II Simposio Multidisciplinar

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

#multiEAS

Madrid

20-21 enero 2023

NH COLLECTION EUROBUILDING

AEDV Academia Española de Dermatología y Venereología

SEMI Sociedad Española de Medicina Interna

SEI Sociedad Española de Inmunología

Sociedad Española de Nefrología

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Sociedad Española de Reumatología

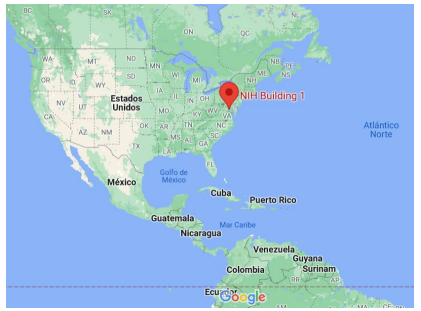
SEPD Sociedad Española de Patología Digestiva

Síndrome VEXAS: Nuevo paradigma de enfermedad monogénica en el adulto

Andrés González García
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Ramón y Cajal

NO TENGO CONFLICTOS DE INTERÉS PARA ESTA PONENCIA

- 1997 Descripción del gen MEFV en la Fiebre mediterránea familiar[1]
- 1999 ***Enfermedades autoinflamatorias***[2]
- 2002 Descubrimiento del inflamasoma[3]



NIH

1. The International FMF Consortium. Cell. 1997;90:797-807. 2 McDermott MF et al. Cell. 1999;97:133-44. 3 Martinon F et al. Mol Cell. 2002;10:417-26.

Autoinflamación

Enfermedades autoinflamatorias monogénicas

Síndromes hereditarios de fiebre periódica (FMF, TRAPS, HIDS), Síndromes CAPS, artritis granulomatosas pediátricas, síndrome PAPA...

Enfermedades autoinflamatorias poligénicas

- *Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa*
- *Osteoartritis*
- *Gota/Pseudogota/artropatías microcristalinas*
- *Psoriasis/artritis psoriásica*
- *Artritis inflamatorias autolimitadas*
- *Enfermedades congénitas por almacenamiento*
- *Vasculitis no asociada a anticuerpos*
- *Uveitis idiopática*
- *Acné y enfermedades acneiformes*

Enfermedades con patrón mixto

Enfermedades autoinmunes clásicas poligénicas

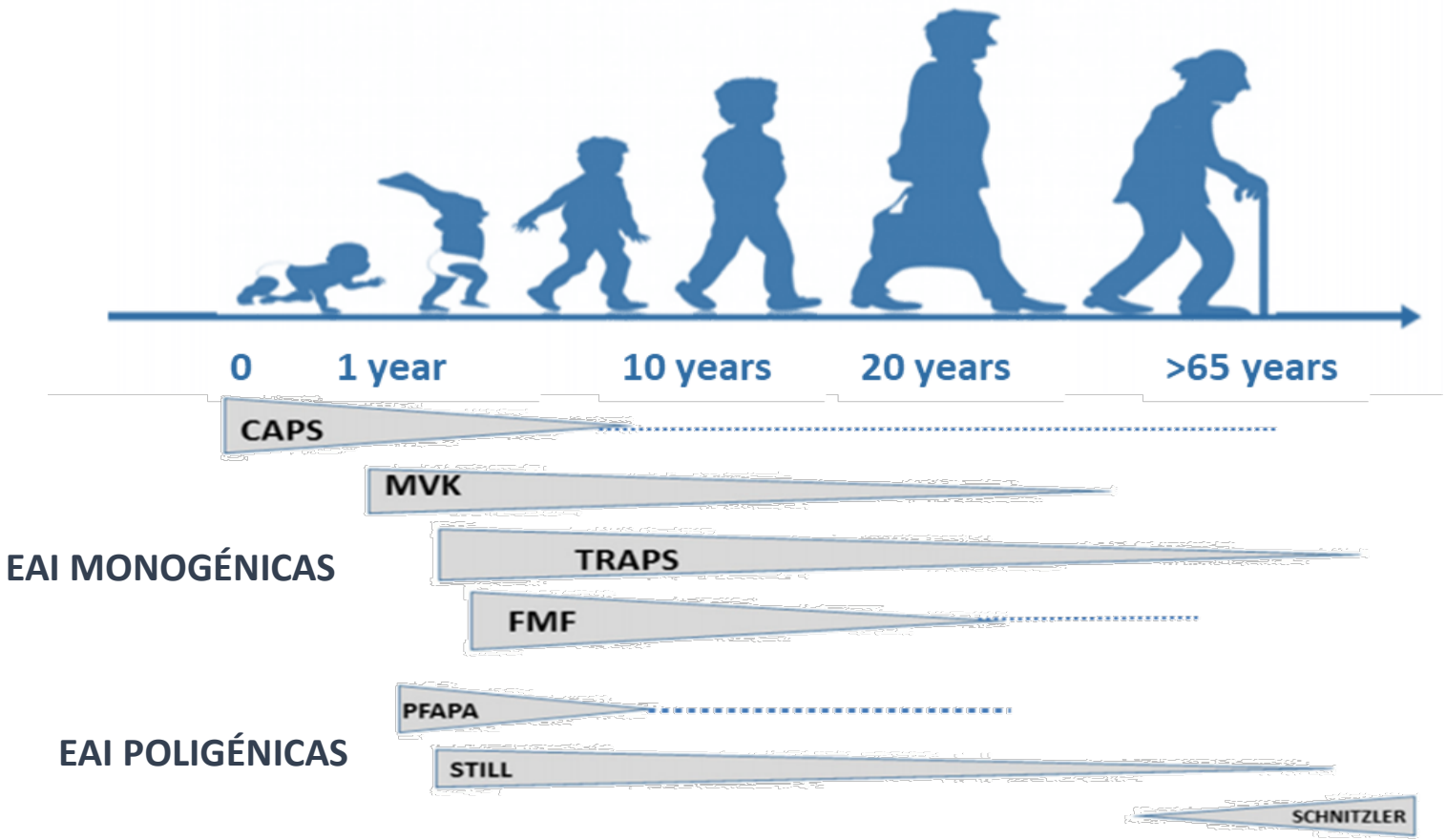
- *Cirrosis Biliar Primaria, Enfermedad celiaca*
- *Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad de Graves-Basedow*
- *Enfermedad de Addison*
- *Miastenia gravis*
- *Pénfigo y otras enfermedades ampollosas*
- *Polimiositis, Esclerodermia*
- *Síndrome de Sjögren*
- *Artritis Reumatoide*
- *Lupus Eritematoso sistémico*

Enfermedades autoinmunes monogénicas

Síndromes ALPS, síndrome IPEX, síndrome APECED

Autoinmunidad

Adaptada de McGonagle D et al. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med. 2006;3(8):e297



Adaptado de: Georgin-Lavialle S et al. Rev Med Interne 2018

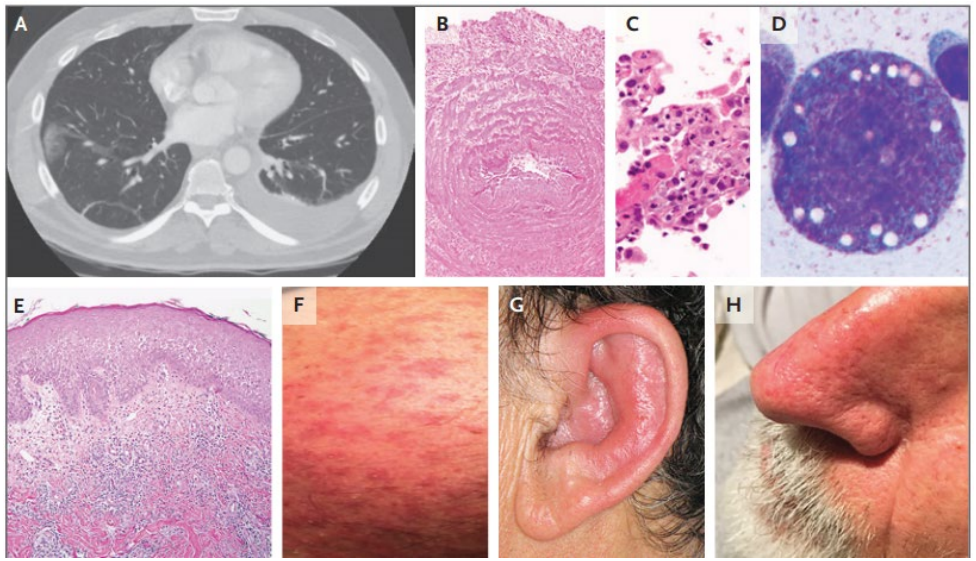
- EAI monogénicas más frecuentes en edad pediátrica, y generalmente formas más graves
- EAI monogénicas descritas en adultos, y suelen ser formas atenuadas, polimorfismos

González-García A et al. Rev Clin Esp 2017;217(2):108-116; Hernández-Rodríguez J et al. Med Clin (Barc) 2018

ORIGINAL ARTICLE

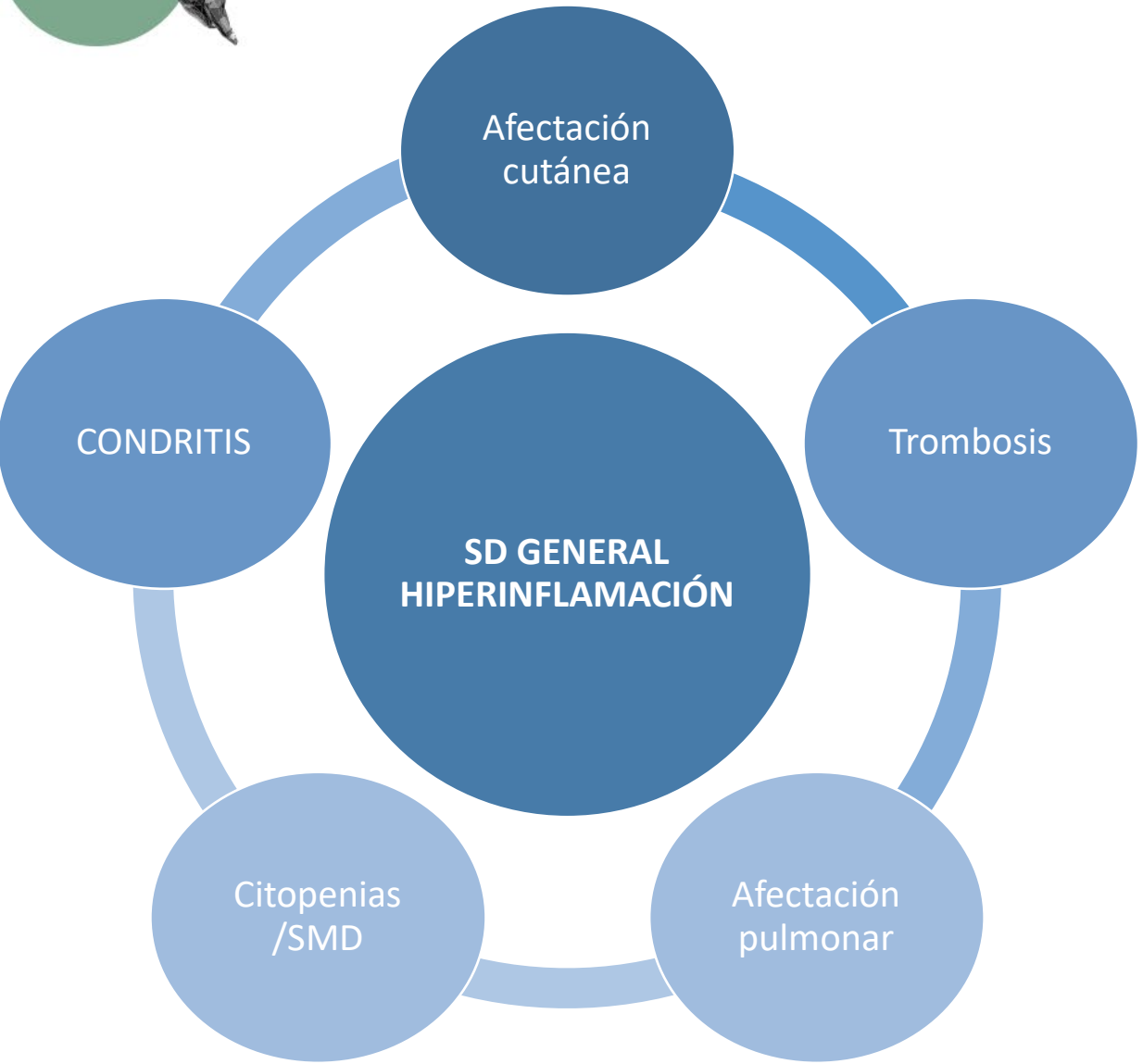
Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease

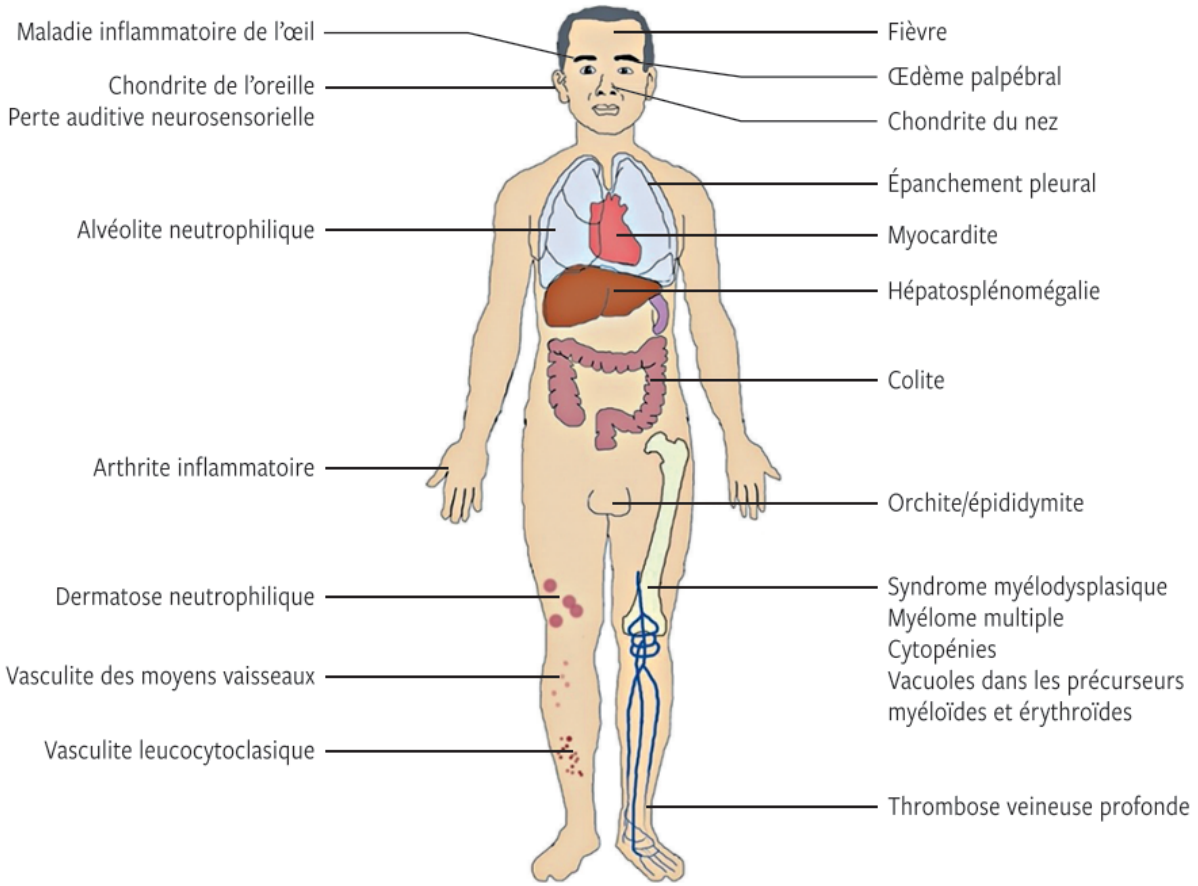
D.B. Beck, M.A. Ferrada, K.A. Sikora, A.K. Ombrello, J.C. Collins, W. Pei, N. Balanda, D.L. Ross, D. Ospina Cardona, Z. Wu, B. Patel, K. Manthiram, E.M. Groarke, F. Gutierrez-Rodrigues, P. Hoffmann, S. Rosenzweig, S. Nakabo, L.W. Dillon, C.S. Hourigan, W.L. Tsai, S. Gupta, C. Carmona-Rivera, A.J. Asmar, L. Xu, H. Oda, W. Goodspeed, K.S. Barron, M. Nehrebecky, A. Jones, R.S. Laird, N. Deuitch, D. Rowczenio, E. Rominger, K.V. Wells, C.-C.R. Lee, W. Wang, M. Trick, J. Mullikin, G. Wigerblad, S. Brooks, S. Dell'Orso, Z. Deng, J.J. Chae, A. Dulau-Florea, M.C.V. Malicdan, D. Novacic, R.A. Colbert, M.J. Kaplan, M. Gadina, S. Savic, H.J. Lachmann, M. Abu-Asab, B.D. Solomon, K. Retterer, W.A. Gahl, S.M. Burgess, I. Aksentijevich, N.S. Young, K.R. Calvo, A. Werner, D.L. Kastner, and P.C. Grayson



- Mientras que las EAI monogénicas se han descubierto gracias a la identificación "descendente" de síntomas inflamatorios de aparición temprana que se agrupan en familias, y además suelen presentarse en forma de herencia mendeliana (variantes patogénicas germinales)
- El síndrome VEXAS se describió en 2020 mediante la secuenciación del exoma completo de 2.560 pacientes, durante la cual se halló una mutación en la enzima activadora de la ubiquitina 1 (UBA1) en tres pacientes, cuya mutación es somática (similar a las ocurridas en el cáncer)

Beck DB et al. NEJM 2020;383(27):2628-2638,; Poulter Ja et al. Semin Hematol. 2021;58(4):212–217.Hernández-Rodríguez J et al. Med Clin (Barc) 2022;159(10):489-496.





Coattrenec Y et al. Rev Med Suisse. 2022;18(776):652-659. .

CONDRITIS

- Nasal y auricular
- Rara la afectación traqueal
- Variantes Valina más afectación

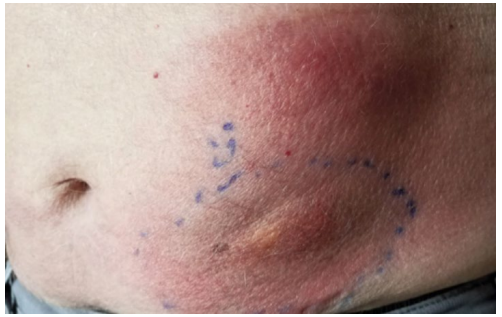
Ferrada MA et al. Blood. 2022;140(13):1496–1506. Matsumoto H et al. Front Immunol. 2022;13:897722.

Beck DB et al. NEJM 2020;383(27):2628-2638

AFECTACIÓN CUTÁNEA

- Dermatosis neutrofílica (39%)
- Vasculitis (25%)
- Pápulas eritematosas (21%)
- Eritema nodoso (12%)
- Urticaria (8%)
- Patergia (7%)
- Edema periorbitario (8%)

Piel relacionado con fenotipo más inflamatorio y peor pronóstico



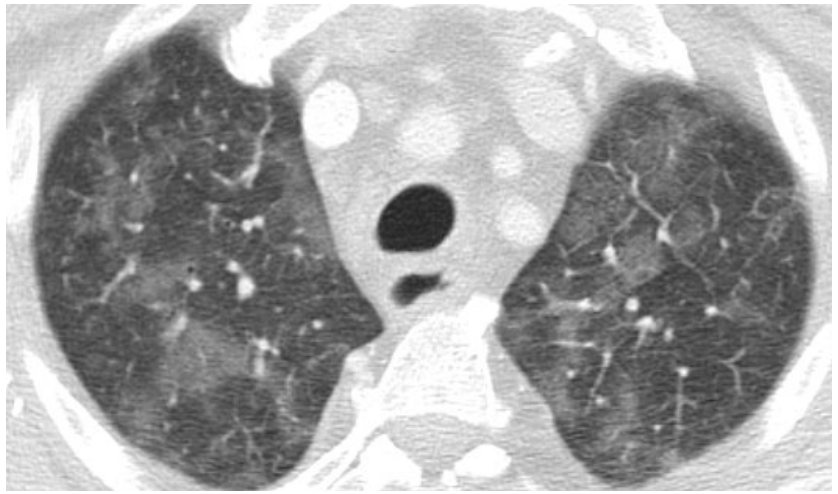
Georgin-Lavialle S et al. Br J Dermatol. 2022;186(3):564-574.

Argobi, Y. Dermatol Reports. 2021;14(2):9414.

Caso propio

AFECTACIÓN PULMONAR

- Tos leve - Disnea
- Patrones diversos en TC
  - Ground glass localizado o difuso
  - Neumonía organizada
  - NINE

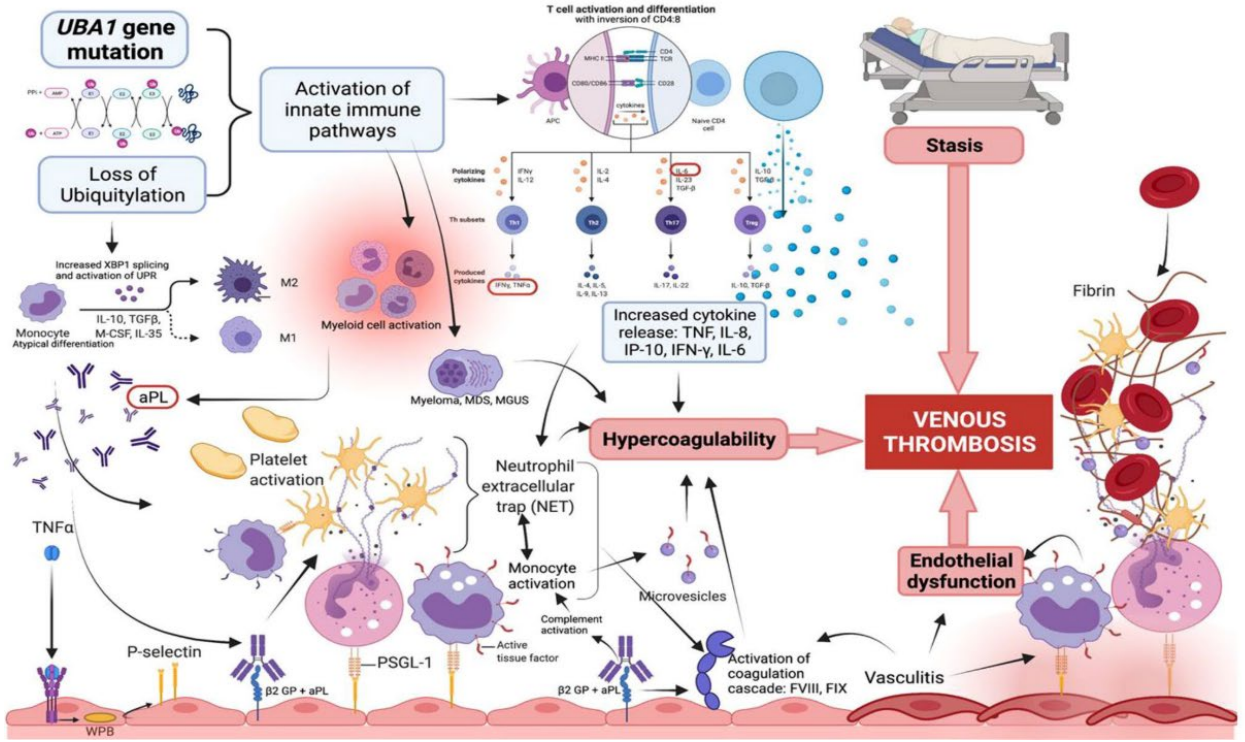


- **Alveolitis linfocítica**
- **Vasculitis linfohistoplasmocelular**
- **Vasculitis pulmonar con eosinofilia**

Koster M et al. Semin Hematol. 2021;58(4):218-225. Borie R et al. Chest. 2022;S0012-3692(22)04000-4.
van der Made CI et al. J Allergy Clin Immunol 2021:S0 091-6749(21)0 0819-8 . Caso propio

TROMBOSIS

Disfunción endotelial e hiperinflamación



Mayor frecuencia de trombosis venosa (36.4%) frente a arterial (1.6%)

Presencia de anticuerpos antifosfolípido (AC.Lúpico) (70% pacientes), elevación de factores (VIII, IX)

Dificultad de manejo terapéutico para evitar la trombosis, por el elevado riesgo de hemorragia

Oo T et al. J Thromb Thrombolysis. 2022;53(4):965-970 Groarke EM, et al. Semin Hematol. 2021

SMD/alteraciones hematológicas

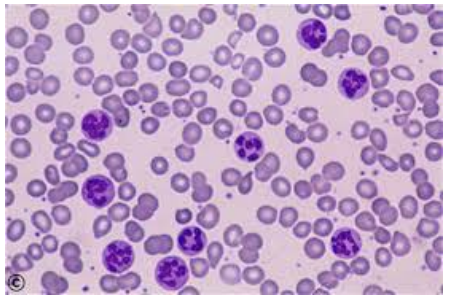
30-50% asociación con SMD

- **Mutaciones de SMD**

10% asociación con MGUS/MM

Frecuente citopenias

- **ANEMIA MACROCÍTICA**
- **Trombopenia**
- Neutropenia

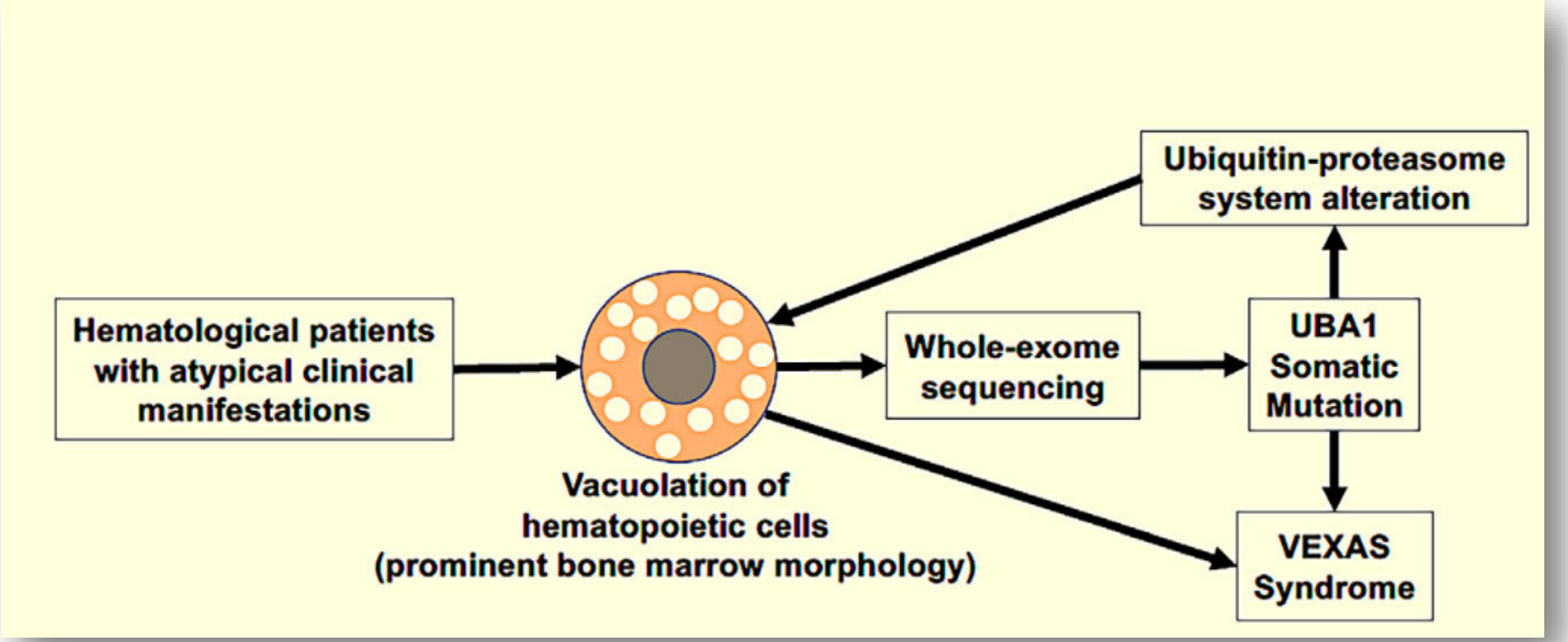


De Hollanda A al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:1188–1194. Koster MJ et al. Mayo Clin Proc. 2021;96 (10):2653–2659.

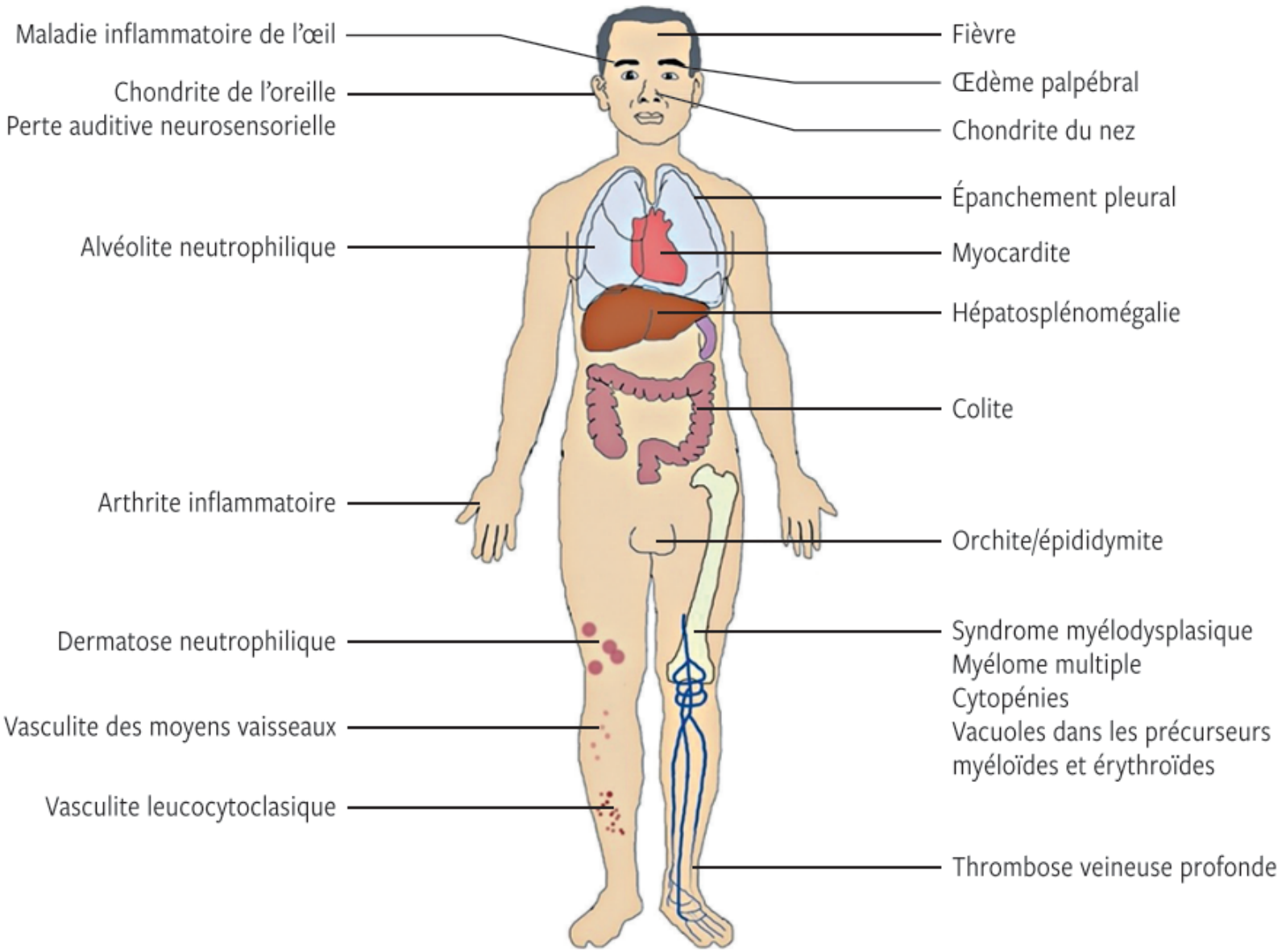
Vacuolización

Esta vacuolización inusual de los precursores granulocíticos y eritroides es característica.

Otras causas:
- Déficit de cobre
- Abuso alcohol
- Exceso de Zinc



D'Angelo G. Int J Lab Hematol. 2022.



Manifestación	%
Fiebre	**70-80**
Afectación cutánea	**80-83**
Articular	30-60
Condritis auricular	30-55
Condritis nasal	15-35
Infiltrado pulmonar	40-58
Trombosis	35-40
Edema periorbitario	8-30
Inflamación ocular	24-37
Derrame pleural	9-10
Orquitis	10
Anemia macrocítica	**97**
Trombopenia	83

Coattrenec Y et al. Rev Med Suisse. 2022;18(776):652-659. Ferrada M et al Blood 2022; 140(13): 1496-1506. Georgin-Lavialle S et al. Br J Dermatol. 2022;186(3):564-574.

FENOTIPOS

CLUSTERS

CLUSTER 1

- Enfermedad de leve a moderada
- Neutropenia
- Menos PCR
- UBA1 p.M41Leu (c.121A>C)

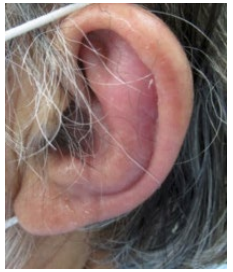
CLUSTER 2

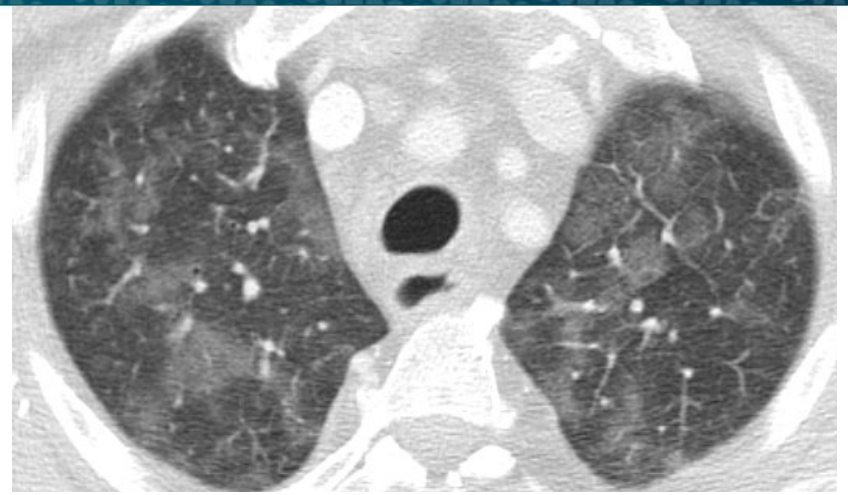
- Mayor condritis, afectación G-I y pulmonar
- Mayor comorbilidad hematológica (MGUS, SMD) con niveles descendidos de plaquetas
- Comorbilidad infecciosa

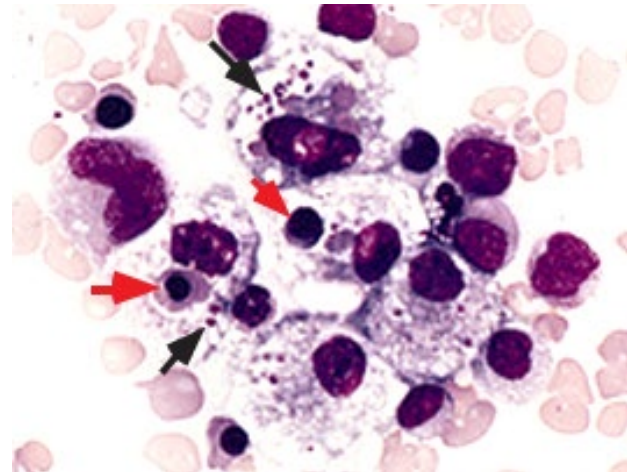
CLUSTER 3

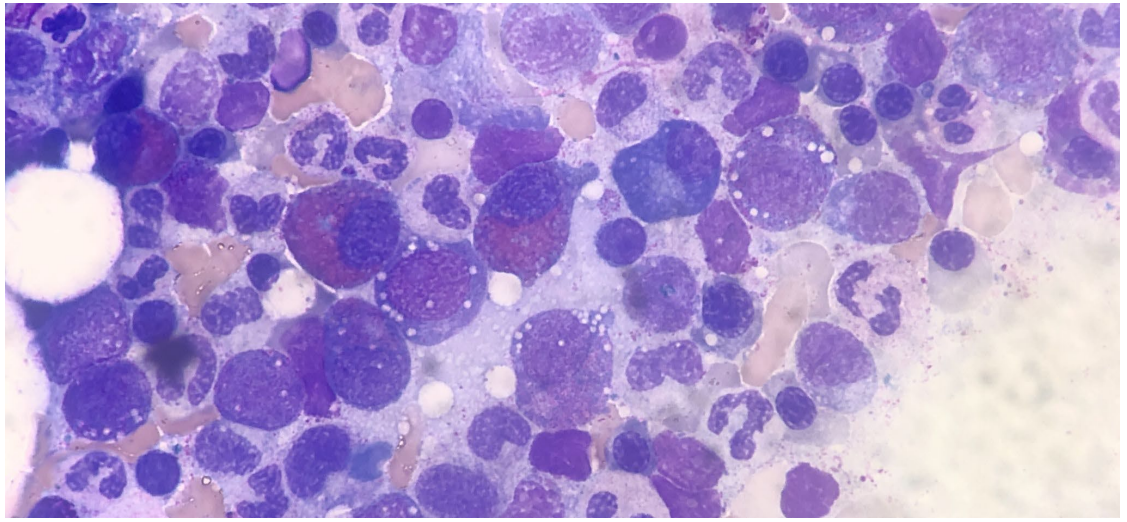
- Enfermedad más grave e inflamatoria
- Más vasculitis cutánea
- Pacientes de edad más avanzada
- Mayor elevación de reactantes de fase aguda

Georgin-Lavialle S, et al. Br J Dermatol. 2022.









SOSPECHA DE ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA ¿Enfermedad de Still?

CsA

Metotrexato

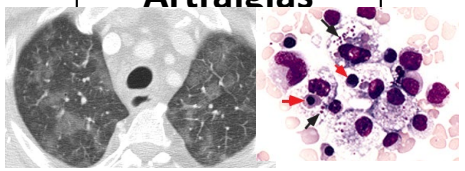
Bolus cortis y tapering

Aines

02/2019
Ocular
Parotideo
orquitis

03/2019
Ocular

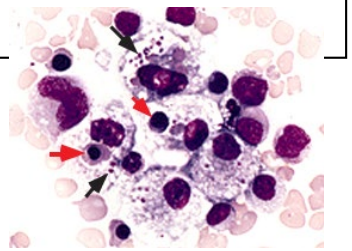
06/2019
Afectación pulmonar
SAM-like
Artralgias



07/2019
TVP

10/2019
Recurrencia TVP con rivaroxaban

10-11/2019
SAM-like
Lesiones cutáneas



RECIDIVA CON DESCENSO DE PREDNISONA A 12.5-15 MG

- **Astenia**
- **Bicitopenia** (anemia **macro** y trombopenia)
- **Elevación de reactantes de fase aguda**

¿Enfermedad de Still?

TCZ 8 mg/14 días

Brote mensual que requiere ingreso

MFM

Ruxo

CsA

Anakinra

CsA

Bolus cortis y tapering

~~Tacrolimus~~

~~MFM~~

~~TCZ 8 mg/14 días~~

~~CsA~~

~~Ruxolitinib~~

~~Anakinra~~

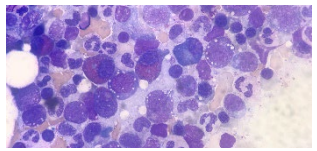
01/2020
Gripe

02/2020
Brote (fiebre, debilidad, ortostatismo, Elevación de RFA)

04/2020
INTOLERANCIA ANAKINRA (reacción cutánea)

6/2020
Debilidad mantenida
Astenia
Pancitopenia
Dolor óseo

04/2021
Se replantea el diagnóstico

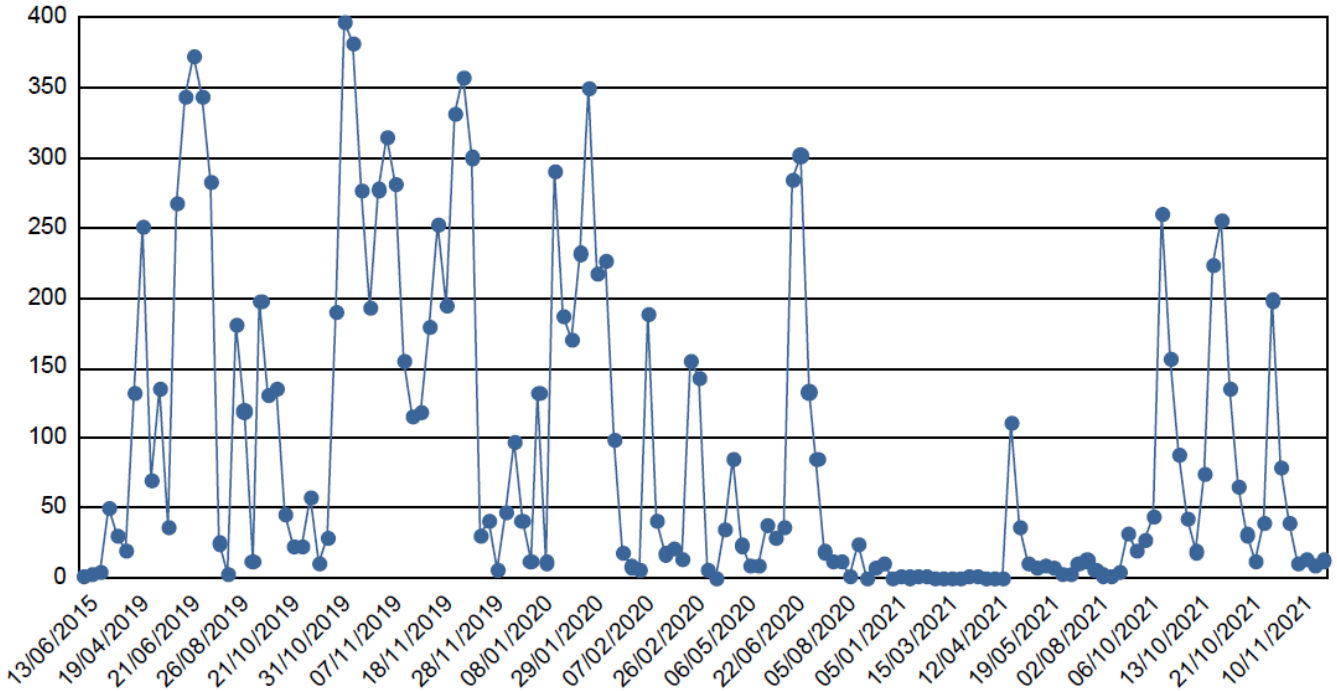


ORIGINAL ARTICLE

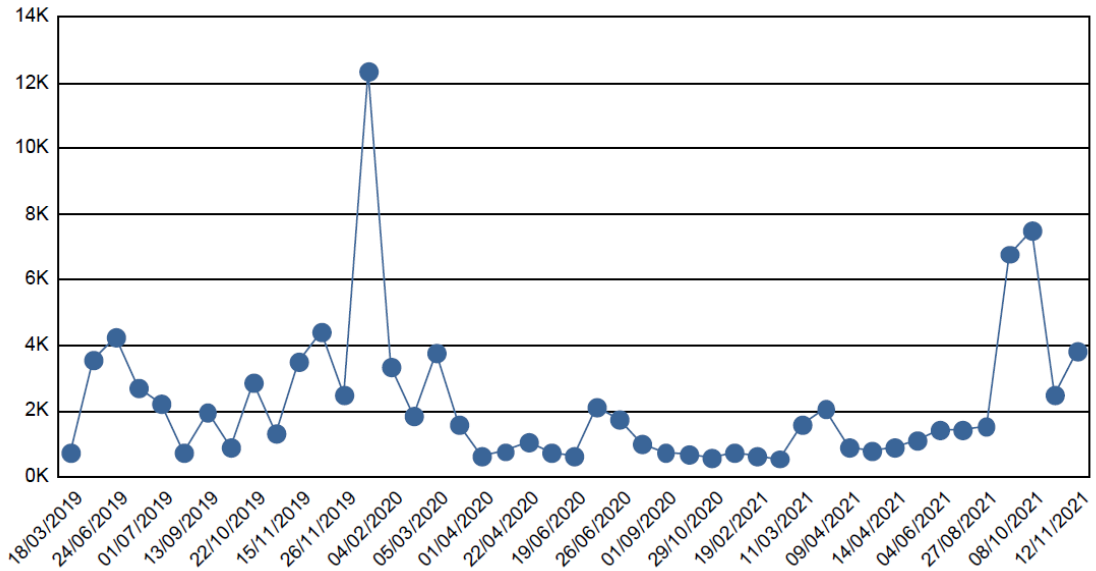
Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease

D.B. Beck, M.A. Ferrada, K.A. Sikora, A.K. Ombrello, J.C. Collins, W. Pei, N. Balanda, D.L. Ross, D. Ospina Cardona, Z. Wu, B. Patel, K. Manthiram, E.M. Groarke, F. Gutierrez-Rodrigues, P. Hoffmann, S. Rosenzweig, S. Nakabo, L.W. Dillon, C.S. Hourigan, W.L. Tsai, S. Gupta, C. Carmona-Rivera, A.J. Asmar, L. Xu, H. Oda, W. Goodspeed, K.S. Barron, M. Nehrebecky, A. Jones, R.S. Laird, N. Deuitch, D. Rowczenio, E. Rominger, K.V. Wells, C.-C.R. Lee, W. Wang, M. Trick, J. Mullikin, G. Wigerblad, S. Brooks, S. Dell'Orso, Z. Deng, J.J. Chae, A. Dulau-Florea, M.C.V. Malicdan, D. Novacic, R.A. Colbert, M.J. Kaplan, M. Gadina, S. Savic, H.J. Lachmann, M. Abu-Asab, B.D. Solomon, K. Retterer, W.A. Gahl, S.M. Burgess, I. Aksentijevich, N.S. Young, K.R. Calvo, A. Werner, D.L. Kastner, and P.C. Grayson

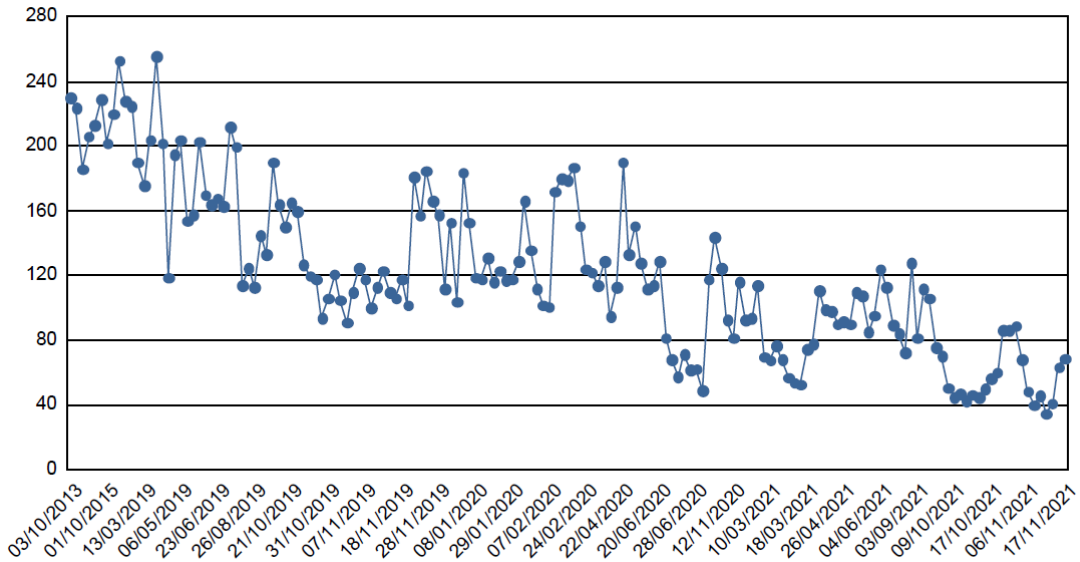
Proteina C-reactiva



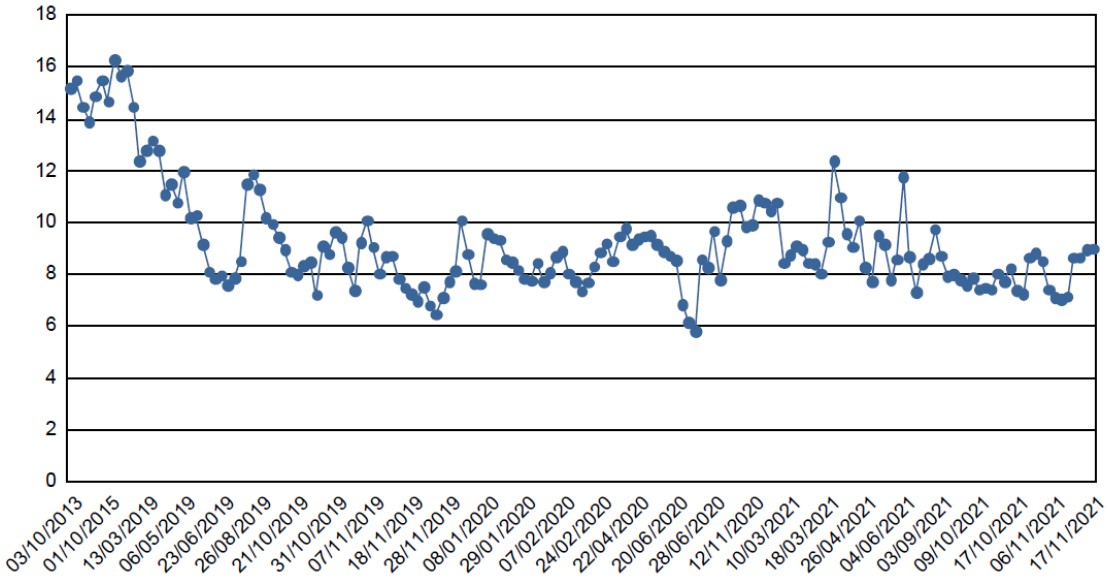
Ferritina



PLAQUETAS



HEMOGLOBINA



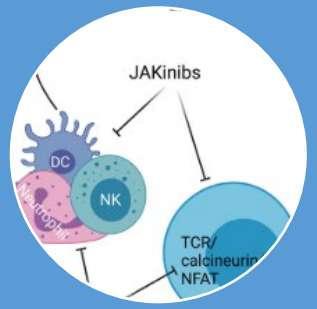
Diagnósticos clínicos previos (Reclasificando)

Características	Beck *et al* N (%)	Bourbon *et al* N (%)	Ferrada *et al* N (%)	Georgin-Lavialle *et al* N (%)
Nº pacientes: Varones	25 : 25 (100)	11: 11 (100)	13: 13 (100)	116: 111 (95,7)
Edad de inicio de síntomas	64 (45-80)	66 (47-83)	56 (45-70)	67 (62,5-73)
Diagnósticos recibidos				
• Policondritis recidivante	15 (60)	5 (46)		
• Dermatosis neutrofílica	8 (32)	5 (46)		
• Vasculitis	4 (16)	7 (64)		
• Síndrome mielodisplásico	6 (24)	6 (55)	3 (23)	58 (50)
• GMSI/mieloma múltiple	5 (20)	1 (9)	2 (14)	12 (10,3)
• AR/ de Still del adulto	0	2 (18)		
Mortalidad	10 (40)	3 (27)	3 (23)	18 (15,5)

Adaptado de Hernández-Rodríguez J et al. Medicina Clínica 2022;S0025-7753(22)00408-0.

Tratamientos

Control del clon



Inmunomoduladora

Soporte

Control del clon

❑Curativo: Trasplante alogénico

- Realizarlo lo más precoz posible para evitar declive funcional

❑Tratamientos utilizados en el SMD

- VEXAS con citopenias progresivas, dependencia transfusional, displasia morfológica confirmada, anomalías citogenéticas o variantes somáticas específicas de SMD **AZACITIDINA**

Heiblig M et al. Semin Hematol. 2021;58(4):239-246. Comont T et al. Br J Haematol. 2022;196(4):969-974.

INMUNOMODULACIÓN

- Glucocorticoides > 30 mg de prednisona o equivalente
- Anticitoquinas (antiIL-1, IL-6, TNF, IL-17)
- Jak inhib (ruxolitinib)

Heiblig M et al. Semin Hematol. 2021;58(4):239-246. Comont T et al. Br J Haematol. 2022;196(4):969-974.

CONCLUSIONES

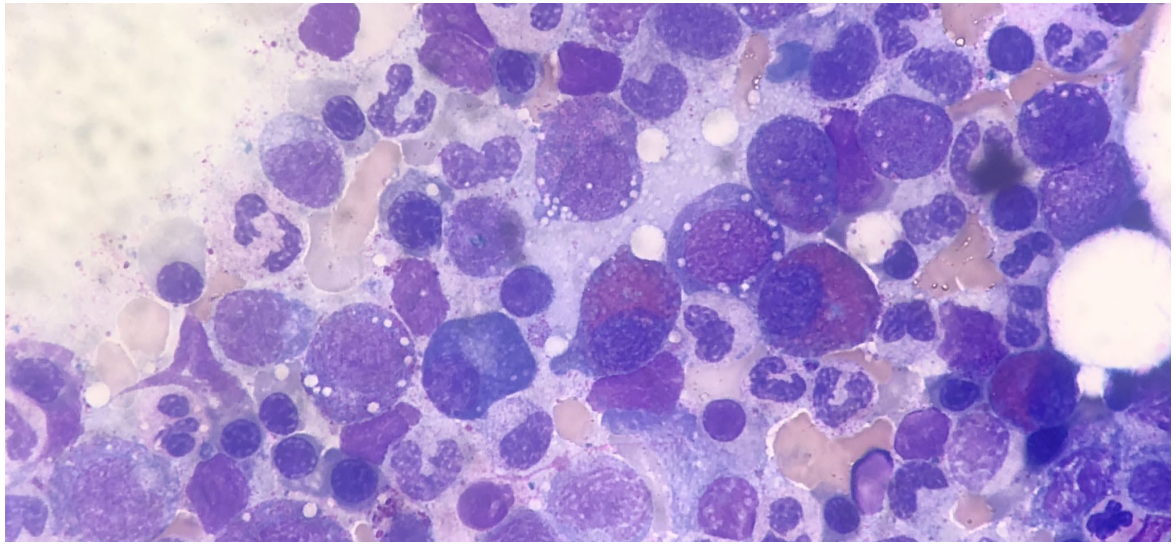
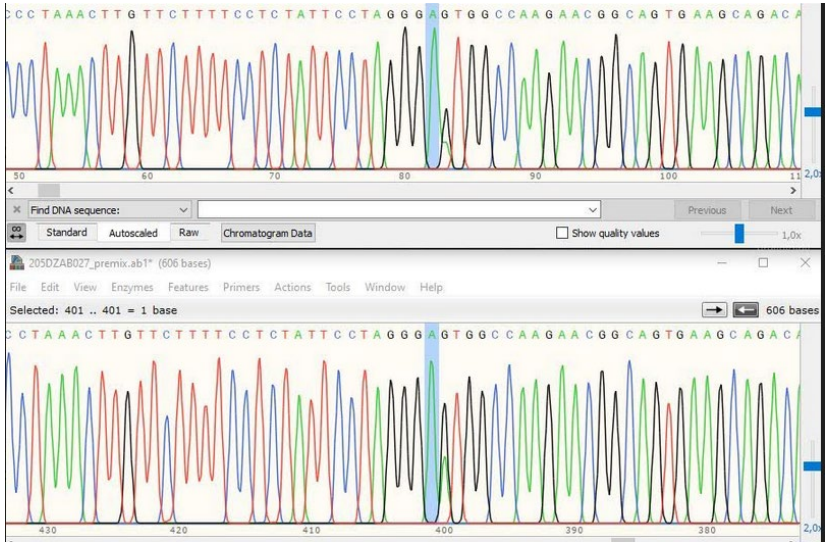
- Cambio de paradigma en el diagnóstico de enfermedades autoinflamatorias
- VEXAS: Primera enfermedad autoinflamatoria monogénica en el adulto grave
- Asociación con enfermedades hematológicas (SMD, MGUS, MM)
- Fenotipos clínicos: afectación multisistémica
- Incrementar la sospecha : varón, inflamación persistente, anemia macrocítica

Hospital Universitario Ramón y Cajal

instituto ramón y cajal de investigación sanitaria irycis

Dr. Andrés González García

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, RyC, Madrid

andres.gonzalez@salud.madrid.org

@DrGlezGarcia @UESAMRyC