



FORO DE RESIDENTES

FR - Síndrome VEXAS: Una nueva enfermedad autoinflamatoria

RF - VEXAS Syndrome: A New Autoinflammatory Disease

M. Fernández-Parrado^{a,*} y H. Perandones-González^b^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Navarra, Navarra, España^b Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

Recibido el 11 de enero de 2022; aceptado el 28 de marzo de 2022



PALABRAS CLAVE

Síndrome VEXAS;
Gen *UBA1*;
Enfermedad autoinflamatoria;
Manifestaciones cutáneas;
Diagnóstico

KEYWORDS

VEXAS syndrome;
UBA1 gene;
Autoinflammatory disease;
Skin lesions;
Diagnosis

El síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E-1, ligado a x, autoinflamatorio, somático) hace referencia a una nueva enfermedad autoinflamatoria descrita por primera vez en

un estudio publicado en 2020¹. Este síndrome es debido a una mutación somática adquirida con cambio de aminoácido («missense») en el gen *UBA1*¹. El gen *UBA1* codifica la enzima E-1 activadora de la ubiquitina, necesaria para iniciar la ubiquitinación, una modificación postraduccional que regula la señalización intracelular, la degradación de las proteínas y es clave en la autofagia¹. El origen de esta rara entidad son mutaciones adquiridas (en mosaico) de *UBA1* en progenitores mieloides².

La identificación de nuevas enfermedades con un fenotipo heterogéneo y con manifestaciones clínicas diversas, como son las enfermedades autoinflamatorias, es un reto. En el estudio mencionado, en lugar de agrupar a pacientes con fenotipos similares y estudiar una mutación responsable del cuadro clínico, se realizó el proceso inverso, una aproximación diagnóstica centrada en el genotipo¹. Se secuenció el genoma de personas que padecían procesos inflamatorios sistémicos no diagnosticados y/o fiebres recurrentes y se detectó en 25 varones una mutación común en el codón 41 del gen *UBA1* del cromosoma X¹. Se han identificado, hasta ahora, tres variantes de la mutación, p.Met41Tre, p.Met41Val y p.Met41Leu y, aunque inicialmente solo se había descrito en varones, se ha detectado también en mujeres, como consecuencia de la inactivación de uno de los dos cromosomas X³.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miriam.fernandez.parrado@navarra.es (M. Fernández-Parrado).

La mayoría de los pacientes de la primera serie descrita presentaban fiebres recurrentes, manifestaciones cutáneas, afectación pulmonar, policondritis nasal o auricular y trastornos hematológicos como anemia macrocítica o síndromes mielodisplásicos¹. Además, era característica la presencia de vacuolas en los precursores eritroides y mieloides en la biopsia de médula ósea¹. Es probable que a la descripción fenotípica inicial se añadan en un futuro nuevas características clínicas como afectación ocular, gastrointestinal, artralgias o adenopatías³. Los pacientes en los que se detectó la mutación habían sido diagnosticados o cumplían criterios de policondritis recidivante, síndrome de Sweet, poliarteritis nodosa (PAN) o arteritis de células gigantes.

Las manifestaciones dermatológicas son uno de los rasgos clínicos más frecuentes, presentes en más de 80% de los pacientes y precediendo en más de la mitad de los casos a los síntomas sistémicos^{1,4}. Las manifestaciones cutáneas pueden ser similares a las de otras dermatosis ya conocidas, como el síndrome de Sweet, incluyendo pápulas edematosas rosadas o violáceas en cuello y tronco, placas y nódulos eritematovioláceos, livedo racemosa o lesiones vasculíticas similares a la PAN⁴. A nivel histopatológico, las lesiones cutáneas se caracterizan por la presencia de un denso infiltrado neutrofílico dérmico, con leucocitoclastia variable, infiltración de los vasos y, en algún caso, trombosis venosa. Este infiltrado está constituido por neutrófilos mezclados con precursores mieloides positivos para CD163 (metamielocitos y neutrófilos inmaduros)⁴. En otros casos, además de la dermatosis neutrofílica, se demostraron hallazgos de PAN^{3,4}. El estudio por secuenciación Sanger para *UBA1* en las biopsias sugiere que este infiltrado es clonal y, por lo tanto, las manifestaciones cutáneas son probablemente consecuencia de esta infiltración, más que de un estado autoinflamatorio.

Recientemente se ha propuesto un algoritmo para detectar la mutación en los pacientes previamente diagnosticados de policondritis recidivante. Dado que es una enfermedad con diversas y frecuentes manifestaciones dermatológicas, sería muy interesante alcanzar un consenso similar para los pacientes varones diagnosticados en los servicios de dermatología de síndrome de Sweet².

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

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;383:2628–38.
2. Georjin-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.
3. Zakine E, Schell B, Battistella M, Vignon-Pennamen M-D, Chasset F, Mahévas T, et al. *UBA1* Variations in Neutrophilic Dermatitis Skin Lesions of Patients With VEXAS Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1349–54.
4. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells KV, Patel B, Groarke EM, et al. Somatic Mutations in *UBA1* Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1886–95.