



Revisión

# Cambio de paradigma en las enfermedades autoinflamatorias monogénicas y las vasculitis sistémicas: el síndrome VEXAS



José Hernández-Rodríguez<sup>a,\*</sup>, Anna Mensa-Vilaró<sup>b</sup> y Juan I. Aróstegui<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad Clínica de Enfermedades Autoinflamatorias y Grupo de Investigación en Vasculitis, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 23 de mayo de 2022

Aceptado el 20 de junio de 2022

On-line el 29 de agosto de 2022

### Palabras clave:

Síndrome VEXAS  
Enfermedades autoinflamatorias monogénicas  
Autoinflamación  
Inicio en la edad adulta  
Mosaicismo

## R E S U M E N

A finales de 2020 se describió el síndrome VEXAS, como una enfermedad autoinflamatoria causada por variantes poscigóticas en el gen *UBA1*. Se presenta en varones adultos con fiebre recurrente, artralgias/artritis, condritis auricular/nasal, dermatosis neutrofílica, inflamación pulmonar, trombosis venosas y diferentes tipos de vasculitis. Los análisis muestran una respuesta de fase aguda elevada y anemia macrocítica. Es frecuente la coexistencia de mielodisplasia, y son características las vacuolas citoplasmáticas en precursores mieloides y eritroides en médula ósea. Los glucocorticoides a dosis medias-altas son eficaces, pero el resto de fármacos inmunodepresores, convencionales o biológicos, muestran una eficacia limitada o ausente. Azacitidina se ha asociado con una buena respuesta, sobre todo en pacientes con síndrome mielodisplásico acompañante. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos parece ser la única terapia curativa hasta el momento. El síndrome VEXAS ha supuesto un cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias y las vasculitis sistémicas.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Paradigm shift in monogenic autoinflammatory diseases and systemic vasculitis: The VEXAS syndrome

### A B S T R A C T

VEXAS syndrome was described by the end of 2020 as an autoinflammatory disease caused by post-zygotic variants in the *UBA1* gene. VEXAS syndrome occurs in adult males with recurrent fever, arthralgia/arthritis, ear/nose chondritis, neutrophilic dermatosis, lung inflammation, venous thrombosis, and different types of vasculitis. Common laboratory changes include raised acute phase reactants and macrocytic anemia. The coexistence of myelodysplasia is frequent, and bone marrow vacuolization of myeloid and erythroid precursors is characteristic. Glucocorticoids are effective at medium-high doses, but the remaining immunosuppressive drugs, either conventional or biological, have showed limited or absent efficacy. Azacitidine has been associated with a good response, especially in patients with accompanying myelodysplastic syndrome. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation appears to be the only curative therapy by now. VEXAS syndrome has become a paradigm shift in the diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases and systemic vasculitis.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Keywords:

VEXAS syndrome  
Monogenic autoinflammatory diseases  
Autoinflammation  
Adult-onset  
Mosaicism

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [jhernan@clinic.cat](mailto:jhernan@clinic.cat) (J. Hernández-Rodríguez).

## Introducción

En 2022 se cumple el 25 aniversario del inicio de una nueva era en la investigación médica y genética en el campo de la autoinflamación. En 1997, los equipos del Dr. Daniel Kastner, en los *National Institutes of Health* (NIH), Bethesda (EE. UU.), y de la Dra.

Isabelle Touitou, Montpellier (Francia) identificaron por primera vez un gen causante de una enfermedad autoinflamatoria, y resultó ser el gen *MEFV*, responsable de la fiebre mediterránea familiar (FMF), la enfermedad autoinflamatoria más frecuente<sup>1</sup>. En 1999, el Dr. Kastner acuñó el término «enfermedad autoinflamatoria» para englobar a aquellas enfermedades de causa genética con manifestaciones inflamatorias recurrentes o persistentes vehiculizadas por una alteración de la inmunidad innata<sup>1</sup>. En 2002 se descubrió el inflammasoma como la maquinaria citoplasmática que conduce a una producción descontrolada de interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ ), principal mediador inflamatorio de muchas enfermedades autoinflamatorias monogénicas, que posteriormente se conocerían como inflamomasopatías. Entre las más conocidas se encuentran la propia FMF, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), el síndrome de hiper-IgD y la fiebre periódica (HIDS) y los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)<sup>1</sup>. Una década después, la cantidad de genes causantes de nuevas enfermedades y nuevos mecanismos autoinflamatorios aumentó de forma exponencial gracias al interés de los investigadores en detectar y estudiar fenotipos autoinflamatorios de causa no aclarada y al desarrollo de nuevas técnicas de análisis genético, como la secuenciación de nueva generación (*Next-Generation Sequencing* [NGS]). Estos avances contribuyeron en el descubrimiento de nuevos patrones de herencia, como la herencia digénica, producida por mutaciones en 2 proteínas que interactúan y generan una enfermedad, y las mutaciones somáticas o poscigóticas como causantes de enfermedad, sobre todo en pacientes adultos<sup>1</sup>.

A finales del año 2020, el mismo grupo de los NIH describió el síndrome VEXAS (del inglés *Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*) como una enfermedad autoinflamatoria monogénica que se presenta exclusivamente en pacientes adultos<sup>2</sup>. La traducción del acrónimo VEXAS incluye los términos: a) Vacuolas en el citoplasma de precursores mieloides y eritroides en la médula ósea; b) enzima iniciadora del proceso de ubiquitinización *E1*; c) ligado al cromosoma X; d) enfermedad Autoinflamatoria; y e) mutaciones Somáticas en el gen *UBA1*.

Es bien conocido que algunas enfermedades autoinflamatorias monogénicas típicas de la edad pediátrica, como FMF, TRAPS, CAPS, síndrome de Blau y la deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2), y otras entidades, se pueden iniciar ocasionalmente en la edad adulta<sup>3–6</sup>. Se han identificado diferencias en la presentación de estas enfermedades entre niños y adultos<sup>3–6</sup>. Por un lado, en la edad pediátrica, se manifiestan de forma más intensa o completa, se asocian con el desarrollo de complicaciones a largo plazo, como la amiloidosis secundaria, y suelen ser causadas por variantes patogénicas. Por otro lado, los pacientes adultos acostumbran a presentar síntomas menos específicos y de menor gravedad, tienen un escaso riesgo de desarrollar amiloidosis, y entre las variantes genéticas asociadas, se ha detectado una mayor frecuencia de variantes de significado incierto, variantes con penetrancia incompleta, genotipos no confirmatorios y variantes poscigóticas<sup>3–12</sup>.

De forma similar a lo que ocurre en el síndrome VEXAS, existen antecedentes de que variantes poscigóticas en genes relacionados con la autoinflamación pueden ser las responsables de presentaciones completas o graves de la una enfermedad autoinflamatoria en la edad adulta. En este sentido, se han descrito pacientes adultos con formas intermedias y graves de CAPS causadas por variantes poscigóticas en el gen *NLRP3*<sup>13–16</sup>. Estos pacientes iniciaron los síntomas en la década de los 40–50 años, y se diagnosticaron a partir de los 60 años. Se presentaron con fiebre, exantema urticariforme y sordera neurosensorial, y algunos casos desarrollaron afectación ocular, del sistema nervioso central o amiloidosis secundaria<sup>13–16</sup>. Otras enfermedades autoinflamatorias causadas por variantes poscigóticas que se han descrito en adultos incluyen TRAPS<sup>17,18</sup>, síndrome de Blau<sup>19</sup> y enfermedad autoinflamatoria asociada con *NLR4*<sup>20</sup>.

El descubrimiento del síndrome VEXAS ha supuesto un cambio de paradigma en la aproximación a los síndromes autoinflamatorios de causa genética, ya que hasta ahora estas enfermedades eran conocidas por predominar en la edad pediátrica, y salvo algunas excepciones, las variantes poscigóticas se asociaban con formas clínicas más leves que las causadas por variantes germinales. Dado que el síndrome VEXAS se manifiesta con diferentes tipos de vasculitis, este cambio de paradigma también ha afectado de lleno a las vasculitis sistémicas, que después del descubrimiento de otras formas de vasculitis asociadas a una causa genética, en algunos pacientes ya han dejado de considerarse primarias o idiopáticas.

## Genética y fisiopatología

El síndrome VEXAS está causado por un mosaicismo del gen *UBA1*, localizado en el brazo corto del cromosoma X. El gen *UBA1* codifica para la enzima iniciadora del proceso de ubiquitinización (*E1 ubiquitin-activating enzyme*). Inicialmente se describió como una enfermedad ligada al cromosoma X que afectaba exclusivamente a varones, pero ya se han comunicado varias mujeres afectas de síndrome VEXAS, habitualmente portadoras de una monosomía del cromosoma X<sup>21–23</sup>.

Hasta la fecha se han descrito seis variantes causantes del síndrome VEXAS, 4 de ellas en el exón 3 (p.Met41Val, p.Met41Thr, p.Met41Leu, p.Ser56Phe) y 2 en el intrón 2 (c.118-1G>C y c.118-9\_118-2del)<sup>2,24–27</sup>. Las variantes más frecuentes son variantes de tipo cambio de sentido (*missense*) que afectan al mismo residuo metionina-41 (p.Met41) y están restringidas a células de la línea mieloide, por lo que en sangre periférica se encuentran presentes en monocitos y neutrófilos. Un estudio identificó la variante p.Met41Leu como asociada a un mejor pronóstico<sup>24</sup>. La información actualizada sobre las variantes identificadas y su correlación genotipo-fenotipo se puede obtener en *Registro Infevers* (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=46>).

La proteína UBA1 se expresa fisiológicamente como 2 isoformas: a) la isoforma nuclear (UBA1a), que inicia la traducción en la p.Met1; y b) la isoforma citoplasmática (UBA1b), que la inicia en la posición p.Met41. Las mutaciones en la posición p.Met41 generan una nueva isoforma (UBA1c), que inicia la traducción en la posición p.Met67, de localización citoplasmática y con una función defectuosa<sup>2</sup>. La disfunción del enzima E1 comporta una alteración en el inicio del proceso de ubiquitinización, por lo que las proteínas no se ubiquitinizan correctamente para su degradación posterior mediante el complejo citoplasmático proteasoma. Estas alteraciones producen un estrés celular y la activación de diferentes mecanismos fisiopatológicos, que incluyen la vía de factor de transcripción NF- $\kappa$ B (*nuclear factor- $\kappa$ B*)<sup>2</sup>. Mediante técnicas de transcriptómica, en monocitos y neutrófilos circulantes de pacientes con síndrome VEXAS se ha demostrado un patrón de expresión génica de activación de múltiples vías inmunes innatas, como las del TNF, IL-6 e interferón gamma (IFN $\gamma$ )<sup>2</sup>. Estos cambios fisiopatológicos estaban ausentes en linfocitos B y T<sup>2</sup>.

Asimismo, un modelo de pez cebra deficiente para el gen *UBA1* constató alteraciones del desarrollo y muerte prematura de estos peces respecto a los no deficientes, y se asociaba con una expresión aumentada de genes proinflamatorios<sup>2</sup>. Estos hallazgos sugieren que la desregulación y activación de estas vías patogénicas son las causantes de las alteraciones de mecanismos como la hematopoyesis y la respuesta inmunoinflamatoria que conlleva una afectación multisistémica<sup>2</sup>. La redundancia de las vías y mecanismos patogénicos alterados en el síndrome VEXAS, no bien conocidos por el momento, podría contribuir a la tan característica refractariedad a múltiples tratamientos en esta enfermedad.

**Tabla 1**  
 Manifestaciones clínicas principales en 4 series de pacientes diagnosticados de síndrome VEXAS

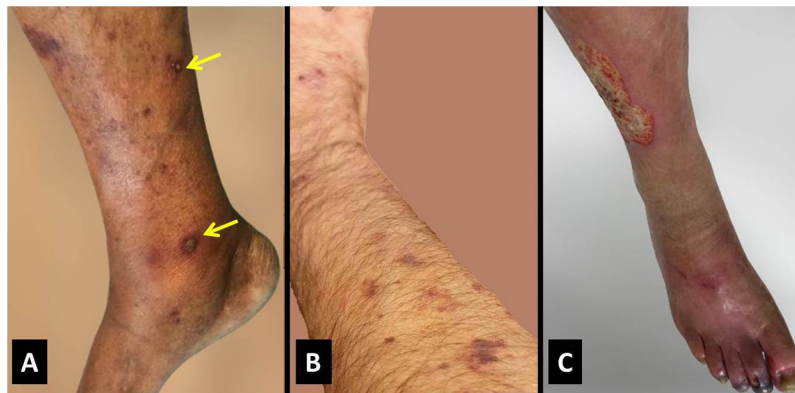
Características	Beck et al. <sup>2</sup> N.º (%)	Bourbon et al. <sup>28</sup> N.º (%)	Ferrada et al. <sup>25</sup> N.º (%)	Georgin-Lavialle et al. <sup>24</sup> N.º (%)
<b>Número de pacientes</b>	25	11	13	116
<b>Varones</b>	25 (100)	11 (100)	13 (100)	111 (95,7)
<b>Edad en el momento del diagnóstico (años); mediana (IQR o rango)</b>	—	—	62 (48-71)	71 (66,76)
<b>Edad de inicio de síntomas (años); mediana (IQR) o (rango)</b>	64 (45-80)	66 (47-83)	56 (45-70)	67 (62,5-73)
<b>Antecedentes</b>				
<i>Policondritis recidivante</i>	15 (60)	5 (46)	—	—
<i>Dermatosis neutrofilica</i>	8 (32)	5 (46)	—	—
<i>Vasculitis</i>	4 (16)	7 (64)	—	—
<i>Síndrome mielodisplásico</i>	6 (24)	6 (55)	3 (23)	58 (50)
<i>GMSI/mieloma múltiple</i>	5 (20)	1 (9)	2 (14)	12 (10,3)
<i>AR/enfermedad de Still del adulto</i>	—	2 (18)	—	—
<b>Mortalidad</b>	10 (40)	3 (27)	3 (23)	18 (15,5)
<b>Manifestaciones sistémicas</b>				
<i>Pérdida de peso</i>	14 (56)	6 (55)	4 (31)	62 (54,5)
<i>Fiebre</i>	23 (92)	10 (91)	13 (100)	75 (64,7)
<i>Artritis/artralgias</i>	17 (68)	11 (100)	6 (46)	33 (28,4)
<b>Manifestaciones ORL</b>				
<i>Condritis</i>	16 (64)	5 (46)	13 (100)*	42 (36,2)
<i>Auricular</i>	16 (64)	5 (46)	13 (100)	37 (31,9)
<i>Nasal</i>	12 (48)	1 (9)	12 (92)	18 (15,5)
<i>Hipoacusia neurosensorial</i>	10/16 (63)	1 (9)	5 (50)	—
<i>Síntomas vestibulares</i>	—	—	3 (27)	—
<b>Lesiones cutáneas</b>	22 (88)	11 (100)	11 (85)	97 (83,6)
<i>Dermatosis neutrofilica/placas</i>	9 (36)	7 (64)	—	46 (39,6)
<i>Nódulos/eritema nudoso</i>	13 (52)	4 (36)	—	15 (12,9)
<i>Urticaria/exantema papular</i>	—	—	—	35 (21,5)
<i>Vasculitis</i>	—	6 (55)	—	30 (25,9)
<i>Edema periorbitario</i>	4 (16)	1 (9)	4 (32)	10 (8,6)
<b>Tubo digestivo</b>	—	—	—	16 (14,0)
<b>Sistema nervioso periférico</b>	—	1 (9)	—	17 (14,7)
<b>Oculares (uveítis, escleritis, episcleritis, masa orbitaria)</b>	7 (28)	6 (55)	—	47 (40,5)
<b>Cardíacas</b>	—	—	—	13 (11,2)
<i>Pericarditis/derrame pericárdico</i>	1 (4)	—	—	5 (4,3)
<i>Miocarditis</i>	1 (4)	2 (18)	—	3 (2,6)
<b>Pulmonares</b>	18 (72)	—	—	57 (49,1)
<i>Infiltrados pulmonares</i>	18 (72)	5 (46)	10 (77)	47 (40,5)
<i>Derrame pleural</i>	8 (32)	—	—	11 (9,5)
<b>Vasculares</b>				
<i>Arteriales (aortitis/aneurismas)</i>	—	1 (9)	—	12 (10,3)
<i>Trombosis venosas espontáneas</i>	11 (44)	4 (46)	8 (62)	41 (35,3)
<b>Renal</b>	—	1 (9)	—	11 (9,5)
<b>Adenopatías</b>	—	5 (46)	—	40 (34,5)
<b>Esplenomegalia</b>	9 (36)	3 (27)	—	16 (13,8)
<b>Hepatomegalia</b>	—	2 (18)	—	9 (7,8)

AR: artritis reumatoide; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; ORL: otorrinolaringológicas; VEXAS: *vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*.  
 \* Todos los pacientes del estudio tenían policondritis recidivante previo al diagnóstico del síndrome VEXAS.

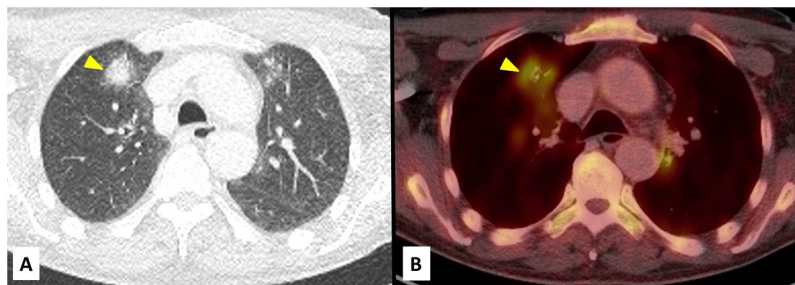
**Manifestaciones clínicas**

Aunque en la actualidad se siguen describiendo nuevos fenotipos clínicos del síndrome VEXAS, los 25 pacientes incluidos en la comunicación original eran varones e iniciaron las manifestaciones clínicas entre los 45 y 80 años<sup>2</sup>. De forma similar a esta primera publicación, en los casos y series siguientes, recogidas de forma retrospectiva, los pacientes habían sido diagnosticados con frecuencia de enfermedades sistémicas como policondritis recidivante, dermatosis neutrofilicas, vasculitis cutáneas o sistémicas, y discrasias sanguíneas, como síndrome mielodisplásico (SMD), gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple, entre otras<sup>2,24,25,28-30</sup>.

En la **tabla 1** se ilustran las principales manifestaciones clínicas descritas en 4 series de pacientes afectos de síndrome VEXAS<sup>2,24,25,28</sup>. La fiebre persistente o periódica, un cuadro constitucional con pérdida de peso y artralgias o artritis son manifestaciones sistémicas frecuentes. Entre las manifestaciones más comunes por sistemas se encuentran la afectación de la piel en forma de vasculitis cutánea, eritema nudoso y varias formas de dermatosis neutrofilicas (como síndrome de Sweet, pustulosis y pioderma gangrenoso) (**fig. 1**). También es frecuente la condritis auricular y nasal, lesiones de vasculitis, con un amplio espectro de presentación, que abarca desde la afectación aórtica hasta vasos de pequeño tamaño (**fig. 1**), trombosis venosas espontáneas e infiltrados parenquimatosos pulmonares (**fig. 2**).



**Figura 1.** Lesiones cutáneas en el síndrome VEXAS: A) Pustulosis en forma de foliculitis (flechas); B) Lesiones purpúricas producidas por vasculitis leucocitoclástica; y C) Úlcera en pierna e isquemia distal en pie por una afectación vasculítica.



**Figura 2.** Infiltrado pulmonar en el lóbulo superior derecho (LSD) (puntas de flecha) en un paciente con síndrome VEXAS: A) TC que muestra infiltrado parenquimatoso en LSD; B) PET/TC con FDG en el que aprecia captación patológica del infiltrado, lo que ratifica el carácter inflamatorio del mismo (el paciente no recibió tratamiento antibiótico).

También se ha descrito inflamación ocular (en forma de uveítis, escleritis, episcleritis y tumor orbitario), afectación renal (por vasculitis o nefritis intersticial), cardíaca (pericarditis o miocarditis), tracto gastrointestinal (dolor abdominal, diarrea, rectorragia, perforación/obstrucción intestinal), sistema nervioso central (por vasculitis o accidentes cerebrovasculares), sistema nervioso periférico, testicular (orquitis), así como adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia<sup>2,24,25,28-30</sup>. Alrededor de la mitad de los pacientes presentan alguna alteración hematológica, entre la que destaca el SMD<sup>24,28</sup>. En un paciente se ha descrito la presentación concomitante de manifestaciones inflamatorias y amiloidosis secundaria con afectación renal y cardíaca<sup>31</sup>.

El síndrome VEXAS presenta un mal pronóstico, con una mortalidad que oscila entre el 15,5 y el 40%, según las series<sup>2,24,25,28</sup>. La progresión de la enfermedad por falta de respuesta al tratamiento inmunodepresor y las infecciones favorecidas por esta inmunodepresión prolongada son las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes<sup>2,24,25,28</sup>.

### Pruebas complementarias

#### Analítica

El síndrome VEXAS se acompaña de un aumento notable de los reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG)<sup>2,24,25,28</sup>. La proteína sérica amiloide A (SAA) solo se ha comunicada elevada en un paciente que desarrollo amiloidosis renal y cardíaca<sup>31</sup>. Además del desarrollo variable de trombocitopenia, leucopenia y linfopenia, en la mayoría de los pacientes es característica la presencia de una anemia macrocítica con un volumen corpuscular medio (VCM) alto y valores normales de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> (tabla 2). También es frecuente la detección de componentes monoclonales, habitualmente clasificados como gammapatía monoclonal de significado

incierto<sup>2,24,25,28</sup>. La positividad para autoanticuerpos como factor reumatoide y anticoagulante lúpico se ha observado en algunos pacientes (tabla 2)<sup>2,25</sup>. También se ha asociado el síndrome VEXAS con un diagnóstico previo de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA)<sup>29</sup>.

#### Histopatología

#### Mielograma

Además de hallazgos propios de mielodisplasia o mieloma múltiple (si éstos están presentes), el aspirado de médula ósea de los pacientes con síndrome VEXAS suele ser hipercelular, con predominio de la hiperplasia mieloide, y es típica la identificación de elementos displásicos y vacuolas citoplasmáticas en células precursoras mieloides y eritroides (blastos, promielocitos y proeritroblastos) (fig. 3)<sup>2,32</sup>. Aunque en menor frecuencia, también se han observado vacuolas en eosinófilos, monocitos, células plasmáticas y megacariocitos<sup>32</sup>. La presencia de estas vacuolas en las dos series celulares se puede considerar altamente sugestivo del síndrome VEXAS<sup>2,32</sup>. En este sentido, es posible que en pacientes que no tengan una enfermedad hematológica de base y no hayan sido sometidos a procedimientos y fármacos mielotóxicos, la presencia de estas vacuolas en las series mieloide y eritroide se pueda llegar a considerar un hallazgo patognomónico de esta enfermedad.

#### Biopsias cutáneas y de otros territorios

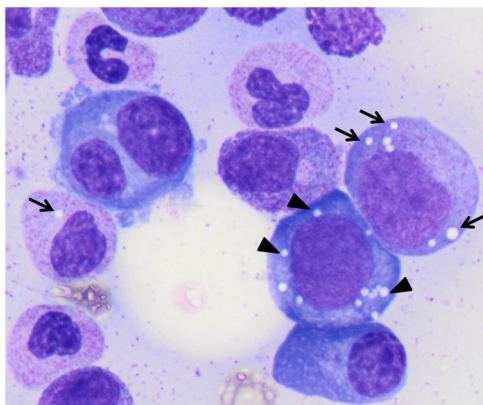
En el caso de afectación cutánea, la biopsia de la piel lesionada puede constatar el diagnóstico de vasculitis, paniculitis o dermatosis neutrofilica. La presencia de inflamación vascular en la biopsia de otros territorios afectados podrá proporcionar el diagnóstico de vasculitis sistémica<sup>2,29</sup>.



**Tabla 2**  
Alteraciones analíticas principales en tres series de pacientes diagnosticados de síndrome VEXAS

Parámetros analíticos Mediana (IQR) o N.º (%)	Beck et al. <sup>2</sup> N.º = 25	Georgin-Lavialle et al. <sup>24</sup> N.º = 116	Ferrada et al. <sup>25</sup> N.º = 13
Velocidad sedimentación globular; mm/1 h	97 (64-124)	—	66,5 (42-110)
Proteína C reactiva; g/dl	73 (18-128)	6,1 (3-12,8)	1,8 (1-10)
Hemoglobina; g/dl	9*	10,1 (9-11,5)	10 (8-12)
Volumen corpuscular medio; fl	110*	101 (94,1-107)	105 (102-115)
Plaquetas; n/mm <sup>3</sup>	110*	204 (138,260)	145 (100-169)
Leucocitos; n/mm <sup>3</sup>	4.500*	4.400 (2.972-6.222)	—
Neutrófilos; n/mm <sup>3</sup>	2.500*	2.600 (1.640-4.185)	—
Linfocitos; n/mm <sup>3</sup>	600*	—	920 (500-1.200)
Factor reumatoide; positivo	5 (20)	—	4 (31)
Anticoagulante lúpico; positivo	12 (48)	—	7 (54)

\* Valor medio aproximado extraído de la gráfica de la figura S3 del estudio original.



**Figura 3.** Mielograma de un paciente con síndrome VEXAS que muestra vacuolas citoplasmáticas en los precusores de la serie mieloide (flechas) y eritroide (puntas de flecha).

**Radiología**

En pacientes con síndrome VEXAS y manifestaciones inflamatorias a nivel neurológico, hepático, renal, pulmonar, cardiaco, gastrointestinal o de la circulación arterial de las extremidades, los estudios mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) con estudio angiográfico (cuando sea preciso) pueden proporcionar información sobre el origen inflamatorio y/o vasculítico de las lesiones y su extensión. La RM cardiaca también podrá apoyar el diagnóstico de afectación miocárdica por amiloidosis secundaria. La detección de infiltrados pulmonares, cambios de vasculitis, infartos viscerales, visceromegalias y adenopatías, orientará hacia una enfermedad sistémica, cuyo carácter inflamatorio podrá llegar a confirmarse mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodesoxiglucosa combinada con TC (PET/TC).

**Policondritis recidivante, síndrome mielodisplásico y síndrome VEXAS**

En pacientes diagnosticados con síndrome VEXAS, la afectación como policondritis recidivante está presente del 36 al 64% de los mismos<sup>2,24,28</sup>. Previamente a la descripción del síndrome VEXAS, un estudio de 2016 con 142 pacientes (61% mujeres) diagnosticados con policondritis recidivante identificó varios factores asociados con una mayor mortalidad<sup>33</sup>. Estos factores de mal pronóstico incluían sexo masculino, presencia de alteraciones cardíacas y desarrollo concomitante de un SMD u otra enfermedad hematológica maligna. Según la presentación clínica, los pacientes se dividieron en grupos con diferente mortalidad. En los pacientes con SMD asociado se observó una mortalidad del 58%, mientras que aquellos que

presentaban condritis traqueobronquial tenían una mortalidad del 13%. En los casos con ausencia de cualquiera de las 2 manifestaciones previas, la mortalidad fue del 4%<sup>33</sup>. Por tanto, el subgrupo de pacientes con SMD y sin condritis traqueobronquial, podrían ya corresponder a pacientes afectados de síndrome VEXAS.

Después del descubrimiento del síndrome VEXAS, un estudio internacional con 92 pacientes afectados de policondritis recidivante, detectó variantes psicóticas en el gen *UBA1* en el 7,6% de los casos<sup>25</sup>. Este mismo estudio identificó algunas manifestaciones clínicas que se asocian significativamente con el síndrome VEXAS en pacientes con policondritis recidivante. Estas incluyeron el sexo masculino, la edad de inicio > 45 años y la presencia de fiebre, condritis auricular, inflamación cutánea, trombosis venosa profunda e infiltrados pulmonares<sup>25</sup>. Por el contrario, la condritis laríngea, traqueobronquial o costal no se manifiesta en el síndrome VEXAS. En comparación con la policondritis recidivante aislada, en el síndrome VEXAS es más frecuente la elevación de los reactantes de fase aguda y alteraciones hematológicas, como anemia macrocítica, trombocitopenia y linfopenia, así como los diagnósticos previos de SMD, gammapatía de significado incierto y mieloma múltiple<sup>25</sup>.

*Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con policondritis recidivante*

Los autores del estudio previo también elaboraron un algoritmo para el diagnóstico de síndrome VEXAS en aquellos pacientes diagnosticados previamente de policondritis recidivante<sup>25</sup>. El cumplimiento de estos 3 criterios a) Sexo masculino; b) Volumen corpuscular medio de los hematíes > 100 fL; y c) Recuento de plaquetas < 200.000/mm<sup>3</sup>, se asoció con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96% para la identificación de variantes patogénicas en el gen *UBA1* en pacientes con policondritis recidivante<sup>25</sup>.

Igualmente, este algoritmo diagnóstico contempla el recuento plaquetario bajo en pacientes con un diagnóstico previo de policondritis recidivante, por lo que este parámetro todavía no se puede generalizar ni extrapolar a otras situaciones clínicas predominantes, como dermatosis neutrofilicas, vasculitis de difícil tratamiento y probablemente síndromes mielodisplásicos con manifestaciones inflamatorias más o menos específicas. Es probable que en un futuro próximo se puedan generar algoritmos y criterios diagnósticos basados en estudios poblacionales más amplios y bien caracterizados, probablemente provenientes de registros multicéntricos nacionales o internacionales.

*Factores pronósticos en el síndrome VEXAS*

Un registro multicéntrico francés de 116 pacientes con síndrome VEXAS identificó 3 grupos con diferente supervivencia a los 5 años. Aunque la mortalidad global de la serie fue de 15,5%, el grupo que presentaba síntomas constitucionales, niveles más elevados PCR

y menos frecuencia de condritis (37%) presentaba una mortalidad de 10,4%. Los pacientes con SMD (16%) tuvieron un peor pronóstico, con una mortalidad del 49,5%. En el 47% de los pacientes que correspondían al grupo intermedio se observó una mortalidad del 15,8%<sup>24</sup>.

### Vasculitis sistémicas y síndrome VEXAS

La presencia o un diagnóstico previo de vasculitis sistémica se ha comunicado entre el 16 y el 64% de los pacientes con síndrome VEXAS<sup>2,24,28</sup>. Las más frecuentes han sido la vasculitis cutánea, sobre todo en la forma aislada de vasculitis leucocitoclástica, y la poliarteritis nudosa<sup>2,24,28,29</sup>. También se han descrito aortitis, vasculitis del sistema nervioso central, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, vasculitis crioglobulinémica y vasculitis asociada a ANCA<sup>2,24,28,29</sup>.

En un estudio que incluyó 147 pacientes atendidos en una consulta de vasculitis, en 7 (5%) pacientes se sospechó el diagnóstico de síndrome VEXAS y en 3 (2%) casos se pudo confirmar mediante estudio genético<sup>29</sup>. Los diagnósticos previos de estos pacientes fueron policondritis recidivante, vasculitis asociada a ANCA y a enfermedad autoinflamatoria indiferenciada. Cinco de los 7 (71,4%) pacientes también estaban diagnosticados de SMD<sup>29</sup>.

El descubrimiento en 2014 de la DADA2 y el síndrome SAVI (vasculopatía con inicio en la infancia asociada al gen *STING1* [*stimulator of interferon genes 1*], del inglés *STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) como 2 tipos de vasculitis/vasculopatía causadas por alteraciones genéticas<sup>34–36</sup>, ya supuso una revolución conceptual en el campo de las vasculitis sistémicas primarias. Estas formas de vasculitis autoinflamatorias, aunque son típicas de la primera infancia, también se pueden presentar en pacientes adultos<sup>36–38</sup>. A estas descripciones previas, la del síndrome VEXAS supone un avance todavía más significativo en el conocimiento de la etiopatogenia de las vasculitis sistémicas, sobre todo en aquellas que se presentan exclusivamente en la edad adulta. Por el momento, estos hallazgos ya implican que en el diagnóstico diferencial de las vasculitis sistémicas se deban contemplar estudios genéticos que permitan confirmar o descartar la presencia de alguna de estas enfermedades (o vasculitis) autoinflamatorias.

### Diagnóstico diferencial

Un número considerable de pacientes afectados de síndrome VEXAS habían sido diagnosticados previamente de padecer enfermedades inflamatorias o autoinmunes sistémicas, alteraciones hematológicas crónicas, o una combinación de ambas<sup>2,24,25,28–30</sup>. Por tanto, el diagnóstico diferencial con el síndrome VEXAS se debe plantear en adultos varones con manifestaciones inflamatorias y/o hematológicas, y una afectación multiorgánica refractaria a diferentes tratamientos inmunodepresores.

Entre las principales enfermedades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial del síndrome VEXAS se encuentran: a) *Enfermedades autoinmunes sistémicas*: policondritis recidivante, vasculitis leucocitoclástica cutánea y vasculitis sistémicas (como poliarteritis nudosa, arteritis cutánea, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, vasculitis crioglobulinémica y vasculitis asociadas a ANCA), artritis reumatoide y otras artritis indiferenciadas; b) *Enfermedades que cursen con dermatosis neutrofílicas o paniculitis*: síndrome de Sweet, sarcoidosis extrapulmonar y enfermedades autoinflamatorias con o sin base genética conocida; y c) *Enfermedades hematológicas crónicas*: SMD, gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple y algunos tipos de linfomas.

### Tratamiento

Aunque la evidencia de la eficacia terapéutica es escasa, a continuación, se describe la experiencia obtenida con los fármacos utilizados hasta el momento en el síndrome VEXAS. Como la información comunicada hasta la actualidad procede de casos y series retrospectivas, en la mayoría de los fármacos en los que se ha obtenido algún efecto positivo o indeterminado se desconoce la duración del tratamiento y su efectividad a largo plazo.

#### Glucocorticoides y otros inmunodepresores convencionales

Los glucocorticoides constituyen el tratamiento inmunodepresor más extendido, y a dosis altas tienden a controlar las manifestaciones inflamatorias del síndrome VEXAS. Este efecto suele ser transitorio, ya que en su descenso, dosis de prednisona menores de 10–20 mg/día no suelen ser eficaces<sup>2,24,29,30,39–41</sup>. El resto de los fármacos inmunodepresores convencionales ahorradores de glucocorticoides, como azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo también han obtenido una respuesta insuficiente o parcial en esta enfermedad<sup>2,24,28–30,39–41</sup>. Con ciclofosfamida e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) se han descrito respuestas parciales en combinación con glucocorticoides<sup>28,39</sup>.

También se han probado fármacos antiinflamatorios e inmunomoduladores como hidroxicloroquina, dapsona y colchicina, además de inmunoglobulinas intravenosas, sin beneficio clínico<sup>2,39–41</sup>.

#### Fármacos biológicos

##### Bloqueadores de interleucina-1

En el síndrome VEXAS, tanto anakinra como canakinumab han sido inefectivos en la mayoría de los casos publicados<sup>2,28,29,39–41</sup>, y solo se han asociado con un control de la enfermedad en casos aislados<sup>29,31,39</sup>. Además, la administración de anakinra se ha descrito asociada con reacciones inflamatorias moderadas o graves en los lugares de inyección en un porcentaje elevado de pacientes (8–62%)<sup>2,24,39</sup>.

##### Bloqueadores de interleucina-6 y de factor de necrosis tumoral

Tocilizumab se ha utilizado en diversos casos y existen registros de pacientes afectados de síndrome VEXAS, con algún efecto positivo<sup>39,42</sup>, aunque en la mayoría se ha descrito un efecto parcial o desfavorable<sup>2,28,30,39,43</sup>. Además, se ha comunicado algún caso de perforación intestinal con su utilización<sup>39</sup>. En varios pacientes con síndrome VEXAS se ha utilizado infliximab, adalimumab, etanercept y golimumab, con una respuesta parcial o ineficaz<sup>2,28–30,39,41</sup>.

##### Inhibidores de janus cinasa

Los inhibidores de janus cinasas (JAK) no selectivos, como baricitinib (anti-JAK1/2)<sup>2</sup> y tofacitinib (anti-JAK1/3)<sup>2,28,30</sup> no han tenido un efecto beneficioso en pacientes con síndrome VEXAS. Con ruxolitinib (anti-JAK1/2) se han descrito dos pacientes con respuesta positiva<sup>28</sup>. El uso de upadacitinib (anti-JAK1/3) ha obtenido una respuesta parcial junto a glucocorticoide a dosis medias-bajas en un paciente<sup>29</sup>. Inhibidores selectivos de JAK (anti-JAK1), como abrocitinib y filgotinib, se han probado en estos pacientes sin buenos resultados<sup>44</sup>.

##### Otros fármacos biológicos

Secukinumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-17) se ha utilizado sin beneficio en un paciente<sup>2</sup>, y en otro paciente, su administración junto a inmunoglobulinas intravenosas se ha asociado a una buena respuesta, que permitió la disminución de la dosis de prednisona a 20 mg/día<sup>45</sup>. Con ustekinumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23) no se han comunicado resultados

efectivos<sup>2,41</sup>. En un paciente, tras la disminución de la dosis de prednisona, se ha utilizado abatacept (proteína de fusión con el dominio extracelular de CTLA-4 y la porción Fc de la IgG humana) por vía subcutánea, con un efecto parcial y transitorio<sup>46</sup>. Rituximab (anti-CD20), excepto en algún caso aislado con una respuesta aceptable<sup>39</sup>, se ha mostrado ineficaz en el síndrome VEXAS<sup>2,28–30</sup>. En un paciente con síndrome VEXAS, que también presentaba un mieloma múltiple, se ha utilizado, sin efecto, bortezomib (inhibidor de proteasoma) junto a lenalidomida (antiangiogénico y antineoplásico)<sup>30</sup>. En un caso tratado con lenalidomida, esta se tuvo que suspender por erupción cutánea<sup>32</sup>.

### Fármacos hipometilantes

En pacientes con SMD de bajo riesgo, agentes hipometilantes, como azacitidina y decitabina, se han asociado a una mejoría en la independencia transfusional en el 30% de los pacientes sin la delección 5q en los que fracasó el tratamiento con eritropoyetina. En pacientes con SMD de alto riesgo, estos fármacos mejoran la supervivencia general y retrasan la transformación a leucemia mieloide aguda<sup>44</sup>. Hasta la mitad de los pacientes con síndrome VEXAS presentan un SMD de bajo riesgo en la mayoría de casos, según los índices pronósticos habituales<sup>47</sup>.

En algunos pacientes afectados de síndrome VEXAS y SMD, azacitidina (administrada a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>/día en ciclos de 7 días consecutivos cada mes por vía subcutánea o intravenosa) ha mostrado un efecto positivo, tanto en la reducción de glucocorticoides como en los requerimientos hemoterápicos<sup>28,40,41</sup>. En un registro francés, azacitidina se utilizó en 11 pacientes con SMD y síndrome VEXAS<sup>48</sup>. En 8 pacientes predominaban las manifestaciones inflamatorias y en tres casos el SMD. Tras una mediana de 11 (intervalo 2-35) ciclos de azacitidina y un tiempo de seguimiento de 32 (12-75) meses, 5 (46%) pacientes presentaron buena respuesta clínica a los 4-6 ciclos de tratamiento, con una duración de la respuesta de 6 a 27 meses. En los respondedores a azacitidina, a los 6 meses se observó una reducción significativa de niveles de PCR y de la dosis de prednisona, desde una mediana (intervalo) de 30 (20-70) hasta 10 (0-20) mg/día, que se pudo retirar en un paciente<sup>48</sup>.

En una serie de 3 pacientes con síndrome VEXAS y SMD, 2 de ellos portaban además una mutación en el gen *DNMT3A*. En los 2 pacientes con mutaciones en este gen se observaron efectos positivos a los 2-3 ciclos, y aunque en uno de ellos se tuvo que suspender por desarrollo de diverticulitis, persistió en remisión<sup>40</sup>. En el paciente sin mutaciones en el gen *DNMT3A*, azacitidina no fue efectiva<sup>40</sup>.

Aunque parece que azacitidina pueda tener un efecto superior sobre el control de la enfermedad en pacientes afectados de síndrome VEXAS y SMD con mutaciones en sus genes asociados, esta observación se debe contrastar en una población más amplia.

### Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Recientemente se ha publicado algún caso aislado<sup>49</sup> y una serie retrospectiva de seis pacientes afectados de síndrome VEXAS en los que se realizó un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos<sup>50</sup>. Cinco de ellos alcanzaron una respuesta completa, con periodos de seguimiento superiores a 2-3 años en 3 casos<sup>50</sup>.

Aunque la edad de los pacientes con síndrome VEXAS puede constituir en sí mismo un factor limitante para optar a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, con el objetivo de definir el subgrupo de pacientes que más se beneficiarán de este procedimiento potencialmente curativo, actualmente existe un ensayo clínico de fase II para estudiar la seguridad del trasplante

alogénico de progenitores hematopoyéticos en el síndrome VEXAS (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT05027945).

### Líneas futuras en el síndrome VEXAS

Dado el amplio espectro de presentación y las diferentes especialidades implicadas en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome VEXAS, es necesario un abordaje multidisciplinar para llegar a un diagnóstico rápido que contribuya a un tratamiento dirigido precoz. Además, como para el resto de enfermedades minoritarias, para el síndrome VEXAS es importante la implementación de registros multicéntricos internacionales que contribuyan a aumentar el conocimiento clínico, etiopatogénico y evolutivo de esta enfermedad, que ayuden al desarrollo de criterios clasificatorios o diagnósticos, y que impulsen la realización de ensayos clínicos para mejorar las opciones terapéuticas actuales<sup>51</sup>.

### Conclusiones

El síndrome VEXAS es una enfermedad autoinflamatoria monogénica causada por variantes poscigóticas en el gen *UBA1*. Se suele manifestar en varones adultos con una presentación sistémica y variada, que incluye fiebre, artritis o artralgiás, dermatosis neutrofílica y otras lesiones cutáneas, condritis auricular y nasal, inflamación pulmonar, trombosis venosas, y diferentes tipos de vasculitis. En los análisis es típica una respuesta de fase aguda elevada y citopenias, entre las que destaca la anemia macrocítica. Es frecuente la coexistencia de SMD y son características las vacuolas citoplasmáticas en precursores mieloides y eritroides en médula ósea. Suele depender de dosis medias-altas de glucocorticoides, y el resto de fármacos inmunodepresores, tanto convencionales como biológicos, muestran una eficacia limitada o ausente. Azacitidina, un agente hipometilante, ha demostrado efectos beneficiosos, sobre todo en pacientes con SMD acompañantes. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos parece ser la única alternativa curativa hasta el momento.

El síndrome VEXAS ha supuesto un cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias y las vasculitis sistémicas, por lo que, a partir de ahora, en enfermedades sistémicas y complejas no diagnosticadas en pacientes adultos, un abordaje genético dirigido podría llegar a identificar nuevos genes causantes de las mismas. Como en el síndrome VEXAS, existiría una elevada probabilidad que estas variantes patogénicas sean poscigóticas, desarrolladas en determinadas líneas celulares durante la vida del paciente, y serían la razón por la que la enfermedad se manifiesta en edad avanzada. Por tanto, como ya ocurre en las formas de cáncer en adultos y en el síndrome VEXAS, las mutaciones poscigóticas se podrían llegar a considerarse las causantes de nuevas enfermedades sistémicas crónicas y, probablemente, de difícil tratamiento.

### Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) mediante el proyecto PI21/01352 y cofinanciado por la Unión Europea.

### Conflicto de intereses

Los autores aprueban el contenido de este manuscrito y declaran no tener conflicto de intereses con respecto a su publicación.

### Bibliografía

1. Aksentijevich I, Soriano A, Hernández-Rodríguez J. Editorial: Autoinflammatory Diseases: From Genes to Bedside. *Front Immunol.* 2020;11:1177.



2. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2020;383:2628–38.
3. Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E, Tomè A, Espinosa G, González-Roca E, Mensa-Vilaró A, et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev.* 2016;15:9–15.
4. Cantarini L, Rigante D. Adult-onset autoinflammatory disorders: A still debated entity? *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:137–40.
5. Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Brizi MG, et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;12:10–3.
6. Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E, Yagüe J. Monogenic autoinflammatory diseases: General concepts and presentation in adult patients. *Med Clin (Barc).* 2018;150:67–74.
7. Sayarlioglu M, Cefle A, Inanc M, Kamali S, Dalkilic E, Gul A, et al. Characteristics of patients with adult-onset familial Mediterranean fever in Turkey: Analysis of 401 cases. *Int J Clin Pract.* 2005;59:202–5.
8. Comak E, Akman S, Koyun M, Dogan CS, Gokceoglu AU, Arikan Y, et al. Clinical evaluation of R202Q alteration of MEFV genes in Turkish children. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1765–71.
9. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F, Lucherini OM, et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: Clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:818–23.
10. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, Buján S, Español-Rego M, Castellanos-Moreira R, et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in TNFRSF1A gene. *Front Immunol.* 2017;8:299.
11. Naselli A, Penco F, Cantarini L, Insalaco A, Alessio M, Tommasini A, et al. Clinical characteristics of patients carrying the Q703K variant of the NLRP3 gene: A 10-year multicentric national study. *J Rheumatol.* 2016;43:1093–100.
12. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Kone-Paut I, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: The Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1177–82.
13. Rowczenio DM, Gomes SM, Arostegui JI, Mensa-Vilaró A, Omoyinmi E, Trojer H, et al. Late-onset cryopyrin-associated periodic syndromes caused by somatic NLRP3 mosaicism—UK single center experience. *Front Immunol.* 2017;8:1410.
14. Mensa-Vilaró A, Teresa Bosque M, Magri G, Honda Y, Martínez-Banaclocha H, Casorran-Berges M, et al. Brief report: late-onset cryopyrin-associated periodic syndrome due to myeloid-restricted somatic NLRP3 mosaicism. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:3035–41.
15. Itamiya T, Komai T, Kanda H, Nagafuchi Y, Chang H, Shibata S, et al. Efficacy of canakinumab on AA amyloidosis in late-onset NLRP3-associated autoinflammatory disease with an I574F somatic mosaic mutation. *Clin Rheumatol.* 2022. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-022-06130-1>.
16. Assrawi E, Louvrier C, Lepelletier C, Geogin-Lavialle S, Bouaziz JD, Awad F, et al. Somatic Mosaic NLRP3 Mutations and Inflammation Activation in Late-Onset Chronic Urticaria. *J Invest Dermatol.* 2020;140, 791.e2–798.e2.
17. Rowczenio DM, Trojer H, Omoyinmi E, Arostegui JI, Arakelov G, Mensa-Vilaró A, et al. Brief report: association of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with gonosomal mosaicism of a novel 24-nucleotide TNFRSF1A deletion. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2044–9.
18. Kontzias A, Zarabi SK, Calabrese C, Wang Y, Judis L, Yao Q, et al. Somatic mosaicism in adult-onset TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e791.
19. Mensa-Vilaró A, Cham WT, Tang SP, Lim SC, Gonzalez-Roca E, Ruiz-Ortiz E, et al. Brief report: First identification of intrafamilial recurrence of Blau syndrome due to gonosomal NOD2 mosaicism. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1039–44.
20. Ionescu D, Penin-Franch A, Mensa-Vilaró A, Castillo P, Hurtado-Navarro L, Molina-Lopez C, et al. First Description of Late-Onset Autoinflammatory Disease Due to Somatic NLR4 Mosaicism. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:692–9.
21. Arlet JB, Terrier B, Kosmider O. Mutant UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2021;384:2163.
22. Barba T, Jamilloux Y, Durel CA, Bourbon E, Mestrallet F, Sujobert P, et al. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:e402–3.
23. Stubbins RJ, McGinnis E, Johal B, Chen LY, Wilson L, Cardona DO, et al. VEXAS syndrome in a female patient with constitutional 45 X (Turner syndrome). *Haematologica.* 2022;107:1011–3.
24. Geogin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: Large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol.* 2022;186:564–74.
25. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells KV, Patel B, Groarke EM, et al. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1886–95.
26. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, De Tute RM, Evans P, Ospina Cardona D, et al. Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137:3676–81.
27. Temple M, Duroyon E, Croizier C, Rossignol J, Huet T, Friedrich C, et al. Atypical splice-site mutations causing VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:e435–7.
28. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, Barba T, Durel CA, Lega JC, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: Insights from a retrospective series. *Blood.* 2021;137:3682–4.
29. Muratore F, Marvisi C, Castrignano P, Nicoli D, Farnetti E, Bonanno O, et al. VEXAS Syndrome: A Case Series From a Single-Center Cohort of Italian Patients With Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:665–70.
30. Koster MJ, Kourelis T, Reichard KK, Kermani TA, Beck DB, Cardona DO, et al. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:2653–9.
31. Euvrard R, Fournier T, Georgescu D, Bourbon E, Sujobert P, Lega JC, et al. VEXAS syndrome-related AA amyloidosis: A case report. *Rheumatology (Oxford).* 2021;61:e15–6.
32. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, Wang W, Trick M, Ombrello AK, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv.* 2021;5:3203–15.
33. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sene D, Cohen-Bittan J, Leroux G, Dion C, et al. Relapsing polychondritis can be characterized by three different clinical phenotypes: Analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2992–3001.
34. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:507–18.
35. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zaviolov AV, Toro C, Zaviolov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370:911–20.
36. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370:321–31.
37. Barron KS, Aksentjevich I, Deutch NT, Stone DL, Hoffmann P, Videgar-Laird R, et al. The spectrum of the deficiency of adenosine deaminase 2: An observational analysis of a 60 patient cohort. *Front Immunol.* 2021;12:811473.
38. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest.* 2014;124:5516–20.
39. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems HPI, Kwakernaak AJ, de Sevaux RGL, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149, 432.e4–439.e4.
40. Raaijmakers M, Hermans M, Aalbers A, Rijken M, Dalm V, van Daele P, et al. Azacytidine Treatment for VEXAS Syndrome. *Hemisphere.* 2021;5:e661.
41. Cordts I, Hecker JS, Gauck D, Park J, Hartl J, Gunthner R, et al. Successful treatment with azacitidine in VEXAS syndrome with prominent myofasciitis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61:e117–9.
42. Goyal A, Narayanan D, Wong W, Laga AC, Connell NT, Ritter SY, et al. Tocilizumab for treatment of cutaneous and systemic manifestations of vacuoles, E1 enzyme X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome without myelodysplastic syndrome. *JAAD Case Rep.* 2022;23:15–9.
43. Kirino Y, Takase-Minegishi K, Tsuchida N, Hirahara L, Kunishita Y, Yoshimi R, et al. Tocilizumab in VEXAS relapsing polychondritis: A single-center pilot study in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1501–2.
44. Heiblig M, Patel BA, Groarke EM, Bourbon E, Sujobert P. Toward a pathophysiology inspired treatment of VEXAS Syndrome. *Semin Hematol.* 2021;58:239–46.
45. Magnol M, Couvaras L, Degboe Y, Delabesse E, Bulai-Livideanu C, Ruysen-Witrand A, et al. VEXAS syndrome in a patient with previous spondyloarthritis with a favourable response to intravenous immunoglobulin and anti-IL17 therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:e314–5.
46. Pathmanathan K, Taylor E, Balendra J, Lim A, Carroll G. VEXAS syndrome: Favourable clinical and partial haematological responses to subcutaneous abatacept therapy with 30-month follow up. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61: e174–e177.
47. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120:2454–65.
48. Comont T, Heiblig M, Riviere E, Terrier L, Rossignol J, Bouscary D, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: Data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol.* 2022;196:969–74.
49. Loschi M, Roux C, Sudaka I, Ferrero-Vacher C, Marceau-Renaut A, Duployez N, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative therapeutic approach for VEXAS syndrome: A case report. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57:315–8.
50. Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, Coiteux V, Magro L, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: A 2-center experience. *Blood Adv.* 2022;6:998–1003.
51. Vitale A, Caggiano V, Della Casa F, Hernández-Rodríguez J, Frassi M, Monti S, et al. Development and implementation of the AIDA international registry for patients with VEXAS syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2022;9: 926500.