

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

ÓRBITA

4

Enfermedad inflamatoria orbitaria

Javier Fernández García



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Entidad descrita en 1905 por Birch-Hirschfeld (1,2), que históricamente se ha conocido como pseudotumor orbitario o pseudotumor inflamatorio por sus similitudes con una lesión tumoral.

Actualmente, se define la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática (EIOI) como un proceso inflamatorio benigno, aunque ocupante de espacio en la órbita, que se compone de un infiltrado inflamatorio pleomórfico con un grado variable de fibrosis y cuya etiología es desconocida (3).

Constituye la tercera causa dentro de las enfermedades orbitarias (8-10%)(4).

No existe un claro predominio de edad, sexo ni raza. Suele ser unilateral en el 75% de los casos y recurrente a pesar de tratamiento (33-58%)(5). En niños, es una enfermedad todavía más rara (constituye tan sólo el 6-16% de todos los casos)(6), aunque la afectación bilateral es más frecuente, así como las recurrencias (76%). Además, puede asociar uveítis y edema papilar y cursa con eosinofilia periférica en un 30% de los casos.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia es desconocida, aunque se ha reportado cierta asociación con enfermedades reumatológicas (enfermedad de Crohn, lupus, artritis reumatoide, miastenia gravis, espondilitis anquilosante...)(7), así como con la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de los músculos extraoculares(8).

Se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio pleomórfico difuso y multifocal con una proporción variable de fibrosis(9), lo que da lugar a diferentes subtipos histológicos:

- Clásico.
- Eosinofílico: Más frecuente en niños y con mayor riesgo de progresión a fibrosis.
- Granulomatoso (10).
- Vasculítico arteriolar.
- Esclerosante: Mayor grado de fibrosis.

Hoy en día, la variante linfoide se considera y engloba dentro de las neoplasias linfoides (11,12), mientras que la variante granulomatosa sugiere un diagnóstico diferencial con enfermedades inflamatorias secundarias a etiología sistémica como son la sarcoidosis y la enfermedad de Wegener. Generalmente, la presencia de granulomas, vasculitis o necrosis excluyen el diagnóstico.

En 2001, se describió por primera vez una variante denominada enfermedad orbitaria asociada a IgG4. Se trata de una enfermedad sistémica esclerosante que cursa con fibrosis multiorgánica y en la que se puede encontrar la presencia de IgG4 en el propio tejido, así como en sangre circulante, siendo ambos criterios diagnósticos de la enfermedad (13). La afectación orbitaria (4-34%) suele ser bilateral, con predilección por la glándula lagrimal y por la fibrosis.

Se asocia a un mayor riesgo de linfoma y puede afectar al nervio óptico y ramas del trigémino.

Enfermedad asociada a IgG4 (27-28):

- Fibrosis retroperitoneal.
- Fibrosis mediastínica.
- Pancreatitis autoinmune.
- Colangitis esclerosante.
- Enfermedad de Mikulicz.
- Tumor de Küttner.
- Neumonitis intersticial.
- Nefritis tubulointersticial.
- Uretritis esclerosante segmentaria.
- Perineuritis esclerosante del trigémino.
- Tiroiditis esclerosante de Riedel.
- Paquimeningitis.

Criterios diagnósticos de la enfermedad orbitaria asociada a IgG4 (27-28):

- IgG4 sérica > 135 mg /dl.
- Células plasmáticas IgG4+ > 30 por campo de gran aumento en el tejido.
- Células plasmáticas IgG4+/IgG > 40% en el tejido.
- Inflamación esclerosante difusa en múltiples órganos y tejidos.

Criterios morfológicos:

- Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario denso.
- Fibrosis de disposición estoriforme al menos focalmente.
- Flebitis obliterativa.
- Flebitis no obliterativa.
- Eosinofilia tisular.

CLASIFICACIÓN

No existe una clasificación universal. Su forma de presentación y localización es muy variable, por lo que podemos definir diferentes subtipos.

Respecto a su forma de presentación, podemos hablar de enfermedad aguda (días), subaguda (semanas) o crónica (meses, años).

En cuanto a la localización (14), la frecuencia de afectación sería:

- Dacrioadenitis (54,2%).
- Miositis (50%), con preferencia por el recto medial y recto superior.
- Grasa orbitaria (75%), generalmente por extensión de otras localizaciones afectadas.

- Perineuritis (20,8%).
- Difusa (8,3%), con predominio de uno de los componentes.
- Escleritis (4,2%).
- Apical, la cual puede generar un síndrome de ápex orbitario, más habitual en formas esclerosantes.

CLÍNICA

El síntoma guía es el dolor, siendo la causa de masa orbitaria dolorosa más frecuente en adultos (15-17). También es habitual la presencia de diplopía.

Es indispensable una exploración oftalmológica y orbitaria completa en la que podemos encontrar los siguientes signos:

- Edema eritematoso sin induración.
- Proptosis.
- Restricción dolorosa de la motilidad.
- Hiperemia ocular.
- Quemosis.
- Disminución de la agudeza visual.
- Ptosis palpebral (en S itálica, típicamente en casos de dacrioadenitis).

Cuando cursa con fibrosis progresiva puede dar lugar a una órbita «congelada».



Figura 1: Dacrioadenitis derecha.

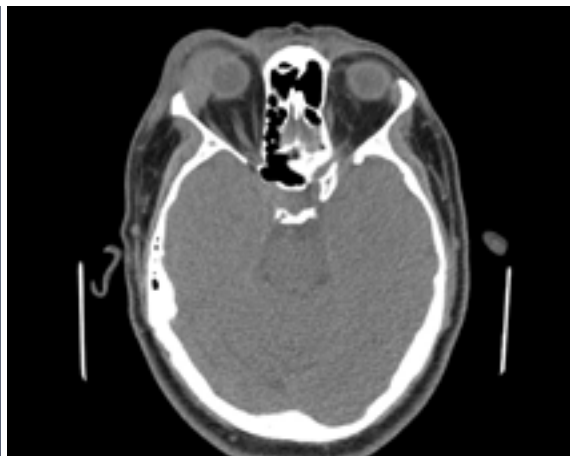


Figura 2: Tomografía computarizada orbitaria con aumento difuso de la glándula lagrimal derecha.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es por exclusión. A la exploración oftalmológica y orbitaria, podemos añadir pruebas de laboratorio, orientadas en función de la estructura afectada (9):

- Serie leucocitaria, plaquetas, calcio y función hepática.

- VSG y PCR.
 - cANCA.
 - IgG4
- En casos de afectación de la glándula lagrimal, el diagnóstico diferencial se establece principalmente con enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide o la sarcoidosis. Se solicitan pruebas de autoinmunidad (anti-Ro/La, factor reumatoide, ANA), ECA, lisozima.
 - En casos de afectación de músculos extraoculares, debemos establecer un diagnóstico diferencial con la orbitopatía tiroidea por lo que se solicitan pruebas de función y autoinmunidad tiroideas (TRAb).

Por otro lado, los estudios de imagen ayudan a localizar la zona afectada, pero son pruebas diagnósticas inespecíficas.

Como estudio de elección, se realiza la TC orbitaria. La RM orbitaria con contraste suele ser preferible para valorar los cambios en el seno cavernoso y fisura orbitaria superior (18). Concretamente, la técnica DWI (diffusion-weighted imaging) ayuda a diferenciar entre EIOI, celulitis y linfoma orbitarios por la diferente intensidad de la lesión, siendo mayor para los procesos linfoproliferativos (19). La RM dinámica con contraste (DCE) también ayudaría a diferenciar de linfoma (20). Los principales hallazgos que podemos encontrar en las pruebas de imagen son: (21-24):

Aumento del realce de los tejidos afectados tras administrar contraste.

- Masa orbitaria anterior.
- Aumento difuso de la glándula lagrimal (lóbulos palpebral y orbitario) con forma preservada y márgenes borrosos.
- Aumento de músculos extraoculares con afectación del tendón (configuración tubular) y márgenes borrosos.
- Nervio óptico no realzado con aumento de intensidad de tejidos circundantes afectando a las vainas del nervio (signo de la vía de tren).
- Engrosamiento de la esclera y tenon.
- Infiltración difusa de la grasa orbitaria.
- Compresión del nervio óptico a nivel del ápex orbitario.
- Extensión intracraneal a seno cavernoso, fosa craneal media a través de la fisura superior orbitaria o engrosamiento de las meninges.

Respecto a la ecografía orbitaria puede ser de ayuda para detectar complicaciones oculares.

Por último, la biopsia orbitaria, se considera el diagnóstico «gold-standard» y, preferentemente, se optará por abordajes mínimamente invasivos (25). Existe controversia sobre la necesidad de realizar una biopsia orbitaria como diagnóstico en todos los casos. Generalmente, se evita si no existe una masa diferenciada, la lesión es de difícil acceso o existe buena respuesta a corticoides. En cambio, se procede a realizar biopsia en casos de duda diagnóstica, presentación atípica o persistencia/recurrencia de la enfermedad, pese al tratamiento.

Como orientación, existe un consenso de criterios diagnósticos (26) que nos ayudaría a decidir cuándo realizar o no una biopsia de entrada:

- EIOI no miosítica: Diagnóstico clínico, con pruebas de laboratorio normales, pruebas de imagen para localizar la lesión y biopsia incisional. En estos casos, la respuesta a corticoides no se considera un indicador fiable.
- EIOI miosítica: Diagnóstico clínico, con pruebas de laboratorio normales, pruebas de imagen para localizar la lesión y respuesta a corticoides en 48 horas. En estos casos, la propia respuesta a corticoides sería diagnóstica, no siendo necesario realizar una biopsia orbitaria.

INMUNOHISTOQUÍMICA

La inmunohistoquímica cobra especial relevancia a raíz de la descripción de la enfermedad orbitaria asociada a IgG4 (27-28).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Celulitis orbitaria: Suele ser unilateral y asociar fiebre y leucocitosis. Es habitual encontrar signos de sinusitis o bien un absceso orbitario subperióstico.

Procesos linfoproliferativos.

Tumores orbitarios.

Metástasis.

Inflamación orbitaria de etiología conocida (29):

- Orbitopatía tiroidea.
- Granulomatosis de Wegener (30): Enfermedad granulomatosa con vasculitis que produce afectación de las vías respiratorias superiores (dacriocistitis, nariz en silla de montar, epistaxis, rinosinusitis) e inferiores, así como afectación renal. Puede dar lugar a escleritis, melting corneal, uveítis o masa orbitaria.
- Sarcoidosis (31): Se trata de una inflamación de tipo granulomatosa que suele afectar a los pulmones y producir linfadenopatía hilar.
- Síndrome de Sjögren: Infiltración linfocitaria de la glándula lagrimal asociada a sequedad de mucosas.
- Histiocitosis celular de Langerhans.
- Histiocitosis de Rosai-Dorfman.
- Xantogranuloma.

Traumatismo orbitario.

Cuerpo extraño intraorbitario.

Malformaciones congénitas.

TRATAMIENTO

A pesar de que, en casos leves, la observación con o sin asociación de antiinflamatorios no esteroideos puede ser una opción válida (32), el tratamiento de elección de la EIOI son los corticoides sistémicos.

Generalmente, se emplean a dosis altas (prednisona 1 mg/kg/día) (15,25), obteniendo una respuesta terapéutica rápida, con reducción de los síntomas en las primeras 48-72 horas. Se recomienda realizar una pauta descendente a lo largo de 5-8 semanas, de manera individualizada, y siempre después de haber obtenido una respuesta terapéutica completa. Sin embargo, muchas veces el resultado obtenido con los corticoides es bastante limitado, siendo el porcentaje de curación de alrededor del 37% y la tasa de recurrencias del 52%. También se ha descrito el uso de corticoides intralesionales.

En los casos en los que fracasa el tratamiento con corticoides o bien no es posible su uso por contraindicación o por presencia de efectos secundarios, se han probado diferentes alternativas terapéuticas sin existir un consenso claro acerca de la terapia de elección y la dosis recomendada.

Una de las alternativas es el uso de la radioterapia local a dosis bajas (1.500-2.000 cGy en 10 días)(33), la cual obtiene buenos resultados en un 50-75% de los casos tratados.

Por otro lado, existen publicaciones acerca de la experiencia con numerosos fármacos:

- Ciclosporina A 4 mg/kg/día (34) o bien tópica 0,05% (Restasis)(35).
- Metotrexato 7,5-25 mg/semana (36).
- Infliximab 3-5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y cada 4-8 semanas después (37).
- Rituximab 375 mg/m²/semana durante 4 semanas o bien 1.000 mg/semana en 2 semanas aparte o bien inyección intraorbitaria/intralesional de 10 mg/semana durante 1 mes (38,39).
- Micofenolato mofetilo.
- Interferon-alfa.
- Tacrolimus.
- Ciclofosfamida.
- Clorambucilo.
- Azatioprina.
- Inmunoglobulinas intravenosas con plasmaféresis 2-3 g/kg durante 3-4 días (40).

Todos estos tratamientos van a precisar de controles y monitorización de efectos secundarios, por lo que suele ser necesario un manejo multidisciplinar con otras especialidades.

Por último, la cirugía se reserva con carácter citorreductor para lesiones fibróticas extensas. La exenteración podría ser una alternativa en casos severos con ojo ciego doloroso que no responde a ninguna otra opción terapéutica (15).

PRONÓSTICO

Las complicaciones más temidas son la pérdida de agudeza visual por compresión del nervio óptico, las alteraciones de la motilidad ocular, la proptosis progresiva con riesgo de queratopatía por exposición y el glaucoma de ángulo cerrado secundario a efusión

coroidea con rotación anterior del cuerpo ciliar (15). Estas complicaciones suelen estar asociadas a casos de enfermedad recurrente y/o esclerosante (41).

RESUMEN

- Enfermedad altamente recurrente, sobre todo en niños, a pesar de buena respuesta inicial al tratamiento.
- La enfermedad orbitaria asociada IgG4 tiene valor pronóstico por su riesgo de desarrollar linfoma.
- Las variantes esclerosantes con localización apical son las de peor pronóstico con mayor riesgo de complicaciones severas.
- El diagnóstico es por exclusión. Se deben descartar otras causas sistémicas de inflamación orbitaria.
- La resonancia magnética mejora el diagnóstico diferencial con el linfoma respecto a la tomografía computarizada.
- La biopsia orbitaria estaría indicada en las formas no miosíticas, en caso de duda diagnóstica, presentación atípica o persistencia/recurrencia de la enfermedad.
- El tratamiento de elección son los corticoides a dosis altas, siendo la respuesta rápida un criterio diagnóstico en las formas miosíticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grove AS, et al. *Orbital Pseudotumor - Historical Origin and Modern Relevance*. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2013; 29 (5).
2. Birch-Hirschfeld A. Zur Diagnostic and Pathologic der Orbital Tumoren. Bericht uber die Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 1905; 32:127e35.
3. Orbits, Eyelids, and Lacrimal System, AAO, BCSC Section 7, 2011-2012 pg. 59.
4. Yuen SJ, Rubin P. Idiopathic orbital inflammation: ocular mechanisms and clinicopathology. *Ophthalmol Clin N Am* 2002; 15:121-126.
5. Moreiras JV, Prada MC. *Patología orbitaria*. Barcelona. Edika Med 2000: 155-220.
6. Weber AL, Jakobiec FA, Sabates NR. *Pseudotumor of the orbit*. *Neuroimaging Clin N Am* 1996; 6 (1): 73-92.
7. Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Koornneef L. *What is orbitalpseudotumor?* *Surv Ophthalmol* 1996; 41: 66-78.
8. Atabay C, et al. *Serum antibodies reactive with the eye muscle membrane antigens are detected in patients with nonspecific orbital inflammation*. *Ophthalmology* 1995; 102: 145-53.
9. Espinoza GM. *Orbital Inflammatory Pseudotumors: Etiology, Differential, Diagnosis, and Management*. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12:443-447.
10. Mombaerts I, et al. *Idiopathic granulomatous orbital inflammation*. *Ophthalmology* 1996; 103: 2135-41.
11. Coop ME. *Pseudotumour of the orbit: a clinical and pathologic study of 47 cases*. *Br J Ophthalmol* 1961; 45: 513.
12. Jellinek EH. *The orbital pseudotumour and its differentiation from endocrine exophthalmos*. *Brain* 1969; 92: 35-68.

13. Andrew N, et al. *IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review*. Acta Ophthalmol 2013; 91: 694-700.
14. Swamy BN, McCluskey P, Nemet A, Crouch R, Martin P, Bengner R, Ghabriel R, Wakefield D. Idiopathic orbital inflammatory syndrome: Clinical features and treatment outcomes. Br J Ophthalmol 2007; 91:1667-1670.
15. Ahn Yuen SJ, Rubin PAD. Idiopathic Orbital Inflammation Distribution, Clinical Features, and Treatment Outcome. Arch Ophthalmol. 2003; 121:491-499.
16. Berger JW, Rubin PAD, Jakobiec FA. Pediatric orbital pseudotumor: case report and review of the literature. Int Ophthalmol Clin 1996; 36:161-177.
17. Ding ZX, Lip G, Chong V. Idiopathic orbital pseudotumor. Clinical Radiology 2011; 66:886-892.
18. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71:577-582.
19. Kapur R, Sepahdari AR, Mafee MF, et al. MR imaging of orbital inflammatory syndrome, orbital cellulitis, and orbital lymphoid lesions: the role of diffusion-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30:64-70.
20. Sun B, Song L, Wang X, et al. *Lymphoma and inflammation in the orbit: Diagnostic performance with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI*. J Magn Reson Imaging 2017; 45 (5): 1438-45. doi:10.1002/jmri.25480.
21. Flanders Ae, Mafee MF, Rao VM, et al. The characteristics of orbital pseudotumor and other orbital inflammatory processes. J Comput Assist Tomogr 1989; 13:40-47.
22. McKinney AM, Short J, Lucato L, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the orbit with associated enhancement of the meninges and multiple cranial nerves. Am J Neuroradiol 2006; 27:2217-2220.
23. Lee EJ, Jung SI, Kim BS, et al. MR imaging of orbital inflammatory pseudotumors with extraorbital extension. Korean J Radiol 2005; 6:82-88.
24. Clifton AG, Borgstein RL, Moseley IF, et al. Intracranial extension of orbital pseudotumor. Clin Radiol 1992; 45:23-26.
25. Jacobs D, Galetta S. Diagnosis and management of orbital pseudotumor. Curr Opin Ophthalmol 2002; 13:347-351.
26. Mombaerts I, Bilyk JR, Rose GE, et al. *Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach*. JAMA Ophthalmol 2017; 135 (7): 769. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.1581.
27. Deschamps R, Deschamps L, Depaz R, et al. *High prevalence of IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder in 25 patients with orbital inflammation: a retrospective case series*. Br J Ophthalmol 2013; 97 (8): 999- 1004. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303131.
28. Andrew NH, Sladden N, Kearney DJ, Selva D. *An analysis of IgG4-related disease (IgG4-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG4-RD*. Br J Ophthalmol 2015; 99 (3): 376-81. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305545.
29. Lutt JR, Lim L, Phal PM, Rosenbaum JT. Orbital Inflammatory Disease. Semin Arthritis Rheum 2008; 37:207-222.
30. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. Wegener's Granulomatosis: Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, and Management of Ocular and Systemic Disease. Surv Ophthalmol 2010; 5:429-444.
31. Prabhakaran VC, Saeed P, Esmaeli B et al. Orbital and Adnexal Sarcoidosis. Arch Ophthalmol 2007;125(12):1657-1662.
32. Mannor GE, Rose GE, Moseley IF, et al. Outcome of orbital myositis: clinical features associated with recurrence. Ophthalmology 1997; 104:409-414.
33. Smitt MC, Donaldson SS. Radiation therapy for benign disease of the orbit. Semin Rad Oncol 1999; 9:179-189.
34. Zacharopoulos IP, Papadaki T, Manor RS, Briscoe D. *Treatment of idiopathic orbital inflammatory disease with cyclosporine A: a case presentation*. Semin Ophthalmol 2009; 24: 260-1.
35. Gumus K, Mirza GE, Cavanagh HD, Karakucuk S. *Topical cyclosporine A as a steroid-sparing agent in steroid-dependent idiopathic ocular myositis with scleritis: a case report and review of the literature*.

Eye Contact Lens 2009; 35: 275-8. *This case report showed topical corticosteroid and CsA use to control orbital inflammation in a patient who did not achieve control and did not tolerate the side effects of oral corticosteroids and oral CsA.*

36. Smith JR, Rosenbaum JT. *A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease.* Br J Ophthalmol 2001; 85: 1220-4.
37. Osborne S, Sims JL, Rosser PM. *Short-term use of infliximab in a case of recalcitrant idiopathic orbital inflammatory disease.* Clin Experiment Ophthalmol 2009; 37: 897-900.
38. Savino G, Battendieri R, Siniscalco A, Mandarà E, Mulè A, Petrone G, Traina S, Riso M. *Intraorbital injection of rituximab in idiopathic orbital inflammatory syndrome: case reports.* Rheumatol Int 2015; 35: 183-8.
39. Abell RG, Patrick A, Rooney KG, McKelvie PA, McNab AA. *Complete resolution of idiopathic sclerosing orbital inflammation after treatment with rituximab.* Ocul Immunol Inflamm 2013; 19: 1-4.
40. Lim L, Suhler EB, Smith JR. *Biologic therapies for inflammatory eye disease.* Clin and Exper Ophthalmol 2006; 34:365-374.
41. Pemberton JD, Fay A. *Idiopathic Sclerosing Orbital Inflammation: A Review of Demographics, Clinical Presentation, Imaging, Pathology, Treatment, and Outcome.* Ophthal Plast Reconstr Surg 2012; 28:79-83.