

*Revista Argentina de***REUMATOLOGÍA**

Sociedad Argentina de Reumatología

## caso clínico

**Viejas enfermedades conocidas que afectan la órbita.  
Presentación de un caso clínico y revisión****Sager, L; Reibaldi, A; Calvo, R; Ortiz, A; Roverano, S; Paira, S**

Sección de Reumatología - Hospital Dr. José María Cullen - Santa Fe (Argentina)

## RESUMEN

## Palabras clave:

Amiloidosis, Xantogranuloma Orbitario del Adulto, Mieloma Múltiple

Presentamos el caso de un paciente de 56 años con antecedente de Mieloma Múltiple, que evoluciona con inflamación periorbitaria de ambos párpados, bilateral, de coloración amarillenta-violácea, ulcerada e indolora. Se planteó el diagnóstico diferencial con las enfermedades xantogranulomatosas orbitarias del adulto, en especial con su asociación con Mieloma Múltiple (MM). Al realizar biopsia de la lesión, se observan en la histología fragmentación de haces de colágeno dérmico y alrededor de vasos un material amorfo acelular eosinófilo pálido, rojo congo positivo y coloración verde manzana con luz polarizada, llegando al diagnóstico de Amiloidosis y Xantogranuloma Orbitario del Adulto.

## Key words:

Amyloidosis, Adult Orbital Xanthogranuloma, Multiple Myeloma

## ABSTRACT

We present the case of a 56-year-old patient with a history of Multiple Myeloma, who evolves with periorbital inflammation of both eyelids, bilateral, yellowish-violet, ulcerated and painless. The differential diagnosis with the adult orbital xanthogranulomatous diseases was raised, especially XN due to its association with MM. When performing a biopsy of the lesion, fragmentation of dermal collagen bundles and around vessels a pale eosinophilic acellular material, positive congo red and apple-green color with polarized light are observed in the histology, reaching the diagnosis of Amyloidosis and Orbital Xanthogranuloma of the Adult.

## Mail de contacto:

lore\_sager@hotmail.com

**Introducción**

El mieloma múltiple (MM) es el segundo cáncer de la sangre más común (10%), después del linfoma no Hodgkin.<sup>1</sup> Hasta el 30% de los pacientes son diagnosticados incidentalmente mientras son evaluados por problemas no relacionados. Se encuentran casos de asociación con Amiloidosis hasta en un 15%<sup>2</sup> y con Xantogranuloma Necrobiótico (XN) en un 10%<sup>1</sup>, este último siendo más frecuente con gammapatía por IgG.

**Caso clínico**

Un hombre de 56 años, con antecedente de Mieloma múltiple diagnosticado 13 años atrás, consulta por inflamación periorbitaria bilateral, que había iniciado 3 años atrás con compromiso de ambos párpados (superiores e inferiores), de coloración amarillenta,

violácea e indolora (Figura 1). Al examen físico presentaba además lesiones maculares en tronco y espalda color café con leche. Un año antes de la consulta concurre al oftalmólogo, quien realizó biopsia de glándula lagrimal, donde evidenciaba grandes acúmulos linfoides con centros germinales reactivos, sin diagnóstico. En el laboratorio presentaba hematocrito 39%, hemoglobina 13.5g/dl, glóbulos blancos 7500mm<sup>3</sup> fórmula (Neutrófilos55%, linfocitos28%, monocitos 14 basófilos 0.5% y eosinófilos 2.5%), Urea 20mg%, Creatinina 0.45 mg/dl, GOT 30, GPT 26, eritrosedimentación 15mm, proteína C reactiva negativa, FAN negativo, ENA negativos, FR negativo, ANCA C y P negativos, dosaje de IgG4 59mg/l (VN: 110-1570). Se realiza tomografía de orbitas y globo ocular, donde se evidencia exoftalmos bilateral simétrico, músculos orbitarios normales excepto por un aumento de volumen de ambos rectos internos, edema difuso y congestión de la grasa retroocular intraconal.

**Figura 1.**

Referencias: A: Edema de párpados bilateral, asimétrica, con coloración violácea. B: Coloración violácea de párpado izquierdo con lesión ulcerativa.

La resonancia magnética de encéfalo y orbitas mostró hipertrofia mucosa en ambos senos maxilares y celdillas etmoidales, con imagen de modificación de señal en tejido celular subcutáneo de la región palpebral inferior derecho, hiperintensa en T1 y T2 con algunos focos hipointensos en todas las secuencias, pudiendo corresponder a tejido adiposo y calcificaciones focales. En párpado inferior izquierdo se observó una imagen similar de menor tamaño, con probable lesión xantomatosa orbitaria bilateral. No presentó alteraciones en los globos oculares, grasa intra y extraconal, nervio óptico y glándulas lagrimales.

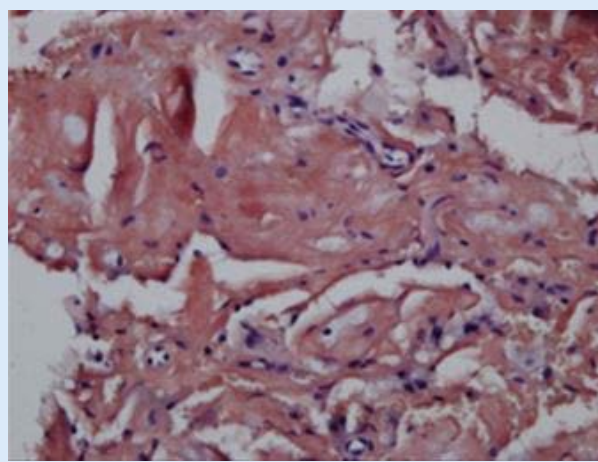
Las radiografías de tórax y huesos largos fueron normales, al igual que el centellograma óseo. FDG-PET/CT mostró una acumulación anormal en la glándula lagrimal derecha (SUV max 2.3) y musculo recto lateral derecho (SUV max 5.1) sin compromiso orgánico, desprendimiento de retina acompañado de un engrosamiento difuso de la coroides y alteración del brillo retro ocular derecho confirmado por tomografía computada de la órbita.

Con la sospecha diagnóstica de XN se realizó una nueva biopsia de párpado superior izquierdo y glándula lagrimal, la cual informó células xantomasas (histiocitos espumosos) con grandes agregados linfoides, centros reactivos germinales y variable número de células plasmáticas y linfocitos. (Figuras N°2 y N°3). La fibrosis fue mínima, sin necrobiosis del colágeno ni células de Touton. El infiltrado inflamatorio xantomatoso fue fuertemente positivo para el marcador de macrófagos CD68 y negativo para los marcadores S100, CD1a e IgG4. Se revisó la anatomía patológica de la primera biopsia de glándula lagrimal y se realizó inmunohistoquímica de la misma con iguales resultados CD68 (+), S100 (-), IgG4 (-). Diagnósti-

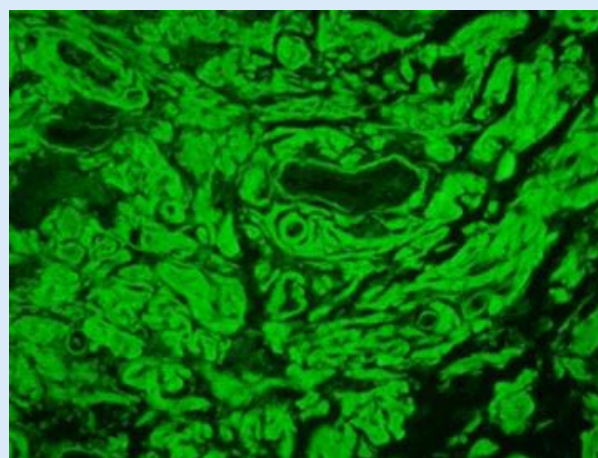
co: Xantogranuloma orbitario del adulto (XOA).

En la revisión de esta biopsia se encuentra además una dermis con hiperpigmentación basal y es llamativa la fragmentación de haces de colágeno dérmico y alrededor de vasos se observa un material amorfo acelular eosinófilo pálido, rojo congo positivo y coloración verde manzana con luz polarizada (tioflavina), llegando al diagnóstico de Amiloidosis (Figuras 2 y 3). El paciente fue tratado con corticoides endovenoso continuando con descenso gradual y metotrexato 10mg/semana con suplemento de ácido fólico.

Actualmente tiene quemosis, entropía y queratitis, con daño de la visión por las úlceras corneanas. El paciente está en tratamiento con Bortezomid, ciclofosfamida, dexametasona y lysosivir sin mejoría ocular.

**Figura 2.**

Referencias: Tinción rojo congo positivo en biopsia de piel. (Aumento 40x)

**Figura 3.**

Referencias: Biopsia de piel, coloración verde manzana con luz polarizada (Tioflavina positiva). (Aumento 40x)

## Discusión

El paciente con edema periorbital es un desafío diagnóstico. Su diagnóstico diferencial es muy amplio y sus causas van desde molestia en la visión hasta poner al paciente en riesgo de vida.

Sobel y col proponen un esquema de clasificación en 4 categorías para enfocar las causas de edema periorbital en estos pacientes: medicamentosos, postquirúrgicos, infecciosos, y no infecciosos (inflamatorios/tumorales).<sup>2</sup>

El diagnóstico clínico diferencial incluye xantelasma, enfermedad tiroidea, sarcoidosis, granulomatosis alérgica, histiocitosis no-Langerhans (Xantogranuloma juvenil, xantoma popular, xantoma diseminado), Xantogranuloma periocular con asma de comienzo en el adulto, Xantogranuloma Necrobiótico (XN) y enfermedad de Erdheim-Chester (EEC). Los estudios inmunológicos e histopatológicos excluyen los primeros 4 diagnósticos.<sup>1</sup>

El mieloma múltiple (MM) es una proliferación maligna de células plasmáticas. La edad de presentación es en la 7ma década, y los afroamericanos se ven afectados con mayor frecuencia que los pacientes caucásicos.<sup>3</sup>

El ojo se ve afectado con frecuencia en MM. Las manifestaciones oculares comunes incluyen desprendimiento macular exudativo, depósitos de cristal o cobre en la córnea, quistes del cuerpo ciliar y hemorragias retinianas o manchas de algodón. Fung clasificó los hallazgos como oculares, orbitales o neuro-oftálmicos. Estos cambios se atribuyeron a dos procesos fisiopatológicos: infiltración de tejidos por células plasmáticas y anomalías hematológicas por aumento de la viscosidad sanguínea. La participación orbital en MM se considera rara. Desde el estudio de Rodman et al en 1972, más de 40 publicaciones han descrito MM orbital o la participación de otras entidades relacionadas plasmocitoma, plasmocitoma extramedular primario (PEP) y XN en un total de 52 pacientes. La presentación orbital se considera con frecuencia ser la primera manifestación de MM y la proptosis fue el síntoma inicial de presentación en la mayoría de los casos. También se ha sugerido una asociación entre ciertos subtipos de MM y compromiso orbital.<sup>3</sup>

La infiltración ocular puede desarrollarse de forma aislada o como infiltración secundaria en pacientes con MM. Como tumores secundarios en el seno de un MM la afectación ocular puede ser orbitaria o intraocular. Aunque las lesiones orbitarias son el signo inicial en la mayoría de los casos, la afectación intraocular es más frecuente. Se producen lesiones retinianas con microhemorragias, hemorragias en llama y exudados algodinosos. La úvea se afecta en el 50% de los casos. Con menos frecuencia la alteración se presenta en tejidos blandos (conjuntiva, glándula lagrimal o infiltración de músculos extraoculares)<sup>4-5</sup>

Las enfermedades proliferativas de células plasmáticas son raras y sus manifestaciones dermatológicas son muchas y pueden ocurrir con el diagnóstico establecido o puede ser la primera sospecha de una neoplasia subyacente en el marco de la sospecha clínica. El compromiso dérmico puede ocurrir directa o indirectamente. El compromiso directo implica la presencia de células plasmáticas malignas (ej. Plasmocitomas) en la piel por extensión del tumor adyacente o por diseminación hematógena o linfática. El compromiso indirecto de la piel puede causar cambios metabólicos, proliferativos o inflamatorios sin la presencia actual de células tumorales (plasmocitoma, amiloidosis AL, crioglobulinemia, síndrome de Schnitzler, escleromixedema, escleroedema adulto, xantomias, XN, POEMS (polineuropatías, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal, cambios en piel), AESOP (Ade-nopatía y un parche cutáneo que recubre un plasmocitoma), cutis

laxa adquirida, infecciones y reacciones a drogas.<sup>7</sup>

En nuestro caso la infiltración orbitaria no respondió a la medicación. Por las manifestaciones clínicas pensamos que el paciente podía tener un xantogranuloma, dado su antecedente de 13 años de MM, este debía ser un XN por su asociación con paraproteínea.

La Enfermedad Xantogranulomatosa Orbitaria del Adulto (EXOA) que compromete globo ocular y órbita es rara y forma parte de un grupo de entidades poco estudiadas:

- Xantogranuloma de inicio en el adulto (lesión solitaria sin hallazgos sistémicos) (XOA)
- Xantogranuloma en adultos asociado a asma (XOAAA)
- Xantogranuloma Necrobiótico (XN)
- Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC)

El denominado XN es una rara enfermedad de granulomas xantomatosos destructivos, que clásicamente afecta cara, región periorbital (más del 90%, párpados superiores e inferiores) y tronco, asociado a una paraproteinemia. El tronco y las extremidades están menos comprometidos. Lesiones cutáneas pueden variar desde pápulas induradas, violáceas y placas con atrofia y telangiectasias a francas úlceras. Son típicamente crónicas e indoloras y pueden resolver espontáneamente. Aproximadamente el 10% de los pacientes con XN tienen MM. El curso clínico es crónico (puede ser progresivo) y es típicamente resistente al tratamiento. Las pápulas pueden agrandarse hasta formar nódulos voluminosos y placas con cicatriz, atrofia y telangiectasias y pueden ser cosméticamente desfigurantes y destructivas. La mayoría de las lesiones son asintomáticas, pero pueden asociarse a prurito y dolor. El XN puede comprometer varios sitios extracutáneos, incluyendo pulmón, miocardio, laringe, faringe, músculo esquelético, riñón, ovario e intestino.<sup>8</sup>

Histopatológicamente, cada una de estas entidades se caracteriza por infiltración de células distintivas especialmente histiocitos espumosos y células gigantes tipo Touton, las cuales son negativas para S100 y CD1a. Mientras que la mayoría de los casos podrían clasificarse como 1 de los 4 síndromes EXOA, algunos no pueden ser clasificados claramente. Los pacientes tienen a menudo combinaciones de xantogranuloma periocular y otras discrasias sanguíneas, incluyendo trombocitopenia, paraproteinemia, y/o gammapatía monoclonal de origen incierto.

El compromiso de piel se ve en todos los síndromes, aquellos con XN tienen mayor propensión a ulcerar y fibrosar. Afecta a menudo a personas adultas entre los 20 y 85 años, sin preferencia por sexo. Frecuentemente presentan síntomas sistémicos como paraproteinemia y MM, también presentan compromiso sistémico, pero a menudo se encuentran en la autopsia. Dado que los pacientes con xantogranulomas pueden desarrollar discrasias sanguíneas y malignidades linfoproliferativas, especialmente si presentan necrobiosis, deben tener una evaluación sistémica desde el inicio y durante el seguimiento.

La Xantomatosis asociada a gammapatía monoclonal incluye el XN, xantoma hiperlipidémico y xantomias normolipidémicos. Estos tres se caracterizan por lesiones de piel o viscerales relacionadas con la acumulación de colesterol, inmunoglobulina monoclonal, e hipocomplementemia. Específicamente la gammapatía monoclonal se encuentra asociada a XN en un 80% de los pacientes

yla paraproteína IgG es el subtipo más común. Estos pacientes se presentan generalmente con gammapatía monoclonal de origen incierto, sin embargo hay un riesgo de otras discrasias de células plasmáticas, MM o enfermedades linfoproliferativas como Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Linfoma No Hodgkin (LNH) y macroglobulinemia Waldenström. Puede presentar crioglobulinemia, hipocomplementemia, anemia, leucopenia, hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa y eritrosedimentación acelerada.<sup>9</sup>

Nuestro paciente presentó compromiso del tejido orbitario anterior, pero su agudeza visual y la movilidad ocular fueron normales. Los estudios histológicos no mostraron fibrosis, ni células gigantes tipo Touton, ni necrobiosis. Solamente grandes agregados linfoides con centros germinales reactivos. La Inmunomarcación fue CD68 (+), S100 Y CD1a negativos confirmando el diagnóstico de Xantogranuloma orbitario del adulto. No hubo compromiso sistémico ni trastornos óseos compatibles con EEC. El paciente tenía diagnóstico de XOA, pero en la biopsia había un material amorfo sobretodo alrededor de los vasos, el cual se debía a amiloidosis (tinción con rojo congo y tioflavina).

Tanto la amiloidosis sistémica como la localizada se presentan con una variedad de manifestaciones cutáneas. En la amiloidosis de la cadena ligera de la inmunoglobulina primaria (amiloidosis AL), las fibrillas amiloides compuestas de cadenas ligeras monoclonales, el amiloide AL o sus fragmentos se acumulan en múltiples órganos (incluida la piel). La amiloidosis AL puede ocurrir sola o en asociación con mieloma múltiple o, con mucha menos frecuencia, macroglobulinemia de Waldenström o LNH.

Se observan manifestaciones cutáneas en aproximadamente el 30% -40% de los pacientes con amiloidosis AL. Característicamente, la piel afectada tiene un aspecto ceroso generalizado y sangra fácilmente con procedimientos menores o con la aplicación de una presión cortante menor ("púrpura pellizcada") o incluso espontáneamente. Histológicamente, el depósito de amiloide se ve como material eosinofílico e hialinizado depositado dentro de la dermis o alrededor de los vasos sanguíneos, donde puede causar fragilidad capilar. Al igual que en este paciente, las lesiones hemorrágicas, equimosis y púrpura con hiperpigmentación y coloración violácea son especialmente comunes alrededor de los ojos, denominados ojos de mapache. Pueden verse placas y pápulas amarillas, cerosas en periorbitales o en otros lugares.<sup>10</sup>

La amiloidosis periocular y orbitaria es rara, el diagnóstico de-

finitivo a menudo se retrasa debido a la falta de sospecha y permite la progresión de la enfermedad.<sup>11</sup> Solo el 4% de la amiloidosis de cabeza y cuello involucra la órbita.<sup>12</sup> 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 al depósito de amiloide en la pared del vaso y provoca una mayor fragilidad de los vasos sanguíneos. Esto a menudo se presenta como hemorragia subconjuntival recurrente.<sup>11</sup> Los principales signos y síntomas en la afectación orbitaria fueron proptosis, desplazamiento del globo, limitaciones en la motilidad ocular y diplopía. La tomografía computarizada y la resonancia magnética no son diagnósticas, pero son importantes para localizar las estructuras orbitarias involucradas. La infiltración de la glándula lagrimal generalmente se ve en las tomografías computarizadas como una masa homogénea de tejidos blandos, con una densidad ligeramente mayor que el cerebro, que también puede afectar los músculos rectos adyacentes. La masa tiende a moldearse en el globo, pero puede causar su desplazamiento. 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. Los músculos pueden mostrar un agrandamiento nodular altamente irregular con un patrón reticulado que se extiende hacia la grasa adyacente o mostrar varios grados de agrandamiento fusiforme con bordes afilados y áreas de calcificaciones. Los tendones del músculo extraocular generalmente están libres. 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.<sup>13</sup>

El caso de nuestro paciente tenía el antecedente de haber presentado 13 años atrás un diagnóstico de MM. Evolucionó con edema de ambos párpados, bilateral y lesiones violáceas, sospechándose en un momento como diagnóstico diferencial y/o complicación un XN. Se toma muestra de las lesiones, se hace diagnóstico de XOA, pero se observa un material amorfo alrededor de los vasos que tiñe con Rojo Congo, y su característica birrefringencia verde manzana a la luz polarizada, realizando el diagnóstico definitivo de Amiloidosis. A pesar del tratamiento realizado el compromiso ocular no mejoró con tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burkat CN et al. Characteristics of orbital multiple myeloma: A case report and literature review. *Surv Ophthalmol*. 2009; 54 (6): 697-704.
- Vega Gutiérrez J, y col. Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2004; 32(5): 211-214.
- Rachel K. Sobel, Keith D. Carter, Richard C. Allen; The Differential Diagnosis and Classification of Periorbital Edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012; 53(14):1023.
- Miszkiel et al. Radiological and clinicopathological features of orbital xanthogranuloma. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 251-258.
- Longo DL, Anderson KC. Trastornos de las células plasmáticas. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson En: *Harrison. Principios de Medicina Interna*; 16ª Edición; México, D.F.: McGraw-Hill; 2005; I: 735-742.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351 (18): 1860-1873.
- Buthani M. et al. Cutaneous manifestations of multiple myeloma and other plasma cell proliferative disorders. *Seminars in Oncology*. 2016; 43, 395-400.
- Chen K. Y. et al. A patient with necrobiotic xanthogranuloma presenting with an anterior mediastinal mass, plasma cell dyscrasia, and a lymphoproliferative disorder. *Clinical advances in hematology and oncology*. 2011; Vol 9(9): 696-701.
- Flann S. et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Clinical dermatology*. 2006. 31, 248-251.
- Manisha Bhutani et al. Cutaneous manifestations of multiple myeloma and other plasma cell proliferative disorders. *Seminars in Oncology*. 2016, 43: 395-400.
- Sultana S. et al. Amyloidosis of the orbit and adnexa. *International Journal of Ocular Oncology and Oculoplasty*. 2018; 4 (2): 105-109.
- Amaka A. E. et al Primary localized orbital amyloid: case report and literature review; 2004-2015. *Can j ophthalmol*. 2016, 51 (4): 131-136.
- Leibovich I et al. Periocular and Orbital Amyloidosis. *Ophthalmology*. 2006, 113; (9): 1657-1664.