REVISTA DE LA SVR

Rev. Sociedad Val. Reuma. 2023, 8;6:24-28

Síndrome Vexas: a propósito de un caso

Vexas Syndrome: a case report

Adrián Mayo-Juanatey[1], María José Fernández-Llavador[2], Carlos Valera-Ribera[1], Pablo Andújar-Brazal[1], Eduardo Flores-Fernández[1], Ignacio Vázquez-Gómez[1], Elia Valls-Pascual[1], Àngels Martínez-Ferrer[1], Desamparados Ybañez-García[1], Joaquín Lacasa Molina[1], Alida Taberner Cortés[1], Juan José Alegre-Sancho[1]

[1] *Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia, España.*
[2] *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitari Doctor Peset. Valencia, España.*

RESUMEN

El síndrome VEXAS es una entidad infrecuente secundaria a una mutación en el gen UBA1, localizado en el cromosoma X, y caracterizada por la aparición de múltiples manifestaciones autoinflamatorias sistémicas y hematológicas, dependientes del tratamiento con glucocorticoides. Esto provoca como consecuencia la aparición de vacuolas, característica de esta patología, en células madre hematopoyéticas. En la presente publicación aportamos un caso ilustrativo proveniente de nuestras consultas, y realizamos una breve revisión de la evidencia publicada al respecto.

ABSTRACT

VEXAS syndrome is a rare entity secondary to UBA1 mutations, located on the X chromosome, and characterized by multiple autoinflammatory and haematologic manifestations, which are dependent on corticosteroid treatment. This mutation also generates, as a consequence, a characteristic vacuolation on haematopoyetic stem-cells. On this article we present an illustrative clinic case diagnosed at our centre, and make a brief review of the published evidence so far.

INTRODUCCIÓN

El síndrome VEXAS es una entidad incluida dentro de las enfermedades autoinflamatorias, causada por mutaciones en el gen UBA1, y descrita por primera vez por Beck et al. en 2020[1]. El término VEXAS es un acrónimo formado por las siglas de las características fundamentales de la enfermedad[1,2]:

- **V**acuolas: presencia de vacuolas citoplásmicas en células madre hematopoyéticas.
- Enzima **E**1 ubiquitina-ligasa: se produce una mutación en el gen UBA1, que codifica dicha enzima, activadora de la ubiquitinación.
- Cromosoma **X**: donde se encuentra el gen UBA1.
- **A**utoinflamatoria.
- **S**omática: la mutación es adquirida y no heredable, presente en las células madre hematopoyéticas, y ausente en otras células.

Las manifestaciones clínicas de esta entidad son muy variadas, siendo las más frecuentes la afectación hematológica, cutánea, reumatológica y pulmonar[2]. Además, es característica la corticodependencia, con aparición de nuevos brotes al bajar la dosis de glucocorticoides, siendo muy difícil conseguir su retirada[3].

A continuación, presentamos un caso clínico de síndrome VEXAS diagnosticado en nuestro hospital.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 69 años, entre cuyos antecedentes destacaban diabetes mellitus tipo 2, hepatitis A y neoplasia de próstata libre de enfermedad tras tratamiento con radioterapia y antiandrógenos. Ingresó en 2010 a cargo de Reumatología por desarrollo de parálisis completa del VI par e incompleta del III par izquierdos, junto con cuadro de inflamación de cartílagos de ambas orejas y de alas nasales de 1 semana de evolución, con buena respuesta a tratamiento con glucocorticoides (Gc) endovenosos.

Al alta, se mantuvo tratamiento con Gc orales en pauta descendente. Al llegar a 10 mg de prednisona oral diarios, el paciente presentó un episodio de escleritis, por el cual desde Oftalmología se intensificó corticoterapia y se derivó al paciente a la consulta Oftalmología-Reumatología para seguimiento conjunto.

Tras la introducción de metotrexato, el paciente se mantuvo relativamente estable, con disminución progresiva de dosis de Gc, hasta la aparición de un nuevo brote

de escleritis y otro de uveítis anterior del ojo izquierdo en 2013, que requirieron nuevo aumento de dosis de prednisona. En ese momento, se objetivó una anemia macrocítica (con cifras de hemoglobina de 10.4 g/dL y volumen corpuscular medio de 99.1 fL), que en un primer momento se achacó al uso de metotrexato (MTX). Ante su persistencia, y sin retirar MTX, el paciente fue derivado a Hematología, donde fue diagnosticado de síndrome mielodisplásico (SMD), con presencia de vacuolas en células madre hematopoyéticas en la biopsia de médula ósea, y se instauró tratamiento con eritropoyetina. Además, tras ampliar el estudio analítico, se evidenció la presencia de un anticoagulante lúpico positivo.

A los 2 meses, al bajar la dosis de prednisona por debajo de 15 mg/día, el paciente acudió de nuevo a consulta por un nuevo brote de escleritis junto con la aparición generalizada de múltiples lesiones maculares eritémato-edematosas de bordes discretamente elevados, con algunas de ellas violáceas y de aspecto más evolucionado, que presentaban una distribución bilateral y simétrica, con afección predominante de tronco, extremidades y polo cefálico. Valorado por Dermatología, el paciente fue diagnosticado de síndrome de Sweet tras biopsia cutánea. Fue necesario de nuevo aumentar la dosis de Gc, con lo que se resolvió el cuadro ocular y cutáneo pero persistieron los hallazgos analíticos consistentes en una elevación mantenida de reactantes de fase aguda y un empeoramiento progresivo de su anemia macrocítica a pesar de la suplementación vitamínica y del tratamiento con eritropoyetina.

A inicios de 2014, tras intentar de nuevo una reducción de prednisona a 7.5 mg/día, el paciente presentó un nuevo brote de dermatosis neutrofílica, junto con inflamación de cartílago nasal, clínica constitucional, y escleritis de ojo izquierdo que requirió un nuevo aumento de prednisona a dosis altas (1 mg/kg/día). Ante la imposibilidad de reducir las dosis de prednisona con metotrexato, se decidió iniciar tratamiento con etanercept fuera de ficha técnica.

Al mes de iniciar etanercept, el paciente ingresó por insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares que se orientaron inicialmente como neumónicos. Ante la falta de mejora con antibioterapia, se orientó el cuadro como una neumonía organizada que, en un primer momento, se relacionó con el tratamiento con anti-TNF. El cuadro volvió a ceder con el aumento de Gc. Tras la retirada de etanercept, y coincidiendo con la reducción de las dosis de prednisona, se produjeron varias recidivas del cuadro pulmonar y se decidió añadir ciclosporina A, tratamiento que se acabó suspendiendo al poco tiempo por intolerancia.

En 2015 volvió a presentar un nuevo brote de escleritis, condritis auricular y lesiones cutáneas con la bajada de dosis de prednisona a 10 mg/día, por lo que se inició tocilizumab subcutáneo fuera de ficha técnica. El paciente consiguió mantener cierta estabilidad clínica desde entonces, con recaídas menos frecuentes, aunque persistiendo anemia macrocítica; pero no fue posible reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día sin que apareciese de nuevo brote ocular y cutáneo. Por ello, en 2016 se cambió de nuevo el tratamiento a rituximab fuera de ficha técnica, pero este tratamiento se tuvo que suspender por una reacción infusional con la administración de la segunda dosis.

Durante 2017, el paciente volvió a presentar nuevos brotes de escleritis, condritis y dermatosis neutrofílica con la bajada de dosis de prednisona por debajo de 15 mg/día y se observó que, a pesar de mantenerse la anemia, los niveles de hemoglobina mejoraban levemente al aumentar la dosis de Gc. La adición de micofenolato mofetilo, de nuevo fuera de ficha técnica, tampoco mejoró la situación clínica del paciente. Además, en 2018 presentó una trombosis venosa profunda femoropoplítea en miembro inferior derecho, que se complicó con un tromboembolismo pulmonar.

En 2019, se añade tacrolimus al tratamiento con micofenolato, sin conseguir, de nuevo, una reducción satisfactoria de la dosis de Gc. Se inició entonces tofacitinib fuera de ficha técnica. Al cabo de unos meses de iniciar el tratamiento, apareció una nueva clínica consistente en una pérdida de fuerza en ambas piernas, incontinencia de esfínteres, mayor anemización y mayor elevación de reactantes de fase aguda. Tras ingreso hospitalario, el paciente fue diagnosticado de una polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, que requirió tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas. Dada la relación temporal con la retirada de micofenolato y tacrolimus y/o el inicio de tofacitinib, se volvió a la terapia de combinación previa, con lo que el paciente recuperó el control de esfínteres y volvió a ser autónomo.

Meses después, el paciente desarrolló una hipomagnesemia grave que requirió ingreso. Con la sospecha de hipomagnesemia inducida por fármacos, se retiraron los inhibidores de bomba de protones, suspendimos tacrolimus, y lo sustituimos por sarilumab, de nuevo fuera de ficha técnica.

A inicios de 2021, desde Hematología se solicitó estudio genético para diagnosticar síndrome VEXAS por su alta sospecha clínica, ya que el paciente presentaba un SMD atípico, acompañado de un cuadro inflamatorio de evolución tórpida, citopenias con presencia de vacuolas, síndrome de Sweet y un episodio de trombosis venosa con tromboembolismo pulmonar. Se confirmó la presencia de mutación p.Met41Thr en el gen UBA1, compatible con síndrome VEXAS.

Finalmente, y a pesar de haber conseguido la reducción de prednisona a 10 mg/día con sarilumab, el paciente acaba falleciendo con 81 años como consecuencia de una sepsis de foco urinario.

DISCUSIÓN

El síndrome VEXAS (Vacuolas, enzima E1, cromosoma X, Autoinflamatoria, Somática) es una enfermedad autoin-

flamatoria debida a una mutación adquirida en el codón p.Met41 del gen UBA1, localizado en el brazo corto del cromosoma X, en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea[1]. Esta mutación condiciona una inactivación de dicho gen, disminuyendo la ubiquitinación de proteínas citoplasmáticas. De esta forma, se disminuye la degradación proteica intracelular, acumulándose proteínas mal plegadas en el citoplasma (que dan lugar a las vacuolas típicas), lo que origina una excesiva respuesta a estrés celular (mediante respuesta a proteínas desplegadas o apoptosis) y da lugar a una mayor sobreexpresión de citoquinas[4]. Existen 3 mutaciones en UBA1 reconocidas como patogénicas para síndrome VEXAS (p.Met41Thr, p.Met41Leu y p.Met41Val), siendo la última la asociada a mayor gravedad, al ocasionar menor nivel de isoforma citoplásmica de UBA1, lo que se ha correlacionado con mayor mortalidad[5].

Se ha estimado una prevalencia cercana a 1:14 000 individuos, y resulta más frecuente en varones mayores de 50 años (1:4 000)[6]. Cuando afecta a mujeres, debe sospecharse la presencia de una monosomía del cromosoma X, como en el síndrome de Turner[3]. Al igual que en nuestro caso, el paciente tipo con síndrome VEXAS suele ser un varón, mayor de 50 años, de raza blanca.

Su patogenia todavía no es del todo bien conocida. Se relaciona con la presencia de la mutación en los precursores hematopoyéticos y sus células derivadas, especialmente neutrófilos[2,7]. Se ha identificado que la sobreexpresión de diversas citoquinas (interferón gamma, factor de necrosis tumoral e interleucina 6, entre otros) originan el cuadro clínico[8], y las alteraciones hematológicas evidenciadas son consecuencia de una alteración de la hematopoyesis desencadenada por un cambio en el microambiente de la médula ósea, debido a la inflamación persistente y la acumulación de proteínas mal plegadas, que desencadena la apoptosis celular[2].

Tal y como hemos podido observar en nuestro paciente, la clínica del síndrome VEXAS es muy variada y afecta a diferentes aparatos y sistemas del organismo9,10,11. Además, es característico que dichas manifestaciones sean corticodependientes, por lo que los pacientes responden rápidamente a dosis altas de glucocorticoides, pero presentan recaídas con la bajada de dosis[3,11]. De más a menos frecuente, podemos destacar las siguientes manifestaciones clínicas:

- A nivel **hematológico**, la anemia macrocítica suele presentarse prácticamente en todos los pacientes[2,10], al igual que vemos en nuestro caso. También es bastante común observar otras citopenias asociadas. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes terminan desarrollando SMD[11] y episodios trombóticos (especialmente trombosis venosa profunda)[12].
- A nivel **cutáneo**, la afectación es muy heterogénea y aparece mayoritariamente en cuello y tronco[2]. Las lesiones más frecuentes son las de dermatosis neutrofílica, como en nuestro paciente, la vasculitis cutánea y la paniculitis septal[7,8,13].
- A nivel **reumatológico**, , los pacientes suelen desarrollar cuadros de fiebre recurrente, síntomas constitucionales y linfadenopatías. Resulta bastante frecuente la aparición de policondritis recidivante, tal y como observamos en nuestro caso, con afección especialmente de cartílagos nasales y auriculares[2,10]. También se han descrito casos de vasculitis sistémica asociadas al síndrome VEXAS, que suelen presentar mayor resistencia al tratamiento[2,14], así como artritis en diversas localizaciones.
- A nivel **pulmonar**, la clínica simula una neumonía, siendo frecuente encontrarnos opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones, derrame pleural y adenopatías mediastínicas[15,16].
- A nivel **ocular**, lo más frecuente es la aparición de epiescleritis, escleritis y uveítis[2,10,17], como podemos ver en nuestro paciente.
- También podemos observar pericarditis, alteraciones del sistema nervioso periférico, alteraciones gastrointestinales, proteinuria y hematuria, entre otros[2,10].

PPara el diagnóstico, aún sin haber criterios diagnósticos establecidos, es fundamental la realización del test genético en aquellos pacientes con clínica compatible[8]. También es característica, aunque no patognomónica, la visualización de vacuolización citoplasmática de los precursores hematopoyéticos en el aspirado y la biopsia de médula ósea. Cabe recordar que también es posible encontrar vacuolas intracitoplasmáticas en otras patologías como el alcoholismo crónico, sepsis, intoxicación por Zinc, mieloma múltiple, déficit de cobre o, incluso, en los mismos SMD no asociados a síndrome de VEXAS[2,8,18,19]. Al igual que vemos en nuestro caso clínico, otras pruebas de laboratorio pueden evidenciar una elevación persistente de RFA, anticoagulante lúpico positivo, anemia macrocítica o linfopenia[2,8]. También se ha visto mayor actividad metabólica en médula ósea al practicar una tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa[9].

Todavía no existe un tratamiento estandarizado para el síndrome VEXAS. La mayoría de recomendaciones terapéuticas están basadas en la experiencia clínica y en la evidencia extraída de escasos estudios retrospectivos[2]. Los objetivos fundamentales a conseguir con el tratamiento son el control de la inflamación, prevenir complicaciones asociadas (infecciones, citopenias y eventos trombóticos) y eliminar los clones hematopoyéticos con el gen UBA1 mutado.

A la hora de controlar la inflamación, como hemos visto a lo largo de nuestro caso, los Gc a altas dosis son rápidamente eficaces, permitiendo un control rápido de la sintomatología[3]. Sin embargo, sus elevados efectos adversos hacen necesario el uso de otros fármacos para poder reducir su dosis. La respuesta a los fármacos clásicos es muy limitada, siendo el metotrexato y la ciclosporina A los

que más se han usado, con respuestas muy variables entre pacientes[3,8]. En cambio, se han obtenido mejores respuestas con diversos fármacos biológicos, especialmente con anti-interleucina 1 (como anakinra), anti-interleucina 6 (tocilizumab) o inhibidores de JAK quinasas (parece ser que ruxolitinib es mejor que otros dentro de su grupo terapéutico)[2,3,8,20].

En cuanto a la prevención de complicaciones asociadas al síndrome de VEXAS, se ha recomendado la profilaxis de infección por virus varicela-zoster con valaciclovir y de infección por *Pneumocystis* con cotrimoxazol[3]. La vacunación en estos pacientes está también recomendada, incluyendo la administración de vacunas de neumococo, meningococo, *H. influenzae*, gripe y COVID-19, entre otras[2]. Para controlar las citopenias se pueden emplear tanto trasfusiones como agentes estimulantes de la eritropoyesis, granulopoyesis y trombopoyesis[3]. Por último, se recomienda la profilaxis antitrombótica secundaria en pacientes que han tenido eventos trombóticos. Sin embargo, la profilaxis antitrombótica primaria todavía se encuentra en debate para pacientes con alto riesgo trombótico, dada la ausencia de datos al respecto[2,3].

Como estrategias para eliminar las células mutadas, se puede considerar el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en aquellos pacientes con peor pronóstico (síndrome mielodisplásico con alta dependencia transfusional, hallazgos de alto riesgo en biopsia de médula ósea o alta necesidad de glucocorticoides para conseguir control de los síntomas, entre otros factores), dejando el tratamiento médico con inhibidores de la DNA metiltransferasa (como azacitidina o decitabina) o inhibidores de JAK kinasas para aquellos pacientes de mejor pronóstico o que presentan contraindicaciones al trasplante[2,3,20].

CONCLUSIÓN

El síndrome VEXAS es una patología autoinflamatoria de reciente identificación, probablemente infradiagnosticada en la actualidad por lo novedosa que es. Debemos sospecharla en aquellos pacientes con clínica inflamatoria corticodependiente o refractaria a tratamiento (sobre todo inflamación ocular, síndrome de Sweet y policondritis recidivante), alteraciones hematológicas (especialmente anemia macrocítica y síndrome mielodisplásico) y episodios trombóticos asociados. Sin embargo, todavía queda un largo camino hasta conseguir caracterizar por completo la enfermedad y encontrar terapias dirigidas que permitan bajar la dosis de glucocorticoides de forma segura y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora 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(27):2628-38.
2. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2023;19(2):203-15.
3. Sujobert P, Heiblig M, Jamilloux Y. VEXAS: where do we stand 2 years later? Curr Opin Hematol. 2023;30(2):64-9.
4. Henrie R, Cherniawsky H, Marcon K, Zhao EJ, Marinkovic A, Pourshahnazari P, et al. Inflammatory diseases in hematology: a review. Am J Physiol Cell Physiol. 2022;323(4):C1121-36.
5. Ferrada MA, Savic S, Cardona DO, Collins JC, Alessi H, Gutierrez-Rodrigues F, et al. Translation of cytoplasmic UBA1 contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. Blood. 2022;140(13):1496-1506.
6. Beck DB, Bodian DL, Shah V, Mirshahi UL, Kim J, Ding Y, et al. Estimated prevalence and clinical manifestations of UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. JAMA. 2023;329(4):318-24.
7. Zakine E, Schell B, Battistella M, Vignon-Pennamen M-D, Chasset F, Mahévas T, et al. UBA1 variations in neutrophilic dermatosis skin lesions of patients with VEXAS syndrome. JAMA Dermatol. 2021;157(11):1349-54.
8. Bruno A, Gurnari C, Alexander T, Snowden JA, Greco R. Autoimmune manifestations in VEXAS: Opportunities for integration and pitfalls to interpretation. J Allergy Clin Immunol. 2023; Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2023.02.017
9. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. Blood. 2021;137(26):3591-94.
10. Vitale A, Caggiano V, Bimonte A, Caroni F, Tosi GM, Fabbiani A, et al. VEXAS syndrome: a new paradigm for adult-onset monogenic autoinflammatory diseases. Intern Emerg Med. 2023; Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s11739-023-03193-z
11. 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(3):564-74.
12. Oo TM, Koay JTJ, Lee SF, Lee SMS, Lim XR, Fan BE. Thrombosis in VEXAS syndrome. J Thromb Thrombolysis. 2022;53(4):965-70.
13. Hines AS, Mohandesi NA, Lehman JS, Koster MJ, Cantwell HM, Alavi A, et al. Cutaneous involvement in VEXAS syndrome: clinical and histopathologic findings. Int J Dermatol. 2023; Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/ijd.16635
14. Watanabe R, Kiji M, Hashimoto M. Vasculitis associated with VEXAS syndrome: A literature review. Front Med (Lausanne). 2022;9:983939.
15. Borie R, Debray MP, Guedon AF, Mekinian A, Terriou L, Lacombe V, et al. Pleuropulmonary manifestations of vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome. Chest. 2022; Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.011

16. Kouranloo K, Ashley A, Zhao SS, Dey M. Pulmonary manifestations in VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome: a systematic review. Rheumatol Int. 2023; Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00296-022-05266-2
17. Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, Sato J, Takahashi Y, Yamamura M, et al. Extensive multiple organ involvement in VEXAS syndrome. Arthritis Rheumatol. 2021;73(10):1896-7.
18. Fan BE, Cao L, Gallardo CA, Lee SMS, Koh LW, Goh LL, et al. Myeloid and lymphoid vacuolation in VEXAS syndrome. Am J Hematol. 2021;96(8):1056-7.
19. Templé M, Kosmider O. VEXAS syndrome: A novelty in MDS landscape. Diagnostics (Basel). 2022;12(7): 1590.
20. Heiblig M, Patel BA, Groarke EM, Bourbon E, Sujobert P. Toward a pathophysiology inspired treatment of VEXAS syndrome. Semin Hematol. 2021;58(4):239-46.