

## Síndrome VEXAS con vasculitis leucocitoclástica

Salvador Aguilar-Alba<sup>1</sup> , Javier Arenas-Montes<sup>1</sup> , Silvia Soriano-Gandullo<sup>1</sup> , Antonio Trujillo-Aguilera<sup>2</sup> , Begoña Cortés-Rodríguez<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>2</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido: 10/03/2024

Aceptado: 05/05/2024

En línea: 31/08/2024

**Citar como:** Aguilar-Alba S, Arenas-Montes J, Soriano-Gandullo S, Trujillo-Aguilera A, Cortés-Rodríguez B. Síndrome VEXAS con vasculitis leucocitoclástica. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (agosto); 9(2): 45-49. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a3>.

**Cite this as:** Aguilar-Alba S, Arenas-Montes J, Soriano-Gandullo S, Trujillo-Aguilera A, Cortés-Rodríguez B. VEXAS syndrome with leukocytoclastic vasculitis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (August); 9(2): 45-49. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n2a3>.

**Autor para correspondencia:** Begoña Cortés-Rodríguez. [begocortesrod@gmail.com](mailto:begocortesrod@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Síndrome VEXAS
- ▷ Vasculitis
- ▷ Enfermedades autoinflamatorias hereditarias
- ▷ Mediana edad

### Keywords

- ▷ VEXAS syndrome
- ▷ Vasculitis
- ▷ Hereditary autoinflammatory diseases
- ▷ Middle aged

### Resumen

El síndrome VEXAS (*vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*), descrito por primera vez en 2020, es una enfermedad autoinflamatoria monogénica causada por mutaciones somáticas en el gen UBA1, localizado en el cromosoma X y, por tanto, predominantemente expresada en varones. La edad a la que aparece este síndrome suele ser superior a los 60 años, a diferencia de otras enfermedades autoinflamatorias, y clínicamente se caracteriza por episodios de fiebre periódica, condritis (nasal y/o del pabellón auricular), infiltrados pulmonares y vasculitis. Se presenta el caso de un varón de 76 años con episodios infecciosos/inflamatorios de repetición, diagnosticado mediante la secuenciación de una mutación del gen UBA1. Se instauró tratamiento corticoideo, requiriendo introducción de terapia biológica con ruxolitinib ante la respuesta incompleta.

### Abstract

VEXAS syndrome (*vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*), first described in 2020, is a monogenic autoinflammatory disease caused by somatic mutations in the UBA1 gene, located on the X chromosome and therefore predominantly expressed in males. The age of diagnosis is usually over 60 years old, unlike other autoinflammatory diseases, and clinically it is characterized by episodes of periodic fever, (nasal and/or auricular) chondritis, pulmonary infiltrates and vasculitis. We report the case of a 77-year-old man with repeated infectious/inflammatory episodes, diagnosed by sequencing a mutation of the UBA1 gene. Corticosteroid treatment was instituted, requiring the introduction of biological therapy in the event of an incomplete response.

### Puntos destacados

- ▷ El síndrome VEXAS es una enfermedad autoinflamatoria que afecta a varones en edad tardía y se caracteriza por afectación inflamatoria multisistémica y hematológica.
- ▷ Ante un paciente varón, con condritis nasal o auricular y VCM > 100 fL debemos pensar en un síndrome VEXAS.
- ▷ Su mortalidad sin tratamiento es elevada, siendo los corticoides el tratamiento de elección, aunque algunas terapias biológicas muestran resultados prometedores.
- ▷ El síndrome VEXAS se puede asociar a síndromes linfoproliferativos.

### Introducción

Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo de trastornos caracterizados por inflamación sistémica recurrente o persistente sin una causa infecciosa, autoinmunitaria o neoplásica. A diferencia de las enfermedades autoinmunes, que tienen su origen en una disfunción del sistema inmune adaptativo, las enfermedades autoinflamatorias surgen de una disfunción del sistema inmune innato. Comienzan a tomar protagonismo en la década de 1990, tras el descu-

brimiento de la fiebre mediterránea familiar. Se han identificado enfermedades autoinflamatorias monogénicas y poligénicas, que pueden debutar en la infancia o en la edad adulta debido a variantes genéticas o mutaciones adquiridas. Entre las segundas está el síndrome VEXAS<sup>1</sup>, del que exponemos un caso.

### Caso clínico

#### Antecedentes y enfermedad actual

Hombre de 76 años con historia de hipertensión arterial, hepatitis B resuelta y estenosis aórtica leve, en tratamiento con furosemida 40 mg/24 horas. Valorado por Hematología por bicitopenia leve de 3 años de evolución, con aspirado de médula ósea (AMO) que descartó patología hematológica y por Reumatología para descartar conectivopatía, que descartó enfermedad autoinmune. Se remitió a Medicina Interna. Reportaba pérdida de peso, anorexia y astenia, con lesiones cutáneas pruriginosas en tronco y piernas (**figura 1**). Refirió infecciones de repetición en los dos últimos años, con episodios de conjuntivitis, amigdalitis, flebitis y faringitis, todos sin fiebre. Negaba otros síntomas.



**Figura 1.** Lesiones cutáneas eritematosas, maculopapulosas, con púrpura asociada, presentes en miembros inferiores.

En la visita de control el paciente relató nuevo episodio infeccioso odontogénico tratado con amoxicilina/clavulánico. A los dos meses presentó pericondritis auricular izquierda con hipoacusia concomitante, recibiendo antibioterapia y posteriormente corticoides.

A los tres meses se había descartado por cultivos, pruebas de imagen, analítica y clínica, patologías causadas por bacterias atípicas, micobacterias, virus, neoplasias ocultas, enfermedades oncohematológicas y enfermedades autoinmunes. Durante el proceso el paciente no presentó ningún evento trombótico. Ingresó en Medicina Interna por sepsis de origen urinario e insuficiencia

cardíaca con fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. Dada la evolución tórpida y frecuentes episodios infecciosos/inflamatorios, a destacar los de condritis auricular, además de analítica con reactantes de fase aguda permanentemente altos y anemia normocítica que en los últimos controles, pasó a ser macrocítica sin exteriorizaciones hemorrágicas ni datos de hemólisis, y se solicitó test genético de síndromes autoinflamatorios, especialmente dirigido a descartar síndrome VEXAS.

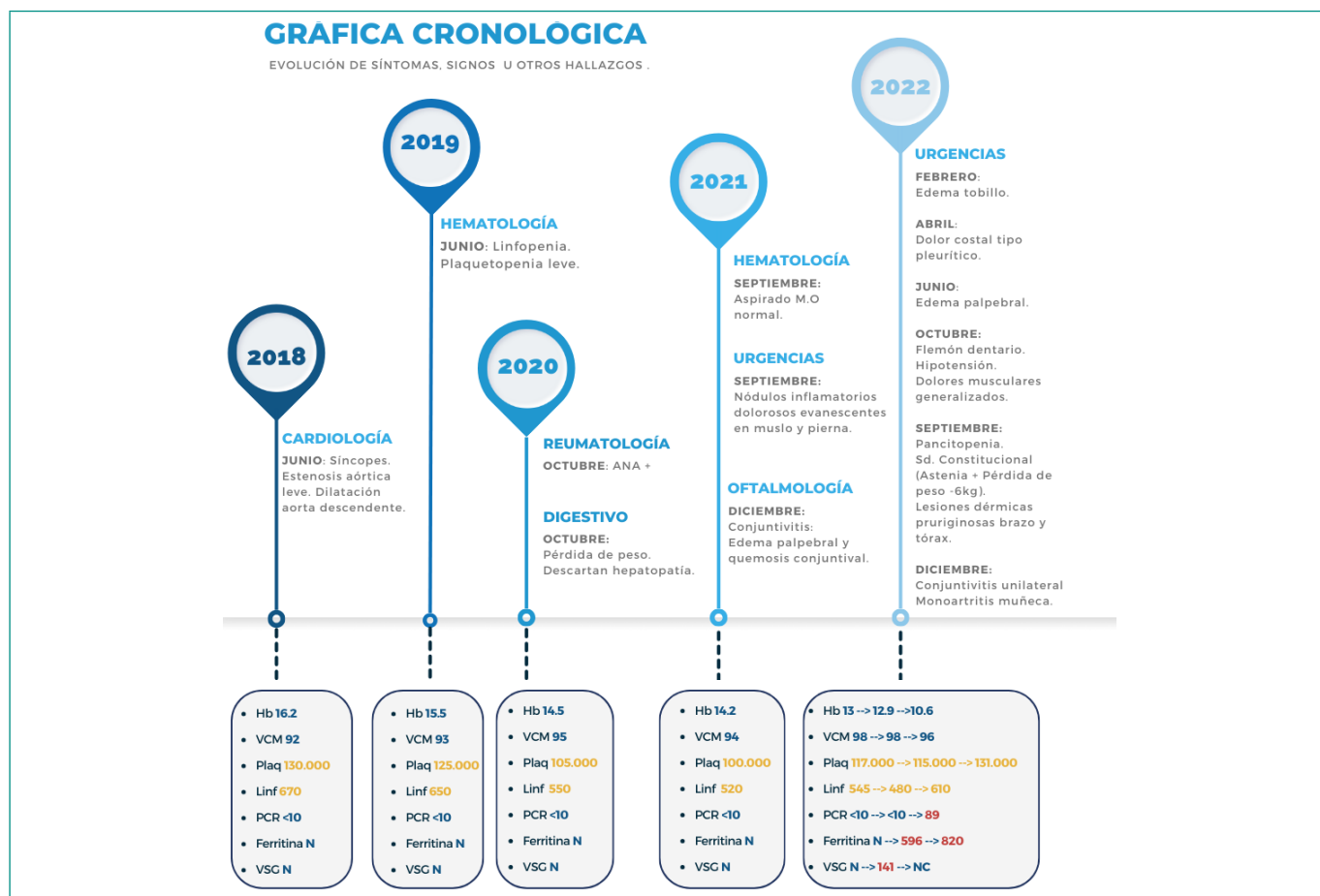
En las **figuras 2 y 3** se resume la cronología de las manifestaciones clínicas del paciente.

### Exploración física

Afebril, hemodinámicamente estable. Miembros inferiores: lesiones cutáneas eritematosas, maculopapulosas, con púrpura a nivel infrarrotuliano bilateral. Resto de exploración sin hallazgos relevantes.

### Pruebas complementarias

En la primera analítica destacaba: anemia (Hb 11 g/dL, VCM 98 fL), linfopenia ( $200 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), VSG 99 mm/h, ferritina 820 ng/mL, hierro 15  $\mu\text{g}/\text{dL}$  y PCR 107 mg/L con proteinograma y panel de marcadores tumorales normales. Los autoanticuerpos (ANA y ANCA) y serologías de VIH, *Treponema pallidum*, virus de hepatitis A y C fueron negativos, con hepatitis B resuelta. Mantoux con booster y ensayo de liberación de interferón-gamma negativos. Los cultivos microbiológicos fueron negativos (hemocultivos, urocultivo y esputo). Las crioglobulinas fueron positivas, negativizándose en analítica de control, con el resto de



**Figura 2.** Cronología de las manifestaciones clínicas del paciente.

Hb: hemoglobina en g/dL. VCM: volumen corpuscular medio en fL. Plaq: plaquetas en  $10^3/\mu\text{L}$ . Linf: linfocitos en  $10^3/\mu\text{L}$ . PCR: proteína C reactiva en g/L. Ferritina en ng/mL. VSG: velocidad de sedimentación globular en mm/h. NC: no calculado.

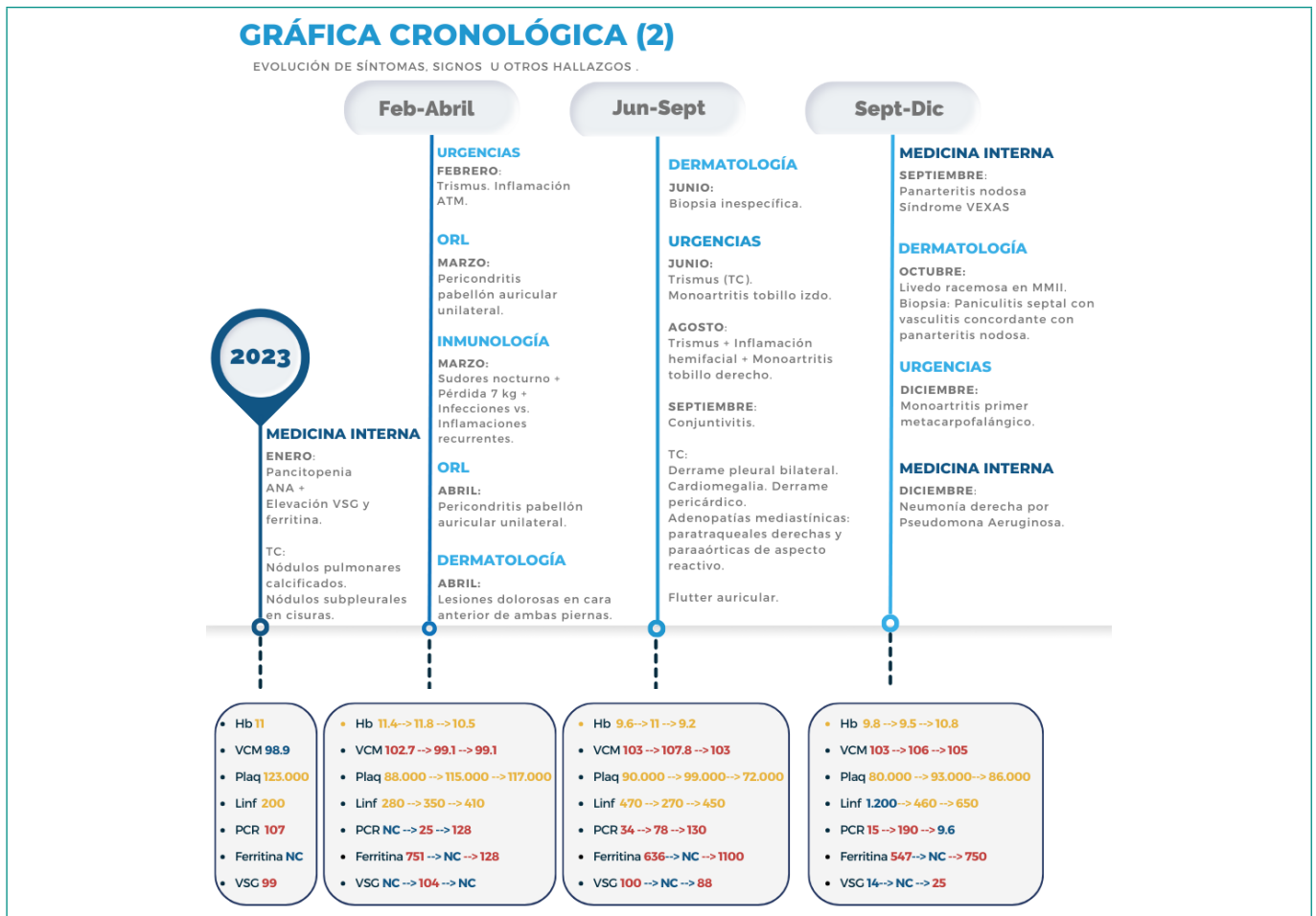


Figura 3. Cronología de las manifestaciones clínicas del paciente en 2023.

Hb: hemoglobina en g/dL. VCM: volumen corpuscular medio en fL. PlaQ: plaquetas en  $10^3/\mu\text{L}$ . Linf: linfocitos en  $10^3/\mu\text{L}$ . PCR: proteína C reactiva en g/L. Ferritina en ng/mL. VSG: velocidad de sedimentación globular en mm/h. NC: no calculado.

los parámetros similares a los de la primera analítica. No se realizaron otros estudios, como hipercoagulabilidad y despistaje de anemia hemolítica. La evolución de los parámetros analíticos se describe en las figuras 2 y 3.

En el contexto de insuficiencia cardíaca por fibrilación auricular rápida se realizó ecocardiograma transtorácico, sin hallazgos de endocarditis.

La anatomía patológica de las lesiones de la figura 1 mostró hallazgos histológicos sugestivos de vasculitis leucocitoclástica en resolución. El TC de tórax y abdomen describieron nódulos pulmonares calcificados, probables granulomas, y signos de hipertensión portal. PET-TC sin evidencia de patología tumoral. AMO con médula ósea reactiva a proceso infeccioso/inflamatorio con PCR de Leishmania negativa. En la secuenciación genética de síndromes autoinflamatorios se identificó una mutación en el exón 3 del gen UBA1 (c.122T>C), en mosaico (frecuencia de la SNV del 75%) que introduce cambio metionina por treonina en el codón 41 (p. Met41Thr). Tras los hallazgos genéticos y revisión bibliográfica, se decidió volver a revisar la AMO en la que se encontraron vacuolas citoplasmáticas (figura 4).

## Evolución

Tras el diagnóstico de síndrome VEXAS se inició tratamiento con metilprednisolona 60 mg durante 5 días, con mejoría clínica. Fue dado de alta con prednisona oral 50 mg/24 horas en pauta descendente. En la revisión al mes, con prednisona 20 mg/24 horas, mostró gran mejoría clínica y analítica. Al mes requirió ingreso por neumonía que se resolvió sin incidencias. En nueva revisión

mensual conjunta con Inmunología Clínica manifestó astenia, inflamación a nivel carpiano, erupción descamativa y deterioro analítico (citopenias, reactivantes de fase aguda y subpoblaciones linfocitarias e inmunoglobulinas). Se decidió introducción de ruxolitinib 10 mg/12 horas y retirada escalonada de corticoides. Al mes de tratamiento, permaneció asintomático y con mejoría significativa de los parámetros analíticos.

## Diagnóstico

Síndrome VEXAS con vasculitis leucocitoclástica.

## Discusión

El interés por las enfermedades autoinflamatorias ha ido creciendo, aunque todavía el conocimiento sobre ellas es limitado. La dificultad de ensayos clínicos de estas enfermedades minoritarias obliga a la cooperación y divulgación de los profesionales que atendemos estas patologías.

El síndrome VEXAS (*Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*), descrito en 2020, es una enfermedad autoinflamatoria monogénica causada por mutaciones somáticas en el gen UBA1, provocando una ubicuitinización disminuida y la activación de vías inmunes<sup>2</sup>.

La media de edad de debut es superior a 60 años. Se caracteriza por fiebre periódica, condritis (nasal y/o del pabellón auricular), infiltrados pulmonares y vasculitis, hallazgos que se describen en nuestro paciente. Frecuentemente

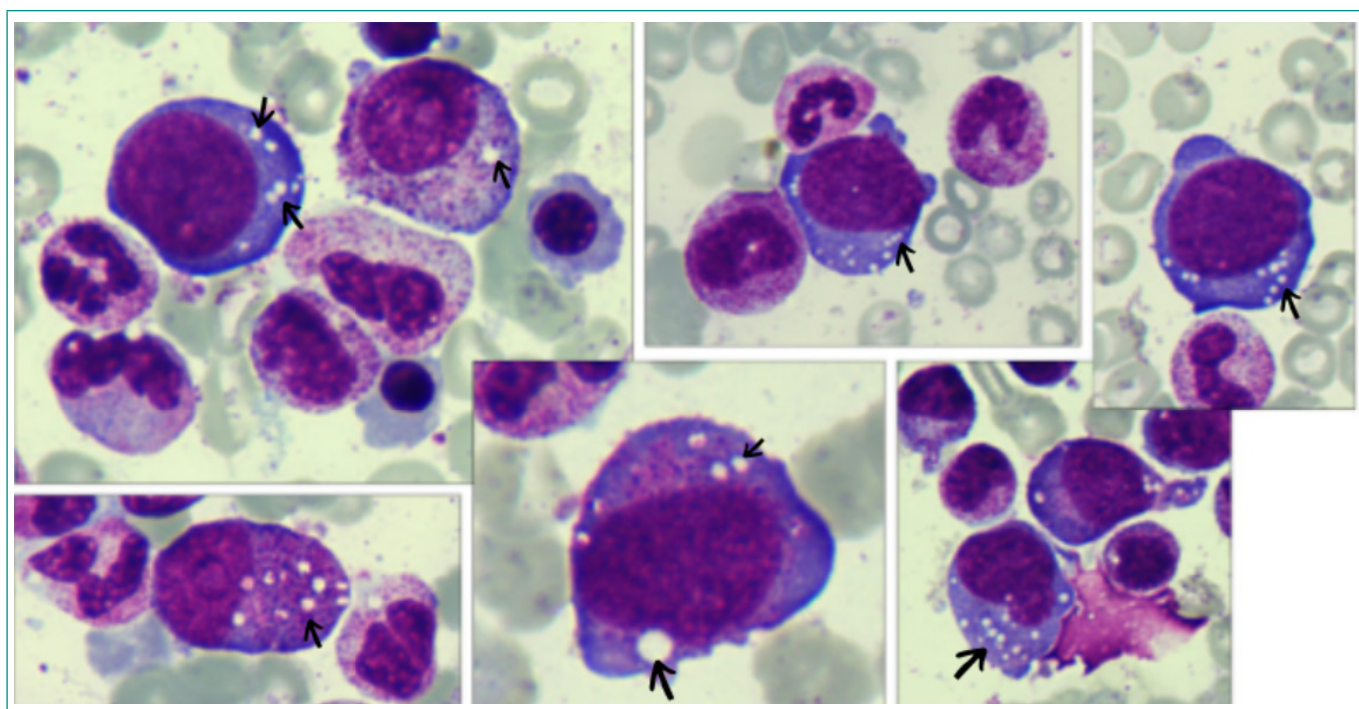


Figura 4. Vacuolización citoplasmática de precursores mieloides y eritroides en aspirado medular. Tinción azul eosina x100.

aparecen artralgias, foliculitis recurrentes y trombosis venosas. Es característica la elevación de reactantes de fase aguda (PCR, VSG, ferritina, etc.), anemia macrocítica, linfopenia y trombocitopenia.

En la primera serie de 25 casos publicada, la mayoría cumplía criterios para otros síndromes inflamatorios (policondritis recidivante, síndrome de Sweet, poliarteritis nodosa o arteritis de células gigantes) o enfermedades con afectación hematológica (mieloma múltiple o síndrome mielodisplásico)<sup>2</sup>. La nueva clasificación de estos pacientes en síndrome VEXAS pudiera aumentar su prevalencia (estimada en torno a 1/10.000 personas), aunque se considera una enfermedad poco frecuente<sup>3</sup>. Habría que hacer especial mención a la policondritis recurrente como una de las principales entidades con las que deberíamos hacer el diagnóstico diferencial. Ambas entidades afectan al cartílago, aunque la policondritis recidivante puede afectar a cartílagos como tráquea, estructuras cardíacas y cartílagos costales. La policondritis recurrente suele aparecer a edades tempranas, sin predominio de sexo, confiriendo menos mortalidad y es rara la afectación hematológica a diferencia del síndrome VEXAS. Por otro lado, debido a la afectación constitucional y febril es necesario descartar entidades neoplásicas, autoinmunes e infecciosas<sup>4</sup>.

Es vital alcanzar un diagnóstico temprano debido a la elevada mortalidad causada por su afectación multisistémica. La mutación UBA1 predispone a mieloma múltiple y SMD, obligando al seguimiento estrecho de estos pacientes<sup>5</sup>. La aparición de vacuolas en las células precursoras hematológicas es característico del síndrome VEXAS, más aún cuando aparecen en más del 10% de los precursores de los neutrófilos y con la presencia de más de una vacuola por precursor. Sin embargo, esta característica no es patognomónica, debido a que se puede presentar en los síndromes mielodisplásicos, alcoholismo y en los déficits de cobre y zinc<sup>6,7</sup>. Por otro lado, puede pasar desapercibida en la primera valoración, como en el caso que presentamos, al ser una prueba operador dependiente.

El tratamiento se basa en corticoides, aunque en algunos casos la respuesta es inadecuada o solo responde a dosis medias-altas, con el problema de mantenerlas a largo plazo. Los inmunodepresores convencionales no han demostrado claros beneficios. Sin embargo, hay algunas experiencias positivas

con agentes anti-interleuquina (IL)1 (anakinra y canakinumab), anti-IL6 (tocilizumab) e inhibidores de JAK (ruxolitinib y tofacitinib) cuando el perfil clínico es inflamatorio. En el perfil de afectación predominantemente hematológico se han descrito beneficios con inhibidores de JAK y de la ADN metiltransferasa (azacitidina y decitabina). No obstante, se necesitan más estudios para validar su eficacia. Como último escalón terapéutico en pacientes con inflamación refractaria, SMD o necesidad de transfusiones frecuentes, se postula el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos<sup>8</sup>.

## Conclusiones

En conclusión, el síndrome VEXAS se da en pacientes varones adultos con manifestaciones inflamatorias sistémicas, elevación de reactantes de fase aguda y afectación hematológica (anemia macrocítica, trombocitopenia y linfopenia) con identificación de vacuolas en el AMO. Dada su elevada mortalidad es vital su diagnóstico y tratamiento precoces con corticoides, requiriendo algunos pacientes terapias biológicas como ruxolitinib, que ha mostrado resultados prometedores en cuanto a esperanza y calidad de vida, postulándose como uno de los tratamientos de elección, como en el caso que presentamos. Dada la dificultad de realizar ensayos clínicos en enfermedades minoritarias, experiencias como la que describimos en nuestro caso adquieren notable interés.

## Agradecimientos

Los autores agradecemos su contribución al doctor Alfredo Pacheco, del servicio de Hematología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, al aportar la imagen de la médula ósea del paciente.

## Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

## Bibliografía

1. Hernández-Rodríguez J. Manual de enfermedades autoinflamatorias. Madrid: 1ª edición. Editorial Médica Panamericana. 2022. p. 3-15. ISBN: 9788491109143.
2. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, *et al.* Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(27): 2628–2638. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834> (último acceso mayo 2024).
3. 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. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.24836> (último acceso mayo 2024).
4. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, *et al.* Somatic Mutations in UBA1 Define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(10): 1886-1895. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41743> (último acceso mayo 2024).
5. Kobak S. VEXAS syndrome: current clinical, diagnostic and treatment approaches.
6. *Intractable Rare Dis Res*. 2023; 12(3): 170–179. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2023.01020> (último acceso mayo 2024).
7. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, Thépot S, Chabrun F, Kosmider O, *et al.* Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *British Journal of Haematology*. 2021; 195(2): 286-289. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17679> (último acceso mayo 2024).
8. Gurnari C, Pagliuca S, Durkin L, Terkawi L, Awanda H, Kongkiatkamon S, *et al.* Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies. *Blood*. 2021; 137(26): 3685-3689. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021010811> (último acceso mayo 2024).
9. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023; 19(2): 203-215. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666x.2023.2157262> (último acceso mayo 2024).