

**Reporte de caso: primer síndrome VEXAS en Costa Rica**

First diagnosis of VEXAS syndrome in Costa Rica: case report

Recibido: 04/09/2024

Aceptado: 21/01/2025

- ¹ Brenes Piedra, Luis Miguel
- ² Jiménez Solera, María Paz
- ³ Santamaría Quesada, Carlos
- ⁴ Gallegos Mesén, Alejandra
- ⁵ Sánchez Benavides, Marvin
- ⁶ Masís Mejía, Rodrigo

- ¹ Servicio de Reumatología, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica. Correo: luismbrenes@gmail.com | ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2113-474X>
- ² Universidad de Costa Rica, Programa de Posgrados en Especialidades Médicas. San José, Costa Rica. Correo: mpjiso15@gmail.com | ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9263-8691>
- ³ Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital Nacional de Niños, Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica correo: csanta@ccss.sa.cr | ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7009-7659>
- ⁴ Servicio de Reumatología, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social. San José Costa Rica correo: dra.alejandragallegos@medicos.cr | ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2542-3986>
- ⁵ Servicio de Reumatología, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social. Correo: marsber@gmail.com | ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8550-364X>
- ⁶ Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica. Correo: masisrodrigo@gmail.com | ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5801-5729>. Correspondencia

RESUMEN

El síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático) es una condición autoinflamatoria causada por mutaciones somáticas en el gen UBA1 en el cromosoma X. En esta investigación se presenta un masculino de 65 años con policondritis recidivante, quien ingresa por inflamación sistémica grave, fiebre, trombosis venosa profunda y mielodisplasia. Se descartaron causas infecciosas y reumatológicas durante el internamiento. Por este motivo, se realizó secuenciación genética que demostró una mutación en el gen UBA1, confirmando el diagnóstico. Se concluye que el tratamiento con esteroides condujo a una rápida mejoría clínica y disminución de parámetros inflamatorios.

PALABRAS CLAVE

Síndrome VEXAS, gen UBA1, autoinflamatorio, síndrome mielodisplásico, reporte de caso

ABSTRACT

VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, x-linked, autoinflammatory, somatic) is an autoinflammatory condition caused by somatic mutations in the UBA1 gene on the X chromosome. We present the case of a 65-year-old male with relapsing polychondritis admitted with severe systemic inflammation, fever, deep vein thrombosis, and myelodysplasia. Infectious and rheumatologic causes were ruled out. Genetic sequencing confirmed a UBA1 mutation. Steroid treatment led to rapid clinical improvement and decreased inflammatory parameters.

KEY WORDS

VEXAS syndrome, UBA1 gene, autoinflammatory disease, myelodysplastic syndrome, case report

INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinflamatorios constituyen un reto diagnóstico en el abordaje de adultos con patología multisistémica, ya que las manifestaciones clínicas se pueden confundir con las vistas en otras enfermedades autoinmunes o infecciosas. El síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático) es una enfermedad, descrita recientemente, causada por una mutación somática en el gen UBA1 localizado en el cromosoma X. Habitualmente se presenta en hombres mayores como una enfermedad inflamatoria sistémica grave de instauración tardía con alteraciones como condritis, vasculitis, citopenias, fenómenos tromboticos y compromiso en otros dominios (articular, pulmonar y cutáneo) (1). El presente reporte de caso ofrece una visión sobre el diagnóstico temprano y las opciones terapéuticas reportadas en la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta un masculino de 65 años portador de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo. Además, recibe atención desde hace 5 años en el Servicio de Reumatología del Hospital Calderón Guardia de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) por condritis y trombosis venosa profunda de vena yugular y braquial, y había recibido tratamiento como policondritis recidivante con prednisolona, metotrexato, ácido fólico y warfarina.

HALLAZGOS CLÍNICOS

Al ingreso hospitalario presentaba 4 meses de evolución de pérdida de peso involuntaria (aproximadamente 14 kg), disnea y fiebre. De acuerdo con la exploración física se notaba adelgazado, con brote cutáneo maculopapular diseminado y picos febriles recurrentes de hasta 40 °C. No se encontraron adenopatías, artritis ni condritis.

Las pruebas de laboratorio mostraron anemia regenerativa normocítica, leucopenia con linfopenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia, lesión renal aguda, elevación de transaminasas, velocidad de eritrosedimentación mayor a 100 mm/h, elevación de proteína C reactiva (PCR), hiperferritinemia y electroforesis de proteínas con inflamación sistémica aguda. Uno de los hallazgos más llamativos fue la elevación de ferritina superior a 5000 ng/mL. Durante la estancia hospitalaria empeoraron las lesiones cutáneas y requirió oxígeno suplementario, por esta razón se realizó una tomografía de cuello, tórax y abdomen que documentó

nódulos pulmonares subsólidos con vidrio deslustrado bilateral, asociado a pancreatitis crónica calcificante, sin sugerir proceso neoplásico.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de un proceso infeccioso como causante de su cuadro inflamatorio febril, se realizaron múltiples cultivos con resultados negativos por bacterias, micobacterias y hongos. Los estudios serológicos y cargas virales por Citomegalovirus, Virus de Epstein-Barr, Hepatitis B, Hepatitis C, Parvovirus B19, Herpes simplex 1, 2 y Herpes virus 6 resultaron negativos.

La citometría de flujo del aspirado de médula ósea reportó 0.46 % de precursores mieloides en ausencia de precursores linfoides B, se utilizaron los marcadores CD13vsCD11b y CD13vsCD16 con ausencia de expresión de CD11b y sobreexpresión de CD64, así como alteración en los patrones de maduración CD14vsCD300e y CD35 vs CD14; los hallazgos sugerían la presencia de un síndrome mielodisplásico. En la biopsia de médula ósea se reportó estroma compatible con mielofibrosis grado 1 según la clasificación de Thiele, sin demostrarse presencia de células neoplásicas o vacuolas. La biopsia de piel mostró un epitelio sin necrosis con degeneración y vacuolas en relación con una reacción liquenoide vacuolar y vasculitis linfocítica y neutrofílica. Se realizó una biopsia pancreática por ultrasonido endoscópico que mostró una inflamación crónica sin evidencia de células neoplásicas.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Tomando en cuenta los elementos clínicos de condritis, vasculitis cutánea, eventos tromboticos e inflamación asociado al síndrome mielodisplásico se plantea el diagnóstico de síndrome VEXAS. Por lo tanto, se decide iniciar el tratamiento con metilprednisolona 500 mg intravenoso cada día por 3 días; posteriormente, se traslada a prednisolona 1 mg/kg/día, con lo cual presenta una mejoría clínica y analítica. Es decir, se observó una mejoría hematológica sin necesidad de transfusiones, mejoría de la lesión renal aguda, mejoría de la hipoalbuminemia, normalización de transaminasas, disminución de la ferritina en 35 % y disminución de PCR en 90 %. La evolución de laboratorios se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Tendencia valores de laboratorio al ingreso, previo y posterior a inicio de esteroides.

Laboratorio	Valores de referencia	Al ingreso	Previo a inicio de esteroides	Una semana posterior a inicio de esteroides
Hemoglobina	14,3 – 17,0 g/dL	5,6 g/dL	9,3 g/dL*	8,4 g/dL
Hematocrito	42 – 53%	16,9%	27,5%	24,8%
VCM	81 – 101	93,4 fL	87,3 fL	87 fL
Plaquetas	150000 – 450000 / μ L	269000 / μ L	69000 / μ L	148000 / μ L
Leucocitos	5000 – 10000 / μ L	4890 / μ L	8530 / μ L	1830 / μ L
Neutrófilos	1500 – 7000 / μ L	4004 / μ L	7736 / μ L	1440 / μ L
Linfocitos	800 – 4600 / μ L	728 / μ L	562 / μ L	320 / μ L
Creatinina	0,70 – 1,30 mg/dL	0,65 mg/dL	2,02 mg/dL	1,14 mg/dL
Nitrógeno ureico	7 – 25 mg/dL	24 mg/dL	72 mg/dL	57 mg/dL
Aspartato aminotransferasa	13 – 39 U/L	13 U/L	60 U/L	5 U/L
Alanina aminotransferasa	7 – 52 U/L	10 U/L	29 U/L	9 U/L
Albúmina	4,2 – 5,5 g/dL	3 g/dL	1,9 g/dL	2,4 g/dL
DHL	140 – 271 U/L	NR	202 U/L	166 U/L
Proteína C reactiva	0 – 0,5 mg/dL	12 mg/dL	22 mg/dL	1,6 mg/dL
VES	0 – 15 mm/h	129 mm/h	55 mm/h	31 mm/h
Ferritina	21,8 – 274 ng/mL	NR	5575 ng/mL	3572 ng/mL

Fuente: Resultados de laboratorio del sistema Labcore de la Caja Costarricense de Seguro Social. Elaboración propia.

DHL: deshidrogenasa láctica, NR: no realizado, VCM: volumen corpuscular medio, VES: velocidad de eritrosedimentación.

*Requirió transfusión durante estancia hospitalaria.

Se envió una muestra de sangre periférica al laboratorio de diagnóstico molecular del Hospital Nacional de Niños de la CCSS, para estudio genético en búsqueda de una mutación patogénica en el gen UBA1. El diagnóstico molecular se realizó mediante secuenciación masiva de segunda generación (NGS por sus siglas en inglés), un estudio de exoma clínico con el kit comercial Clinical Exome Solution v2 y la plataforma de análisis bioinformática Sophia DDMTM (Sophia Genetics SA, Saint Sulpice, Switzerland) en un equipo MiSeq (Illumina Inc, San Diego, CA, USA). En consecuencia, se identificó una variante en el gen UBA1, exón 3, c.122T> C, p. Met41Thr, que resulta en un cambio de sentido (missense mutation) definida como patogénica según criterios PS3, PM2, PP4 y PP5 del American College of Medical Genetics (2).

El manejo hospitalario se realizó exclusivamente con esteroides a dosis 1 mg/kg/día, se logró estabilidad

clínica y se egresó para seguimiento por la consulta externa del Servicio de Reumatología de la CCSS, donde continuó el control médico y la reducción gradual de esteroides. Posteriormente, se inició un tratamiento con azatioprina gracias al cual se logró controlar la enfermedad durante 8 meses. El paciente falleció 9 meses después del diagnóstico debido a complicaciones infecciosas de la vía biliar.

DISCUSIÓN

El síndrome VEXAS fue descrito por primera vez en el año 2020 en un estudio que buscaba establecer la etiología genética de un grupo de enfermedades autoinflamatorias sistémicas que en ese momento se encontraban sin diagnóstico. Por eso se analizó el exoma de 2560 personas independientemente del fenotipo de su enfermedad. En ese primer estudio se identificaron 3 hombres con mutaciones somáticas, que no se

encontraban en bases de datos, en el mismo codón de metionina 41 (p. Met41) en el gen UBA1, el cual se encuentra en el cromosoma X y codifica la enzima E1 encargada de iniciar la ubiquitinación. En esa investigación se observó que estas mutaciones producen inactivación enzimática del gen. Asimismo, los pacientes portadores de dicha mutación eran hombres que presentaban un síndrome inflamatorio de inicio tardío asociado a anomalías hematológicas con poca respuesta al tratamiento médico usual. A este desorden lo llamaron el síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E1, auto inflamatorio, somático). Al finalizar dicho estudio, se encontró un total de 25 casos que presentaban la mutación junto con las manifestaciones clínicas descritas (1).

El síndrome VEXAS es causado por un mosaicismo del gen UBA1, localizado en el brazo corto del cromosoma X. La mayoría de las mutaciones patogénicas involucran sustituciones de la metionina en el codón 41 de UBA1 (3). Aproximadamente la mitad de todos los casos publicados tienen una sustitución de metionina por treonina (p. Met41Thr) (3) que interrumpe el inicio de la forma citoplasmática del gen UBA1b al detener su expresión. Esto genera un codón de inicio alternativo en p. Met67 que lleva a la expresión de una nueva isoforma, UBA1c, que tiene actividad catalítica reducida. Tanto la ausencia de UBA1b como la presencia de UBA1c producen una pérdida general de la actividad citoplasmática de UBA1, un gen que codifica la enzima E1 responsable del inicio de la ubiquitinación. Esta mutación tiene como resultado la pérdida global de ubiquitinación, acumulación de proteínas mal plegadas y activación de respuesta inflamatoria (4).

Se han descrito otras mutaciones, todas en células madre hematopoyéticas en la médula ósea, progenitores de granulocitos, monocitos, megacariocitos, eritrocitos, progenitores linfoides y en células mieloides circulantes. Sin embargo, no se han encontrado mutaciones en linfocitos maduros, lo cual indica que la presencia de la mutación en los linfocitos es incompatible con su supervivencia. Esto se manifiesta clínicamente con la presencia de linfopenia causada por la selección clonal negativa (1,3).

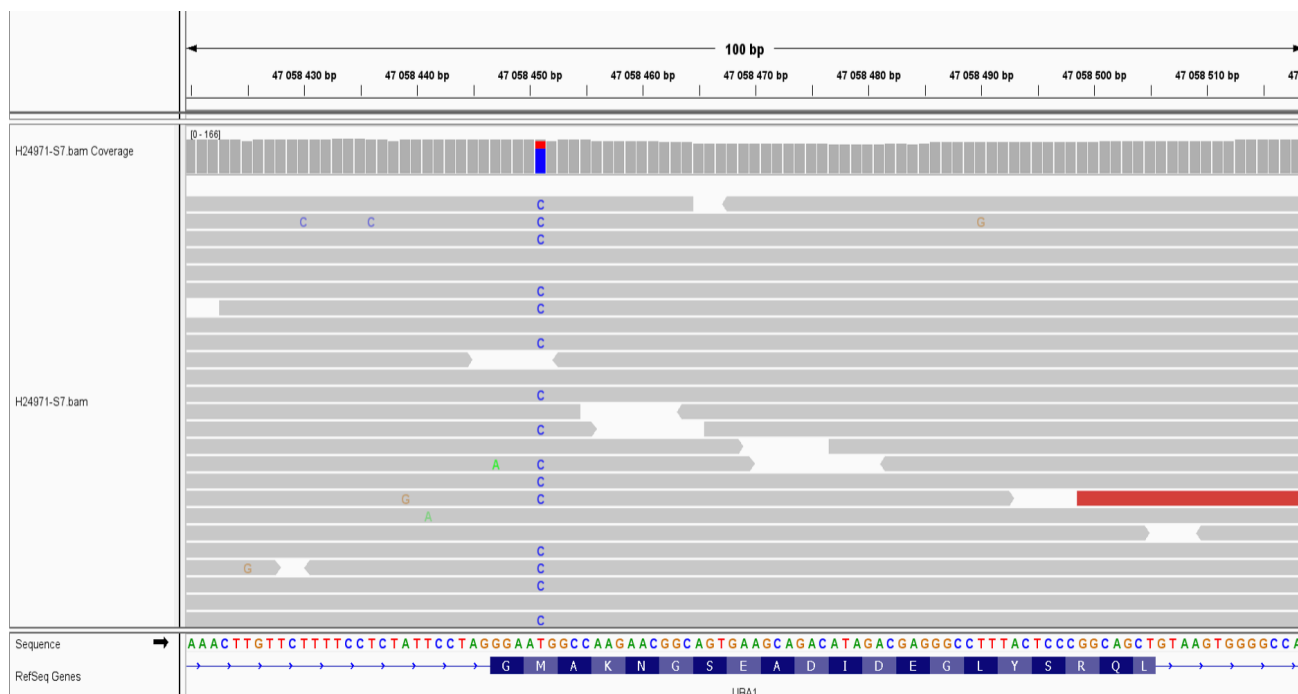
Clínicamente el síndrome VEXAS se presenta como una enfermedad inflamatoria sistémica progresiva, típicamente en hombres mayores de 50 años con un amplio espectro de manifestaciones autoinflamatorias y hematológicas. Las características clínicas más comu-

son lesiones en piel, fiebre de origen no infeccioso, pérdida de peso, síntomas respiratorios e infiltrados pulmonares, artralgias, artritis, condritis, vasculitis, síntomas oculares, trombosis venosa y linfadenopatías (1,3).

A nivel hematológico, un hallazgo clave es la presencia de vacuolas citoplasmáticas en los precursores de células mieloides y eritroides, las cuales, a pesar de que no son patognomónicas de síndrome de VEXAS, sugiere la necesidad de realizar el análisis genético. Otros hallazgos que se pueden encontrar en la médula ósea son los siguientes: presencia de hiperplasia medular con hiperplasia granulocítica o dispoiesis mínima sin displasia. Además, es frecuente la presencia de citopenias y la progresión a síndrome mielodisplásico (SMD) (3).

Este paciente con el antecedente de condritis y trombosis venosa profunda, sumado al proceso inflamatorio y febril, sin foco infeccioso, y las manifestaciones multisistémicas llevó al planteamiento de síndrome VEXAS. La mutación descrita en este caso corresponde a la forma más común p. Met41Thr reportada en la literatura, convirtiéndose en el primer caso con confirmación molecular identificado en la región (3). La imagen ampliada se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Imagen ampliada del exón 3 del gen UBA1 por medio del programa IGV (Integrative Genomics Viewer, versión 2.9.3). En azul se resalta el codon 41 correspondiente a Metionina (tripleta ATG). En la mayoría de las secuencias (barras grises horizontales) se ve una sustitución de Timina normal (oculta) por Citosina (indicadas por una C en azul), resultando en un cambio de tripleta ATG>ACG (c.122T>C, p.Met41Thr; fracción alélica 84/109x [0.771]).



Fuente: Laboratorio Caja Costarricense de Seguro Social.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es disminuir la progresión del SMD y controlar las manifestaciones inflamatorias con la menor dosis de esteroides posible. La mayoría de los ensayos clínicos son de grupos pequeños de pacientes y no se cuenta con grupo control relevante, por lo que la eficacia de algunos fármacos es incierta. Se ha propuesto el uso de fármacos como azacitidina (tratamiento hipometilante), tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL6), ruxolitinib (de la Janus kinasa) asociados a esteroides (5,6).

El uso inicial de esteroides a dosis de 1 mg/kg/día, con posterior disminución escalonada, ha sido el principal esquema de tratamiento. Sin embargo, la reducción de dosis resulta difícil en la mayoría de los pacientes por reactivación de la enfermedad, por lo que se han intentado asociar diferentes fármacos con el fin de lograr reducir la dosis de esteroides y aumentar el tiempo entre recaídas (5).

Se ha estudiado la respuesta hematológica con azacitidina en tres ensayos clínicos, el 88 % de los pacientes estudiados tenía SMD y se demostró mejoría en el 74 % de los pacientes tanto en línea eritroide como plaquetas. En los pacientes que respondieron a la terapia con azacitidina se logró discontinuar la prednisona en 15 de los 19 casos estudiados; mientras que, para el resto de los pacientes que no alcanzó respuesta completa, se logró reducir la dosis de esteroides a un promedio de 7 mg/día. Estos estudios también mostraron una mejoría clínica en pacientes sin SMD (5).

En 2022 en un estudio multicéntrico con 30 pacientes con VEXAS tratados con inhibidores de la Janus kinasa, se investigó el efecto en un grupo de 12 pacientes con ruxolitinib. Del subgrupo estudiado solamente un 17 % presentó progresión del SMD; sin embargo, no se reportó la cantidad de pacientes con remisión parcial o enfermedad estable. Desde el punto de vista autoinflamatorio, se documentó respuesta clínica parcial o completa en 87 – 92 % de los pacientes a los 1, 3 y 6 meses de seguimiento (5).

El tratamiento con tocilizumab ha sido estudiado en dos ensayos clínicos, un estudio observacional prospectivo japonés que incluyó solo dos pacientes y un estudio cohorte retrospectivo francés con 10 pacientes. El estudio japonés demostró beneficio en reducir el componente autoinflamatorio, la dosis de esteroides y los efectos secundarios derivados del uso de estos; sin embargo, retirar los esteroides sigue siendo difícil en estos pacientes. En el ensayo francés se abordó la reducción de esteroides y la distancia hasta la próxima dosis de inmunomodulador, sin lograr demostrar mejoría en citorreducción o mielodisplasia. (5,6).

Finalmente, Diarra y colaboradores reportaron la experiencia del trasplante hematopoyético alogénico como una medida curativa para pacientes con fenómenos autoinflamatorios refractarios. En este caso se incluyeron 3 pacientes de los cuales falleció uno (7). Debido a la alta mortalidad y complicaciones inherentes del trasplante, se benefician de esta estrategia quienes presentan inflamación refractaria, coexistencia de mielodisplasia y citopenias dependientes de transfusiones. Estudios posteriores demostraron remisión clínica en el 85.7 % de los pacientes trasplantados (8,9).

PRONÓSTICO

Esta enfermedad suele presentar fenómenos autoinflamatorios refractarios al tratamiento con inmunomoduladores usuales, requiriendo dosis altas de esteroides para lograr el control, lo que repercute negativamente en la calidad de vida y presenta una mortalidad reportada de hasta un 40 % (10).

CONCLUSIÓN

Este reporte corresponde al primer caso de Costa Rica y Centroamérica con diagnóstico clínico y secuenciación genética compatible con Síndrome VEXAS. Exhortamos a reumatólogos, inmunólogos, hematólogos e internistas a que tengan en cuenta esta patología en su diagnóstico diferencial. La combinación de un cuadro de condritis, vasculitis, inflamación sistémica y citopenias en ausencia de una mejor explicación deberá levantar la sospecha de síndrome VEXAS.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores de este estudio no tienen conflictos de interés por declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

La investigación no recibió financiamiento.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este reporte de caso cuenta con el consentimiento informado firmado por el paciente y la autorización del comité de ética institucional para publicación en la revista médica científica.

BIBLIOGRAFÍA

- Beck DB, Ferrada MA, Sikora K, Ombrello A, Collins J, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *New Engl J Med.* 2020; 383, 2628–2638. DOI: 10.1056/NEJMoa2026834
- 2. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30
- 3. Al-Hakim, A, Savic, S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immun.* 2023; 19:203-215. doi.org/10.1080/1744666X.2023.2157262
- 4. Hernández-Rodríguez J, Mensa-Vilaró A, Aróstegui JI. Cambio de paradigma en las enfermedades autoinflamatorias monogénicas y las vasculitis sistémicas: el síndrome VEXAS. *Med Clin.* 2022; 10:489-496. DOI:10.1016/j.medcli.2022.06.018
- 5. Goring S, Horton, J. Treatment Options for VEXAS Syndrome. *Can J Health Tech.* 2022; 2:5-32. DOI: 10.51731/cjht.2022.494
- 6. Kunishita Y, Kirino Y, Tsuchida N, Maeda A, Sato Y, Takase-Minegishi K, et al. Case Report: Tocilizumab Treatment for VEXAS Syndrome With Relapsing Polychondritis: A Single-Center, 1-Year Longitudinal Observational Study In Japan. *Front Immunol.* 2022; 13:901063. doi: 10.3389/fimmu.2022.901063
- 7. Diarra, A. et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: A 2-center experience. *Blood Adv.* 2022; 6:998-1003. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004749
- 8. Mangaonkar, A. A. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in VEXAS syndrome: Data from a prospective series of patients. *Am J*
- 9. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Kötter I, Krusche M. How to treat VEXAS syndrome: A systematic review on effectiveness and safety of current treatment strategies. *Rheumatology (United Kingdom).* 2023;62(11):3518-3525. doi:10.1093/rheumatology/kead240
- 10. Mascaro JM, Rodríguez-Pinto I, Poza G, et al. Spanish cohort of VEXAS syndrome: clinical manifestations, outcome of treatments and novel evidences about UBA1 mosaicism. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(12):1594-1605.