

## CASOS PARA EL DIAGNÓSTICO

### Un paciente con una policondritis recidivante y nódulos cutáneos en seguimiento en hematología por un síndrome mielodisplásico

### Patient With Relapsing Polychondritis and Cutaneous Nodules Being Followed by the Hematology Department for a Myelodysplastic Syndrome

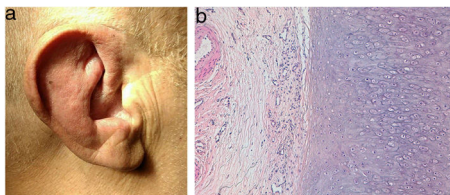
#### Historia clínica y exploración física

Un hombre de 71 años presentaba una inflamación recurrente de los pabellones auriculares (fig. 1a) de 6 meses de evolución, por lo que había sido diagnosticado de policondritis recidivante. Además, presentaba unas lesiones nodulares eritematosas en las extremidades y el tronco.

El paciente refería una pérdida de 21 kg de peso en el último año, sin fiebre asociada. Entre los problemas médicos concomitantes destacaba una epiescleritis bilateral, una fibrilación auricular, una epididimitis de repetición y una pancitopenia.

#### Histopatología

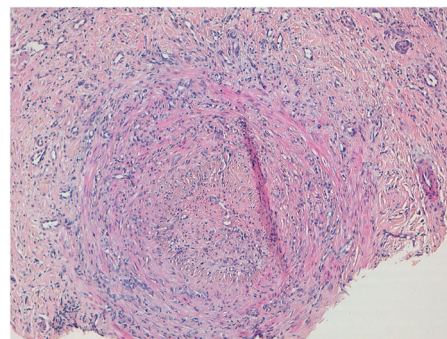
En el estudio histológico del cartilago auricular se observó una infiltración linfocitaria en el pericondrio (fig. 1b), mientras que en la biopsia de las lesiones nodulares cutáneas se objetivó una vasculitis de arteria de mediano calibre (fig. 2), con un infiltrado inflamatorio en la pared vascular predominantemente neutrofílico y oclusión de la luz vascular.



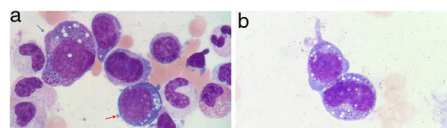
**Figura 1** a) Eritema y edema de los pabellones auriculares. b) Biopsia de pabellón auricular, mostrando cartilago degenerado e inflamación crónica en pericondrio. Hematoxilina-eosina,  $\times 100$ .

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.07.023>

0001-7310/© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Figura 2** Biopsia de lesión nodular en pierna, objetivándose vasculitis de vaso de mediano calibre y oclusión vascular con recanalización. Hematoxilina-eosina,  $\times 100$ .



**Figura 3** a) Vacuolización de núcleo y citoplasma de precursores mieloides (flecha azul) y eritroides (flecha roja) en aspirado medular. May-Grunwald-Giemsa,  $\times 100$ . b) Vacuolización de núcleo y citoplasma de precursores mieloides medulares. MayGrunwald-Giemsa,  $\times 100$ .

#### Otras pruebas complementarias

Los reactantes de fase aguda se encontraban elevados, presentando una ferritina de 6.830 (VR: 20-250) y una PCR de 130 (VR: 0-5).

Se realizó un aspirado de médula ósea para el estudio de la pancitopenia, revelando una displasia multilinea y una llamativa vacuolización citoplasmática y nuclear de la serie mieloides y eritroide (fig. 3a y b).

Para la confirmación diagnóstica del síndrome sospechado, se solicitó estudio del gen *UBA1*, encontrándose la mutación c.122T>C, p.(Met41Thr).

¿Cuál es el diagnóstico?

## Diagnóstico

Síndrome VEXAS (del inglés *vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*).

## Tratamiento y evolución

El paciente recibió tratamiento fuera de ficha técnica con adalimumab, falleciendo a los 5 meses del diagnóstico.

## Comentario

El síndrome VEXAS es un cuadro autoinflamatorio de inicio en la edad adulta, descrito en diciembre del 2020 por Beck et al.<sup>1</sup>. Se debe a una mutación somática en el gen *UBA1*, que ocasiona una ubiquitinización disfuncional y, consecuentemente, un estrés proteotóxico con activación de la inmunidad innata. Se ha descrito principalmente en varones de mediana edad<sup>2</sup>.

Los pacientes desarrollan signos y síntomas sistémicos, como fiebre, astenia y pérdida de peso, presentando lesiones cutáneas hasta en el 83% de los casos<sup>2</sup>, con frecuencia en forma de pápulas y nódulos eritemato-violáceos. El patrón histológico predominante en este tipo de lesiones es el de una infiltración neutrofílica, con o sin vasculitis. En la serie de Beck et al., el 32% de los pacientes habían sido diagnosticados previamente de síndrome de Sweet y el 12% de poliarteritis nudosa<sup>1</sup>. No obstante, también se han descrito casos en los que en la biopsia cutánea se evidenció un infiltrado perivascular linfocitario, sin neutrófilos ni vasculitis<sup>3</sup>. Otros hallazgos cutáneos descritos en esta entidad son la *livedo racemosa* y la policondritis recidivante, observándose esta última hasta en el 64% de los pacientes<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista hematológico es muy característico la presencia de citopenias, síndrome mielodisplásico y vacuolización de los precursores mieloides y eritroides en la biopsia de médula ósea<sup>1</sup>. No obstante, la vacuolización de los precursores no es patognomónica de esta entidad, pues también se puede encontrar en pacientes alcohólicos, con un déficit de cobre o debido a la propia neoplasia de la serie mieloide.

Otras manifestaciones clínicas descritas en este síndrome son artritis, serositis, escleritis y episcleritis, pericarditis, miocarditis, alveolitis neutrofílica, epididimitis, vasculitis de grandes vasos, tromboembolia venosa, dolor abdominal y hemorragia digestiva, entre otras<sup>2</sup>. En los análisis, se observa una elevación de los reactantes de fase aguda.

La enfermedad suele tener un curso agresivo. Sin embargo, dado que esta entidad se ha descrito recientemente, debemos tomar estos datos con cautela, ya que es posible que los casos más indolentes hayan pasado inadvertidos y el estudio genético se haya realizado en los pacientes con manifestaciones más graves. Recientemente se ha observado que los pacientes con la mutación p.*Met41Leu* en *UBA1* podrían tener un mejor pronóstico<sup>2</sup>.

El tratamiento de este síndrome todavía no se ha consensuado. Se ha comunicado el empleo de diferentes fármacos, entre los que figuran corticoides sistémicos, azatioprina, metotrexato, micofenolato, ciclofosfamida, anti-IL-1, anti-IL-6, anti-TNF, rituximab, inmunoglobulinas intravenosas, abatacept y anti-JAK, obteniéndose resultados variables<sup>5</sup>. Recientemente, se ha propuesto el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos como una opción con resultados prometedores y mantenidos en el tiempo<sup>6</sup>.

El síndrome VEXAS es una entidad compleja, de reciente descripción, y evolución fatal en la mayoría de los casos, por lo que consideramos de interés su conocimiento con el fin de favorecer el diagnóstico y el tratamiento precoces. En los próximos años es posible

que se pueda desarrollar un tratamiento molecular dirigido a restaurar la ubiquitinización de estos pacientes.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Beck DB, Ferrada MA, Sijora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383:2628–38.
2. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: Large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol*. 2022;186:564–74, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.20805>.
3. Khosravi-Hafshejani T, O'Connor M, To F, Sreenivasan G, Shojania K, Au S. The spectrum of skin disease in VEXAS syndrome: A report of a novel clinicohistopathologic presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:35–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17924>.
4. Zakine E, Schell B, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Chasset F, Mahévas T, et al. *UBA1* variations in neutrophilic dermatosis skin lesions of patients with VEXAS syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1349–54.
5. Kirino Y, Takase-Minegishi K, Tsuchida N, Hirahara L. Tocilizumab in VEXAS relapsing polycondritis: A single-center pilot study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1501–2, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220876>.
6. Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, Coiteux V, Magro L, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a two center experience. *Blood Adv*. 2022;6:998–1003, <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004749>.

C. Couselo-Rodríguez<sup>a,b,\*</sup>, M.Á. Viejo-Rodríguez<sup>c</sup>,  
L. Carballeira-Seoane<sup>d</sup>, C. Álvarez-Álvarez<sup>e</sup>,  
E. Cervates-Pérez<sup>f</sup>, M.Á. García-González<sup>g</sup> y Á. Flórez<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>b</sup> Grupo de Investigación DIPO, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), SERGAS-UVIGO, Pontevedra, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>d</sup> Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>e</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>g</sup> Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, La Coruña, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carmen.couselo.rodriguez@sergas.es](mailto:carmen.couselo.rodriguez@sergas.es)  
(C. Couselo-Rodríguez).