi-

camente, la afectación esquelética está presente en un 90%, y el dolor óseo que afecta a las extremidades inferiores es el síntoma de presentación más común en el 50% de los pacientes. Los cambios radiográficos patognomónicos en los huesos largos consisten en osteosclerosis parcheada bilateral y simétrica que involucra la metáfisis y la diáfisis con preservación epifisaria y la pérdida de una demarcación clara entre la corteza y la médula. El fémur distal y la tibia proximal y el peroné son los huesos más afectados.

Las lesiones retroorbitales relacionadas con EEC pueden presentarse bilateral o unilateralmente, extraconal o intraconal. Sin embargo, la mayoría de los casos son bilaterales e intraconales. Estas lesiones pueden manifestarse clínicamente como exoftalmos. La osteosclerosis de los huesos faciales se presenta comúnmente entre los pacientes con EEC con lesiones orbitarias o con lesiones meníngeas. Las lesiones orbitarias generalmente carecen de intensidad de señal en las imágenes de RM ponderadas en T1 y T2. El efecto de masa de las lesiones retro orbitales puede provocar engrosamiento y tortuosidad de los nervios ópticos. Las glándulas lagrimales y los músculos orbitarios, así como el tejido adiposo retroorbitario pueden estar involucrados con las lesiones. Además, pueden aparecer xantomas cutáneos periorbitarios de color amarillento.⁶

El diagnóstico de la EEC se basa en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos de los estudios de imágenes, pero el diagnóstico final debe ser confirmado por biopsia. Actualmente, existen criterios radiológicos definidos por esclerosis cortical bilateral en región metadiáfisis de huesos largos y criterios histológicos que evidencian infiltración de histiocitos espumosos no Langerhans, que carecen de gránulos de Birbeck en el tejido comprometido. La tinción inmunohistoquímica debe ser positiva para CD68 y negativa para CD1a.⁷

Tabla II. Laboratorios

Diagnóstico	Eosinofilos	IgE sérica UI / ml	IgG4 mg/dl (VN: 110-1570)	Alteración TSH/T4L
ER-IgG4	20			
ER-IgG4	1		2027	
ER-IgG4	3	183,7	1,57	
ER-IgG4	3	661	94	
ER-IgG4	1	196	856	
EEC	40		50	
EEC	10	637		
XOA	3		4770	
XOAAA	4	1587	68	
Xantelasma	2			
Xantelasma	3	253	164	
Mts Ca. Mama	2	38	<126	
Amiloidosis, MM		<183	59	
Orbitopatía tiroidea	4	253	118	X
Sin diagnóstico	3		152	
Sin diagnóstico	2			
Sin diagnóstico	2	5,2	315	

A menudo se presenta con párpados xantomatosos elevados de color amarillo-naranja, elevados, indurados y no ulcerados. Por lo general, se extiende hacia la grasa orbitaria anterior y, a veces, involucra los músculos extraoculares y / o las glándulas lagrimales. AAXO se observa con mayor frecuencia en pacientes adultos de entre 22 y 74 años, con predilección en varones. La mayoría de los pacientes experimentan asma de inicio en la edad adulta dentro de unos meses o unos años después del inicio de las lesiones orbitales. La paciente de nuestra serie que presentó esta entidad, está dentro de la edad de diagnóstico (paciente N° 9), el compromiso fue bilateral con compromiso de párpados superiores. En estudios por imágenes solo presentaba edema palpebral, sin otro compromiso. El diagnóstico se realizó por medio de biopsia de glándula lagrimal y piel, donde presentó infiltrado linfoplasmocitario, células de Touton y centros germinales, característicos de dicha entidad. En inmunohistoquímica CD68+ S100 - y CD1a -.⁸

En nuestra serie, los dos pacientes con EEC tenían compromiso bilateral (Fig. N° 2-A), uno de ellos fue simétrico. A nivel de los estudios por imágenes el paciente N° 6 presentó compromiso óseo y el paciente N° 7 efecto de masa, en concordancia con lo descrito en la literatura. Presentando a nivel histológico histiocitos espumosos y células de Touton (Fig. N°2-B), con su inmunohistoquímica característica CD 68 + CD1a - y S100 -.

Dos pacientes mujeres de nuestra serie presentaron xantelasma (Paciente N° 10 y N° 11), solo un caso fue bilateral y en ambos casos estuvo comprometido el párpado superior.

El término "xantelasma" deriva de la palabra griega xanthos (amarillo) y elasma (placa de metal batida). El Xantelasma palpebral (XP) es el xantoma cutáneo más común, con una prevalencia de

Figura 2.



Referencias: A. Compromiso bilateral. B. Histología clásica con histiocitos espumosos y células de Touton con inmunohistoquímica característica.

aproximadamente 1.1% en mujeres y 0.3% en hombres. La edad de inicio puede variar de 15 a 73 años, aunque se observan picos típicos en la cuarta y quinta décadas. En alrededor de la mitad de los casos, se puede asociar con una hiperlipidemia subyacente, y una presentación antes de los 40 años debe impulsar la detección para descartar trastornos hereditarios subyacentes del metabolismo de las lipoproteínas. Se caracteriza por placas amarillentas que se presentan con mayor frecuencia cerca del canto interno del párpado, más a menudo en el párpado superior, en lugar del inferior. Las lesiones están distribuidas simétricamente y pueden ser únicas o múltiples, nodulares o planas y blandas, semisólidas o calcificadas. La hiperlipidemia, la disfunción tiroidea y la diabetes mellitus son posibles desencadenantes patógenos. Clínicamente, el xantogranuloma necrobiótico, los siringomas, el asma de aparición en adultos y el xantogranuloma periocular, la sarcoidosis palpebral y la hiperplasia sebácea son las principales condiciones a considerar como diagnósticos diferenciales. Histopatológicamente el XP está compuesto por células xantomatosas o células espumosas, que son histiocitos cargados con depósitos de grasa intracelular, ubicados principalmente dentro de la dermis reticular superior o en áreas perivasculares y perianexiales. Las vacuolas intrahistiocíticas contienen colesterol esterificado. XP es una lesión asintomática benigna, no asociada con ninguna complicación cutánea; sin embargo, el tratamiento a menudo se busca por razones estéticas. Hay evidencia limitada en la literatura para el tratamiento efectivo de normolipidémico XP.⁹

Las metástasis orbitarias representan un porcentaje pequeño pero creciente de todos los tumores orbitales, reportes de diferentes estudios de casos y series encontraron una incidencia de 1% a 13%. La enfermedad unilateral es la presentación habitual, mientras que la distribución anatómica intraorbitaria involucra predominantemente los cuadrantes lateral y superior. Las lesiones metastásicas orbitarias generalmente se presentan en pacientes con diagnóstico establecido de cáncer diseminado y hay un intervalo de tiempo medio de 4.5 a 6.5 años desde el diagnóstico de carcinoma de mama. Los intervalos más largos desde el diagnóstico de cáncer de mama primario hasta la presentación de metástasis orbitarias son de 25 y 28 años, respectivamente. Aunque lo habitual es que el diagnóstico del tumor primario preceda al diagnóstico de las mismas, estas pueden ser la primera manifestación de un tumor primario hasta en el 30% de los casos, de ahí el interés de su reconocimiento precoz. En los adultos, estas metástasis suelen preceder también al carcinoma de pulmón y melanoma, siendo las secundarias a tumores gastrointestinales, renales, tiroideos, páncreas y próstata más infrecuentes.¹¹

El diagnóstico de esta entidad requiere una alta sospecha clínica. Debido a una preferencia específica del tejido del cáncer de mama al músculo extraocular y la grasa orbitaria circundante, la diplopía resultante de los déficits de movilidad es un síntoma frecuente. Otros síntomas y signos comunes incluyen proptosis, hinchazón de los párpados o masa visible, dolor, ptosis palpebral, divergencia del bulbo y visión borrosa, causada por infiltración o compresión. Los exámenes de ultrasonido, tomografía y resonancia nuclear magnética son las modalidades de diagnóstico, pero la biopsia sigue siendo el

estándar de oro. Con la inyección de contraste, muestran realce. En la resonancia magnética, la enfermedad metastásica suele ser hipointensa a grasa en imágenes ponderadas en T1 e hiperintensa a grasa en T2. Esta apariencia puede ayudar a diferenciarlo de un pseudotumor orbital, que generalmente es isoíntenso a grasa en T2. Cuando se observan lesiones hiperintensas en T1, debe sospecharse una metástasis muy vascular (por ejemplo, tiroidea, renal) o metástasis de melanoma.¹¹ Otro de los compromisos hallados en nuestra serie fue un caso de metástasis de cáncer de Mama, en una paciente femenina de 60 años, con compromiso de párpado inferior. Presentando en las imágenes compromiso del Recto interno, edema palpebral y efecto de masa. En la inmunohistoquímica CK/ AE1, AE3 y 7 +.

La orbitopatía tiroidea (OT) es un trastorno autoinmune órgano-específico que puede resultar en secuelas psicosociales y funcionales graves. Aunque existe una asociación con la enfermedad de Graves o la tiroiditis de Hashimoto en el 90% de los casos, los pacientes pueden ser hiper, hipo o eutiroideos. Además, la enfermedad orbitaria puede preceder, coincidir, o seguir el inicio de la disfunción tiroidea. La incidencia de OT es aproximadamente 16/100 000 en mujeres y 2,9/ 100 000 en hombres, y aunque es más frecuente en mujeres de 40 a 50 años, existe un amplio rango de edad.¹²

A pesar de la evidencia de una etiología autoinmune, la fisiopatología precisa de OT sigue siendo desconocida. La respuesta inflamatoria se centra en los músculos extraoculares y el tejido conjuntivo orbitario, y se cree que surge de la reactividad cruzada de auto anticuerpos entre los antígenos tiroideos y orbitarios. Las manifestaciones de la afectación orbitaria son irritación y enrojecimiento de los ojos y los párpados, tumefacción del párpado, visión doble y

rara vez pérdida visual. En el examen orbitario se debe buscar retracción del párpado, proptosis (exoftalmos), limitación de la motilidad ocular, hipertrofia de las grasas, déficit de agudeza visual o visión en color, signos de exposición corneal y signos de inflamación orbitaria. A nivel de los estudios complementarios, la ultrasonografía permite una rápida exploración de la órbita para descartar la presencia de otro tipo de afectación orbitaria (miositis, tumor, etc) mostrando los cambios producidos en la grasa y músculos orbitarios. A nivel muscular se observa engrosamiento del músculo en su vientre mientras la inserción aparece normal. Los hallazgos que aparecen en la TC son característicos: exoftalmos, engrosamiento del vientre muscular con inserción tendinosa normal, incremento de volumen de grasa y rectificación del nervio óptico. El 75% tienen afectación muscular, con mayor incidencia en el recto inferior y después en el recto interno.¹³ En nuestra serie el paciente afectado (paciente N° 14) era de sexo masculino, de 42 años de edad, su compromiso fue bilateral (Fig. N° 3A), con alteraciones a nivel de laboratorio en las hormonas tiroideas como así también el característico compromiso muscular en forma de "huso" del recto inferior (Fig. N° 3B).

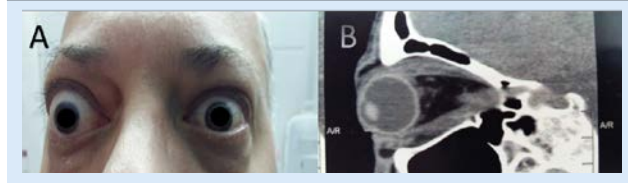
El mieloma múltiple (MM) es el segundo cáncer de sangre más común (10%), después del linfoma no Hodgkin. Hasta el 30% de los pacientes son diagnosticados incidentalmente mientras son evaluados por problemas no relacionados. El mismo puede confundirse con la Amiloidosis (15%) y con el Xantogranuloma necrobiótico (XN) (10%), este último siendo más frecuente con gammapatía por IgG. La amiloidosis es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la deposición extracelular de fibrillas proteicas insolubles amorfas, dispuestas en una formación de lámina plegada en β llamada

Tabla III. Anatomía patológica

Diagnóstico	Biopsia	Célula Touton	Histiocitos espumosos	Infiltrado linfoplasmocitario	Eosinófilos	Fibrosis	Flebitis Obliterativa	Centros Germinales	Calcificaciones	Fragmentación fibras colágenas
1 - ER-IgG4	Piel Párpado Glándula salival menor		X	X	X	E				
2 - ER-IgG4	Glándula Parótida			X		NE		X		
3 - ER-IgG4	Glándula de parótida			X						
4 - ER-IgG4	Glándula lagrimal			X	X	NE	X			
5 - ER-IgG4	Tumor orbitario			X	X	E				
6 - EEC	Masa subcutánea	X	X							
7 - EEC	Piel párpado		X							
8 - XOA	Piel párpado Tejido adiposo		X	X X				X		
9 - XOAAA	Piel párpado Glándula lagrimal	X		X X				X		
10 - Xantelasma	Piel									
11 - Xantelasma	Mucosa conjuntival orbitaria Glándula lagrimal Ducto lagrimal			X						
12 - Mtts. Ca. Mama	Tejido adiposo			X						X
13 - Amiloidosis, MM	Piel párpado					NE			X	
14 - Orbitopatía Tiroidea	Músculo orbitario									
15 - Sin diagnóstico	Glándula lagrimal									
16 - Sin diagnóstico	Músculo orbitario			X						
17 - Sin diagnóstico	No se pudo tomar									

Referencias: E: Estoriforme / NE: No estoriforme

Figura 3.



Referencias: A. Compromiso bilateral B. Compromiso muscular del recto inferior

amiloide, que, en el examen histológico, muestra una tinción roja congo positiva característica, con las secciones teñidas mostrando birrefringencia verde-manzana a la microscopía de luz polarizada. La amiloidosis puede clasificarse según el grado de afectación (sistémica o localizada), según la etiología (primaria o secundaria) o según el tipo específico de proteína amiloide (p. Ej., AA, AL, ATTR) depositada.¹⁴

La amiloidosis periocular y orbitaria es rara, el diagnóstico definitivo a menudo se retrasa debido a la falta de sospecha y permite la progresión de la enfermedad. Solo el 4% de la amiloidosis de cabeza y cuello involucra la órbita. Rara vez se asocia con afectación sistémica como la amiloidosis cardíaca, cerebral o renal. La amiloidosis conjuntival es la más común de la amiloidosis orbitaria, conduce a la deposición de amiloide en la pared del vaso y provoca una mayor fragilidad de los vasos sanguíneos. Los principales signos y síntomas en la afectación orbitaria fueron proptosis, desplazamiento del globo, li-

mitaciones en la motilidad ocular y diplopía. El agrandamiento muscular extraocular, la infiltración / masa de tejidos blandos y las calcificaciones también son hallazgos característicos en las imágenes. La afectación del músculo extraocular puede ser simple o multifocal y puede involucrar una órbita o ambas. El diagnóstico final de amiloidosis periocular y orbitaria requiere una biopsia de tejido teñida con rojo Congo positiva y observar en luz polarizada birrefringencia verde manzana, patognomónica de esta entidad.¹⁵ El caso de nuestro paciente (N° 13) tenía antecedente de haber presentado 13 años atrás, diagnóstico de Mieloma Múltiple. Evolucionando con edema de ambos párpados, bilateral y lesiones violáceas. Sospechándose en un momento como diagnóstico diferencial Xantogranuloma Necrobiótico. Se toma muestra de las lesiones observándose el característico Rojo Congo positivo, como su birrefringencia verde manzana a la luz polarizada, realizando diagnóstico definitivo de Amiloidosis.

Conclusión

Son muchas las patologías que pueden afectar la región periocular y/u órbita, algunas de comportamiento benigno que solo necesitan seguimiento, otras malignas, que necesitan conductas urgentes, y dentro de ellas varias enfermedades del tejido conectivo. Frente a un paciente con compromiso orbitario, debemos realizar un buen interrogatorio sobre antecedentes, examen físico exhaustivo, estudios por imágenes, pero siempre al diagnóstico de certeza se va a llegar mediante biopsia del tejido afectado, con su respectiva histología e Inmunohistoquímica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sonia J. Ahn Yuen, and Peter A. D. Rubin. Idiopathic Orbital Inflammation: Distribution, Clinical Features, and Treatment Outcome. *Arch Ophthalmol*. 2003. 121(4):491-499.
2. Stone J. et al. IgG4 Related Disease. *N Engl J Med*. 2012. Vol 366: 539-51
3. Ortiz A. et al. Inmunoglobulin G4 – Related Disease involving sclera. *JCR*. 2017. Vol 23 (N°1):
4. Wallace Z, Deshpande V., Stone J. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: Single-center experience and literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014. 43(6):806-17.
5. Ortiz Salvador J.M. et al. Enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto. Formas clínicas, evaluación y manejo. *Actas dermatofiliogr*. 2017. 108(5):400-406
6. Roei D Mazor et al. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013. Vol 8 (137): 1-13
7. Roverano S. Erdheim-Chester disease: description of eight cases. *Clin Rheumatol*. 2016. Vol 35: 1625 – 1629.
8. Kerstetter J. et al. Adult Orbital Xanthogranulomatous Disease. A Review with Emphasis on Etiology, Systemic Associations, Diagnostic, Tools, and Treatment. *Dermatol Clin*. 2015. Vol 33: 457-463.
9. Pragya A Nair and Rochit Singha. Xanthelasma palpebrarum - a brief review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2018. Vol 11: 1-5
10. Gallo J. et al. A 26 year-old woman with asthma and bilateral ocular swelling. *Arthritis Care and Research*. 2017; Vol 69 N° 4, 587-591.
11. Vlachostergios P. J. et al. Orbital metastasis of breast carcinoma. *Breast cancer: basic and clinical research*. 2009. Vol 3: 91-97.
12. Shirley Fung, Raman Malhotra and Dinesh Selva. Thyroid orbitopathy. Reprinted from *Australian Family Physician*. 2003. Vol. 32, (No. 8): 615-620.
13. Char D H. Thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:922-926.
14. Vega Gutiérrez J, et al. Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32(5): 211-214
15. Leibovich I et al. Periocular and Orbital Amyloidosis. *Ophthalmology*. 2006. Vol 113 (N°9): 1657-1664.