



SINDROM AUTOINFLAMATOR VEXAS, MANIFESTĂRI CUTANATE ȘI SISTEMICE – CAZ CLINIC

Gogu V.¹, Betiu M.¹, Cenusă A.¹, Groppa L.², Caisim T.¹

¹Catedra dermatovenerologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, mun. Chișinău, Republica Moldova

²Disciplina de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, mun. Chișinău, Republica Moldova

Introducere

Sindroamele autoinflamatoare sunt boli rare, caracterizate prin inflamație cronică și recurentă a diferitelor țesuturi și organe. Sindromul VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) este o afecțiune recent descrisă, caracterizată de mutații genetice în gena UBA1 și manifestări cutanate și sistemice variate [1, 2].

Scopul acestui articol este de a sublinia importanța recunoașterii sindromului VEXAS la pacienții care prezintă simptome cutanate și sistemice recurente și nediate diagnosticate, evidențiind necesitatea unui diagnostic genetic precoce și a unui management adecvat, în vederea îmbunătățirii prognosticului și calității vieții pacienților afectați de această afecțiune rară și complexă.

Prezentare de caz

Pacientul, un bărbat în vârstă de 65 de ani, se prezintă cu o gamă variată de simptome, inclusiv erupții nodulare dolore, hiperemiate, de diferite dimensiuni în regiunea feței, capului, edem la nivelul buzelor și feței, xerostomie, disfagie la lichide, artralгии în zonele radiocarpene și metatarsofalangiene, mialgii și paretezii. Istoricul bolii continuă de 5 ani, cu exacerbări și complicații, inclusiv pneumonie bilaterală și febră persistentă. Statutul dermatologic se manifestă prin leziuni cronice în acutizare de tip inflamator, simetrice la nivelul feței, capului și gâtului, reprezentate prin noduli doli, eritematoși, angioedem al buzelor și periorbital, precum și vasculită la nivelul membrelor inferioare. Paraclinic, la biopsia cutanată, s-au evidențiat hiperkeratoză ușoară, vasculită leucocitoclastică a vaselor mici în derm, infiltrat cu histiocite, zone de necroză, extinderea infiltratului în jurul anexelor și țesutul subcutanat. S-a

efectuat analiza genetică prin metoda EDTA/NGS: gena UBA1 asociată sindromului inflamator VEXAS a fost analizată pentru toate regiunile codante și necodante. A fost detectată varianta patogenă UBA1 cu mutație la nivelul Met41. Varianta Met41Leu este asociată sindromului VEXAS și are risc crescut pentru dezvoltarea sindromului Sweet. Pe baza datelor anamnestice și a examenului clinic și paraclinic, s-a pus diagnosticul de sindrom autoinflamator VEXAS cu manifestări cutanate și sistemice. Tratamentul a constat din Metilprednisolon 4 mg, 5 tabl/zi, timp de 10 zile, cu reducerea ulterioară a dozei cu 1/4 tabl/fiecare 10 zile, până la 4 tabl/zi, Sol. Methotrexate 10mg-1ml i/m., 1 inj/săptămâna, cu monitorizarea toxicității hepatice lunar, Acid folic 5mg/zi.

Discuții

Cazul clinic evidențiază importanța diagnosticului genetic, dat fiind faptul că sindromul VEXAS prezintă simptome care se suprapun peste alte boli autoimune și inflamatorii, ceea ce face diagnosticul bazat doar pe simptome clinice foarte dificil. Testarea genetică poate confirma prezența mutațiilor specifice în gena UBA1, oferind astfel un diagnostic definitiv, și ulterior o abordare eficientă și orientată spre pacient, gestionarea personalizată a bolii, evitarea tratamentelor inadecvate, precum și consilierea genetică în familia pacientului.

Concluzii

Particularitățile cazului prezentat subliniază importanța recunoașterii sindromului VEXAS în contextul pacienților cu simptome cutanate și sistemice recurente și nediate diagnosticate. Diagnosticul genetic și managementul adecvat sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului și calității vieții pacienților cu această afecțiune rară și complexă. Mai multe studii sunt necesare pentru a înțelege mai bine patogenезa și tratamentul acestei boli, pentru a oferi o îngrijire mai eficientă și personalizată pacienților cu sindrom VEXAS.

Bibliografie

1. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Feb;19(2):203-215. doi:10.1080/1744666X.2023.2157262. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36537591.
2. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, De Tute RM, Evans P, Ospina Cardona D, Bowen DT, Cunningham JR, Baguley E, Quinn M, Green M, McGonagle D, Beck DB, Werner A, Savic S. Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood.* 2021 Jul 1;137(26):3676-3681. doi:10.1182/blood.2020010286. PMID: 33690815; PMCID: PMC8462400.



VEXAS AUTOINFLAMMATORY SYNDROME, CUTANEOUS AND SYSTEMIC MANIFESTATIONS – CASE STUDY

Gogu V.¹, Betiu M.¹, Cenusă Alexandrina.¹, Groppa L.², Caisîm T.¹

¹Department of Dermatovenerology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, mun. Chișinău, Republic of Moldova

²Department of Rheumatology and Nephrology, Republic of Moldova

Introduction

Autoinflammatory syndromes are rare diseases characterized by chronic and recurrent inflammation of various tissues and organs. VEXAS syndrome (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) is a recently described condition characterized by genetic mutations in the UBA1 gene and varied cutaneous and systemic manifestations [1,2].

This article aims to emphasize the importance of recognizing VEXAS syndrome in patients presenting with recurrent and undiagnosed cutaneous and systemic symptoms, highlighting the need for early genetic diagnosis and appropriate management to improve the prognosis and quality of life of patients affected by this rare and complex condition.

Case Presentation

The patient, a 65-year-old male, presents with a wide range of symptoms, including painful erythematous nodular eruptions of varying sizes in the facial region, lip and facial swelling, xerostomia, dysphagia to

liquids, arthralgia in the radiocarpal and metatarsophalangeal areas, myalgia, and paresthesia. The disease history extends over 5 years, with exacerbations and complications, including persistent fever. Dermatological status shows chronic inflammatory lesions exacerbating symmetrically on the face, head, and neck, represented by painful nodules, erythematous angioedema of the lips and periorbital region, as well as vasculitis on the lower limbs. Paraclinical findings include a skin biopsy showing mild hyperkeratosis, leukocytoclastic vasculitis of small vessels in the dermis, histiocytic infiltration, necrotic areas, and extension of the infiltrate around the adnexa and subcutaneous tissue. Genetic analysis using EDTA/NGS methods revealed a pathogenic variant in the UBA1 gene associated with VEXAS syndrome, with a Met41 mutation. The Met41Leu variant is associated with VEXAS syndrome and carries a high risk for developing Sweet syndrome. Based on anamnesis data, clinical examination, and paraclinical findings, a diagnosis of VEXAS Autoinflammatory Syndrome with cutaneous and systemic manifestations was made. Treatment consisted of Methylprednisolone 4mg, 5 tablets/day for 10 days, with subsequent dose reduction by 1/4 tablet every 10 days to 4 tablets/day, Sol. Methotrexate 10mg-1ml i/m, 1 injection/week, with monthly hepatic toxicity monitoring, and Folic Acid 5mg/day.

Discussion

The clinical case demonstrates the importance of genetic diagnosis, as VEXAS syndrome presents symptoms overlapping with other autoimmune and inflammatory diseases, making diagnosis based solely on clinical symptoms very difficult. Genetic testing can confirm the presence of specific mutations in the UBA1 gene, thus providing a definitive diagnosis, allowing for an effective, patient-centered approach, personalized disease management, avoidance of inappropriate treatments, and genetic counseling for the patient's family.

Conclusion

The peculiarities of the presented case underscore the importance of recognizing VEXAS syndrome in the context of patients with recurrent and undiagnosed cutaneous and systemic symptoms. Genetic diagnosis and appropriate management are essential for improving the prognosis and quality of life of patients with this rare and complex condition. Further studies are needed to better understand the pathogenesis and treatment of this disease to provide more effective and personalized care for patients with VEXAS syndrome.

References

1. Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Feb;19(2):203-215. doi: 10.1080/1744666X.2023.2157262. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36537591.
2. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, De Tute RM, Evans P, Ospina Cardona D, Bowen DT, Cunnington JR, Baguley E, Quinn M, Green M, McGonagle D, Beck DB, Werner A, Savic S. Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood.* 2021 Jul 1;137(26):3676-3681. doi: 10.1182/blood.2020010286. PMID: 33690815; PMCID: PMC8462400.

