

Síndrome VEXAS: más común, variable y grave de lo esperado

Publicado el: 07-02-2023

Una enfermedad inflamatoria recientemente descubierta, conocida como síndrome VEXAS, es más frecuente, variable y peligrosa de lo que se creía, según los resultados de un estudio observacional retrospectivo de una gran base de datos de sistemas de asistencia a la salud.

Los resultados, publicados en *JAMA*, revelaron que afectaba a 1 de cada 4.269 hombres mayores de 50 años en una población mayoritariamente blanca y que causaba una amplia variedad de síntomas.

"La enfermedad es bastante grave", afirmó en una entrevista el Dr. David Beck, Ph. D., autor principal del estudio y miembro del departamento de medicina de *NYU Langone Health*, en Nueva York, Estados Unidos. Los pacientes con la enfermedad "tienen una variedad de síntomas clínicos que afectan diferentes partes del cuerpo y que son tratados en diferentes especialidades médicas".

El Dr. Beck y sus colaboradores describieron por primera vez el síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E-1 activadora que codifica *UBA1*, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somática [tipo de mutación observada en los pacientes que además presentan mosaicismo hematológico]) en 2020. Lo relacionaron con mutaciones en el gen *UBA1* que codifica para la enzima E1 activadora de ubiquitina. Esta enzima inicia un proceso que identifica las proteínas mal plegadas como dianas para su degradación.

"El síndrome VEXAS se caracteriza por anemia e inflamación de piel, pulmones, cartílagos y articulaciones", explicó el Dr. Beck. "Estos síntomas suelen confundirse con otras enfermedades reumáticas o hematológicas. Sin embargo, este síndrome tiene una causa distinta, se trata de forma diferente, requiere un seguimiento adicional y puede ser mucho más grave".

Según él, a cientos de personas se les ha diagnosticado la enfermedad en el poco tiempo transcurrido desde que se definió. Se cree que es mortal en algunos casos. En un informe anterior se descubrió que la mediana de supervivencia era de nueve años para los pacientes con una determinada variante; esa cifra era significativamente inferior a la de los pacientes con otras dos variantes.

Para el nuevo estudio, los investigadores buscaron variantes de *UBA1* en los datos genéticos de 163.096 individuos (edad promedio: 52,8 años; 94% blancos, 61% mujeres) que participaron en la Iniciativa de Salud Comunitaria *Geisinger MyCode*. Los datos de 1996 a 2022 proceden de pacientes de diez hospitales de Pensilvania, Estados Unidos.

De estos, 11 personas (9 hombres, 2 mujeres) presentaban probables variantes de *UBA1* y todas tenían anemia. Los casos correspondieron a 1 de cada 13.591 personas no emparentadas (intervalo de confianza de 95% [IC 95%]: 1:7.775 a 1:23.758), 1 de cada 4.269 hombres mayores de 50 años (IC 95%: 1:2.319 a 1:7.859) y 1 de cada 26.238 mujeres mayores de 50 años (IC 95%: 1:7.196 a 1:147.669).

Otros hallazgos comunes consistieron en macrocitosis (91%), problemas cutáneos (73%) y

neumopatía (91%). Diez pacientes (91%) necesitaron transfusiones.

Cinco de los 11 individuos no cumplían los criterios previamente definidos para el síndrome VEXAS. A ninguno se le había diagnosticado la enfermedad, lo cual no es sorprendente si se tiene en cuenta que no se había descubierto y descrito hasta hace poco.

Un poco más de la mitad de los pacientes (55%) tenían un diagnóstico clínico previamente relacionado con el síndrome VEXAS. "Esto significa que algo menos de la mitad de los pacientes con síndrome VEXAS no tenían un diagnóstico clínico asociado claro", observó el Dr. Beck. "La falta de diagnósticos clínicos asociados puede deberse a la variedad de características clínicas inespecíficas que abarcan distintas subespecialidades en el síndrome VEXAS. Este padecimiento representa un ejemplo de enfermedad multisistémica en la que los pacientes y sus síntomas pueden perderse en la confusión".

En el futuro, "los médicos deben estar atentos a los pacientes con inflamación inexplicable (y alguna combinación de manifestaciones clínicas hematológicas, reumatológicas, pulmonares y dermatológicas) que no tengan un diagnóstico clínico o no respondan a los tratamientos de primera línea", indicó el Dr. Beck. "Estos pacientes también estarán frecuentemente anémicos, tendrán recuentos plaquetarios bajos, marcadores de inflamación elevados en la sangre y serán dependientes de corticoesteroides".

El diagnóstico puede obtenerse mediante pruebas genéticas, pero los autores del estudio señalaron que "no se ofrecen de forma sistemática en la valoración estándar de las neoplasias mieloides ni en los paneles de diagnóstico de desregulación inmunitaria".

En cuanto al tratamiento, el Dr. Beck dijo que la enfermedad "puede controlarse parcialmente mediante múltiples tratamientos diferentes con anticitocinas o biofármacos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los pacientes siguen necesitando corticoesteroides adicionales o agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Además, el trasplante de médula ósea ha sido un tratamiento muy eficaz".

Los autores del estudio afirmaron que es necesario seguir investigando para conocer la prevalencia de la enfermedad en poblaciones más diversas.

En una entrevista, el Dr. Matthew J. Koster, reumatólogo de la *Mayo Clinic* de Rochester, en Estados Unidos, que ha estudiado la enfermedad pero no participó en este proyecto de investigación, afirmó que los hallazgos son válidos y "muy importantes".

"Las conclusiones de este estudio ponen de manifiesto lo que muchos centros académicos y de referencia cuaternaria se preguntaban: ¿Es el VEXAS realmente más común de lo que pensamos, con pacientes ocultos a plena vista? La respuesta es sí", afirmó. "En la actualidad, hay menos de 400 casos descritos en la literatura sobre VEXAS, pero en los grandes centros se está diagnosticando esta afección con cierta frecuencia. Por ejemplo, en la *Mayo Clinic* de Rochester diagnosticamos en promedio un nuevo paciente con VEXAS cada 7 a 14 días y hemos diagnosticado 60 en los últimos 18 meses. Un grupo de colaboración nacional en Francia ha diagnosticado a alrededor de 250 pacientes en ese mismo lapso al agrupar a los de todo el país".

La prevalencia es suficientemente alta, dijo, y "los médicos deban considerar que algunos de los pacientes con enfermedades que no responden al tratamiento pueden tener de hecho VEXAS en vez de policondritis recidivante 'refractaria' o artritis reumatoide 'recalcitrante', etc.".