

# EL SÍNDROME DE VEXAS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MARCADORES DE GRAVEDAD EN UNA COHORTE ESPAÑOLA

**Paula García Escudero**<sup>1</sup>, Marta López I Gómez<sup>2</sup>, Berta Paula Magallares López<sup>3</sup>, Diego Dios Santos<sup>4</sup>, Alicia García Dorta<sup>5</sup>, Francisco J. Toyos Sáenz de Miera<sup>6</sup>, Beatriz Frade-Sosa<sup>7</sup>, Meritxell Sallés Lizarzaburu<sup>8</sup>, Íñigo Jesús Rúa-Figueroa<sup>9</sup>, Dolly Viviana Fiallo Suárez<sup>9</sup>, Rafael B. Melero-González<sup>10</sup>, José Alberto Miranda Fillloy<sup>11</sup>, Clara García Belando<sup>12</sup>, Giuliano Boselli Oporto<sup>13</sup>, Alina Boteanu<sup>14</sup>, Cristina Corrales-Selaya<sup>15</sup>, Isla Morante Bolado<sup>16</sup>, Elena Aurrecochea<sup>16</sup>, Cristiana Sieiro Santos<sup>17</sup>, Marta Ibañez<sup>18</sup>, Judit Font-Urgelles<sup>19</sup>, Elena Riera Alonso<sup>20</sup>, Ernesto Trallero<sup>21</sup>, Ignacio Vázquez-Gómez<sup>22</sup>, Paloma Vela Casasepere<sup>23</sup>, Alberto Ruiz Román<sup>24</sup>, César Antonio Egües Dubuc<sup>25</sup>, Santos Castañeda<sup>26</sup>, Carolina Merino Argumánez<sup>27</sup>, Irene Monjo-Henry<sup>28</sup>, María Rodríguez Laguna<sup>29</sup>, Eugenia Enríquez Merayo<sup>30</sup>, Irene Carrión Barberà<sup>31</sup>, Delia Reina<sup>2</sup>, José A. Hernández Beriain<sup>32</sup>, Jaime Calvo Alén<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Araba, Vitoria, <sup>2</sup>Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Barcelona, <sup>3</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>4</sup>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, <sup>5</sup>Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, <sup>7</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, <sup>8</sup>Althaia Xarxa Assistencial Universitària Manresa, Manresa, <sup>9</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, <sup>10</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, O Carballino, <sup>11</sup>Complejo Hospitalario Universitario Lucus Augusti, Lugo, <sup>12</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, <sup>13</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, <sup>14</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, <sup>15</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, <sup>16</sup>Hospital Sierrallana, Torrelavega, <sup>17</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, León, <sup>18</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, <sup>19</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, <sup>20</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, <sup>21</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>22</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, <sup>23</sup>Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, <sup>24</sup>Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, <sup>25</sup>Hospital Unversitario Donosti, Donosti, <sup>26</sup>Hospital Universitario La Princesa, Madrid, <sup>27</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, <sup>28</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, <sup>29</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, <sup>30</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, <sup>31</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>32</sup>Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

**Introducción** El síndrome de VEXAS es una enfermedad autoinflamatoria rara y heterogénea causada por mutaciones somáticas en *UBA1*. Diferentes mutaciones en el gen parecen asociar fenotipos específicos, lo que puede influir en la gravedad y evolución de la enfermedad.

**Objetivos** Describir las características clínicas, fenotípicas y de laboratorio en una cohorte española de pacientes con síndrome de VEXAS, evaluando las asociaciones entre mutaciones en *UBA1*, manifestaciones y mortalidad.

**Material y métodos** Estudio observacional y retrospectivo en unidades de reumatología en España, identificando 48 pacientes con confirmación genética de síndrome de VEXAS. Se recopilaron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y de desenlace. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante test estandarizados (valores *p* significativos <0.05).

**Resultados** Un total de **48 pacientes** fueron identificados, **todos varones de origen caucásico**. La **edad media de inicio** de síntomas fue de **66.78 años** (DE±9.88) y la edad media de diagnóstico de 72.91 años (DE±8.64). El **retraso diagnóstico mediano** fue de **59 meses** (IQR 26-109). La “*Tabla 1*” recoge los diagnósticos planteados previamente con mayor frecuencia. Las manifestaciones clínicas más habituales fueron **lesiones cutáneas** (89.58%), **fiebre de origen no infeccioso y síndrome general** (77.08%), **artritis** (75%) y **condritis** (47.91%). Otras características distintivas del síndrome, como afectación pulmonar, enfermedad tromboembólica asociada a síndrome de VEXAS, y daño renal se objetivaron en 33.33%, 31.25% y 22.92% de los casos, respectivamente (“*Tabla 2*”).

Diagnósticos	n
Artritis seronegativa	9
PR	7
PMR	5
Síndrome de Sweet	4
LES	3
VMV	3

**Tabla 1** Diagnósticos previos más repetidos en consultas de reumatología

LES: lupus eritematoso sitémico, PMR: polimialgia reumática, PR: policondritis recidivante, VMV: vasculitis de mediano vaso

Los hallazgos de laboratorio mostraron **anemia** en 45 pacientes (**93.75%**), con **macrocitosis** en 40 de ellos (**83.33%**). La hemoglobina media fue de 10gr/dL (DE±1.58), mientras que el VCM alcanzó los 110fL (DE±7.21). Además, 23 pacientes (**47.91%**) presentaron **leucocitopenia** (media de leucocitos 4984, DE±2492), y 22 (**45.83%**) **trombocitopenia** (media de plaquetas 127471, DE±78765). Un **45.83%** presentaba síndrome mielodisplásico (**SMD**), mientras que la gammapatía monoclonal de significado incierto (**GMSI**) se identificó en **25%** de los pacientes (“*Tabla 2*”). El análisis genético mostró que la **mutación más frecuente** en *UBA1* fue **leucina**, en 20 pacientes (41.7%), seguida de treonina, en 18 (37.5%), y valina, en 7 (14.6%). Tres pacientes mostraron mutaciones en otras localizaciones de *UBA1*. Se observaron **asociaciones estadísticamente significativas** entre la **mutación leucina y GMSI**, la **mutación treonina y trombocitopenia**, y la **mutación valina y afectación renal**. También asociaciones numéricas no estadísticamente significativas entre la mutación valina y presencia de la vasculitis de mediano vaso. En cuanto a la **mortalidad**, 9 pacientes fallecieron (18.75%). El **edema periorbitario se identificó como un factor de riesgo** estadísticamente significativo, presente en 5 de los 9 fallecidos (55.6%), frente a 8 de los 39 supervivientes (20.5%) (*p*=0.048). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad según la mutación en *UBA1* en esta cohorte.

**Conclusiones** El paciente con síndrome de VEXAS se caracteriza por ser un varón de edad avanzada, con clínica cutánea, constitucional y articular en esta cohorte de “perfil reumatológico”, en la que se han identificado, además, relaciones genotipo-fenotipo específicas (leucina-GMSI, treonina-trombocitopenia, valina-afectación renal) y posibles marcadores de gravedad (edema periorbitario-mortalidad).

Hallazgos clínicos, laboratorio, hematológicos	<i>n</i> y % sobre los 48 pacientes totales	Mutaciones principales			Valor <i>p</i>
		Leucina <i>n</i> =20	Treonina <i>n</i> =18	Valina <i>n</i> =7	
Lesiones cutáneas	43 (89.58)				
• DN	24 (50)	13	7	3	0.263
• VLC	10 (20.83)	5	3	2	0.707
Fiebre no infecciosa	37 (77.08)	13	14	6	0.109
Síndrome general	37 (77.08)	14	15	5	0.643
Artritis	36 (75)	17	14	3	0.093
Condritis	23 (47.91)				
• Pericondritis	23 (47.91)	11	11	1	0.098
• Nasal	8 (16.66)	3	4	1	0.872
Lesiones oculares	21 (43.75)	8	9	2	0.669
Afectación pulmonar	16 (33.33)	6	6	4	0.496
ETE	15 (31.25)	4	9	2	0.182
<b>Afectación renal</b>	11 (21.92)	2	3	<b>4</b>	<b>0.038</b>
Esplenomegalia	9 (18.75)	5	3	1	0.698
Hipoacusia	9 (18.75)	2	5	1	0.395
VMV	7 (14.58)	0	3	2	0.055
Orquitis	5 (10.41)	1	3	1	0.446
Epidimitis	4 (8.33)	0	3	1	0.153
Hepatomegalia	4 (8.33)	1	3	0	0.498
Miocarditis	2 (4.16)	1	1	0	>0.999
Anemia	45 (93.75)	18	18	6	0.366
Leucopenia	23 (47.91)	9	7	6	0.098
<b>Trombocitopenia</b>	22 (45.83)	7	<b>13</b>	2	<b>0.038</b>
SMD	22 (45.83)	7	<b>8</b>	4	0.776
<b>GMSI</b>	12 (25)	<b>8</b>	2	0	<b>0.022</b>
MM	7 (14.58)	4	1	2	0.288

**Tabla 2** Características clínicas y hallazgos de laboratorio según mutaciones principales (leucina, treonina, valina)