

## Casos clínicos

### Pacientes con compromiso orbitario y renal. Diagnósticos diferenciales poco frecuentes

#### *Patients with orbitary and kidney commitment. Rare differential diagnoses*

María Eugenia Correa Lemos, Lorena Ayelén Sager, Alberto Ortiz, Sergio Paira

**Palabras clave:** amiloidosis; enfermedad relacionada con IgG4; sarcoidosis; orbitopatía.

Revista Argentina de Reumatología  
2021; Vol. 32 (28-37)

**Key words:** amyloidosis; IgG4-related disease; sarcoidosis; orbitopathy.

Sección de Reumatología, Hospital J.  
M. Cullen, Santa Fe, Argentina  
**Contacto de la autora:** María  
Eugenia Correa Lemos  
E-mail: eugenia1191@gmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 08/10/21  
Fecha de trabajo aceptado: 18/11/21  
**Conflictos de interés:** los autores  
declaran que no existe conflicto  
de interés.

#### RESUMEN

Se comunica una serie de tres casos clínicos que consultaron al servicio de Reumatología por compromiso orbitario y renal. Uno de ellos presentó pseudotumor orbitario con proteinuria en rango nefrótico; se realizó biopsia y se encontró infiltrado linfoplasmocitario denso y fibrosis estoriforme con inmunohistoquímica: 15 células IgG4+ por campo de alto poder y relación IgG/IgG4  $\leq$ 40%, concluyendo diagnóstico de enfermedad relacionada por IgG4.

El segundo y tercer caso presentaron compromiso ocular con "ojos de mapache" y lesiones amarillentas en párpados, ambos con proteinuria  $>$ 500 mg/24 h, con biopsia de piel rojo Congo positiva y birrefringencia verde manzana con luz polarizada.

Se discuten distintos diagnósticos diferenciales poco frecuentes a tener en cuenta en estos pacientes.

#### ABSTRACT

A series of three cases that consulted the rheumatology service due to orbital and renal involvement is reported. One of them presented orbital pseudotumor with proteinuria in the nephrotic range, a biopsy was performed, finding dense lymphoplasmacytic infiltrate and storiform fibrosis with immunohistochemistry: 15 IgG4 positive cells per HPF and IgG/IgG4 ratio  $\leq$ 40%, concluding diagnosis of IgG4 related disease.

The second and third cases presented ocular involvement with raccoon eyes and yellowish lesions on the eyelids, both with proteinuria greater than 500 mg/24 h, with apple-green birefringence of amyloid on congo red staining. Different rare differential diagnoses to take into account in these patients are discussed.

#### INTRODUCCIÓN

El compromiso concomitante orbitario y renal puede encontrarse en varias enfermedades con o sin compromiso sistémico de origen no infeccioso, como enfermedad de Graves, enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4), sarcoidosis, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad de Wegener e histiocitosis. Las mismas deben tenerse en cuenta como diagnósticos diferenciales ante eventual compromiso, como así también las causas neoplásicas, como linfoma de zona marginal de tipo MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) y las gammapatías. En la literatura se describen poco las manifestaciones oculares y renales concomitantes.

Se presentan tres casos de pacientes atendidos en el servicio de Reumatología con afectación de estos órganos y sus diagnósticos diferenciales.

### CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo femenino, 24 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, consulta al servicio de Reumatología por oftalmopatía derecha dolorosa, con edema de párpado superior y cefalea hemicraneana ipsilateral de aproximadamente 9 meses de evolución. Se realiza tomografía de órbita donde se evidencia compromiso de los músculos recto interno, externo y superior, exoftalmos, compromiso de la grasa intra y extraconal, y aumento de tamaño de glándula lagrimal (Figura 1). Al examen físico se constata edema palpebral superior derecho con eritema, movimiento ocular limitado y doloroso, sin inyección conjuntival ni epifora. Se solicita laboratorio con perfil inmunológico: FAN (anticuerpo antinuclear) (hep 2), anti DNA (crithidia), ENA (antígeno nuclear extraíble), ANCA C, ANCA P (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), anti TPO (anticuerpo anti tiroperoxidasa), anti TG (anticuerpo anti tiroglobulina), enzima convertidora de angiotensina (ECA), IgG total y subtipos, perfil tiroideo negativo, proteinograma por electroforesis, C3 y C4

normales, eritrosedimentación y proteína C reactiva aumentada y proteinuria de 4 g en orina de 24 horas (h). Examen oftalmológico normal. Tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste, sin datos significativos.

Se realiza biopsia de glándula lagrimal y se evidencia fibrosis estoriforme e infiltrado linfoplasmocitario denso. La inmunomarcación informa  $\geq 10$  células IgG4 por alto campo y rango IgG/IgG4  $\leq 40\%$  En la biopsia renal se evidencia glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria, con necrosis fibrinoide intraglomerular y esclerosis con adherencias floculo capsulares, atrofia tubular focal en 30% e intenso infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial. La inmunohistoquímica no se efectúa por escasa muestra.

La paciente cumple criterios de clasificación de la *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) para enfermedad por IgG4 con 20 puntos y definido como probable para los criterios de Umehara. Se diagnostica ER-IgG4 y se comienza tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona endovenosa 1g/día por 3 días, luego 1 mg/kg (60 mg/día) por 1 mes, luego dosis descendientes, metotrexato 15 mg/semana y rituximab 1 g endovenoso a los 0-15 días y 1 g a los 6 meses con evidente mejoría clínica en controles posteriores<sup>1-2</sup>.

Figura 1: Resonancia nuclear magnética de órbita con contraste donde se señala el compromiso muscular del recto medial, superior y lateral. También se aprecia exoftalmos derecho, compromiso de la grasa intra y extraconal, y dacrioadenitis.



### CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo femenino, 34 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos; niega hábitos tóxicos. En agosto de 2020 comienza con dolor urente en ambas manos bilateral y simétrico, lesiones en los párpados (Figura 2), pérdi-

da de cabello, artralgias de rodillas, xerostomía, negando Raynaud, ojo rojo y xeroftalmia. Al consultar en su localidad, se le diagnostica artritis reumatoidea. Inicia tratamiento con metotrexato 15 mg/semana, ácido fólico 5 mg/semana, prednisona 7,5 mg/día e hidroxiquina 400 mg/día.

En marzo de 2021 comienza con proteinuria en rango nefrótico y es derivada al servicio de Nefrología para la punción de biopsia renal. Se realiza interconsulta con servicio de Reumatología. Al examen físico se observan lesiones en párpados amarillentas, en el canto interno de ambos ojos, con zonas purpúricas sobreelevadas (Figura 2); en la lengua, lesiones nodulopapulares laterales, hipertrofia de papilas, macroglosia (Figura 3); en manos presenta lesiones amarillentas sobreelevadas en las palmas y puntiformes de color blanquecino (Figura 4), *phanel* y *tinnel* positivo bilateral, hepatomegalia; en región sacra presenta lesión tumoral (Figura 5) con características verrugosas de 10 cm de diámetro aproximadamente, de 2 años de evolución, sin dolor ni secreción espontánea; aparato respiratorio y cardiovascular normales.

Se solicitan estudios complementarios. En laboratorio presenta FAN (hep 2) negativo, anti DNA (crithidia) negativo, complemento normal (C3 y C4), dosaje de subtipos de IgG1, 2, 3 y 4 normales, proteinograma por electroforesis donde se evidencia albumina de 1,9 (VR: 3.1-5.2), alfa 1: 0,2 (VR 0.1-0.2), alfa 2: 1,1 (VR: 0.6-1.2), beta 1: 0,5 (VR0.4-0.8), beta 2: 0,2 (0.2-0.5), gamma 0,2 (VR 0.6-1.6), destacándose hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia. Inmunofijación en suero y orina con cadenas liviana lambda monoclonal.

Se realiza biopsia renal que muestra esclerosis glomerular focal y segmentaria, con atrofia en túbulos aislados con componente vascular no evaluable. La biopsia de párpado evidencia zona amorfa en la dermis, sin presencia de histiocitos, plasmocitos, necrosis ni vasculitis, tinción con rojo Congo que al verla con luz polarizada se observa la coloración verde manzana, por lo que se arriba al diagnóstico de amiloidosis. A su vez se realiza biopsia de piel de lesión sacra, la cual presenta lesión papilomatosa con estigma viral. Deposito cutáneo de material ácido (rojo Congo positivo) y biopsia de piel de la palma de la mano con presencia en dermis y tejido subcutáneo de depósitos de material ácido, positivo con la coloración de rojo Congo y con birrefringencia verde manzana con luz polarizada. La presencia de 6% de plasmocitos en médula ósea con inmunohistoquímica positivo para cadenas ligeras lambda y CD 138 definen el diagnóstico de amiloidosis primaria (AL).

Figura 2: Lesiones en párpados bilaterales, de coloración amarillenta, con lesiones satélites de coloración rojiza.



Figura 3: En la lengua, lesiones nodulopapulares laterales endentadas, macroglosia e hipertrofia de papilas.



Figura 4: Lesiones papulares amarillentas en la palma de la mano.



Figura 5: Lesión tumoral en región sacra.



### CASO CLÍNICO 3

Paciente de sexo femenino, 47 años de edad, con antecedente de artritis reumatoide seropositiva, erosiva, nodular desde 2003, con tratamiento irregular, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 insulino requiriente. Consulta en

2020 con brote de la enfermedad y se constata fallo renal, proteinuria mayor a 500 mg/24 h en más de una ocasión. Debido a los antecedentes, se solicita control ocular para evaluar retinopatía diabética y/o hipertensiva, siendo el fondo de ojo normal. Se solicita ecocardiograma, que resulta normal. Se efectúa ecografía renal para evaluar punción biopsia renal, y así descartar compromiso hipertensivo/diabético vs amiloidosis, la cual no se realiza por asimetría renal.

En febrero de 2021 presenta lumbociatalgia y se constata fractura de alerones sacros y región isquiopubiana izquierda en radiografías, por lo que se realiza biopsia isquiopubiana. El *screening* oncológico resulta negativo y el laboratorio de metabolismo fosfocálcico compatible con osteomalacia. Al examen físico manifiesta pigmentación ocre periorcular bilateral compatible con “signo del mapache” (Figura 6) y en región geniana máculas hiperocrómicas de igual coloración, no dolorosas, con sensibilidad conservada. Ante la fuerte sospecha diagnóstica de amiloidosis secundaria, se decide realizar biopsia de grasa abdominal y de las lesiones periorculares, por lo cual se arriba al diagnóstico de amiloidosis secundaria. La paciente contrae infección por SARS-CoV-2 y fallece por esta causa.

Figura 6: Lesión periorcular con “signo de mapache”.



A modo de resumen, en la Tabla 1 se presentan las características clínicas de las tres pacientes, y en la Tabla 2 los diagnósticos diferenciales del compromiso ocular y renal.

**Tabla 1: Características clínicas, imagenológicas y analíticas de los tres casos clínicos.**

	Compromiso orbitario	Compromiso renal	Otras manifestaciones	Laboratorio	Imágenes	Histología orbitaria	Renal	Diagnóstico final
<b>Caso 1</b>	Pseudotumor orbitario unilateral	Proteinuria en rango nefrótico	Cefalea hemicraneana ipsilateral, diplopía	Reactante de fase aguda elevado  Inmunológico negativo  Dosaje sérico de IgG4 normal	Resonancia nuclear magnética de órbita  Compromiso de los músculos recto interno, externo y superior  Exoftalmos  Compromiso de la grasa intra y extraconal, y dacrioadenitis  Sinusopatía	Glándula lagrimal: fibrosis estoriforme e infiltrado linfoplasmocitario denso  IHQ: ≥10 células IgG4 por alto campo y rango IgG/IgG4 ≤40%	Glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria con focos de necrosis y esclerosis con adherencias floculo capsulares, atrofia tubular focal en 30%, intenso infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial	Enfermedad relacionada a IgG4
<b>Caso 2</b>	Xantomas	Proteinuria en rango nefrótico	Dolor en manos  Artralgia  Xeroftalmia  Hipertrofia de papila  Lesiones nódulo papulares en lengua  Engrosamiento tendinoso en manos  Lesiones pápulo nodulares blancas en palmas	Inmunológico negativo  Hipoalbuminemia  Hipogammaglobulinemia  Inmunofijación en suero y orina de amiloide +	No presenta alteraciones imagenológicas	Biopsia de párpado y piel de palma derecha: depósitos de material eosinófilo rojo Congo + y birrefringencia verde manzana a luz polarizada	Esclerosis glomerular focal y segmentaria, con atrofia en túbulo aislados con componente vascular no evaluable	Amiloidosis AL
<b>Caso 3</b>	Pigmentación ocre periocular bilateral compatible con "signo de mapache"	Proteinuria en rango nefrótico		Reactante de fase aguda aumentado  Proteinograma normal	Ecografía renal con asimetría renal  Radiografía: fractura de alerones sacros y región isquiopubiana izquierda	Párpado: depósitos basófilo en dermis superficial y profunda rojo Congo + con birrefringencia verde manzana a luz polarizada	Riñón: no se realiza por riesgo de sangrado	Amiloidosis secundaria a AR

IHQ: inmunohistoquímica; AL: amiloidosis primaria (AL o de cadenas livianas); AR: artritis reumatoidea.

**Tabla 2: Diagnósticos diferenciales del compromiso ocular y renal.**

Patología	Compromiso orbitario	Compromiso renal
<b>Granulomatosis de Wegener</b>	Se da hasta un 60%. Presenta como dacrioadenitis, dacrocistitis, pseudotumor orbitario y compromiso de músculos extraoculares con diplopía y dolor	Glomerulonefritis rápidamente progresiva, con presencia de proteinuria
<b>Sarcoidosis</b>	Hasta un 10% como presentación inicial. Puede causar dacrioadenitis, afectación unilateral con edema palpebral y alteración de motilidad, y diplopía secundaria a granuloma sarcoide	Infrecuente. Causa glomerulonefritis membranosa asociada a depósito de Ac contra ECA.
<b>ER-IgG4</b>	Afecta entre el 4 y 34% de los casos. Puede ser uni o bilateral. Se da como dacrioadenitis, exoftalmos, compromiso de tejido blando orbital, nervio infraorbitario, ductus nasolagrimal, músculo lateral externo, generalmente escleritis. Frecuentemente indolora o mínimo dolor a los movimientos oculares. Otros: suele presentar concomitante afectación de senos paranasales	Nefritis túbulo intersticial más frecuente Glomerulonefritis membranosa (7%) Otros hallazgos: atrofia tubular

Patología	Compromiso orbitario	Compromiso renal
<b>Enfermedad de Erdheim Chester</b>	Xantomas periorbitarios amarillentos. Lesiones grasa retro orbitales, uni o bilaterales, extra o intraconales. Compromiso de nervio óptico, glándulas lagrimales y músculos extra orbitarios. También osteoesclerosis de huesos faciales	Fibrosis retroperitoneal que puede comprometer uréteres originando hidronefrosis e insuficiencia renal. Un hallazgo característico es la infiltración de la grasa perirrenal que origina "riñones peludos"
<b>Enfermedad de Rosai Dorfman</b>	En un 43% presenta compromiso extra nodal y en un 3% compromiso solamente cutáneo, con placas auto involutivas y nódulos con lesiones papulares satélites circundantes. Predominio de afectación región cefálica, sobre todo párpados y región malar. Histológicamente se caracteriza por presencia de emperipolesis	Se describió en un 4%, siendo de peor pronóstico y más frecuente en hombres. A nivel histológico se presenta como nefritis intersticial
<b>Mieloma múltiple</b>	Se observa como proptosis, desprendimiento macular exudativo, depósitos de cristal o cobre en córnea, quistes en cuerpo ciliar y hemorragias retinanas	La falla renal se asocia a mieloma múltiple en un 20% de los pacientes. El daño se genera por toxicidad de las cadenas livianas monoclonales al depositarse en forma de cilindros en el 90% de los casos, manifestándose como proteinuria. En biopsia se destaca inflamación y fibrosis tubulointersticial
<b>Amiloidosis</b>	Poco frecuente, en un 4%. Se presenta como proptosis, limitación de la movilidad ocular, diplopía, afectación de músculos extra orbitarios, placas o pápulas amarillo cerosas en párpados o peri orbitales, dando el "signo de mapache". Hemorragia subconjuntival recurrente por fragilidad capilar	Afectación en un 80-90%, con pronóstico sombrío y alta morbilidad. Se expresa como proteinuria en rango nefrótico y fallo renal. Los depósitos son de predominio vascular y confieren a la evolución de la insuficiencia renal un carácter más rápidamente agresivo
<b>Metástasis orbitarias</b>	Suele ser unilateral, se presenta como proptosis, edema palpebral, dolor ocular y visión borrosa	Compromiso intersticial, con leve proteinuria o sin la misma, sin fallo renal. Se diagnostica de manera incidental por imágenes
<b>Orbitopatía tiroidea</b>	Presenta proptosis, retracción del párpado bilateral, compromiso muscular (recto inferior y medial sobre todo), bilateral simétrico, con limitación de movilidad ocular y alteraciones visuales	Infrecuente
<b>Linfoma MALT</b>	Tejidos blandos y conjuntiva Compromiso bilateral y unilateral	Puede verse afectado por linfoma MALT, de forma primaria o secundaria

Ac: anticuerpo; ECA: encima convertidora de angiotensina; MALT: mucosa associated lymphoid tissue.

## DISCUSIÓN

En los tres casos, las pacientes presentaron compromiso renal con proteinuria, y compromiso orbitario. Uno de ellos en forma de enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática, otro con xantomas en ángulo interno de ambos ojos, con dos lesiones satélites de color rojiza, y el tercer caso con lesiones hipercrómicas. Dentro de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta se encuentran: sarcoidosis, enfermedad de Wegener, mieloma múltiple y amiloidosis; dentro de las histiocitosis: enfermedad de Erdheim Chester, enfermedad Rosai Dorfman (ERD) y xantogranuloma necrobiótico, enfermedad relacionada por IgG4, y por último neoplasias (Tabla 2).

El primer caso se trató de una paciente joven, que consultó por enfermedad inflamatoria orbitaria unilateral, y presentó dacrioadenitis, miositis, compromiso de grasa extra e intraco-

nal, acompañado de sinusopatía. En el laboratorio se evidenció compromiso renal con proteinuria. Uno de los primeros diagnósticos a descartar fue la granulomatosis de Wegener, la cual afecta la órbita hasta en el 60% de los casos durante la enfermedad, y se da en un 8 a un 16% como principal manifestación; la sinusopatía asintomática se describe en la fase inicial, es indolente y puede durar muchos años. El compromiso de músculos extraoculares ha sido descrito y se manifiesta clínicamente con diplopía y dolor al realizar movimientos oculares, síntomas compatibles con la clínica de nuestra paciente. Los más afectados son el músculo recto lateral y medial (33% y 29% respectivamente), ambos también involucrados en esta paciente. La biopsia renal mostró glomerulonefritis con proliferación endocapilar y mesangial, hallazgos encontrados en esta patología. Sin embargo, la paciente no manifestó síntomas

constitucionales los cuales se encuentran en un alto porcentaje; la erosión ósea, útil para respaldar el diagnóstico, no se observó en las imágenes. La negatividad de las pruebas ANCA y la ausencia de granuloma o vasculitis en la histopatología de la glándula lagrimal nos alejaron del diagnóstico<sup>2-3</sup>.

La sarcoidosis es otro diagnóstico a tener en cuenta, dado que los síntomas oculares se dan como presentación inicial en hasta el 10% de los casos, y la glándula lagrimal es el tercer sitio de afectación, incluso sin compromiso pulmonar o ganglionar al inicio. La misma afecta a pacientes jóvenes, generalmente mujeres, compatible con nuestra primera paciente, quien presentó dacrioadenitis e infiltración de la grasa orbitaria coincidiendo con lo descrito en la literatura. Esto también está avalado por la presencia de exoftalmos de lenta instalación. La unilateralidad asociada a edema palpebral, las alteraciones en la motilidad y la diplopía podrían deberse a un compromiso ocular por granuloma sarcoideo que simula en ocasiones un tumor orbitario. La sarcoidosis orbitaria y su asociación concomitante con compromiso renal es poco frecuente, así como el compromiso glomerular. Se han comunicado casos de glomerulonefritis membranosa asociada con el depósito de anticuerpos contra la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a nivel subendotelial. Puede cursar con proteinuria, como en nuestro caso. En cuanto a la histología, si bien es inespecífica, no se observaron granulomas no caseificantes en la biopsia de nuestra paciente, siendo así poco probable el diagnóstico de sarcoidosis.

Debido a los antecedentes familiares de tiroideopatía, se consideró la orbitopatía de Graves como diagnóstico diferencial, la cual es la primera causa de orbitopatía inflamatoria, sobre todo en mujeres, describiéndose el compromiso muscular característico en forma de huso, como se evidenció en el Caso 1. Sin embargo, la presentación unilateral y la ausencia de retracción ocular con hormonas tiroideas normales y los anticuerpos negativos nos alejaron de este diagnóstico<sup>4-5</sup>.

Dentro de las neoplasias, se incluyeron como posibles diagnósticos a los linfomas de los anexos oculares, y dentro de ellos, al linfoma de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas (*mucosa associated lymphoid tissue*, MALT),

subtipo más común (80%) y frecuente en el sexo femenino, con mayor forma de presentación unilateral en su forma localizada. El cuadro clínico es similar al que se presenta en las patologías de origen inflamatorio anteriormente descritas, y se suman síntomas constitucionales o alteraciones hematológicas como anemia, o aumento de LDH o B2 microglobulina que no se presentaron en nuestros casos.

El compromiso de músculos extraoculares se ha descrito como un fenómeno paraneoplásico en un pequeño número de casos; dentro de las etiologías se describen en el cáncer de mama, de pulmón, paraganglioma, melanoma y gastrointestinales. Los hallazgos histológicos que predominan son la presencia de abundantes linfocitos B, lo cual no se encontró en la histología de nuestra paciente. El riñón es uno de los órganos que puede verse afectado en los linfomas de células B tipo MALT, de forma primaria o secundaria, sin embargo no concuerda la edad de presentación, no hubo antecedentes familiares en los casos o manifestaciones constitucionales, o de laboratorio sugestivas, descartándose como posible diagnóstico.

La enfermedad orbitaria relacionada a IgG4 (EOR- IgG4) se describe en un 4 a un 34% y se manifiesta con aumento de la glándula lagrimal, que es el sitio oftálmico más comúnmente involucrado. Se ha descrito también el compromiso de músculos extraoculares entre los cuales, el músculo lateral externo es el mayormente afectado, coincidiendo con el caso de la primera paciente, que presentó miositis a nivel del vientre del músculo y la inserción tendinosa permaneció respetada. Esto se observó en un 96% de la serie de Tiegs-Heiden et al. La paciente evidenció también compromiso de la grasa orbitaria intra, extraconal y sinusoidal que se describe en la orbitopatía por IgG4<sup>4-6</sup>.

El compromiso renal con proteinuria se puede atribuir a causa de ER-IgG4 pudiendo tratarse de una glomerulonefritis membranosa descrita en un 7% de los casos. Nares et al. hallaron en su serie de 69 pacientes que 17 presentaron compromiso renal manifestándose como proteinuria en rango nefrótico en el 54%, como ocurrió en nuestro caso. Y en cuanto a los valores de IgG4 sérica, los mismos fueron normales; esto puede darse en un 40% de los pacientes según la literatura. Histopatológicamente los

hallazgos característicos de la glándula lagrimal fueron presencia de infiltrado linfoplasmocitario denso y fibrosis estoriforme, con más de 10 células IgG4 por alto campo. En la histopatología renal descripta se constató glomerulonefritis proliferativa mesangial focal, infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial intenso y atrofia tubular, características descriptas en la literatura en pacientes con ER-IgG4. Se evidenció, además, necrosis fibrinoide intraglomerular y esclerosis con adherencias floculo capsulares. Capocchi et al. describieron el caso de un paciente con ER-IgG4 mediante biopsia vesicular que posteriormente presentó compromiso renal donde la histología evidenció atrofia tubular, infiltración intersticial de cel IgG4+ y eosinófilos con necrosis fibrinoide, asumiéndose como superposición de ER-IgG4 y vasculitis; a diferencia de nuestro caso, dicho paciente presentó ANCA-MPO (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo anti mieloperoxidasa) altamente positivo. Por lo tanto, la presencia de necrosis fibrinoide en la biopsia del Caso 1 nos obligó a descartar vasculitis en superposición. No fue posible efectuar la inmunohistoquímica por la escasez del material. La paciente realizó tratamiento con altas dosis de corticoides y posteriormente con rituximab, con evidente mejoría clínica en controles posteriores<sup>1,7-8</sup>.

El caso descripto en segundo lugar es una paciente femenina de 34 años sin antecedentes patológicos, que presentó artralgiás, dolor urente en manos, xantoma bilateral en párpado superior y compromiso renal, con proteinuria en rango nefrótico. Por presentar compromiso renal y lesiones en párpados, se pensó en descartar enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto, incluida dentro de la clasificación de histiocitosis tipo II (no Langerhans). La misma se caracteriza por lesiones xantomatosas en párpados y la presencia histológica de histiocitos espumosos, células gigantes de Touton y diversos grados de fibrosis. Ésta se divide en cuatro subtipos diferentes: xantogranuloma de inicio en adulto, solo con afectación de párpados; xantogranuloma orbitario del adulto asociado a asma, pacientes que tienen diagnóstico de asma siendo adultos; xantogranuloma necrobiótico, que se asocia a gammapatías monoclonal de tipo IgG en su mayoría y lo caracteriza en la histología la presencia de necrobiosis, y por último la enfer-

medad de Erdheim Chester (compromiso sistémico, con afectación cardiovascular, renal, sistema nervioso central, huesos y piel). La biopsia de párpados no evidenció histiocitos espumosos, ni células gigantes de Touton, así como tampoco fibrosis ni necrosis, descartándose las enfermedades antes descriptas<sup>9</sup>.

En la ER-IgG4 también se describieron casos de su asociación con xantogranulomas orbitarios del adulto, siendo más frecuente el asociado a asma, diagnóstico que se descartó debido a la falta de células plasmáticas, ausencia de fibrosis estoriforme o flebitis obliterativa. El compromiso renal por ER-IgG4 descripto anteriormente no se encontró en la biopsia renal de nuestra paciente. Otra histiocitosis a tener en cuenta es la enfermedad de Rosai Dorfman (ERD), que si bien suele comenzar con un cuadro de linfadenopatía masiva bilateral y síntomas sistémicos asociados, el 43% presenta compromiso extranodal, y de ellos, un 3% solamente enfermedad de Rosai Dorfman cutánea (ERDC), sin compromiso de otras regiones.

La presentación clásica de ERDC es la de una placa auto-involutiva, relativamente asintomática, y nódulos acompañados por pápulas satélites circundantes, aunque pueden exhibir una variabilidad incluyendo máculas, pápulas, nódulos, lesiones de acné o placas infiltradas eritematosas o violáceas, aisladas o diseminadas, con predominio de la localización en la región cefálica, principalmente en los párpados y región malar. El compromiso renal se ha descripto en el 4% de la ERD, siendo de peor pronóstico y más frecuente en hombres; a nivel histológico se expresa como nefritis intersticial. Esta entidad se caracteriza histológicamente por la presencia de emperipolesis, histiocitos CD68 y S100 positivos en la inmunohistoquímica, que no se encontró en nuestra paciente<sup>10-12</sup>.

El mieloma múltiple (MM), una proliferación maligna de células plasmáticas que se caracteriza por la presencia de sobreproducción de inmunoglobulina monoclonal, puede ser IgG, IgA, IgD o IgE, o de cadenas ligeras kappa o lambda, lesiones osteolíticas y compromiso renal. El compromiso dérmico se da de forma directa o indirecta. El compromiso directo implica la presencia de células plasmáticas malignas (por ejemplo, plasmocitomas) en la piel por extensión del tumor adyacente o por diseminación hema-



tógena o linfática, y el compromiso indirecto puede causar cambios metabólicos, proliferativos o inflamatorios sin la presencia actual de células tumorales (plasmocitoma, amiloidosis AL, crioglobulinemia, síndrome de Schnitzler, escleromixedema, xantogranuloma necrobiótico, síndrome POEMS -poliadenopatías, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, compromiso cutáneo-, AESOP -adenopatía y un parche cutáneo que recubre un plasmocitoma-, infecciones). La falla renal asociada a MM se observa en un 20% de los pacientes y un 50% puede desarrollarlo en su evolución. El daño se genera por la toxicidad de las cadenas livianas monoclonales al depositarse en forma de cilindros en un 90% de los casos y por la presencia de proteinuria. Dentro de esta entidad, como las gammapatías de significado incierto, se debe diferenciar de la ER-IgG4 por presentar infiltrado de células plasmáticas, hipergammaglobulinemia, fallo renal y proteinuria. Las características que diferencian estas entidades son: clonalidad de células plasmáticas, supresión de paraproteína monoclonal de inmunoglobulinas, y enfermedad lítica ósea/hipercalcemia y cadenas livianas en orina en lugar de albuminuria. En la biopsia renal se encuentra inflamación y fibrosis tubulointersticial, asociados a cilindros de cadenas livianas. El diagnóstico final es amiloidosis AL<sup>5,13-14</sup>.

El segundo y tercer caso corresponden a amiloidosis, la cual se caracteriza por el depósito extracelular de un material proteico fibrilar en disposición en lámina beta plegada. La sustancia amiloide tiene una gran afinidad por la tinción de rojo Congo y presenta característicamente birrefringencia verde manzana a la luz polarizada. Las distintas formas de amiloidosis se clasifican según su distribución en formas localizadas o sistémicas, al margen de las formas familiares, las formas seniles y las asociadas a hemodiálisis. Las principales formas de amiloidosis sistémicas son la amiloidosis primaria (AL) y amiloidosis secundaria (AA) (enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas). El compromiso renal debería considerarse siempre dentro del diagnóstico diferencial de las causas de insuficiencia renal progresiva con o sin proteinuria. Se afecta el

riñón por amiloidosis en un 80-90%, confiriéndole un pronóstico sombrío y una alta morbilidad a la evolución de la enfermedad. En nuestra paciente se encontró esclerosis con proteinuria como única manifestación, la tinción con rojo Congo fue negativa, con la salvedad de que fue una muestra poco representativa. El compromiso del párpado puede verse afectado en un 4% de la amiloidosis de cabeza y cuello, la cual involucra la órbita, y se da con mayor frecuencia en conjuntiva, párpados y glándula lagrimal. El signo más común es la aparición de hematomas o púrpura producidos por hiperpresión (por ejemplo, valsalva) o fricción (por ejemplo, ecografía). Estas son consecuencias de la vasculopatía amiloide. Las lesiones purpúricas -y a veces equimóticas de la cabeza y el cuello, particularmente los párpados- son los signos de presentación en hasta el 16% de los pacientes, descrito como "ojos de mapache". Algunas manifestaciones son las consecuencias directas del depósito dérmico y subcutáneo de amiloide. El depósito de amiloide puede inducir pápulas, placas, nódulos o, a veces, un engrosamiento de la piel similar a la esclerodermia. Las lesiones de la piel son de color rojo a rojo purpúrico, sin alteración de la superficie de la piel. El aspecto ceroso de las pápulas y las placas es característico, pero raro. Esto se observó en ambas pacientes, al igual que el compromiso de la lengua, si bien en la amiloidosis sistémica se detectó macroglosia, se pudo observar el compromiso lateral de la lengua como en nuestro caso. En la biopsia de párpado de ambas pacientes, se encontró el infiltrado amiloide, con birrefringencia positiva verde manzana, lo que arrojó el diagnóstico de certeza<sup>15</sup>.

## CONCLUSIONES

En algunas oportunidades, los diagnósticos diferenciales a considerar ante el compromiso ocular y renal concomitante en un paciente van más allá de las entidades sospechadas habitualmente. Por lo tanto, la enfermedad por IgG4, amiloidosis y las gammapatías deben tenerse en cuenta dado que su baja sospecha conduce a un retraso en el diagnóstico y tratamiento con consecuencias irreversibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al.; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis & Rheumatology* 2020;72(1):7-19.
2. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 2006 Apr;35(5):284-92. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.12.003. PMID: 16616151.
3. Siatkowski RM, Capó H, Byrne SF, Gendron EK, Flynn JT, Muñoz M, et al. Clinical and echographic findings in idiopathic orbital myositis. *Am J Ophthalmol* 1994 Sep 15;118(3):343-50. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72959-9. PMID: 8085592.
4. Sager L, Reibaldi A, Calvo R, Gallo J, Schmid M, et al. El ojo: un rompecabezas diagnóstico. Estudio observacional descriptivo y revisión. *Rev Arg Reumatol* 2020;31(4): 14.
5. Sager L, Reibaldi A, Calvo R, Ortiz A, Roverano S, Paira S. Viejas enfermedades conocidas que afectan la órbita. Presentación de un caso clínico y revisión. *Rev Arg Reumatol* 2020;31(4):31-34.
6. Tiegs-Heiden CA, Eckel LJ, Hunt CH, Diehn FE, Schwartz KM, Kallmes DF, et al. Immunoglobulin G4-related disease of the orbit: imaging features in 27 patients. *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 2014;35(7):1393-1397.
7. Martín-Nares E, Hernández-Molina G, Rodríguez-Ramírez S, Rivera-Fuentes L, Niño-Cruz JA, Núñez-Abreu A, et al. IgG4-related kidney disease: experience from a Mexican cohort. *Clin Rheumatol* 2020 nov; 39(11):3401-3408. doi: 10.1007/s10067-020-05135-y. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488771.
8. Capecchi R, Giannese D, Moriconi D, Bonadio AG, Pratesi F, Croia C, et al. Renal involvement in IgG4-related disease: from sunlight to twilight. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:635706. doi: 10.3389/fmed.2021.635706.
9. Reibaldi A, Sager L, Calvo R, Gallo J, Ortiz A, Roverano S, et al. Enfermedad de Erdheim-Chester. Serie de diecinueve casos y un diagnóstico diferencial de relevancia. *Rev Arg Reumatol* 2020;31(2):31-36.
10. Andron AA, Nair AG, Rocca DD, Rocca RCD, Reddy HS. Concomitant adult onset xanthogranuloma and IgG4 related orbital disease: a rare occurrence. *Orbit* 2020;26:1-4. doi: 10.1080/01676830.2020.1814353.
11. Quispetira J, Moisés C, Paredes A, Sánchez G, Pacheco M, Carbajal T. Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea: reporte de caso y revisión de la literatura. *Folia Dermatol. Peru* 2009; 20 (2):91-94.
12. Cánovas JM, Crespo MA, Lescano V. Enfermedad de Rosai-Dorfman renal. Presentación de un caso. *Revista Española de Patología* 2012;45(4):247-251.
13. Reibaldi AA, Sager L, Calvo R, Ortiz A, Roverano S, Paira S. Gammopatías monoclonales de significado clínico en reumatología. *Revista Cubana de Reumatología*. 2020;22(4):e168
14. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica* 2019;104 (3).
15. Hawkins PN. Amyloidosis. *Blood Reviews* 1995;(9):135-142.