

VEXAS СИНДРОМ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧНИ ПРОБЛЕМИ



доц. д-р Петко
Кабакчиев, гм

Консултант УНГ
болести

VEXAS синдром е новооткрито системно генетично аутоимунно мултиорганно заболяване, свързано с нарушаване функциите на костния мозък. Откриването на синдрома VEXAS се смята за революционно, защото демонстрира, че аутоимунни заболявания, за които преди се е смятало, че не са свързани едно с друго (като рецидивиращ полихондрит, полиартериит ногоза, синдром на Sweet и гигантски клетъчен артериит) споделят обща природата соматична мутация в UBA1 ген 2 на кръвните клетъчни прекурсори. Има и мнения, че откриването на този синдром може да доведе до промени в класификацията на аутоимунните заболявания. Синдромът е описан за първи път през 2020 г. от изследователи от Националния здравен институт на САЩ (NIH)^[1] и е определен като системно аутовъзпалително заболяване с неопределен произход. Името VEXAS е акроним: **В**акуоли, **E1** Ензим, **Х**-свързан, **А**утовъзпалителен, **С**оматичен. Разпространението на този синдром е неизвестно, но не е толкова рядко. Заболяването се проявява късно в живота (след 40-годишна възраст) като резултат от соматични промени^[2].

VEXAS синдромът е моногенно заболяване в зряла възраст, причинено от соматични мутации в UBA1 в хемопоетични прогениторни клетки и представлява прототип на нов клас заболявания. Екипът на NIH е изследвал екзомите (състоящи се от

всички екзони на генома, които са кодиращите части на гените – от „EXpressed regiON“, тъй като това са регионите, които се превеждат или експресират като протеини) и геномите на 2560 пациенти, които са били насочени поради недиагностицирани повтарящи се фебрилни състояния, системно възпаление или и двете (1477 пациенти), или засегнати от атипични, неклассифицирани разстройства (1083). Изследователите са идентифицирали основната генетична причина при 25 мъже – соматична мутация в убиквитиноподобния модификатор, активиращ ензим 1 (UBA1), който участва в многообразния цикъл за клетъчна сигнализация при възпаление, апоптоза, имунен отговор, възстановяване на ДНК, както и при сглобяване на мултипротеинови комплекси. Тази модификация има плеiotропна функция, която вероятно обяснява клиничната хетерогенност, наблюдавана при пациенти с VEXAS. Описани са и други гени – GNA11, CSF1R, EZH2, свързани с хематологични злокачествени заболявания при пациенти с VEXAS, усложнени с миелодиспластичен синдром (стволови клетки в костния мозък не узряват или не се превръщат в здрави кръвни клетки – MDS)^[2]. Има публикации за все повече генетични проучвания на този синдром, като се откриват и допълнителни генетични мутации^[3], но това не е тема на статията.

Епидемиология

Познанията за разпространението, проникването и клиничните характеристики на това заболяване са ограничени. Мутираният UBA1 ген е локализиран на X-хромозомата и поради това заболяването се открива почти изключително при индивиди с XY хромозоми (затова е наречено X-свързано). Едно настоящо изследване, включващо ретроспективно 163 096 участника, намира варианти на UBA1 ензима при 1 от 4269 мъже и при 1 от 26 238 жени, по-възрастни от 50 години^[4]. Редица автори предполагат, че това ново заболяване, с натрупването на повече данни, ще се окаже значително по-разпространено, отколкото се смята настоящем.

Морфологична картина – костен мозък

С много голямо значение е изследването на костен мозък. Всички морфологични изследвания досега демонстрират цитоплазмени вакуоли, предимно локализиращи в промиелоцити, миелоцити, еритроидни прекурсори и бласти в костния мозък от пациентите. Цитоплазмени вакуоли в миелоидни и еритроидни прекурсори нормално не се наблюдават в тези прекурсорни клетъчни линии (освен в случаи на алкохолна интоксикация, дефицит на мед/цинкова

токсичност, и миелоидни неоплазми), но са присъствали при всички пациенти с VEXAS^[5]. Точно какво съдържат вакуолите не е ясно и се нуждае от допълнително изследване.

Клинично представяне

Синдромът на VEXAS, както цитирахме, засяга предимно възрастни мъже от 40 години нататък, със средна възраст 67 години към момента на поява на симптоматиката. Проявява се като температура и умора, и други клинични и лабораторни признаци, включително неутрофилна дерматоза, хондрит, васкулит, белогробни инфилтрати, цитопения, диспластичен костен мозък. Заболяването е прогресивно и започва с конституционални симптоми, като пациентите имат белези на системно възпалително заболяване с необясними епизоди на фебрилитет/втрисане, отпадналост и умора, заедно с оплаквания от различни органи/системи. Тъй като всички органи и тъкани могат да бъдат засегнати от възпаление, клиничната картина на синдрома на VEXAS е изключително разнородна. Всъщност проявите на VEXAS могат да имитират различни системни ревматологични заболявания, свързани с миелодиспластичен синдром, включително васкулити на малките съдове, ревматоиден артрит, серонегативен спондилоартрит, синдром на Sweet, рецидивиращ полихондрит (RP), ногозен полиартрит и дори болест на Behçet. Симптомите при пациентите с UBA1 варианти са в широк спектър – обикновено засягане на кожата (неутрофилен дерматит, васкулитни характеристики, еритематозни

папули или виолетови ногули, еритема ногозум, уртикария), много често са хематологичните промени (макроцитна анемия при 96% от случаите, абсолютна лимфопения и моноцитопения) и съдови симптоми (венозен тромбемболизъм, по-рядко артериалната тромбоза, ногозен полиартрит). Белогробните прояви най-често са белогробни инфилтрати и плеврален излив, също белогробна фиброза, облитериращ бронхиолит и васкулит. Често се съобщава за артралгия, моно-, олиго- или полиартрит и миалгия.

Стомашно-чревният тракт се засяга сравнително рядко при пациенти със синдрома VEXAS, като най-честите симптоми са коремна болка, диария, улцеративни лезии и стомашно-чревно кървене. Най-общо, заболяването често показва рефрактерен на лечение курс, свързан с висока смъртност.

За УНГ специалистите е важно, че до 50% от пациентите могат да развият хондрит на ушите, носа и други хрущяли^[6]. В случаите с VEXAS – това е **рецидивиращият полихондрит**^[7].

По принцип перихондритите на носните хрущяли и много по-често на външното ухо, са познати отдавна на клиницистите. Те са остри или рецидивиращи, възпалителни, травматични или контактни – и се срещат често в практиката на всички оториноларинголози. Лечението им (антибиотично, кортикостероидно и/или оперативно) е многократно описвано и дискутирана тема. Тези перихондрити обикновено засягат един орган, във всички възрасти, като е характерна историята на заболяването и протичането им.

Рецидивиращият полихондрит

(Relapsing Polychondritis) е рядко, имвалутизиращо мултисистемно аутоимунно заболяване, което засяга трима до пет души на милион население във възрастта над 50 години. Заболяването е трудно да бъде диагностицирано поради неопределеното си начало, както и променливата тежест и честота на симптомите, които могат да включват възпаление на хрущяла в ушите, носа, дихателните пътища – трахея и бронхи; пациентите се оплакват от недостиг на въздух, гласови промени, болезнени стави, обща непреживяема умора, изтръпване на ръцете, зрителни смущения, кожни обриви, както и симптоми, свързани с кръвоносните съдове, включително аортата. Тъй като рецидивиращият полихондрит е рядък, малко лекари са запознати със заболяването, а и няма биомаркери, които да помогнат при диагностицирането на редки аутоимунни заболявания.

Това обикновено е причината поставянето на диагнозата рецидивиращ полихондрит да отнема значително време, средно 2.9 години от началните симптоми на заболяването^[8].

Възпалението на хрущяла на ухото^[9] е специфичен симптом на заболяването и засяга повечето хора. Мултивариантният анализ на VEXAS пациенти със соматични UBA1 мутации, показва и мутации при p.Met41. Често са засегнати и двете уши, но възпалението може да се редува между двете уши по време на рецидив. Характерно е (Фиг. 1), че цялата външна част на ухото с изключение на ушната мида е подута, зачервена или по-рядко лилава, топла и болезнена при лек допир. Рецидивиращият полихондрит на ухото обикновено продължава няколко дни или повече, рядко няколко седмици, след

фигура 1:

Представяне на различни фази в развитието на рецидивиращия полихондрит на ухото



което отшумява спонтанно и се повтаря на различни интервали от време. Поради загубата на хрущял след няколко пристъпа може да се получи деформация на външното ухо – може да бъде или много мека, или втвърдена от фиброзата и калцификациите, които заместват хрущяла; такива деформации се срещат при около 10% от хората с рецидивиращ полихондрит (Фиг. 1).

Рецидивиращият полихондрит на носа се среща значително по-рядко, симптомите са нехарактерни и по този начин поставянето на диагнозата се затруднява значително.

Запушването на носа не е често срещана характеристика. Обикновено на фона на фебрилни периоди, втрисане, се появява необичайно усещане около носа, зачервяване и лек до умерен оток, постепенно неточно локализиран болки, понякога корички в носа. Последва прогресия до влошаваща се болка, присъстваща до седмици. Атрофията на носните хрущяли може евентуално да се развие след различен период от време, вторично по време на заболяването, но тя е твърде постепенна и не се забелязва лесно, като в зна-

чително по-късен етап би могла да доведе до колапс на носната преграда и латералните носни хрущяли (Фиг. 2), до седлообразна деформация на носната пирамида, която е безболезнена, но необратима. Тези нехарактерни симптоми могат да ориентират специалистите към друго васкуларно заболяване, като грануломатозата на Wegener (да се изследват ревматоиден фактор и анти-неутрофилни цитоплазмени антитела – ANCA).

Рецидивиращият полихондрит на дихателните пътища при VEXAS синдром може да засегне хрущялите на ларинкса, трахеята и бронхиите. Въпреки че това става в много редки случаи, усложненията могат да бъдат много сериозни и дори животозастрашаващи. Ларингеалният хондрит се проявява като болка над щитовидната жлеза и, което е по-важно – като дисфония с срезгав глас или дори преходна афония. Тъй като това заболяване е рецидивиращо, може да се стигне до повтарящо се възпаление на ларинкса с ларингомалакия на хрущялите и колапс на ендоларингеалните структури, или постоянна ларингеална стеноза, или постоянна ларингеална стеноза, изразена с инспираторна диспнея,

която може да наложи трахеотомия като временна или постоянна мярка.

Трахеобронхиалното засягане може да бъде придружено с ларингеален хондрит или да протича самостоятелно и е потенциално най-тежката проява на рецидивиращия полихондрит. Симптомите се състоят от диспнея, хрипове, непродуктивна кашлица и повтарящи се, понякога тежки, инфекции на долните дихателни пътища^[8]. Обструктивна респираторна недостатъчност може да се развие в резултат или на постоянно трахеално, или бронхиално стесняване или стеноза, или в резултат на хондромалакия с експираторен колапс на трахеобронхиалното дърво.

Диагноза

Диагнозата на синдрома VEXAS се основава на правилната интерпретация на комбинацията от клинични прояви и лабораторни характеристики, последвани от мултидисциплинарен подход, включващ, наред с други, ревматолози, имунолози, хематолози, генетици, патолози, оториноларинголози, офталмолози, дерматолози, специалисти по вътрешни

болести, гериатри и рентгенолози. Сигурна диагноза се получава с идентифициране на UBA1 генни мутации; въпреки това наблюдението на вакуоли в цитонамазка от костен аспират, заедно с идентифицирането на миелодиспластичен синдром или други хематологични нарушения при лабораторна оценка или аспирационна биопсия на костен мозък представляват съществени стъпки към диагностицирането.

В диференциално диагностично отношение е необходимо да се имат предвид редица други аутоимунни заболявания и васкулити.

Прогноза

Смъртността е висока при синдрома на VEXAS. Според *van der Made et al.* това съответства на 50% при средно проследяване от 3.96 години^[10]. Смъртта може да бъде свързана или с прогресиране на заболяването, или с нежелани странични действия, свързани с лечението. Стомашно-чревното засягане е особено свързано със смъртността, особено при пациенти, напобяващи ногозен полиартериит, и при пациенти с подобно на Behçet състояние с миелодиспластичен синдром. Интересно е, че пациенти с рецидивиращ полихондрит на ухото (соматични UBA1 мутации при r. Met41) показват известна повишена преживяемост.

Данни за лечението

Поради това че молекулярният механизъм на VEXAS понастоящем не е известен, терапевтичните подходи са все още на експериментален етап, като съществува значителна

междундивидуална вариабилност в ефективността на лечението при синдрома на VEXAS.

Към днешна дата опитите за лечение включват високи дози глюкокортикоиди, конвенционалните, модифициращи заболяването антиревматични лекарства (сDMARD), биотехнологични агенти (инхибитори), насочени към IL-1 и IL-6, както и инхибитори на Janus киназата (JAK)^[11].

Алогенната трансплантация на хематопоеични стволови клетки и бъдещите терапии за редактиране/модифициране на гени могат да се наложат като терапии, но са необходими много и продължителни изследвания.

В заключение, синдромът на VEXAS се оказва много интересно клинично състояние в няколко отношения: първо, той обяснява парадигмата на моногенните автовъзпалителни заболявания със забавено начало по време на зряла възраст. Освен това, той представлява пример за това как генетичният мозаицизъм води до развитие на системно възпалително състояние, което може да обхване всички тъкани и органи. Освен това, синдромът на VEXAS вероятно не е изключително рядко състояние и може да представлява само първият пример за системни автовъзпалителни заболявания, водещи своя произход от нарушения на костния мозък. Поради всички тези причини, синдромът на VEXAS вече е обект на интензивни изследвания, които ще се разширяват през следващите години за цялостна оценка на генетичните варианти, способни да причинят синдрома, включително всяка връзка със съпътстващи мутации в други гени, и за по-добро разбиране на клиничното поведение, изхода и най-подходящия терапевтичен подход. В това отношение



Фигура 2:
Късен стадий на развитие на рецидивиращ перихондрит на носа, с изразена седлообразна деформация на носната пирамида

се смята, че трябва да се обединят усилията на международно ниво и да се съберат достатъчно данни и да се получат солидни и окончателни резултати. За тази цел е създаден активен международен регистър, посветен на синдрома на VEXAS, поддържан от мрежата на Алианса за автовъзпалителни заболявания (AIDA), който вече включва данни за пациенти^[12]. ■

Книгопис:

1. Beck, David B, Ferrada M, Sikora K et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2628–2638.
2. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Adv* (2021); 5(16):3203–3215.
3. Levy-Lahad E, King MC. Hiding in plain sight: somatic mutation in human disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(27):2660–2662.
4. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, et al. Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3676–3681.
5. Beck DB et al. Estimated Prevalence and Clinical Manifestations of UBA1 Variants Associated With VEXAS Syndrome in a Clinical Population: JAMA. 2023;329(4):318–324.
6. Georjin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF 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;186:564–574.
7. Grayson, PC, Patel, BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021; 137 (26): 3591–3594.
8. Beaumesnil S, Boucher S, Lavigne C, et al. Ear, Nose, Throat, and Bronchial Involvements in VEXAS Syndrome: Specifying the Spectrum of Clinical Features. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;Mar 1;148(3):284–286.
9. Kobayashi T, Moody S, Komori M, et al. Early Stage Relapsing Polychondritis Diagnosed by Nasal Septum Biopsy: Case Rep Med. 2015:307868.
10. Van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: a Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:432–439.
11. Vitale A, Caggiano V, Bimonte A et al. VEXAS syndrome: a new paradigm for adult-onset monogenic autoinflammatory diseases; Internal and Emergency Medicine (2023) Published: 20 January 2023.
12. Vitale A, Caggiano V, Della Casa F, Hernández-Rodríguez J, Frassi M, Monti S et al (2022) Development and implementation of the AIDA international registry for patients with VEXAS syndrome. *Front Med (Lausanne)*9:926500. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.926500>