

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

Paula García Escudero¹, Marta López I Gómez², Berta Paula Magallares López³, Diego Dios Santos⁴, Alicia García Dorta⁵, Francisco J. Toyos Sáenz de Miera⁶, Beatriz Frade-Sosa⁷, Meritxell Sallés Lizarzaburu⁸, Íñigo Jesús Rúa-Figueroa⁹, Dolly Viviana Fiallo Suárez⁹, Rafael B. Melero-González¹⁰, José Alberto Miranda Fillloy¹¹, Clara García Belando¹², Giuliano Boselli Oporto¹³, Alina Boteanu¹⁴, Cristina Corrales-Selaya¹⁵, Isla Morante Bolado¹⁶, Elena Aurrecochea¹⁶, Cristiana Sieiro Santos¹⁷, Marta Ibañez¹⁸, Judit Font-Urgelles¹⁹, Elena Riera Alonso²⁰, Ernesto Trallero²¹, Ignacio Vázquez-Gómez²², Paloma Vela Casasepere²³, Alberto Ruiz Román²⁴, César Antonio Egües Dubuc²⁵, Santos Castañeda²⁶, Carolina Merino Argumánz²⁷, Irene Monjo-Henry²⁸, María Rodríguez Laguna²⁹, Eugenia Enríquez Merayo³⁰, Irene Carrión Barberà³¹, Delia Reina², José A. Hernández Beriain³², Jaime Calvo Alén¹

¹Hospital Universitario Araba, Vitoria, ²Complejo Hospitalari Universitari Moisés Broggi, Barcelona, ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ⁴Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, ⁵Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, ⁶Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, ⁷Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, ⁸Althia Xarxa Assistencial Universitària Manresa, Manresa, ⁹Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, ¹⁰Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, O Carballino, ¹¹Complejo Hospitalario Universitario Lucus Augusti, Lugo, ¹²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, ¹³Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, ¹⁴Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, ¹⁵Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ¹⁶Hospital Sierrallana, Torrelavega, ¹⁷Complejo Asistencial Universitario de León, León, ¹⁸Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, ¹⁹Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, ²⁰Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, ²¹Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, ²²Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, ²³Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, ²⁴Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, ²⁵Hospital Universitario Donosti, Donosti, ²⁶Hospital Universitario La Princesa, Madrid, ²⁷Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, ²⁸Hospital Universitario La Paz, Madrid, ²⁹Hospital Clínico San Carlos, Madrid, ³⁰Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ³¹Hospital del Mar, Barcelona, ³²Hospital 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 sistémico, 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	n y % sobre los 48 pacientes totales	Mutaciones principales			Valor <i>p</i>
		Leucina n=20	Treonina n=18	Valina n=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
Afectación renal	11 (21.92)	2	3	4	0.038
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
Trombocitopenia	22 (45.83)	7	13	2	0.038
SMD	22 (45.83)	7	8	4	0.776
GMSI	12 (25)	8	2	0	0.022
MM	7 (14.58)	4	1	2	0.288

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

DN: dermatosis neutrofilica, ETE: enfermedad tromboembólica, GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto, MM: mieloma múltiple, SMD: síndrome mielodisplásico, VLC: vasculitis leucocitoclástica, VMV: vasculitis de mediano vaso

