

TRATAMIENTO MÉDICO CON AGENTES BIOLÓGICOS PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA ORBITARIA IDIOPÁTICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



TRABAJO FIN DE MÁSTER
MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS:
ESPECIALIDAD OCULOPLÁSTICA

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
INSTITUTO UNIVERSITARIO DE OFTALMOBIOLOGÍA APLICADA

Autor: Gladys Lorena Mora Botia

Director: Dr. Ángel Romo López

Prof. Miguel Maldonado López

Julio 2020

RESUMEN CURRICULAR

Médico - oftalmólogo con formación MIR en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (2013 - 2017); desde mi formación me he interesado por la subespecialidad de cirugía oculoplástica, realizando continuamente cursos, asistiendo a congresos y realizando rotaciones externas para aprender nuevas técnicas y manejo clínico - quirúrgico de pacientes que lo ameritan. Desde la finalización de mi residencia (2017) trabajo para el Institut Catalá de Salut (ICS) en Hospital de Tortosa Virgen de la Cinta, como médico adjunto del servicio de oftalmología, a cargo de la unidad de cirugía oculoplástica, así como también, para Clínica Baviera en Tarragona. Desde el año 2019 curso el Máster en Subespecialidad Oftalmológica - Oculoplástica en el Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) - Universidad de Valladolid.

Miembro de la Sociedad Española de Cirugía Plástica Ocular y Orbitaria (SECPPO). 2018-actualidad

FORMACIÓN ACADÉMICA

Máster Universitario en Cirugía Oculoplástica (2019 - actualidad)
Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA). Universidad de Valladolid

Máster propio en Oftalmología. (2018 - 2019)
Universidad Cárdenal Herrera (CEU)

Residencia en Oftalmología (MIR) (/2013-2017)
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Rotación formativa externa en Cornea, Cirugía Refractiva y de Segmento Anterior (05/2016)
Dr. José Luis Güell
Instituto de Microcirugía Ocular (IMO), Barcelona (España).

Rotación formativa externa en Oculoplástica y Órbita (02/2015)
Dr. Nicolas Toledano - Dr. Angel Arteaga
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid (España).
Hospital Universitario de Móstoles, Madrid (España).

Grado en Medicina, Mención Cum Laude (2002-2009)
Diploma de Cuarto (4to) mejor promedio académico.
Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" Barquisimeto (Venezuela).
Homologado a Título de Licenciado en Medicina. Septiembre 2010. (España).

EXPERIENCIA LABORAL

Médico Adjunto. Servicio de Oftalmología (2017 - actualidad)
Institut Catalá de la Salut- Hospital de Tortosa Virgen de La Cinta.

Médico Cirujano Oftalmólogo (2017 - actualidad)
Clínica Baviera - Centre Medic Rambla Nova. Tarragona.

PONENCIAS

Cicatricial and tarsal ectropion: Repair by myocunatenus flap and canthopexy. Septiembre 2019. Oral Poster. 38th European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. (ESOPRS).

Manejo de la Epifora Funcional. Enero 2019
Cursos de formación Continuada Interhospitalaria de Oftalmología. Patología Palpebral y Orbitaria. ICS - Hospital JXXIII, Tarragona.

Repair Palpebral Medial Canthus after tumor excision: Laissez faire versus rhomboid flap. E- poster. Septiembre 2018.
37th European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. (ESOPRS).

Ptosis Palpebral. Octubre 2017
Cursos de formación Continuada Inter-hospitalaria de Oftalmología. Patología Palpebral y Orbitaria. Hospital Santa Tecla, Tarragona.



Universidad de Valladolid

IOBA - Proyectos Investigación

Conformidad del Director del IOBA / Comisión de Investigación



D^a M^a Paz García García, como Secretaria de la Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director.

Hace constar:

Que conoce la documentación relativa al estudio con código de la Comisión de Investigación IOBA-2020-19 que lleva por título **Tratamiento médico con agentes biológicos para la enfermedad inflamatoria idiopática orbitaria**, y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA.

El investigador principal del proyecto será:

D//D^a Ángel Romo

Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA.

En Valladolid a, 6/2/2020

Fdo.: M^a Paz García García

Secretaria de la Comisión de Investigación



IOBA - Campus Miguel Delibes - Paseo de Belén 17 - 47011 - Valladolid
Tel. 983 42 35 59 | Fax 983 18 37 33 | ioba@ioba.med.uva.es | www.ioba.es

UEC-CEIM-02
1 de 1
V1 - 20180622

INDICE

1.- Resumen.....	5
2.- Introducción.....	6
2.1- Enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática.....	7
2.2 Etiología.....	8
2.3 Diagnóstico.....	9
2.4 Consenso diagnóstico.....	15
2.5 Tratamiento.....	16
3.- Hipótesis y Objetivos.....	19
4.- Materiales y Métodos.....	20
5.- Resultados.....	21
5.1 Resultados Bibliométricos.....	21
5.2 Resultados de Contenido.....	22
6.- Discusión.....	31
7.- Conclusiones.....	33
8.- Bibliografía.....	34

INDICE DE ABREVIATURAS

EIOI: Enfermedad Inflamatoria Orbitaria Idiopática.

IL: Interlucina.

IFN γ : Interferón gamma

TNF- α : factor de necrosis tumoral.

TC: Tomografía Computarizada.

RMN: Resonancia Magnética.

RTX: Rituximab.

MM: Milímetros.

MG: Miligramos.

IV: Intravenoso.

FDA: Food and Drug Administration.

AEM: Agencia Europea de Medicamentos.

APC: Células presentadoras de antígeno.

1. RESUMEN

Introducción

El diagnóstico clínico de la Enfermedad Inflamatoria Orbitaria Idiopática (EIOI) representa un reto para el oftalmólogo oculoplástico y, más aún, la conducta terapéutica a seguir. Los corticosteroides son la principal opción de tratamiento con una respuesta rápida, sin embargo hay una tendencia creciente hacia el uso de agentes inmunosupresores en pacientes que no responden a la corticoterapia ó que tienen un curso crónico, progresivo y requieren tratamiento a largo plazo; siendo opciones válidas a tener en cuenta al momento de tratar a estos pacientes.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos Medline, Pubmed y Cochrane Library Plus de los últimos 15 años en los idiomas español e inglés. Los términos de búsqueda fueron "Orbital Pseudotumor/drug therapy"[Mesh] OR (("treatment"[ti] OR "management"[ti] OR "therapy"[ti] OR therapeutic*[ti]) AND "Idiopathic orbital"[ti] AND ("pseudo-tumoral"[ti] OR "pseudotumor"[ti] OR inflammat*[ti]))

Resultados

De los artículos encontrados, se seleccionaron un total de 15, la mayoría de éstos fueron reportes de casos clínicos y series de casos, basados en la de opinión y experiencia personal de cada autor en sus centros de referencia. Un (1) estudio con evidencia científica Ib y grado de recomendación A y otro IIIb-B. El medicamento más reportado en los estudios encontrados, empleado como terapia biológica en la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática fue el Rituximab.

Conclusión

Las terapias biológicas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria idiopática orbitaria, basada en los hallazgos de biología molecular, siguen siendo un tratamiento empleado en casos de pacientes refractarios a la corticoterapia y enfermedad fribrosante; sin embargo no existe la suficiente literatura con evidencia científica que soporte esto; con lo cual esta enfermedad sigue representado un reto diagnóstico y terapéutico.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Enfermedad Inflamatoria Orbitaria Idiopática

La enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática (EIOI), es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la presencia de lesiones orbitarias inflamatorias ocupantes de espacio que no son de carácter neoplásico ni infeccioso. Este tipo de lesiones ya fue descrito en 1895 por Panas, quien empleó el término “pseudoplasma” para referirse a aquellas lesiones con patrón de comportamiento clínico tumoral, que regresaron sin tratamiento o que en la biopsia/piezas de exenteración se demostró un componente exclusivamente inflamatorio¹.

En 1905, Arthur Birch-Hirschfeld¹² (1871-1945), oftalmólogo alemán, fue el primero en emplear el término “pseudotumor orbitario” en el texto publicado en la revista *German Ophthalmological Society* con el título “Diagnosis and Pathology of Orbital Tumors”. Allí el autor publicó una serie de 30 casos en los que, además de los dos supuestos contemplados por Panas, incluyó un tercero que recogía los casos de ausencia de masa, pero con demostración histopatológica de infiltrado inflamatorio difuso benigno. A los 3 grupos los incluyó dentro de un nuevo término: “pseudotumor”².

En 1923, Benedict y Knight publicaron “Inflammatory pseudotumor” en una revista Anglo-Americana, donde describieron 6 casos con sospecha de neoplasma, pero durante la cirugía solo detectaron infiltración de tejidos blandos por linfocitos y leucocitos.

El término pseudotumor orbitario se reservó para designar una inflamación orbitaria difusa que excluía neoplasia, infección, inflamación sistémica o etiología inmune (Char y Miller 1993). La definición más precisa de Enfermedad Inflamatoria Orbitaria Idiopática sería la de todo proceso orbitario inflamatorio inespecífico idiopático benigno que se caracterice por presentar un infiltrado linfoide pleomorfo con fibrosis en grado variable. Quedan excluidos de este grupo aquellas entidades locales/sistémicas de inflamación que cursen con compromiso conocido/tipificado orbitario y los tumores¹⁻².

2.2 Etiología

La causa de la EIOI, tal y como queda expresado en su nombre, es desconocida. Muchos estudios y series de casos han puesto de manifiesto posibles factores etiológicos, incluyendo enfermedades autoinmunes y fármacos, como los bifosfonatos, Litio y quimioterápicos. Los derivados ergotamínicos, el asbesto y la predisposición genética han sido factores que se han barajado como factores de riesgo para la fibrosis peritoneal, enfermedad sistémica con muchas similitudes con la EIOI².

El mimetismo molecular, donde un antígeno extraño comparte similitudes estructurales con auto-antígenos se ha sugerido como una explicación para el EIOI, después de una infección aguda. El proceso infeccioso, como las infecciones del tracto respiratorio superior y la enfermedad viral, puede estar temporalmente relacionado con la aparición de miositis orbitaria. La infección estreptocócica, la enfermedad de Lyme y la enfermedad de varicela-zoster también se han implicado en el desarrollo de miositis orbitaria³. Se encontraron tres (3) casos descritos en la literatura de miositis orbitaria después de una faringitis estreptocócica probada por serología o cultivo. La primera fue una mujer de 36 años que desarrolló miositis periorbitaria dos semanas después de una faringitis estreptocócica diagnosticada por cultivo, presentando una resolución rápida de los síntomas en 5 días después del tratamiento con prednisolona oral. El segundo caso fue un niño de 13 años que desarrolló miositis orbitaria en los músculos rectos lateral y medial después de faringitis estreptocócica, resolviéndose el cuadro clínico aproximadamente 7 semanas después del tratamiento con antiinflamatorio no esteroideo⁴.

Se ha demostrado que enfermedades autoinmunes recurrentes, como la enfermedad de Crohn, la espondilitis anquilosante y la psoriasis, están presente en el 10% de los pacientes con EIOI, lo que sugiere que la desregulación inmunológica es al menos un componente subyacente en la enfermedad; también se ha sugerido un proceso autoinmune basado en la presencia de auto-anticuerpos circulantes contra antígenos en pacientes con miositis orbitaria³.

La inflamación orbitaria aguda, también ha sido descrita posterior a procedimientos dentales. Los casos descritos involucran una mujer de 36 años, otra de 61 años y una última de 44 años, que desarrollaron dacrio-adenitis aguda después de la extracción de un diente

en el primer caso y después de una rutina limpieza dental en el segundo. Todos los casos fueron tratados inicialmente con pauta descendente de corticoesteroides orales durante 6 a 8 semanas; en uno de los tres casos se presentaron síntomas recurrentes y la biopsia de glándula lagrimal demostró inflamación crónica no granulomatosa sin monoclonalidad. Los autores que reportaron estos casos proponen que un subconjunto de inflamación orbitaria aguda puede representar una respuesta autoinmune desencadenada por la manipulación dental, sugiriendo una variante atípica de microorganismos no infecciosos que pueden inducir dicha inflamación orbitaria⁵.

Mombaerts y colaboradores, propusieron la producción de citocinas fibrogénicas mediadas por el sistema inmune, que conduce a la cicatrización aberrante de heridas como el mecanismo ocular subyacente al proceso de fibrosis en la inflamación orbitaria esclerosante. A la luz de esta teoría, el desarrollo de EIOI puede considerarse como una "curación de herida" aberrante, con proliferación de fibroblastos impulsada por citocinas y síntesis de colágeno como una vía común final, provocada por infección o enfermedad autoinmune³.

El desequilibrio de las citocinas inflamatorias también se ha documentado en la EIOI. Estudios han reportado altos niveles de interleucina (IL)-2, IL-8, IL-10, IL-12, interferón (IFN) γ y citocinas del factor de necrosis tumoral (TNF)- α en muestras histopatológicas con EIOI; se ha inferido un importante papel de un trastorno relacionado con T-helper1 en la patogénesis de la EIOI⁶. Otro estudio inmunohistoquímico ha documentado que CD20 y CD25 se expresan fuertemente en la EIOI, lo que sugiere que rituximab (RTX) que se dirige a CD20 y denileukin difitox (ONTAK) que se dirige a CD25 puede ser beneficioso en EIOI⁷.

Recientemente, los métodos de perfil de expresión génica se han utilizado para investigar la variabilidad fenotípica en EIOI. La regulación positiva genómica que involucra inmunoglobulina, CXCR4, YKL-40, CXCL9, Familia SLAM 7, receptor de IL-7 y regulación negativa genómica que involucra alcohol deshidrogenasa 1B, perilipina 1, adiponectina, receptor de leptina y C1Q, se han documentado en pacientes con EIOI por métodos de expresión génica⁸. El análisis genotípico definitivamente arrojará más luz sobre la variabilidad fenotípica observada entre los casos de EIOI y en consecuencia, el tratamiento dirigido a los casos, puede ser posible en el futuro.

2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de EIOI es un diagnóstico de exclusión y se debe descartar siempre la presencia de enfermedades sistémicas inflamatorias, neoplásicas, malformaciones congénitas, traumatismos o restos de cuerpos extraños y procesos infecciosos. Si se sospecha una determinada entidad, se deben orientar las pruebas complementarias hacia dicha entidad⁹.

2.3a. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen en el diagnóstico de EIOI son de uso casi obligatorio. Se pueden emplear actualmente tanto la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RMN) y ecografía. Su empleo no arroja signos característicos, ya que muchos hallazgos se encuentran tanto en las formas idiopáticas como en las secundarias; pero sí para localizar con más precisión la zona de tejido que está más afectado, así como el diagnóstico diferencial con otras patologías orbitarias.

Tomografía computarizada (TC)

Es la técnica de elección. Aunque los hallazgos son inespecíficos, encontraremos un aumento del realce en los tejidos afectados tras la administración de contraste y un aumento de la infiltración grasa orbitaria. Además, se trata de la prueba más accesible, ya que habitualmente es la que está disponible en Urgencias, y permite una mayor precisión de la definición de la estructura anatómica afectada, así como el descarte de otras patologías, como la erosión ósea en algunos tumores.

Resonancia magnética (RMN)

La indicación de la RMN es la de corroborar el diagnóstico en pacientes en los que coexistan dudas. Esto, no obstante, dependerá de la localización, si ya la sabemos de antemano: aquellos pacientes con sospecha de afectación del nervio óptico o extensión extraorbitaria se beneficiarán de una RMN. La afectación retroorbitaria es más frecuente cuando la lesión está presente en el ápex orbitario¹⁰. Cuando se emplea el gadolinio, se encuentra:

- T1: las áreas de inflamación se ven hipointensas respecto a la grasa e isointensas respecto al músculo.

• T2: isointensa o ligeramente hiperintensa respecto a la grasa. Estos hallazgos no son característicos de la EIOI y se ven en otras etiologías de enfermedad inflamatoria específica. Sin embargo, permite descartar otras entidades que cursan con mayor hiperintensidad en la secuencia T2, como los hematomas o las lesiones sugestivas de malignidad. En 1986, se empezó a describir otra técnica, la DWI RMN o técnica de difusión, empleada para distinguir áreas de infarto, debido al aumento de la fracción intracelular de agua. Con esta técnica podemos obtener dos tipos de imágenes: las de DWI y los mapas obtenidos a partir del cálculo de coeficiente de difusión aparente (ADC). Empleando esta técnica, Kapur y colaboradores hipotizaron que, en los linfomas, dado el incremento de celularidad, el DWI estaría aumentado, mientras que en los procesos inflamatorios habría una mayor difusión de líquido en los tejidos adyacentes. En su estudio, compararon pacientes con linfomas, celulitis orbitaria y EIOI, encontrando:²

- Mayor intensidad en DWI y menor ADC (menor intensidad) para los linfomas.
- Isointensidad en DWI y aumento de ADC en los procesos inflamatorios.

En la misma línea, Sepahdari y colaboradores encontraron que la DWI permite distinguir entre pseudotumor orbitario y linfomas, con sensibilidad y especificidad del 100% cuando se aplican valores umbrales de $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ de ADC y una ADC ratio de 1,2, aunque no permite una especificidad tan alta para distinguir entre lesiones tumorales benignas y malignas⁶.

La última mejoría en la RMN la encontramos con la técnica de RMN dinámica con contraste (DCE). En este tipo, el estudio dinámico –y no una imagen estática– de la distribución del contraste con gadolinio nos permitiría distinguir las curvas de captación y lavado de contraste para un determinado tejido, encontrando así curvas con pendiente inicial de subida más elevadas para aquellos tejidos con mayor vascularización y menor tejido intersticial⁷. En esta línea, Sun y colaboradores encontraron que la combinación de DWI y DCE RMN lograba más de un 80% de sensibilidad y especificidad a la hora de distinguir entre linfomas y la EIOI.

Podemos encontrar las siguientes características radiológicas en los diferentes subtipos¹¹:

Dacrioadenitis

En la imagen radiológica, encontraremos una glándula aumentada de tamaño, con aspecto “almendrado” y que afecta tanto a la porción palpebral como a la orbitaria. A diferencia de un proceso linfoproliferativo, no mostrará un aspecto redondeado y bien definido. Encontraremos, como se ha descrito para la RMN, que presentará un aspecto isointenso respecto al músculo en T1. En las secuencias de difusión, irá a favor de la dacrioadenitis la ausencia de hiperintensidad más característica de los linfomas.

Miositis

La lateralidad y el número de músculos afectados en las pruebas de imagen ayudan al diagnóstico diferencial en la miositis. Habitualmente, en la EIOI vemos inflamación y aumento de tamaño que afecta a uno o varios músculos, habitualmente de manera unilateral, con alteración de la grasa, tendón y unión músculo-tendinosa, aunque la ausencia de esta no excluye el diagnóstico de EIOI. La presencia de bilateralidad, afectación predominante de los rectos inferior y medial, y la ausencia de afectación a nivel de la inserción orientan más hacia la orbitopatía tiroidea. En los casos en los que la duda diagnóstica sea un linfoma, la RMN con difusión es la prueba recomendada. Halimi E et al, describen en un estudio retrospectivo de 10 casos, las características clínicas y el manejo de miositis en el contexto de EIOI; incluyeron cinco hombres y cinco mujeres, con edad promedio de 35.8 años (17-59 años). Los síntomas clínicos fueron: dolor con los movimientos oculares (10/10), diplopía (4/10), proptosis (6/10), pérdida visual (3/10), edema palpebral (6/10), hiperemia conjuntival (7/10), escleritis anterior (2/10), epiescleritis (2/10), quemosis (4/10), retracción del párpado superior (1/10), limitación de movimiento ocular (3/10), anomalías del fondo de ojo (2/10) y, en cuanto a las imágenes mostraron engrosamiento de uno o más músculos extraoculares (10/10)¹².

Celulitis

No existen muchos hallazgos radiológicos que la diferencien de las celulitis de etiología infecciosa, si bien se puede encontrar una afectación desde hipo hasta hiperintensa en la EIOI, mientras que en la infecciosa habitualmente veremos un aumento de señal en T2. La presencia de un absceso, la afectación de los senos y el contexto clínico (diabetes, cirugía reciente) orientarán más hacia la infección, mientras que la presencia de afectación del seno

venoso, dilatación de las venas superiores oftálmicas o la presencia de erosión ósea en la TC apoyarán el diagnóstico de fístula carótido-cavernosa, trombosis del seno venoso o granulomatosis con poliangiítis, respectivamente.

Perineuritis óptica

Aunque es difícil de distinguir de una neuritis óptica, habitualmente encontraremos un aumento de intensidad alrededor del nervio en tanto que afecta más a la vaina del nervio y tejidos adyacentes, más que al nervio en sí. En T2 con supresión grasa podemos apreciar además un aumento de la intensidad, lo que lo distingue habitualmente del meningioma del nervio óptico.

Masa focal

Las masas orbitarias correspondientes con EIOI aparecen habitualmente como masas separadas de la glándula y de los músculos. En T2 suelen aparecer como hipointensas y en T1 como una masa ligeramente hiperintensa con marcado realce con gadolinio. Si se quiere distinguir de un linfoma, lo más recomendable es usar la RMN DWI; por el contrario, en las metástasis orbitarias, habitualmente aparecen hiperintensas en T2, excepto en las metástasis de cáncer de mama.

2.3b. Anatomía patológica

La toma de una biopsia puede ser necesaria en aquellos casos en los que la exploración sistémica y las pruebas radiológicas no nos ayuden a descartar otros procesos; Bijlsma WR et al, realizaron un estudio con el objetivo de describir el papel de la biopsia en el estudio de los pacientes con signos de inflamación orbitaria; 67 de 117 pacientes fueron diagnosticados mediante prueba de imagen y laboratorio; en los 50 restantes se realizó un ensayo terapéutico de tratamiento con cortico-esteroides ó toma de muestra para biopsia, siendo sometidos a ésta, 39 pacientes. Este estudio sugiere usar un ensayo terapéutico de cortico-esteroides previo, solo en pacientes con baja sospecha de malignidad ó con compresión del nervio óptico, demostrando así, que el uso de corticoides no retrasa el diagnóstico de neoplasias malignas y es eficiente en proporcionar un diagnóstico rápido¹³.

La toma de la muestra puede hacerse con aspiración con aguja fina (PAAF); aunque el tejido obtenido puede no ser suficiente y no mostrar todos los cambios histológicos. Por ello, algunos autores defienden que la biopsia debe obtenerse mediante acceso directo al tejido, y para aumentar su rentabilidad diagnóstica debería seguir los siguientes criterios:

- Previo al uso de corticoides sistémicos, dado que podría alterar la celularidad de la muestra tras inducir la apoptosis linfocitaria
- Cirugía mínimamente traumática
- Toma de muestra de varias áreas de la lesión
- Biopsia suficientemente grande (6 × 6 × 6 mm)
- Almacenamiento en solución salina, sobre todo en los casos en los que se quiera descartar un proceso linfoproliferativo⁹.

En el análisis histopatológico de la muestra, podemos encontrar:

Dacrioadenitis

Los fragmentos de glándula lagrimal suelen presentar infiltración linfoplasmocitaria de grado variable y destrucción del tejido glandular, que puede dividirse en 3 estadios que pueden coexistir:

- Fase 1: fibrosis inmadura, con preservación de los ductos y los acinos.
- Fase 2: tejido fibroso poco maduro, con atrofia de los acinos y preservación de los ductos.
- Fase 3: tejido fibroso maduro, con atrofia de ductos y acinos.

Miositis

Las muestras obtenidas presentan un infiltrado polimórfico no específico, con grados variables de granulomas y esclerosis, aunque también se han encontrado células plasmáticas y eosinófilos, entre otros. En los casos en los que se realice la biopsia, aunque se trate de una cirugía no exenta de riesgos, la frecuencia de estos es baja. En una serie de 166 pacientes, se observó un 4,2% de complicaciones (7 casos: una hemorragia retrobulbar sin pérdida de visión, cuatro pacientes con diplopía, un paciente con simbléfaron transitorio

y un paciente con un granuloma conjuntival). Los pacientes con diplopía fueron aquellos en los que el abordaje fue mediante orbitotomía lateral (frente al acceso mediante orbitotomía anterior).

Las series publicadas muestran que la biopsia confirma, en un gran porcentaje, que los hallazgos inflamatorios se corresponden con EIOI. En una serie de Shields de 1.264 pacientes, se observó que la EIOI suponía un 74% de los pacientes con “lesiones inflamatorias” (11% de todas las biopsias orbitarias), siendo el segundo diagnóstico más frecuente tras el linfoma no Hodgkin¹⁴; mientras que en una serie de Ting y colaboradores, suponían hasta un 39% de todas las biopsias orbitarias.

2.3c. Inmunohistoquímica y presencia de IgG4

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es una enfermedad sistémica descrita por primera vez en 2001, originada por la infiltración fibro-inflamatoria de varios órganos. La afectación oftalmológica es variable (4-34%) y afecta con más frecuencia a la glándula lagrimal, aunque también a los músculos rectos, párpados y nervio óptico.¹⁵ Por la clínica, la localización y las características inflamatorias, se postuló que muchas formas de EIOI clasificadas como idiopáticas hasta el momento podrían pertenecer a esta categoría. Estos pacientes presentan habitualmente más fibrosis con disposición esteroiforme, flebitis obliterante e infiltración linfoplasmocitaria, y algunas series encontraron que hasta un 40% de las biopsias identificadas presentaban positividad para IgG4²⁻³⁹⁻⁴¹.

Sin embargo, lo que inicialmente parecía la solución diagnóstica a muchos casos de EIOI, se ha visto que no es así. Estos mismos autores observaron que los pacientes reclasificados no presentaban características clínicas ni radiológicas que diferenciaron ambos cuadros. Además, se ha visto que la presencia de IgG4 o no en el tejido no es una variable discreta, si no que el cociente IgG4+/IgG+ y la presencia de células IgG4+ por campo es un continuo desde ninguna expresión hasta niveles elevados. Así pues, dependerá de los criterios diagnósticos empleados para determinar si existe o no IgG4-RD; así, en un estudio retrospectivo de Andrew y colaboradores, se observó que, empleando los criterios diagnósticos de IgG4-RD descritos por Deshpande y colaboradores, solo un 5,4% serían realmente rediagnosticados como IgG4-RD².

2.3d. Diagnóstico molecular

El término EIOI es impreciso, y, comprende muchas entidades clínicas. En un intento de perfilar la etiología y ayudar al diagnóstico, se ha estudiado la expresión génica de las muestras obtenidas como EIOI. En una serie de publicaciones de Rosenbaum y colaboradores, los autores observaron que la expresión de RNA de las muestras obtenidas, agrupadas en un análisis de coordenadas principales, presentaban una gran heterogenicidad, aunque estaban más cerca espacialmente de la granulomatosis con poliangeítis. Aplicando la obtención de expresión de RNA a un algoritmo, los autores observaron que la precisión diagnóstica llegaba hasta un 76%, frente al 49% y 58% de acierto que mostraban 2 patólogos expertos mediante el análisis histopatológico de la muestra. Estos autores han llegado a plantear que algunos de los casos de EIOI podrían ser formas frustradas de la conocida como enfermedad de Wegener^{14- 42}.

2.4 Consenso diagnóstico

En la práctica clínica no se sigue un esquema clásico ni un algoritmo diagnóstico establecido que ordene por relevancia o rentabilidad las pruebas para realizar el diagnóstico de EIOI. Podría ser, incluso, que algunas, como la anatomía patológica, pasaran a ser una opción diagnóstica de segunda línea, considerando que algunos autores defienden el uso de corticoides como método para llegar a un diagnóstico “ex juvantibus”, argumentando que:

- Cuando se descartan clínicamente otras entidades, los pacientes que reciben tratamiento oral con corticoides muestran una muy buena respuesta.
- En comparación con la biopsia, la morbilidad generada es mucho menor.
- Es un proceso más barato y rentable que la realización de la biopsia.
- Aunque se llegue a un diagnóstico de precisión, muchas de las entidades inflamatorias, como la IgG4-RD o la orbitopatía tiroidea, responden al mismo tratamiento y con esquemas similares.

En un intento de lograr un algoritmo diagnóstico, en 2017 se ha publicado un consenso de criterios diagnósticos, elaborado por un panel de expertos en EIOI, empleando el método Delphi con un cuestionario, que fue respondido de manera anónima y en tres rondas por un

grupo de expertos en EIOI a nivel mundial. De esta manera, las recomendaciones de la publicación del grupo de Mombaerts y colaboradores consensuaron que:

- La valoración más precisa de la EIOI no miosítica se logra con indicadores clínicos, RMN o en su defecto TC, hallazgos de laboratorio normales y biopsia incisional.
- Para la EIOI miosítica, se debe basar el diagnóstico en los criterios clínicos, RMN o TC, pruebas de laboratorio normales y respuestas a corticoesteroides (definido como mejoría de los signos y síntomas en las primeras 48 horas de la administración de prednisolona sistémica a dosis de 1 mg/kg de peso/día)¹⁶⁻³⁷.

2.5. Tratamiento

2.5a. Cortico-esteroides

Los cortico-esteroides tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Los efectos antiinflamatorios se producen a través de la inhibición de las vías de fosfolipasa A2 y la ciclooxigenasa. Los efectos inmunosupresores se deben a la inhibición de la síntesis de IL e IFN, la inhibición de la expresión del antígeno de histocompatibilidad principal y el efecto citotóxico sobre los linfocitos T. inicialmente. Habitualmente se emplea una dosis inicial de 1 mg / kg / día de prednisona con una disminución lenta durante 6–8 semanas¹⁷⁻⁴⁰. Los cortico-esteroides sistémicos se siguen considerando la terapia de primera línea para EIOI; más del 75% de los pacientes muestran una mejoría importante en todos los síntomas. Los hallazgos indeseables de los cortico-esteroides sistémicos a largo plazo son muy conocidos e incluyen hiperglucemia, hipertensión, características cushingoides, osteoporosis, supresión suprarrenal, aumento de peso, necrosis ósea avascular y retraso del crecimiento en niños. Los efectos secundarios oculares incluyen glaucoma, cataratas e infección corneal herpética.

En un estudio de Mombaerts y colaboradores, revisaron el tratamiento de 32 pacientes con EIOI, 27 pacientes recibieron inicialmente cortico-esteroides sistémicos, de estos 27 pacientes, 21 (78%) mostraron una respuesta inicial y 10 (37%) obtuvieron una cura definitiva. Después de la respuesta inicial, 11 (52%) de los 21 pacientes recurrieron. Los autores concluyeron que los cortico-esteroides sistémicos ofrecían poca ayuda en el tratamiento de EIOI aparte de la neuropatía óptica relacionada con la enfermedad.

Yuen y Rubin informaron resolución completa sin recurrencia en 63% de los pacientes con EIOI, 20% de los cuales requirieron agentes inmunosupresores adicionales. Por lo tanto, parece que los cortico-esteroides sistémicos pueden ser efectivos como tratamiento único en al menos el 40% de los pacientes con EIOI y cuando se combinan con otros inmunosupresores pueden mostrar efecto en aproximadamente el 60% de los pacientes³⁻⁴⁰.

El uso de terapia intravenosa con pulsos de metilprednisolona (IVMP), además de prednisona oral (OP), en el tratamiento de la inflamación orbitaria idiopática grave, ha sido probado en un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico. Doce (12) pacientes con EIOI severa fueron tratados IVMP y terapia OP (IVMP + OP), se compararon con quince (15) pacientes, con EIOI que fueron tratados solo con OP. Las principales medidas de resultado fueron la duración de tratamiento con prednisona, resolución de la patología sin síntomas y complicaciones. La mediana de la duración del tratamiento fue de 160 (rango 34-680) días en el grupo IVMP + OP y 110 (rango 27-730) días en el grupo de solo OP. En pacientes con EIOI grave, 73% en el grupo IVMP + OP y, el 87% en el grupo de solo OP no presentó síntomas después del tratamiento. Este estudio no encontró ventajas de tratar pacientes con EIOI severa con IVMP + OP en términos de duración del tratamiento, dosis acumulativa más baja o disminución de los síntomas persistentes; aunque sugieren, que la indicación de IVMP en el tratamiento de la inflamación orbitaria severa, se limita a acelerar el alivio de los síntomas y en la recuperación de disfunción del nervio óptico¹⁸.

La inyección local de cortico-esteroides también ha sido propuesta para el manejo de diferentes tipos de inflamación orbitaria idiopática aguda; Wong JK y colaboradores, en un estudio prospectivo de 8 años, que incluyó 47 pacientes con inflamación orbitaria idiopática aguda. 1) dacrioadenitis en 31 pacientes, 2) miositis en 12 pacientes y 3) inflamación orbitaria difusa anterior en 4 pacientes. Se inyectó suspensión de betametasona de 2 a 4 ml (1 ml contiene 2 mg de fosfato de sodio betametasona y 5 mg de dipropionato de betametasona) dentro de la glándula inflamada, alrededor del músculo inflamado y periocular en forma difusa. Se aplicó compresión fría posterior a la inyección durante 6 horas y se administraron fármacos antiinflamatorios no esteroideos sistémicos durante 2 semanas; logrando una respuesta importante dentro de los 7 días posteriores a la inyección en todos los casos. Durante el período de seguimiento de hasta 8 años, 2 pacientes, (1 con

miositis y 1 con inflamación orbitaria difusa) tuvieron recurrencia, que mejoró con la segunda inyección¹⁹.

McElnea EM y colaboradores, reportaron la resolución completa de inflamación orbitaria idiopática con biopsia diagnóstica de inflamación granulomatosa en una mujer de 77 años de edad mediante inyección peri-lesional de 40mg de acetato de triamcinolona, en 3 sitios diferentes; sugiriendo ser una alternativa de tratamiento a la corticoterapia oral²⁰.

2.5b. Radioterapia

La Radioterapia es usada como tratamiento de segunda línea terapéutica para los pacientes con pseudotumor inflamatorio orbitario que responden de forma incompleta a los corticoides. Puede ser usada como primera línea terapéutica en pacientes en los que los corticoides estén contraindicados. Suele utilizarse una radioterapia a bajas dosis, de 1.500 a 2.000 unidades de centigray (Gy), administradas a lo largo de 10 días. El éxito terapéutico de la radioterapia se encuentra entre un 50-75%, dependiendo de los autores. Hay que tener en cuenta también los efectos adversos de la radioterapia, como la formación de catarata en pacientes jóvenes, ojo seco y la neuropatía o retinopatía secundaria a la radioterapia²¹.

Un estudio retrospectivo de 22 pacientes con EIOI, confirmado histopatológicamente en pacientes refractarios y/o intolerantes a terapia con cortico-esteroides, fueron tratados con radioterapia con o sin cirugía. La dosis de radiación varió de 20 a 40 Gy (mediana, 20 Gy). La proptosis fue el signo más común en 19 individuos (86.3%), seguido de la restricción de movimientos extraoculares en 10 pacientes (45,4%). La respuesta a la radioterapia fue completa en 15 (68,1%) pacientes, parcial en 3 (13,6%), y ninguna respuesta en 4 (18,2%) pacientes. Se realizó seguimiento durante 34 meses; 14 (63,6%) pacientes se mantuvieron sin progresión de la enfermedad, de los cuales, seis (6) se sometieron a tratamiento bimodal, de cirugía de reducción de volumen de la enfermedad ocular y radioterapia; mientras que 8 (36,4%) pacientes tenían enfermedad recurrente o persistente, aunque habían recibido radioterapia. Estos autores concluyen que, para pacientes con EIOI refractaria o intolerantes a terapia con cortico-esteroides, 20 Gy de radioterapia parece ser

eficaz para el control de la enfermedad con complicaciones aceptables, especialmente cuando es combinado con cirugía²².

La eficacia de la radioterapia también ha sido descrita por Mattiehsen y colaboradores, en una revisión de 20 órbitas en 16 pacientes diagnosticados con pseudotumor orbitario, que recibieron radioterapia externa, a dosis media de 20 Gy (rango, 14-30 Gy); con una mediana de seguimiento de 16,5 meses. 15 pacientes (93.7%) fueron tratados inicialmente con cortico-esteroides, 8 presentaron recurrencia después del cese de esteroides, 6 no pudieron disminuir cortico-esteroides total o parcialmente, y 1 experimentó progresión de síntomas a pesar de la terapia con cortico-esteroides. 14 pacientes (87.5%) inicialmente respondieron con mejoría clínica de los síntomas y/o disminución de la dosis de cortico-esteroides. 13 pacientes (81,2%) continuaron mejorando después de la radioterapia. Presentaron como resultados el cese completo de la terapia con cortico-esteroides en 9 pacientes (56.3%) y dosis reducidas de cortico-esteroides en 4 pacientes (25%). La radioterapia no logró el control a largo plazo para 3 pacientes (18,7%). Estos autores concluyen que la radioterapia es un tratamiento eficaz para los síntomas agudos, mejora y controla a largo plazo del pseudotumor orbitario. En el retratamiento puede ser de beneficio clínico, sin aumento aparente en la morbilidad, cuando con la radioterapia inicial no se obtiene respuesta completa²³.

En enfermedad ocular anexial relacionada con IgG4, refractaria o intolerante a la terapia con corticosteroides, también puede ser tratada con radioterapia orbitaria complementaria (2000 Gy; 10 fracciones). Lin YH y colaboradores, reportaron 3 pacientes con una respuesta favorable a la radioterapia complementaria con mejora de los síntomas clínicos y anormalidades radiológicas. El cortico-esteroide se redujo y se suspendió en todos los pacientes con éxito; sin efectos adversos del tratamiento o recurrencia después de un seguimiento medio de 19 meses²⁴.

3. HIPOTÉISIS Y OBJETIVOS

La principal hipótesis planteada en esta revisión bibliográfica consiste en que existen estudios con suficiente evidencia en donde se planteen los agentes biológicos como terapia de primera línea en la enfermedad inflamatoria idiopática orbitaria.

El principal objetivo de este trabajo es describir y analizar toda la información actual referente a las opciones terapéuticas con agentes biológicos para tratar la enfermedad inflamatoria idiopática orbitaria, mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva de acuerdo a recomendaciones basadas en la evidencia científica.

4.- MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos Medline, Pubmed y the Cochrane Library Plus de los últimos 15 años en los idiomas español e inglés. Para localizar las referencias bibliográficas se ha realizado una búsqueda en las bases de información empleando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) a partir de los Medical Subject Heading (MESH) desarrollados por la United State National Library of Medicine y términos independientes. Los términos de búsqueda fueron "Orbital Pseudotumor/drug therapy"[Mesh] OR (("treatment"[ti] OR "management"[ti] OR "therapy"[ti] OR therapeutic*[ti]) AND "Idiopathic orbital"[ti] AND ("pseudo-tumoral"[ti] OR "pseudotumor"[ti] OR inflammat*[ti])). Este trabajo de revisión fue aprobado por la Comisión de Investigación del IOBA.

Se revisaron los artículos completos, incluyéndose la información relevante en todos los artículos que se ajustaban a la búsqueda establecida como objetivo de ésta revisión. Las definiciones de los niveles de evidencia científica utilizadas en esta revisión son las de US Agency for Health Care Policy and Research (ahora, US Agency for Healthcare Research and Quality) (Tabla 1), y la clasificación de la recomendaciones es la que la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) propuso a partir de los anteriores niveles (Tabla 2).

Tabla 1. Niveles de evidencia científica

Nivel	Tipo de evidencia científica
Ia	La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tabla 2. Grado de recomendaciones

Grado	Recomendación
A (Niveles de EC Ia, Ib)	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (Niveles de EC IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (Nivel de EC IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

EC: Evidencia científica

5.- RESULTADOS

5.1 Resultados Bibliométricos

Siguiendo los criterios de búsqueda arriba señalados se encontraron un total de 15 artículos. La mayoría de las recomendaciones terapéuticas con agentes biológicos como tratamiento de la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática reportadas en la literatura se trata de reportes de casos clínicos y series de casos, basados en la experiencia personal de cada autor y de grupos de trabajo. Un (1) artículo con evidencia científica Ib del año 2015, siendo un ensayo clínico aleatorizado, y un (1) artículo con evidencia científica III-b.

Según los datos bibliométricos, se obtuvieron las siguientes publicaciones catalogadas por años: (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación según el tipo de evidencia científica y el año de los estudios encontrados

AÑO DE PUBLICACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA
2004	IV-C
2005	
2006	
2007	IV-C
2008	IV-C
2009	
2010	IV-C
2011	
2012	IV-C (4)
2013	IV-C (3)
2014	Ib-A, IV-C
2015	III-B, IV-C (3)
2016	IV-C
2017	IV-C
2018	IV-C (2)

5.2 Resultados de Contenido

Tratamiento con agentes biológicos

Las técnicas de análisis molecular biológico, han permitido grandes avances en evaluar los mecanismos patológicos de una variedad de enfermedades, mediante la tipificación específica de aberraciones moleculares en las enfermedades, con lo cual, han surgido nuevos agentes terapéuticos que actúan selectivamente en las citocinas, las cuales cumplen un rol fundamental en diversos eventos inflamatorios. Esta clase de drogas actúa de manera específica, eficaz y con pocos efectos secundarios, por lo tanto, prometen una supresión precisa de las irregularidades de citoquinas inherentes a un trastorno patológico específico, con menos interferencia de los procesos inmunológicos.

Los detalles del proceso de la EIOI no han sido completamente aclarados; Wladis y coautores intentaron recientemente caracterizar el entorno biológico molecular de la enfermedad, en ese estudio, las concentraciones de citoquinas en las muestras de biopsias con trastorno inflamatorio, se compararon con las de grasa orbitaria de pacientes sin inflamación orbitaria, documentando múltiples citocinas, probablemente lo que explica la

naturaleza de la EIOI. Los autores informaron niveles significativamente elevados de interleucina 12 (IL-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (INF γ), lo que sugiere la novedosa terapéutica en el manejo de los pacientes con EIOI²⁵⁻²⁶.

Rituximab.

Rituximab (MabThera (®); Roche, Basilea, Suiza, 100 mg / 10 ml), es un anticuerpo monoclonal que reconoce CD20, un antígeno expresado en la superficie de linfocitos B maduros. Rituximab (RTX) fue inicialmente aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para tratamiento de linfomas de células B, leucemia linfocítica crónica, y artritis reumatoide (AR) moderada a severa, pero los investigadores han reportado éxito en el tratamiento de múltiples afecciones autoinmunes, como el pénfigo vulgar, lupus eritematoso sistémico y la anemia hemolítica autoinmune²⁶⁻¹⁷. Se ha demostrado que RTX no es inferior a ciclofosfamida en el tratamiento de Granulomatosis de Wegener²⁷ y ha sido aprobado por los Estados Unidos y Administración de Medicamentos para esta indicación. En la EIOI el RTX parece ser prometedor y parcialmente dependiente de IL-2, debido a que CD20 es un componente de dicha IL³⁵.

Eric B. Suhler y colaboradores, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble enmascarado, en diez pacientes con inflamación orbitaria refractaria a cortico-esteroides sistémicos y, al menos otro tratamiento inmunosupresor; rituximab fue administrado en infusión los días 1 y 15 del estudio a dosis de 500 mg o 1000 mg. Los resultados primarios fueron la reducción de la inflamación medido con una escala de clasificación de enfermedad orbitaria validada y reducción de dosis de cortico-esteroides en al menos un 50%; los resultados secundarios fueron agudeza visual, reducción del dolor, y evaluación de salud global informada por los participantes y los médicos. 7 de 10 pacientes, demostraron una mejoría de la enfermedad orbitaria según la escala de clasificación a la semana 24 de tratamiento con rituximab; 4 de estos 7 pacientes estaban recibiendo cortico-esteroides al inicio del estudio y todos lograron una reducción exitosa de la dosis. En cuanto a la autoevaluación de salud global, 7 de 8 pacientes mejoraron en la evaluación de salud global, y 7 pacientes tuvieron una reducción del dolor en un 25% o más a las 24 semanas. 4 pacientes presentaron inflamación después de la semana 24 de tratamiento, por

lo que recibieron re-infusión de RTX entre las semanas 24 y 48. La visión se mantuvo estable en todos los participantes. 3 de cada 10 pacientes tuvieron un empeoramiento objetivo o subjetivo a corto plazo, entre 2 a 8 semanas después de recibir infusiones de rituximab, las cuales se previnieron en posteriores pacientes con corticosteroides orales administrados durante la perfusión para no afectar el eventual resultado positivo del tratamiento. No se reporta en el estudio, el hallazgo de diferencias significativas en cuanto a la eficacia, la toxicidad o la probabilidad de retratamiento entre los dos grupos de dosis. Los autores concluyen que RTX mejoró la inflamación orbitaria en 7 de 10 pacientes, durante al menos las 48 semanas de tratamiento, lo que, sugiere una efectividad potencial en pacientes similares a los descritos en dicho ensayo²⁶.

La naturaleza recalcitrante y fabricante de la EIOI y su difícil tratamiento, fue reportada por Robin G Abell y colaboradores, en una paciente mujer, con buena respuesta clínica y radiológica después de un total de 11 infusiones con RTX, sin aparentes efectos secundarios; siendo previamente tratada durante 6 años de dolor intratable y fracasos a múltiples tratamientos, como Azatioprina, Ciclosporina, Metotrexate e incluso Radioterapia. La mejora radiológica fue significativa y sostenida, así como la resolución completa del dolor; la lesión se resolvió por completo, 4 años después de la institución de la terapia con rituximab²⁸.

Rituximab mediante inyección orbitaria intralesional a bajas dosis, también ha sido descrito para el tratamiento EIOI en 3 pacientes, los cuales recibieron un ciclo completo de inyecciones intraorbitarias de 10mg de RTX, una vez a la semana durante 1 mes (cuatro inyecciones/mes). Los seguimientos clínicos y de imagen tuvieron un promedio de 17,6 meses (rango 14-24 meses); todos los pacientes mostraron una reducción significativa de la lesión orbitaria mediante RM y, una clínica estable en el tiempo de seguimiento, así como, desaparición de las células inflamatorias en la biopsia²⁹.

En diferentes estudios se ha revisado la eficacia clínica y seguridad de rituximab para el tratamiento de Enfermedad orbitaria relacionada con IgG4 (IgG4-ROD). Wu y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico, en una serie de cinco casos, tanto cortico-esteroides dependientes y/o resistentes. Las dosis de rituximab para la

terapia de inducción incluyeron 2 dosis de 1000 mg a intervalos de 2 semanas y cuatro dosis a 375 mg/m² a intervalos semanales. Dos meses después de comenzar con rituximab, tres casos lograron una resolución clínica completa y dos casos lograron una resolución clínica parcial. La resolución radiológica completa ocurrió en un caso, y parcial en tres casos. Tres (3) casos recibieron terapia de mantenimiento con rituximab y en un caso fue necesario iniciar terapia con micofenolato. No hubo recaída durante un seguimiento medio de 33 meses (rango:7-65 meses). Los autores describen una recaída de la enfermedad cuando el intervalo de dosis de mantenimiento de rituximab se extendió a intervalos de 6 meses; siendo rápida con terapia de re-inducción de rituximab³⁰.

La Enfermedad esclerosante relacionada con IgG4 (IgG4- RSD) es una enfermedad inflamatoria rara que puede afectar a múltiples órganos, incluso puede afectar estructuras como el nervio trigémino³¹. Gillispie MC y colaboradores, describen un paciente pediátrico con afectación ocular, nerviosa y renal, tratado con rituximab debido a la falta de mejoría significativa con los esteroides, recibiendo dos dosis de rituximab IV, una semana después de la primera infusión de rituximab, no mostró proptosis, ni defecto pupilar o déficit de motilidad con agudeza visual normal³².

Rituximab, como ahorrador de corticoides, también ha sido reportado por Emily H Shao y colaboradores, en paciente mujer de 61 años con diagnóstico de EIOI, con buena respuesta inicial a prednisolona oral a una dosis de 60mg/día y con recaída de la enfermedad cuando la prednisolona se redujo a 20 mg/día. Micofenolato y metotrexato fueron ineficaces como ahorradores de esteroides en este caso; los autores describen la remisión de la enfermedad en 4 semanas, con 2 infusiones de 1gr iv de rituximab, separados por un intervalo de 2 semanas, y permitió que la prednisolona se redujera a 7.5 mg/diario, sin recaída durante un período de 2 meses³³.

Infliximab

Infliximab es un anticuerpo IgG1k monoclonal quimérico, y es el primero de los agentes específicos dirigidos contra TNF- α , que es una citocina proinflamatoria que juega un papel crítico en diversos eventos celulares. El TNF se expresa en prácticamente todas las

enfermedades autoinmunes inflamatorias y se ha implicado en la patogénesis de un amplio espectro de enfermedades autoinmunes humanas, incluidas la artritis reumatoide, la diabetes y la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, los efectos fisiopatológicos del TNF en las enfermedades autoinmunes todavía se entienden de manera incompleta. El TNF también es una citocina profibrótica, pero su papel en la fibrosis y su mecanismo de acción no están bien definidos. En un modelo experimental de rata de tiroiditis autoinmune experimental granulomatosa (G-EAT), el tratamiento anti-TNF resolvió la inflamación y redujo la fibrosis (Chen et al. 2007). Sin embargo, los efectos secundarios del infliximab incluyen infecciones oportunistas, activación de la tuberculosis, reacciones a la infusión, reacciones reversibles similares al lupus y la preocupación de un aumento de enfermedades desmielinizantes y malignas (Fleischmann y Yocum 2004)²⁵⁻²⁶. En los pacientes con pseudotumor inflamatorio orbitario se han utilizado dosis de carga de 3 a 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente dosis cada 4 o 8 semanas, dependiendo de los síntomas y mejoría clínica del paciente.

Garrity y colaboradores, reportan un estudio retrospectivo de 7 pacientes con inflamación orbitaria idiopática que fueron evaluados en tres centros médicos. Todos los pacientes fueron tratados con infliximab después del fracaso de la terapia tradicional, que incluía cortico-esteroides, radioterapia o agentes quimioterapéuticos antiinflamatorios, obteniendo una respuesta favorable con infliximab en cuanto a dolor, edema y necesidad de cortico-esteroides concomitantes, siendo éstas las principales medidas de éxito del tratamiento; no se presentaron efectos adversos del tratamiento después de un seguimiento medio de 15,7 meses⁶⁻³⁸.

Miguel. T y colaboradores, describen en su estudio la desaparición de las manifestaciones orbitarias en dos pacientes con inflamación orbitaria idiopática dependiente de esteroides, uno con miositis y el otro con dacrioadenitis, e intolerantes a los agentes ahorradores de esteroides estándar (metotrexato o azatioprina), tratados con infliximab; después de un seguimiento de al menos 20 meses, los dos pacientes que todavía recibían infliximab permanecieron libres de síntomas inflamatorios; además permitió la reducción de esteroides a menos de 5 mg por día⁷⁻³⁴.

Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra TNF- α que interfiere con la unión de TNF- α a los receptores de la superficie celular²⁵⁻²⁶. Aunque no se han documentado grandes series ni se han publicado ensayos clínicos, hasta la fecha de adalimumab para el tratamiento de pacientes con EIOI; se han descritos dos casos con miositis orbitaria no específica, refractaria, dependiente de esteroides, no controlada con tratamiento inmunosupresor estándar (metotrexate, ciclofosfamida y micofenolato), que, mejoraron clínicamente con adalimumab a dosis de 40mg subcutáneo semanal, permitiendo reducir la dosis de corticosteroides sin brote de enfermedad y suspendiendo otros tratamientos inmunosupresores, con seguimiento en los pacientes máximo de 1 año⁸⁻⁴⁰. El uso de adalimumab en este estudio produjo en los dos pacientes una pronta y duradera mejoría, permitiendo reducir las dosis de cortico-esteroides a niveles no tóxicos. Si bien es posible que la respuesta al tratamiento pueda coincidir con el curso natural de una impredecible enfermedad, los autores creen que el patrón regular de recurrencia crónica de la enfermedad, fue positivamente alterado por la adición de adalimumab; sugiriéndolo como útil tratamiento ahorrador de esteroides para pacientes con miositis orbitaria inespecífica.

Se sabe que todos los agentes bloqueadores de TNF- α aumentan el riesgo de tuberculosis, que requiere detección de infección latente antes de iniciar el tratamiento. Como cualquier inmunosupresor, aumenta el riesgo de infección grave. El riesgo de linfoma parece ser elevado en pacientes que reciben agentes bloqueadores de TNF- α , aunque estos datos vienen de pacientes con artritis reumatoide de larga evolución, quienes se sabe tienen un mayor riesgo de linfomas no Hodgkin. Los eventos adversos reportados han sido raros y han incluido lupus inducido por fármacos, convulsiones, pancitopenias y enfermedad desmielinizante; al igual que con cualquier medicamento nuevo, los pacientes que toman adalimumab debe controlarse para detectar efectos secundarios a largo plazo.

Etanercept:

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH2 y CH3, pero no la región CH1 de la IgG1. Etanercept contiene 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. La actividad específica de etanercept es 1.7×10^6 unidades/mg¹⁸.

D. Paridaens y colaboradores, realizaron un estudio piloto en diez (10) pacientes con Orbitopatía de Graves leve a moderadamente severa activa tratados con inyecciones subcutáneas de 25mg etanercept (Enbrel®) dos veces/semana durante 12 semanas, mejorando un promedio de 60% el Clinical Activity Score (CAS) y 24% el índice de Oftalmopatía²⁵.

Daclizumab

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado de origen recombinante que actúa como antagonista de los receptores de la interleucina 2 (IL-2). Daclizumab se une con gran especificidad a la subunidad alfa o Tac del complejo receptor IL-2 de alta afinidad (expresado en células T activadas) e inhibe la unión y la actividad biológica de la IL-2. Fue creado como un medicamento antirrechazo, y los informes de uso oftálmico han sugerido la mayor utilidad en el tratamiento de estadios crónicos de inflamación en uveítis, escleritis, queratouveítis y penfigoide cicatricial ocular⁷. Se ha informado un solo caso de uso en EIOI en paciente con miositis orbitaria crónica, en el que la quemosis, el exoftalmos, el dolor y la diplopía mejoraron y se indujo la remisión en combinación con corticosteroides y ciclosporina. En general, el perfil de efectos secundarios es favorable, pero la fatiga, el aumento del riesgo de infección y la dermatitis granulomatosa se han informado por el uso de daclizumab que describen efectos secundarios leves, pero no se ha informado de incidencia de reactivación de tuberculosis o tumores malignos⁸⁻⁴⁰.

Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado al receptor de la interleucina 6 (IL-6) de la subclase Igg1k con la estructura polipeptídica típica de la

inmunoglobulina H2L2. La cadena ligera y la cadena pesada constan de 214 y 448 aminoácidos, respectivamente.

El tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 (sIL-6R y mIL-6R) tanto solubles como unidos a la membrana, inhibiendo la señalización de la IL-6 mediada a través de estos receptores. La interleukina IL-6 es una de las citoquinas pleiotrópicas pro-inflamatorias producidas por una variedad de tipos de células incluyendo las células T y las células B, linfocitos, monocitos y fibroblastos. La IL-6 se ha demostrado estar involucrada en diversos procesos fisiológicos tales como la activación de células T, la inducción de la secreción de inmunoglobulina, la iniciación de la síntesis hepática de proteínas y la estimulación de la proliferación y diferenciación de células precursoras hematopoyéticas. La IL-6 también es producida por las células sinoviales y endoteliales acumulándose en las articulaciones afectadas por procesos inflamatorios tales como la artritis reumatoide³⁶.

Tocilizumab ha sido aprobado por Food and Drug Administration, EE. UU. (FDA) para tratar la artritis reumatoidea moderada a severa (2010), la artritis idiopática juvenil sistémica para niños de dos años de edad (2011) y la artritis idiopática juvenil poliarticular (2013). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó tocilizumab para la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil sistémica activa y la poliartritis idiopática juvenil, en pacientes mayores de 2 años y que no han respondido a otros tratamientos (AINE y cortico-esteroides)⁷⁻³⁹.

A pesar de la falta de resultados de los ensayos clínicos, tocilizumab ha surgido como una opción alternativa que muestra resultados prometedores en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias oculares como uveítis anterior crónica asociada a artritis idiopática juvenil, uveítis asociada a la enfermedad de Castleman, edema macular recidivante asociado a uveítis, coriorretinopatía de Birdshot, enfermedad de Bechet y tumores retinianos vasoproliferativos¹⁰.

Pérez-Moreiras y colaboradores, demostraron la eficacia de tocilizumab frente a placebo en Orbitopatía de Graves moderada - severa resistente a corticoides, tratando 18 pacientes con enfermedad activa durante 30 meses. Establecieron la actividad de la enfermedad utilizando la puntuación de actividad clínica (CAS). Todos sus pacientes mostraron una

mejora significativa del CAS (reducción media del puntaje de CAS 5.89, $P < 0.00027$). Los niveles medios de TSI se redujeron significativamente (-76.18% , $P = 0.00007$). El 72% de los pacientes presentaron proptosis reducida (-3.92 mm, $P = 0.002$). El 83% mostró una mejora en la motilidad extraocular, y en el 54% de ellos su diplopía se redujo o resolvió. También declararon que no se presentaron efectos secundarios graves o recaída de la actividad durante el seguimiento³⁷.

Ha sido descrita también eficacia del tratamiento con tocilizumab en pacientes con enfermedades inflamatorias oculares recalcitrantes, como uveítis, escleritis y pseudotumor orbitario, en pacientes tratados con terapia inmunosupresora convencional sin éxito; logrando con tocilizumab el control de la inflamación y el ahorro de esteroides en 63% y 71% de los pacientes con uveítis y 50% de los pacientes con escleritis a los 6 y 9 meses de tratamiento con una duración media del tratamiento de $12,6 \pm 10,0$ (rango, 2-35) meses³⁸.

Tocilizumab ha mostrado efectos adversos como infecciones, alteraciones gastrointestinales, alteraciones de los lípidos en suero, aumento de los niveles de transaminasas hepáticas y reacciones de inyección durante el curso de los ensayos clínicos [33]. No está claro si se puede usar o no en mujeres embarazadas y / o niños¹⁰.

Abatacept

Abatacept es una proteína de fusión recombinante soluble de CTLA-4 e IgG1 que se une competitivamente CD80 y CD86 en células presentadoras de antígeno (APC) evitando que se unan a CD28 y se activen Células T [81]. En lugar de inhibir directamente una molécula como TNF- α , abatacept inhibe la coestimulación de células T. Abatacept ha llevado a una mejora sostenida en resistencia JIA-uveítis, pero el uso en EIOI no ha sido reportado⁷⁻³⁹.

6.- DISCUSIÓN

6.1 De los resultados bibliométricos

Al realizar la búsqueda bibliográfica de la presente revisión en 3 bases de información médica, sólo se han seleccionado 15 artículos, siendo Pubmed la que ha proporcionado la mayor cantidad de ellos.

La literatura científica encontrada en la presente revisión es escasa y presenta un bajo grado de evidencia científica, sólo un artículo es un estudio aleatorizado y no se ha encontrado ningún meta-análisis. La mayoría de las publicaciones son entre los años 2012 y 2015, probablemente esté relacionado con el auge de los tratamientos con agentes biológicos para otras patologías no orbitarias, pero sí de carácter inmunológico, sobre todo en el área de reumatología; así como mejor conocimiento de los mecanismos moleculares que definen los tratamientos con terapias biológicas.

6.2 De los resultados de contenido

Los escasos estudios enfocados en dilucidar el mecanismo inmunológico implicado en la compleja fisiopatología de la EIOI, se han orientado en el estudio molecular de pacientes biopsiados; documentando en los mismos múltiples citocinas, especialmente niveles significativamente elevados de interleucina 2 (IL-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (INF γ), lo que sugiere en los últimos años la novedosa terapéutica en el manejo de los pacientes con EIOI.

Rituximab en la EIOI parece ser prometedor y parcialmente dependiente de IL-2, debido a que CD20 es un componente de dicha IL. Ha sido utilizado en pacientes con inflamación orbitaria refractaria a cortico-esteroides sistémicos y al menos otro tratamiento inmunosupresor, así como, en pacientes con enfermedad de naturaleza fibrosante; es administrado en infusiones IV de 500 a 1000mg. Las series tratadas muestran una mejoría clínica y radiológica en los pacientes con control de la enfermedad durante al menos 48 semanas de tratamiento. Ha sido probado en tratamiento de inyección intralesional con buena respuesta clínica y radiológica, aunque ha sido una serie de pacientes muy pequeña.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico y es el primero de los agentes específicos dirigidos contra TNF-a. Dos series de casos reportados en la literatura coinciden en una respuesta favorable con infliximab en pacientes con pseudotumor orbitario, tanto para el dolor como para la disminución de terapia con corticoides. Aunque son bien conocidos los efectos adversos con infliximab, los autores no reportan éstos en pacientes con seguimiento de hasta 20 meses.

El adalimumab es otro un anticuerpo monoclonal contra TNF-a, pero completamente humano; hasta la fecha no hay en la literatura series de adalimumab para el tratamiento de pacientes con EIOI; solo se han descritos dos casos de miositis orbitaria, que, mejoraron clínicamente con adalimumab, sin brote de la enfermedad y logrando suspender otros tratamientos inmunosupresores, con seguimiento en los pacientes máximo de 1 año.

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado de origen recombinante que actúa como antagonista de los receptores de la interleucina 2 (IL-2); un solo estudio ha sido reportado en la literatura en paciente con miositis orbitaria crónica, en el que la quemosis, el exoftalmos, el dolor y la diplopía mejoraron y se indujo la remisión en combinación con corticosteroides y ciclosporina.

No se han encontrado en la literatura series de casos de EIOI tratados Tocilizumab, Etanercept y Abatacept, aunque, sí hay artículos publicados de tocilizumab y etanercept, para el tratamiento de orbitopatía tiroidea; por lo que es probable que en próximos años algunos grupos de trabajo consideren éstas terapias para los pacientes con pseudotumor orbitario.

6.3 Limitaciones del estudio

Las limitaciones de esta revisión bibliográfica sobre el tratamiento con agentes biológicos para la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopáticas han sido:

- La escasez de los artículos científicos publicados en las distintas bases de información médicas consultadas, que se puede explicar porque la EIOI de por sí representa un reto diagnóstico debido a las patologías con las que se debe hacer

diagnóstico diferencial y, a la respuesta en general buena que obtienen los pacientes con la corticoterapia, a pesar de los efectos adversos.

- En esta revisión bibliográfica se ha producido el sesgo del idioma. Sólo se ha incluido artículos publicados en inglés y castellano.

7.- CONCLUSIONES

- La literatura científica publicada es escasa y presenta un bajo grado de evidencia científica, puesto que no existen meta-análisis ni suficientes ensayos clínicos aleatorizados que soporten el tratamiento de primera línea con terapias biológicas para la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática.
- Sigue sin existir un algoritmo diagnóstico para la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática, sin embargo en 2017 se publicó un consenso, cuyas recomendaciones se enfocan hacia la valoración de EIOI no miosítica, con indicadores clínicos, RMN o en su defecto TC, hallazgos de laboratorio normales y biopsia incisional y; para la EIOI miosítica, se debe basar el diagnóstico en los criterios clínicos, RMN o TC, pruebas de laboratorio normales y respuestas a cortico-esteroides.
- Los cortico-esteroides sistémicos se siguen considerando la terapia de primera línea para EIOI; su uso mayor extendido es como terapia intravenosa, aunque diversos estudios han probado combinar con otros anti-inflamatorios, inmunosupresores y como inyección local peri-orbitaria.
- Los estudios enfocados en dilucidar el mecanismo inmunológico implicado en la compleja fisiopatología de la EIOI, han documentado especialmente niveles significativamente elevados de interleucina 12 (IL-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (INF γ), lo que sugiere en los últimos años la novedosa terapéutica en el manejo de los pacientes con EIOI.
- Rituximab, parece ser el agente biológico mayormente empleado hasta ahora en los pacientes con en la EIOI, refractarios a cortico-esteroides sistémicos y, al menos utilizando otro tratamiento inmunosupresor; reportando mejoría clínica y radiológica.

- No se encontró ningún estudio que utilizara los agentes biológicos como terapia de primera línea en pacientes con pseudotumor orbitario.
- Con todo lo expuesto, se considera que el grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de la órbita sigue representado un desafío diagnóstico y terapéutico para el oftalmólogo oculoplástico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanski JJ. *Oftalmología Clínica. 6th ed.* Barcelona. Elsevier España 2009: 175.
2. Niño C, Ventura N, Arcos G, Salazar-Quiñones L, Cifuentes P, Vico E, Romo López A, Troyano JA, Gómez de Liaño R. *Enfermedad inflamatoria idiopática orbitaria. Pseudotumor orbitario.* Parte 1. Thea Información. 2018-II. 082: 4-5.
3. Yeşiltaş YS, Gündüz AK. *Idiopathic Orbital Inflammation: Review of Literature and New Advances.* Middle East Afr J Ophthalmol. 2018 Apr-Jun;25(2):71-80.
4. Espinoza GM. *Orbital inflammatory pseudotumors: etiology, differential diagnosis, and management.* Curr Rheumatol Rep. 2010 Dec;12(6):443-7.
5. Choe CH, Eckstein LA, Vagefi MR. *Orbital inflammation after dental procedures.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2012 Sep-Oct;28(5):e113-5.
6. Garrity JA, Coleman AW. *Treatment of recalcitrant idiopathic orbital inflammation (chronic orbital myositis) with infliximab.* Am J Ophthalmol. 2004 Dec;138(6):925-30.
7. Carruth BP, Wladis EJ. *Inflammatory modulators and biologic agents in the treatment of idiopathic orbital inflammation.* Curr Opin Ophthalmol 2012, 23:420–426.
8. Mishriki YY. *Treatment of chronic orbital myositis with daclizumab.* Can J Ophthalmol 2007;42:156–7.
9. Mishriki YY. *Puzzles in practice. Idiopathic orbital inflammatory syndrome (IOIS).* Postgrad Med. 2012 May;124(3):164-6.
10. Li Y, Lip G, Chong V, Yuan J, Ding Z. *Idiopathic orbital inflammation syndrome with retro-orbital involvement: a retrospective study of eight patients.* PLoS One. 2013;8(2):e57126.
11. Sun B, Song L, Wang X. *Lymphoma and inflammation in the orbit: Diagnostic performance with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast enhanced.* Magn Reson Imaging 2017; 45 (5): 1438-45.
12. Halimi E, Rosenberg R, Wavreille O, Bouckehove S, Franquet N, Labalette P. *Clinical features and management of acute myositis in idiopathic orbital inflammation.* J Fr Ophtalmol. 2013 Sep;36(7):567-74.
13. Bijlsma WR(1), Elbert NJ, Kalmann R. *The role of biopsy in diagnosing patients suspected of idiopathic orbital inflammation.* Curr Eye Res. 2012 Mar;37(3):251-3.

14. Deshpande V, Zen Y, Chan JK. *Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease*. Mod Pathol 2012; 25 (9): 1181-92.
15. Rosenbaum JT, Choi D, Wilson DJ. *Molecular diagnosis of orbital inflammatory disease*. Exp Mol Pathol 2015; 98 (2): 225-9.
16. Ilse Mombaerts, Jurij R Bilyk, Geoffrey E Rose, Alan A McNab, Aaron Fay, Peter J Dolman, Richard C Allen, Martin H Devoto, Gerald J Harris. *Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach*. JAMA Ophthalmol 2017 Jul 1;135(7):769-776.
17. Dagi Glass LR, Freitag SK. *Orbital inflammation: Corticosteroids first*. Surv Ophthalmol. 2016 Sep-Oct;61(5):670-3.
18. Bijlsma WR, Paridaens D, Kalmann R. *Treatment of severe idiopathic orbital inflammation with intravenous methylprednisolone*. Br J Ophthalmol. 2011 Aug; 95(8):1068-71.
19. Wong JK, Lee JW, Yuen CY. *Local steroid injection for management of different types of acute idiopathic orbital inflammation: an 8-year study*. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2014 Nov-Dec;30(6):532.
20. McElnea EM, Hynes S, Fahy GT. *Resolution of idiopathic granulomatous orbital inflammation with intraorbital triamcinolone*. BMJ Case Rep. 2014 Mar 4;2014.
21. Niño C, Ventura N, Arcos G, Salazar-Quñones L, Cifuentes P, Vico E, Romo López A, Troyano JA, Gómez de Liaño R. *Enfermedad inflamatoria idiopática orbitaria. Pseudotumor orbitario. Parte 2*. Thea Información. 2018-III. 083: 30-39.
22. Lee JH, Kim YS, Yang SW, Cho WK, Lee SN, Lee KJ, Ryu MR, Jang HS. *Radiotherapy with or without surgery for patients with idiopathic sclerosing orbital inflammation refractory or intolerant to steroid therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Sep 1;84(1):52-8.
23. Matthiesen C, Bogardus C Jr, Thompson JS, Farris B, Hildebrand L, Wilkes B, Syzek E, Algan O, Ahmad S, Herman T. *The efficacy of radiotherapy in the treatment of orbital pseudotumor*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Apr 1;79(5):1496-502.
24. Lin YH(1), Yen SH, Tsai CC, Kao SC, Lee FL. *Adjunctive Orbital Radiotherapy for Ocular Adnexal IgG4-related Disease: Preliminary Experience in Patients Refractory*

- or Intolerant to Corticosteroid Therapy*. Ocul Immunol Inflamm. 2015 Apr;23(2):162-7.
25. Carruth BP, Wladis EJ. *Inflammatory modulators and biologic agents in the treatment of idiopathic orbital inflammation*. Curr Opin Ophthalmol. 2012 Sep;23(5):420-6.
26. Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, Giles TR, Pasadhika S, Lee ST, de Saint Sardos A, Butler NJ, Smith JR, Rosenbaum JT. *Rituximab therapy for refractory orbital inflammation: results of a phase 1/2, dose-ranging, randomized clinical trial*. JAMA Ophthalmol. 2014 May;132(5):572-8.
27. Aldasoro-Cáceres, Pérez-Moreiras JV, Murié-Fernández M, Ibáñez-Bosch R. *C-ANCA positive necrotising scleritis and multiple sclerosis compatible with ocular Wegener: treatment with rituximab*. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2014 Jan;89(1):31-4.
28. Abell RG, Patrick A, Rooney KG, McKelvie PA, McNab AA. *Complete resolution of idiopathic sclerosing orbital inflammation after treatment with rituximab*. Ocul Immunol Inflamm. 2015 Apr;23(2):176-9.
29. 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 Jan;35(1):183-8.
30. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A, Tan P, Gajdatsy A, Selva D. *Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases*. Eye (Lond). 2015 Jan;29(1):122-8.
31. Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, Deshpande V, Hatton MP, Ritter J, Ferry JA, Stone JH. *IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement*. Surv Ophthalmol. 2012 Jan-Feb;57(1):26-33.
32. Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. *Successful treatment of IgG-4 related sclerosing disease with rituximab: a novel case report*. Clin Exp Rheumatol. 2015 Jul-Aug;33(4):549-50.
33. Shao EH, Karydis A, Gemenetzi M, Taylor SR. *Successful corticosteroid-sparing effect of rituximab in the treatment of refractory idiopathic orbital inflammatory disease*. Case Rep Ophthalmol. 2013 Nov 1;4(3):216-8.
34. Miquel Tiphaine, Abad Sébastien, Badelon Isabelle, Vignal Catherine, Warzocha Ursula; Larroche Claire, Morax Serge, Dhote Robin. *Successful Treatment of Idiopathic*

Orbital Inflammation With Infliximab: An Alternative to Conventional Steroid-Sparing Agents. Ophthal Plast & Reconst Surg. 2008 Sep-Oct; 24(5): 415-17.

35. Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Taylor SR, Sandhu G, Tarzi RM, Pusey CD, Lightman S. *Long-term Outcomes of Rituximab Therapy in Ocular Granulomatosis with Polyangiitis: Impact on Localized and Nonlocalized Disease.* Ophthalmology. 2015 Jun;122(6):1262-8.
36. Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. *Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases.* Acta Ophthalmol. 2016 Sep;94(6):e400-6.
37. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo López A, Rodríguez Alvarez FM, Castillo Laguarda JM, Del Estad Cabello A, Gessa Sorroche M, España Gregori E, Sales-Sanz M. *Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial.* Am J Ophthalmol. 2018 Nov;195:181-190.
38. Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. *Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases.* Acta Ophthalmol. 2016 Sep;94(6):e400-6.
39. Yu WK, Kao SC, Yang CF, Lee FL, Tsai CC. *Ocular adnexal IgG4-related disease: clinical features, outcome, and factors associated with response to systemic steroids.* Jpn J Ophthalmol. 2015 Jan;59(1):8-13.
40. Young SM, Chan ASY, Jajeh IA, Shen S, Seah LL, Choo CT, Lang SS, Looi ALG. *Clinical Features and Treatment Outcomes of Orbital Inflammatory Disease in Singapore: A 10-Year Clinicopathologic Review.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2017 May-Jun;33(3):182-188.
41. Lokdarshi G, Pushker N, Bajaj MS. *Sclerosing Lesions of the Orbit: A Review.* Middle East Afr J Ophthalmol. 2015 Oct-Dec;22(4):447-51.
42. Hittinger M, Berlis A, Pfaenhauer K. *Inflammatory Pseudo-tumour Orbitae (PTO): An Atypical Manifestation of Giant Cell Arteritis (GCA).* Clin Neuroradiol. 2015 Dec;25(4):411-4.