

EXOFTALMOS PROGRESIVO COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD ORBITARIA XANTOGRANULOMATOSA DEL ADULTO

SOPHIA ARIAS, FRANCO MALFATTI, MONICA RAMONET, CAROLINA PASTORELLO, EMILIANO ROSS

Servicio de Oftalmología, Hospital Nacional Dr. Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Sophia Arias, Servicio de Oftalmología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Av. Presidente Arturo U. Illia s/n y Marconi, 1684 El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

E-mail: sophiaarias@gmail.com

Recibido: 30-VI-2025

Aceptado: 15-IX-2025

Resumen

La enfermedad orbitaria xantogranulomatosa del adulto (EOXA) es infrecuente. Perteneció al grupo de las histiocitosis de células no-Langerhans, se caracteriza por inflamación crónica de los tejidos orbitarios. Presentamos el caso de un varón con diagnóstico reciente de asma del adulto, que consultó por edema bpalpebral bilateral progresivo de un año de evolución. Las imágenes mostraron engrosamiento de la grasa intraorbitaria y de los músculos extraoculares. La biopsia de piel confirmó EOXA. El paciente recibió tratamiento con corticosteroides intraorbitarios (triamcinolona) y sistémicos (meprednisona), con mejoría clínica y radiológica. El diagnóstico final fue EOXA asociada a asma del adulto. Este caso subraya la importancia de considerar la EOXA en el diagnóstico diferencial de exoftalmos progresivos y la necesidad de un abordaje multidisciplinario para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: exoftalmos, histiocitosis no-Langerhans

Abstract

Progressive exophthalmos as a manifestation of adult xanthogranulomatous orbital disease

Adult xanthogranulomatous orbital disease (AXOD) is an uncommon condition belonging to the group of

non-Langerhans cell histiocytoses. We present the case of a male with a recent diagnosis of adult-onset asthma, who presented with progressive bilateral eyelid edema of one year's duration. Imaging studies revealed diffuse thickening of orbital fat and extraocular muscles. Skin biopsy confirmed the diagnosis of AXOD. The patient was treated with intraorbital (triamcinolone) and systemic (meprednisone) corticosteroids, with clinical and radiological improvement. The final diagnosis was AXOD in its form associated with adult-onset asthma. This case highlights the importance of considering AXOD in the differential diagnosis of progressive exophthalmos and the need for a multidisciplinary approach for its diagnosis and management.

Key words: exophthalmos, non-Langerhans cell histiocytoses

La enfermedad orbitaria xantogranulomatosa del adulto (EOXA) es un grupo de trastornos inflamatorios crónicos que afecta la órbita. Histológicamente presenta infiltración de los tejidos orbitarios por células espumosas, linfocitos y fibrosis. Se asocia a disfunción inmune y puede simular otras enfermedades, lo que dificulta y retrasa su diagnóstico^{1,2}.

Su tratamiento es principalmente con corticoides locales, sistémicos o incluso inmunosu-

presores como metotrexato^{3,4}. Presentamos un caso de EOXA con manifestaciones orbitarias progresivas asociada a asma de inicio en la adultez. Se describe el proceso diagnóstico, el manejo multidisciplinario y la respuesta favorable al tratamiento combinado con corticoides intraorbitarios y sistémicos.

Caso clínico

Varón de 56 años, con antecedentes de enfermedad de Parkinson tratada con levodopa. A sus 55 años se diagnosticó asma del adulto con alteración obstructiva moderada. La prueba broncodilatadora resultó positiva. La espirometría mostró obstrucción leve en la fase postbroncodilatador (cambio del VEF1 de +34%), con un valor de VEF1 del 83% (2.80 L), No se cuenta con el valor absoluto inicial en el registro. El paciente se encuentra en tratamiento con budesonida-formoterol inhalado. Se descartaron diagnósticos diferenciales frecuentes en el asma de inicio en adultos, como goteo postnasal, reflujo gastroesofágico y disfunción de cuerdas vocales. A su vez, no presenta antecedente de tabaquismo. Fue derivado a oftalmología por edema bupalpebral de un año de evolución.

Al examen presentó exoftalmometría de 21 mm en ambos ojos (AO), distancia reflejo-margen superior 4 mm en ojo derecho (OD) y 2 mm en ojo izquierdo (OI). La agudeza visual (AV) fue de 10/10 en OD y 9/10 en OI. Biomicroscopía: edema bupalpebral de coloración amarillenta con predominio en párpados inferiores, hiperemia conjuntival, erosiones epiteliales en AO, úlcera corneal en OI. La presión intraocular fue normal en AO. La funduscopia fue normal.

Se solicitó tomografía computarizada (TC) de encéfalo y órbita que mostró engrosamiento difuso de la grasa orbitaria y músculos extraoculares con compromiso tendinoso (Fig. 1).

Endocrinología descartó enfermedad tiroidea (TSH 2.01, T4L 0.85).

Al mes, el paciente presentó progresión de la exoftalmometría (OD 26 mm, OI 27 mm) e hiperemia conjuntival. Ante la sospecha de un proceso inflamatorio (pseudotumor orbitario) se administró triamcinolona intraorbitaria: 10 mg/0.25mL en cada párpado de cada ojo, con mejoría sintomática y reducción de la exoftalmometría (OD 24 mm, OI 23 mm) a los pocos días.

El paciente fue estudiado por Clínica Médica y Dermatología por sospecha de histiocitosis de tipo no-Langerhans. El servicio de Cirugía Plástica le realizó biopsia de piel palpebral. La histología evidenció epitelio pavimento-

so con sectores atróficos e hiperqueratosis compacta. En dermis papilar y reticular se observó infiltrado disperso y aislado de histiocitos espumosos, de amplio citoplasma vacuolizado. Leve a moderado infiltrado inflamatorio perivascular y perianexial linfoplasmocitario, con vasocongestión y focos de extravasación eritrocitaria asociados.

La inmunomarcación automatizada mostró: CD68 (KP-1): positivo; y negativo para: S100 (4C4-9), CD1a (EP3622), CD207/Langerin (12D6) y ALK-1 (D5F3). Índice de proliferación Ki67 (30-9): <1%. No se observó incremento de densidad significativa de células plasmáticas IgG4+ y tampoco se observó ratio IgG4+/IgG+ incrementado de forma categórica. Esto es importante, porque la enfermedad relacionada con IgG4 es un diagnóstico diferencial en procesos inflamatorios orbitarios y puede coexistir o confundirse con la EOXA⁵⁻⁸.

La biopsia confirmó el diagnóstico de EOXA.

En la resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo y órbitas se observó exoftalmía bilateral con engrosamiento muscular, alteración en la intensidad de la grasa retrobulbar y elongación de ambos nervios ópticos. Los hallazgos fueron sugestivos de proceso inflamatorio activo.

A pesar del tratamiento, el exoftalmos recurrió, alcanzando exoftalmometría de 32 mm AO, con disminución de AV del OD. Se administró una segunda inyección intraorbitaria de triamcinolona, de idéntica manera, logrando mejoría visual y reducción de la exoftalmometría (28 mm AO).

El paciente continuó en estudio para descartar compromiso sistémico.

La espirometría evidenció alteración obstructiva de grado moderado, con prueba broncodilatadora positiva. Recibía budesonida-formoterol inhalatorio.

En la TC de tórax, abdomen y pelvis se encontró: engrosamientos pleurales irregulares de localización biapical y una imagen nodular calcificada de 7.3 mm en el lóbulo superior izquierdo, compatible con granuloma calcificado. Se observó hernia inguinal derecha de gran volumen con contenido graso e intestinal.

Dado el cuadro clínico compatible con asma del adulto asociado a xantogranuloma orbitario, se inició tratamiento con meprednisona 40 mg/día, omeprazol 20 mg/día y suplemento cálcico. Se mantuvo el tratamiento inhalatorio. Dermatología inició descenso paulatino de meprednisona, buscando establecer la mínima dosis efectiva.

En abril de 2025 oftalmología informó exoftalmometría normal (Fig. 2)

Neumología encontró en la espirometría obstrucción leve con respuesta positiva al broncodilatador. No presentaba broncoespasmo, pero si una leve hipoventilación,

Figura 1 | Tomografía de ambas órbitas. Las flechas gruesas muestran el engrosamiento muscular; las flechas delgadas el engrosamiento de tendones.

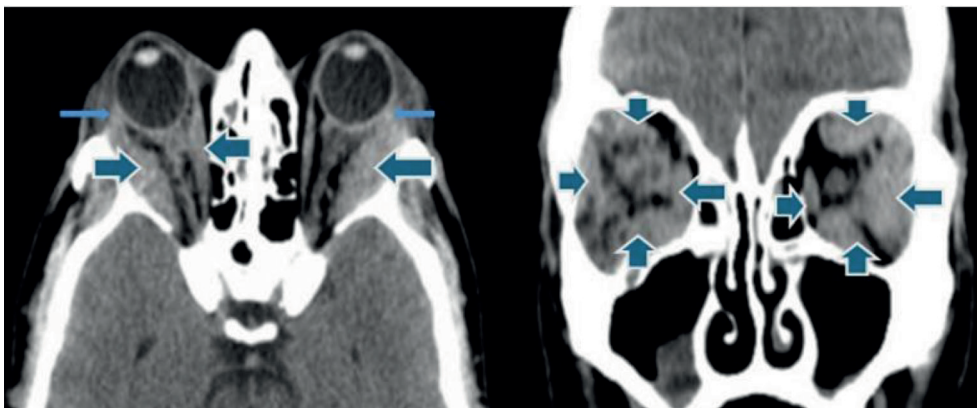
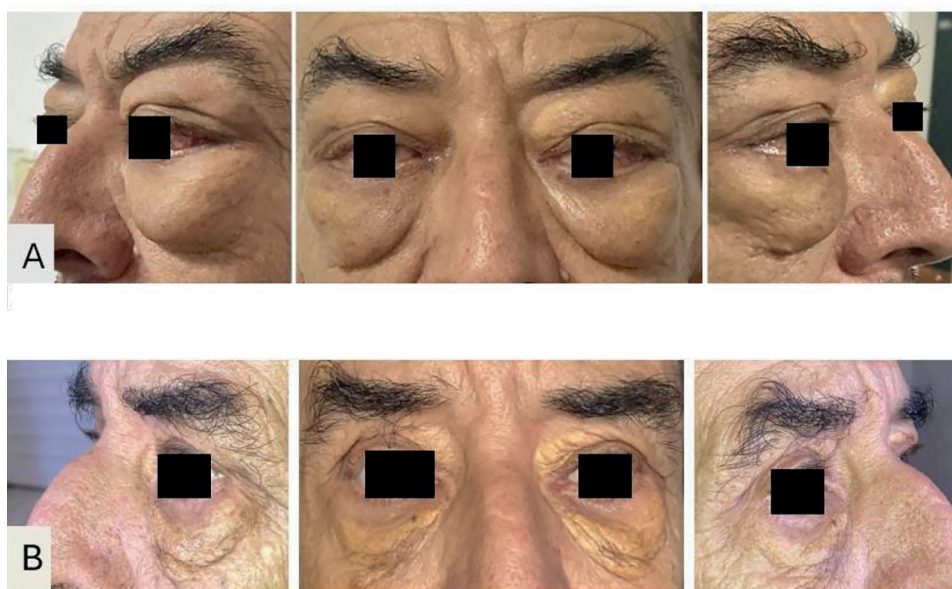


Figura 2 | En A se observa compromiso peri orbitario, tomadas en la primera consulta. En B se muestra la respuesta a meprednisolona vía oral luego de un mes



por lo que se indicó budesonide diario por persistencia de hiperreactividad bronquial.

El diagnóstico final fue EOXA en su forma asociada a asma del adulto.

Se cuenta con el consentimiento informado del paciente para la presentación de esta publicación.

Discusión

La EOXA es una histiocitosis de células no Langerhans (tipo II) infrecuente. Suele presentarse con exoftalmos progresivo, inflamación

palpebral y afectación de la grasa orbitaria, músculos extraoculares y de sus tendones^{5,9-11}. Se han descrito diferentes subtipos. Está categorizada en cuatro síndromes: xantogranulomatosis de inicio en adultos (AOX), asma de inicio en la adultez con xantogranulomas perioculares (AA-POX), enfermedad de Erdheim-Chester (ECD), y xantogranulomatosis necrobiótica (NBX)^{8,10,12}.

Los cuatro pueden afectar la órbita, anexos oculares y presentar síntomas oculares e incluso ceguera¹³.

Los hallazgos cutáneos se deben diferenciar de otras entidades como las histiocitosis de tipo Langerhans, el xantoma plano difuso normolimpémico, entre otras⁸.

La biopsia es esencial para la confirmación diagnóstica^{5,12}. Las características histológicas son compartidas en los distintos subtipos: células mononucleares (histiocitos espumosos) que infiltran los músculos periorbitales y tejido orbitario, acompañado de agregados linfocitarios, células plasmáticas y células gigantes de Teutón. La inmunohistoquímica de estos histiocitos es positiva para CD68, CD163, CD21, CD35, S100 Y CD1a^{6,14}.

La AOX se caracteriza por inflamación xantogranulomatosa localizada en la órbita anterior, sin hallazgos sistémicos. El AAPOX, está relacionado con la aparición de asma en adultos con lesiones periorbitales, como se observó en nuestro paciente. Este tipo de presentación sugiere una posible relación entre la inflamación xantogranulomatosa orbitaria y el desarrollo de enfermedades respiratorias^{12,15}. El ECD presenta una afectación orbitaria más grave, y se caracteriza por una alta mortalidad, siendo su diagnóstico confirmado generalmente por la presencia de la mutación oncogénica. El NBX, presenta manifestaciones típicas en forma de pápulas rojo-anaranjadas, con mayor riesgo de complicaciones sistémicas como gammapatía monoclonal, linfomas y otras anomalías hematológicas^{6,13-15}.

El tratamiento de la EOXA son los corticosteroides, sistémicos o intraorbitarios. La respuesta

puede ser variable, y requerir tratamiento a largo plazo con esteroides a bajas dosis o con otros agentes como metotrexato o rituximab¹⁵. En nuestro caso, la infiltración intraorbitaria resultó favorable al igual que el tratamiento sistémico⁴. La EOXA pueden tener implicaciones sistémicas, el seguimiento a largo plazo es crucial para monitorizar posibles recurrencias y prevenir complicaciones.

La naturaleza compleja y poco frecuente de esta enfermedad resalta la importancia de mantener un alto índice de sospecha diagnóstica, particularmente en pacientes que presentan exoftalmos progresivos y síntomas inflamatorios orbitarios sin una causa evidente. El abordaje multidisciplinario es fundamental para un manejo adecuado y para la detección temprana de posibles complicaciones sistémicas asociadas.

La EOXA es una enfermedad rara dentro de las histiocitosis no-Langerhans, cuyo diagnóstico requiere un enfoque multidisciplinario. En este caso, la infiltración con triamcinolona al igual que el tratamiento sistémico resultaron en mejoría clínica y estética. Es importante el reconocimiento temprano para un manejo oportuno y descartar enfermedad sistémica.

Agradecimientos: A todo el equipo médico del Hospital Nacional Posadas, cuyo trabajo fue fundamental para el diagnóstico y tratamiento. Su dedicación y compromiso hicieron posible un abordaje integral y un tratamiento exitoso.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Chen Y, Gao A, Tian X. Bilateral adult-onset orbital xanthogranuloma: a case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2023; 16:3575–80.
2. Sahu K, Sethy M, Sirka CS, Rout AN. Adult-onset asthma with periorbital xanthogranuloma (aapox), a variant of periorbital xanthogranulomatous disease: an uncommon entity. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11:792–5.
3. Elner VM, Mintz R, Demirci H, Hassan AS. Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103:64–9.
4. Hayden A, Wilson DJ, Rosenbaum JT. Management of orbital xanthogranuloma with methotrexate. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:434–6.
5. Andron AA, Nair AG, Della Rocca D, Della Rocca RC, Reddy HS. Concomitant adult onset xanthogranuloma and IgG4-related orbital disease: a rare occurrence. *Orbit* 2022; 41:108–11.
6. Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 602–8.
7. Cheuk W, Chan JKC. IgG4-related sclerosing disease:

- a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 303–32.
8. Divatia M, Kim SA, Ro JY. IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease. *Yonsei Med J* 2012; 53: 15–34.
 9. Minami-Hori M, Takahashi I, Honma M, et al. Adult orbital xanthogranulomatous disease: adult-onset xanthogranuloma of periorbital location. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 628–31.
 10. Guo J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1994–7.
 11. Elner VM, Mintz R, Demirci H, Hassan AS. Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22: 36–40.
 12. London J, Martin A, Soussan M, et al. Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma (AAPOX), a rare entity with a strong link to IgG4-related disease: an observational case report study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: 1916.
 13. Vick VL, Wilson MW, Fleming JC, Haik BG. Orbital and eyelid manifestations of xanthogranulomatous diseases. *Orbit* 2006; 25: 221–5.
 14. Kerstetter J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: a review with emphasis on etiology, systemic associations, diagnostic tools, and treatment. *Dermatol Clin* 2015; 33: 457–63.
 15. Baykal C, Polat Ekinci A, Yazganoglu KD, Buyukbabani N. The clinical spectrum of xanthomatous lesions of the eyelids. *Int J Dermatol* 2017; 56: 981–92.