



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

SÍNDROME VEXAS Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

VEXAS SYNDROME AND OTORHINOLARYNGOLOGY

Autora: Lucía Martínez Díaz

Director: Carmelo Morales Angulo

Santander, Junio 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS	3
5. RESULTADOS	4
6. DISCUSIÓN	16
7. CONCLUSIONES	23
8. BIBLIOGRAFÍA.....	25
9. AGRADECIMIENTOS.....	33

1. RESUMEN

Introducción:

El síndrome VEXAS es una entidad de descripción reciente que afecta fundamentalmente a varones, y se debe a una mutación somática en el gen UBA1. Puede cursar con múltiples manifestaciones sistémicas, siendo la afectación de cabeza y cuello muy frecuente.

Objetivos:

El objetivo de este estudio fue describir las manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome VEXAS, que contribuyan a un diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad.

Material y métodos:

Se realizó una revisión de la literatura médica, utilizando los criterios PRISMA adaptados al tipo de estudio, de las manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome VEXAS, utilizando la base de datos PubMed.

Resultados:

Fueron incluidos en nuestro trabajo 94 artículos que cumplían los criterios de inclusión del mismo, los cuales describían 133 casos pormenorizadamente y 10 series de casos. Los resultados mostraron que el síndrome VEXAS se produce, sobre todo, en varones mayores de 50 años de edad, presentando en más de la mitad de los casos, manifestaciones ORL, entre las que destacan la condritis auricular, la condritis nasal y el edema periorbitario.

Conclusiones:

El síndrome VEXAS es un cuadro clínico de reciente descripción cuyo conocimiento por parte del otorrinolaringólogo puede contribuir a un diagnóstico y tratamiento temprano mejorando el pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: *Síndrome VEXAS, otorrinolaringología, condritis auricular, condritis nasal, hipoacusia neurosensorial.*

ABSTRACT

Introduction:

VEXAS syndrome is a recently described clinical entity that mainly affects males, and is due to a somatic mutation in the UBA1 gene. It can present with multiple systemic manifestations, especially hematological and dermatological, being the affectation of the head and neck very frequent.

Objectives:

The objective of this study was to describe the otorhinolaryngological manifestations of VEXAS syndrome, knowledge of which by the otolaryngologist could contribute to early diagnosis and treatment of the disease.

Material and methods:

A review of the medical literature was carried out, using the PRISMA criteria adapted to the type of study, of the otorhinolaryngological manifestations of VEXAS syndrome, using the PubMed database.

Results:

94 articles that met the inclusion criteria were included in our work, which described 133 cases in detail and 10 case series with a global description of them. The results showed that VEXAS syndrome occurs mainly in men over 50 years of age, presenting in more than half of the cases head and neck manifestations, among which auricular chondritis, nasal chondritis and periorbital edema stand out.

Conclusions:

VEXAS syndrome is a recently described clinical picture whose knowledge by the otolaryngologist can contribute to early diagnosis and treatment, improving the prognosis of the disease.

Key words: *VEXAS syndrome, otorhinolaryngology, ear chondritis, nasal chondritis, neurosensory hearing loss.*

2. INTRODUCCIÓN

El síndrome VEXAS (vacuolas, E1 enzyme, X-linked, autoinflamatory, somatic) es una entidad clínica de reciente descripción caracterizada por presentar manifestaciones cutáneas, autoinflamatorias y anomalías hematológicas [1].

Este síndrome debuta en la edad adulta como consecuencia de mutaciones somáticas en el gen UBA1 en células progenitoras hematopoyéticas. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma X y codifica la enzima activadora de ubiquitina E1, implicada en la degradación celular de proteínas. El síndrome VEXAS ha sido diagnosticado mayoritariamente en hombres, por lo que se cree que en las mujeres el alelo no mutado ejerce un efecto protector [1,2].

El síndrome VEXAS cursa con inflamación sistémica afectando fundamentalmente a la piel, a los pulmones, a los vasos sanguíneos, al cartílago y en menor medida a órganos como el riñón y el corazón; pudiendo manifestarse en forma de vasculitis, condritis, dermatosis neutrofílica, entre otros. Como consecuencia puede simular diferentes entidades clínicas como el síndrome de Sweet, poliarteritis nodosa, arteritis de células

gigantes, vasculitis de medianos y grandes vasos, policondritis recidivante (PR) [3-7], artritis reumatoide o enfermedad de Kikuchi- Fujimoto [8,9].

Los pacientes pueden presentar un amplio espectro de alteraciones hematológicas incluyendo anemia macrocítica, trombocitopenia, enfermedad tromboembólica y fallo progresivo de la médula ósea, con riesgo de malignización, más frecuentemente en forma de síndrome mielodisplásico (SMD). Se debe sospechar de síndrome VEXAS en aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria refractaria al tratamiento que asocia alteraciones hematológicas [3-7]. Es característica la aparición de vacuolas citoplasmáticas en promielocitos, mielocitos, precursores eritroides y blastos de la médula ósea [10].

La afectación de cabeza y cuello es frecuente en el síndrome VEXAS, sobre todo la condritis auricular (CA) y nasal (CN). Sin embargo, otras manifestaciones de dicha área no están claramente establecidas [11] pudiendo aparecer condritis laringotraqueal (CLT), hipoacusia neurosensorial (HNS), sinusitis, o adenopatías cervicales [9,11,12,13,14,]. Estos pacientes habitualmente eran diagnosticados de PR [1].

3. OBJETIVOS

Las manifestaciones otorrinolaringológicas pueden constituir la primera forma de presentación de la enfermedad, por tanto, nuestro objetivo es describir dichas manifestaciones en los pacientes con síndrome VEXAS para contribuir a un diagnóstico temprano de la enfermedad e iniciar el tratamiento precozmente.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión sistemática de las manifestaciones otorrinolaringológicas de los casos publicados de síndrome VEXAS. La búsqueda concluyó el 31 de diciembre de 2022. La base de datos consultada para su realización fue Pubmed. Para llevar a cabo la búsqueda se empleó el término “VEXAS syndrome”.

La presente revisión fue realizada siguiendo las directrices de las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) con modificaciones adaptadas al tipo de estudio. Cabe mencionar que, ciertos ítems no pudieron ser aplicados debido al reducido número de publicaciones susceptibles de ser incluidas en nuestro trabajo.

A continuación, se describen los criterios de inclusión que fueron empleados para los casos seleccionados en esta revisión sistemática:

- Artículos publicados de 2020 (año de descripción del síndrome VEXAS) a 31 de diciembre de 2022.

- Idioma español, francés o inglés. En otro idioma fueron incluidos los casos correctamente descritos en el abstract en inglés.
- Diagnóstico confirmado genéticamente del síndrome VEXAS.

En cuanto a los criterios de exclusión, cabe destacar los siguientes: diagnóstico confirmado de otra enfermedad, excluyendo el síndrome VEXAS y artículos de revisión sin inclusión de casos clínicos.

Los datos fueron extraídos por el autor principal siendo revisados por un especialista en área de la otorrinolaringología, de acuerdo con los criterios previamente establecidos. Se analizaron todos los abstracts y títulos de la investigación resultantes de la búsqueda inicial. Una vez realizado el screening inicial, se procedió a investigar el texto completo de los artículos seleccionados.

Tras determinar los artículos que iban a ser incluidos en la presente revisión, se realizó un análisis de los casos clínicos para extraer los siguientes datos: sexo y edad del paciente, tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico, síntomas principales otorrinolaringológicos, si la afectación otorrinolaringológica (ORL) fue el síntoma de debut de la enfermedad, histopatología y lugar de obtención de biopsia, pruebas de imagen de cabeza y cuello, hallazgos en la audiometría tonal y diagnósticos diferenciales considerados por los autores del artículo.

5. RESULTADOS

Se revisaron 150 artículos sobre el síndrome VEXAS, de los cuales 48 fueron descartados por tratarse de revisiones generales de la enfermedad sin descripción de nuevos casos. De las 102 publicaciones restantes, se descartaron 3 artículos por tratarse de casos duplicados, otros 2 por contener información sobre series de casos que ya habían sido descritas en otras revisiones, otros 2 por tratarse de una carta/comentario sobre otros artículos, y otro por solo estar disponible en alemán (Figura1).

Del total de publicaciones que finalmente se tuvieron en cuenta para la presente revisión, 81 artículos describían de forma exhaustiva la sintomatología de un total de 133 pacientes. Del total de casos descritos, 91 pacientes presentaban manifestaciones de cabeza y cuello, esto constituye un 68,4 % de los casos publicados de síndrome VEXAS con descripción individual de la sintomatología. En al menos 11 pacientes el diagnóstico fue post mortem [14,49,70,71,74].

La edad de los pacientes con afectación ORL osciló entre 46 y 83 años con una mediana de 68. El 98,5 % de los casos descritos fueron varones. La manifestación de cabeza y cuello más frecuente fue la condritis: CA (61,5 %), CN (23 %) o no especificada (18,7%). Otras manifestaciones menos frecuentes fueron el edema periorbitario (18,7 %) y la CLT (12 %). Mucho menos frecuente fueron las adenopatías cervicales (7,7 %), las aftas orales (5,5%), la parotiditis (4,4%), la hipoacusia neurosensorial (HNS) (4,4%), la

afectación de la articulación temporomandibular (3,3%), la sinusitis (3,3%) y las úlceras nasales (3,3%) con perforación septal en uno de los casos [75].

Considerando los artículos incluidos en la revisión (81 artículos y 133 pacientes) el 56,4 % del total de pacientes con síndrome VEXAS presentan condritis, ya sea auricular, nasal o laringotraqueal. Si solo consideramos a los pacientes que presentaron manifestaciones de cabeza y cuello, la condritis estuvo presente en el 82,4%.

En el 25,6 % de los casos descritos, las manifestaciones ORL aparecieron dentro del cuadro de presentación de la enfermedad, pero siempre asociadas a otra sintomatología sistémica como lesiones cutáneas (síndrome de Sweet), manifestaciones hematológicas (SMD, sobre todo), síndrome febril, afectación ocular (uveítis, epiescleritis) u osteoarticular entre otras. Los datos de los artículos con descripción exhaustiva de la sintomatología se resumen en la tabla I.

Los 13 artículos restantes que fueron revisados proporcionaron información sobre 10 series de casos. Dichas series incluyeron entre 6 y 116 pacientes con síndrome VEXAS, con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años, y un rango intercuartílico (RIQ) de 6 años. El 100% de los pacientes fueron varones salvo en las series de Georgin-laville y cols. (95,7% varones), Khitri y cols (96% varones) y Zakine y cols (97% varones) [84,85,89].

La sintomatología de cabeza y cuello descrita fue condritis auricular (CA), condritis nasal (CN), condritis sin especificar la localización (CSE), CLT, edema periorbitario, adenopatías cervicales, sordera neurosensorial, disfunción vestibular y faringitis.

En todas las series analizadas la condritis (CA, CN, CSE, CLT) fue la manifestación de cabeza y cuello más frecuente, excepto en la serie de Delplanque, en la que la única manifestación ORL descrita fue la faringitis (17%) [90] y la serie de Zakine y cols., de la que no disponemos de los datos acerca de las manifestaciones ORL [89].

En 4 de las series descritas [81,82,86,88] no disponemos de la información sobre el tipo de condritis que presentaban los pacientes, clasificándose como CSE cuya frecuencia osciló entre 40% y 50%.

En el resto de series de casos, en las que se especificó el tipo de condritis que presentaban los pacientes, lo más frecuente fue la CA (31,9% - 94%), seguido de la CN (15,5 % - 47%), y en último lugar encontramos la CLT (2% - 25%).

Otras manifestaciones que cabe mencionar son el edema periorbitario que fue descrito en 4 de las series analizadas en la presente revisión [83,84,86,88], y su frecuencia osciló entre 8,6% - 33%; y la sordera neurosensorial, descrita en 2 series de casos [83,85], con una frecuencia que osciló entre 16 % y 29%. La presencia de adenopatías cervicales solo fue constatada en 1 serie [84] y estuvo presente en el 6,9 % de los pacientes. Así mismo, la disfunción vestibular solo fue descrita en 1 serie [85] y la padecieron el 8% de los pacientes.

No se describe otra sintomatología ORL en dichas series. Los datos de las mismas incluidas en nuestro estudio se resumen en la tabla II.

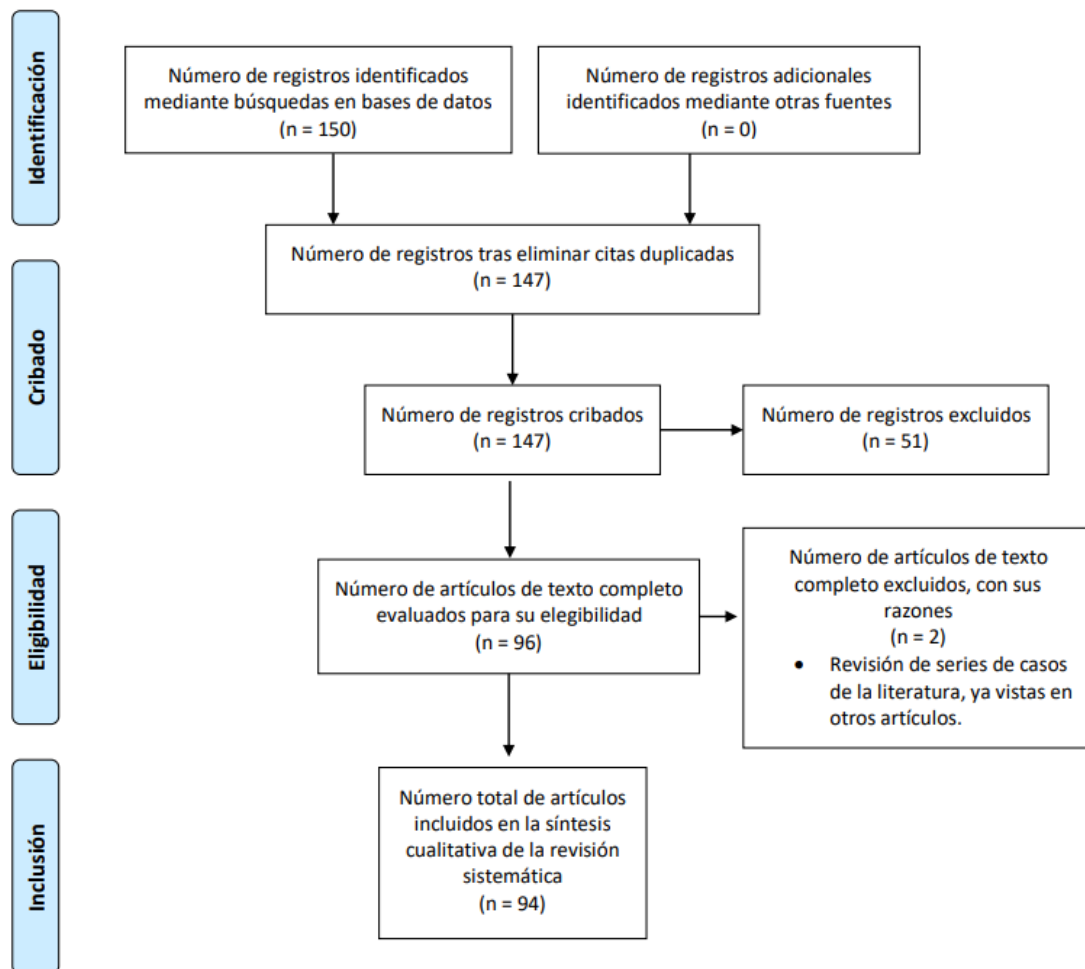


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA, resumen de la búsqueda bibliográfica.

Tabla I: resultados de los casos descritos de Síndrome VEXAS.

Autor/año/país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el debut	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas	Comentarios
Afsahi V/2022 ¹⁵	V 80	No	No	Vasculitis de vasos medianos		
Afsahi V/2022 ¹⁵	V 71	No	No	Granulomatosis con polangeítis		
Adam Al-Hakim /2022 ¹⁶	V 49	No	No	SMD		
Adam Al-Hakim /2022 ¹⁶	V 64	Edema periorbitario	No			
Adam Al-Hakim /2022 ¹⁶	V 52	No	No			
Adam Al-Hakim et al/2022 ¹⁶	V 59	CA	ND	SMD PR	Fiebre Dermatológicas Hematológicas	
Barba et /2021/Francia ¹³	F 51	HNS progresiva	Si HNS			

		CA				
Beaumesnil/2022 ¹²	V60	CA unilateral	No	ND	Osteoarticular Dermatológicas	
Beaumesnil/2022 ¹²	V60	CA Odinofagia CLT	Si	ND	Fiebre Osteoarticulares	
Beaumesnil/2022 ¹²	V80	Disfonía CLT	Si	ND	Fiebre Dermatológicas Hematológicas	
Beecher MB./2022 ¹⁷	V 68	Dacrioadenitis recurrente. Inflamación de la glándula submandibular Edema periorbitario Angioedema facial. Dolor intermitente mandibular y en la región del cuello.	Si	Enfermedad relacionada con IgG4 SMD	Oculares Dermatológicas Pulmonares Hematológicas TVP Pancreatitis Esplenomegalia Fiebre Dolor hemifacial izquierdo	Se realizó un PET que mostró captación en médula ósea, pulmones, órbita y tiroides.
Bert-Marcz C /2022 ¹⁸	V 74	CA bilateral Laringitis Obstrucción nasal	No	SMD	Pérdida de peso Neurológica Pulmonar	
Campochiaro C/2022 ¹⁹	V 70	No	No	ND		
Campochiaro C/2022 ¹⁹	V 69	CSE Aftas	Si (condritis)	ND	Fiebre Dermatológicas Pulmonares Osteoarticulares	
Campochiaro C/2022 ¹⁹	V 68	CSE Pseudotumor orbitario	Si(condriti s)	PR	Fiebre Dermatológicas Osteoarticulares Pulmonares Oculares	
Ciferska H./2022 ⁸	V 76	CA CN	No	Artritis reumatoide seronegativa Uveítis PR	Osteoarticular Rash cutáneo Ocular Hematológicas Pérdida de peso	
Ciferska H./2022 ⁸	V 74	CSE	No	Dermatosis neutrofílica SMD	Rash cutáneo Hematológicas Pulmonares	
Ciferska H./2022 ⁸	V 68	CSE	No	Síndrome paraneoplásico (seminoma)	Fiebre Rash cutáneo Hematológicas Ocular	
Ciprian G./2022 ²⁰	V 56	CA CN Edema periorbitario	ND	Artritis PR Síndrome inflamatorio orbitario	Osteoarticulares Hematológicas Infartos esplénicos Oculares	Edema importante en EES tras vacunación frente a COVID-19 de Moderna.
Cordts I/2022 ²¹	V 60	No	No	Síndrome de Sweet SMD		
Dehgan 2021 /Canada ²²	V 55	CA	Si (CA)	PR	Cutáneo Hematológico	

Diarra A/2022 ¹⁴	V 43	No	No	Poliarteritis nodosa Síndrome de Sweet	Fiebre Dermatológicas Hematológicas Vasculitis Genitales (Orquitis) Oculares Musculares	
Diarra A/2022 ¹⁴	V 56	No	No	Síndrome de Sweet Mielofibrosis	Fiebre Osteoarticular Dermatológicas Hematológicas Vasculitis Ocular	
Diarra A/2022 ¹⁴	V 63	CSE	Si	Síndrome de Sweet SMD	Fiebre Osteoarticular Muscular Dermatológicas Hematológicas Ocular	
Diarra A/2022 ¹⁴	V 48	CSE Poliadenopatía	ND	Síndrome de Sweet	TVP Fiebre Dermatológicas Hematológicas Pulmonares	
Diarra A/2022 ¹⁴	V 56	CSE Aftas orales y genitales	Si (condritis y aftas orales y genitales)	Displasia multilínea Vasculitis de grandes vasos	Hematológicas Vasculitis	
Diarra A/2022 ¹⁴	V 50	CSE Sinusitis	Si	SMD	Vasculitis Genitales (Orquitis) Osteoarticulares Hematológicas	c
Escoda T/2022 ²³	V 69	CA	Si	PR SMD	Fiebre recurrente Pérdida de peso Dermatológicas Genitales (Orquitis) Oculares Neurológicas Eventos tromboembólicos	Se realizó biopsia del cartílago auricular realizándose el diagnóstico de condritis.
Euvard/2021/Francia ²⁴	V 59	CA	Si	PR	Hematológicas Amiloidosis sistémica	
Goyal A/2022 ²⁵	V 64	Parotiditis CA Edema periorbitario	No	Síndrome de Sweet	Hematológicas Tos crónica Pulmonares Fiebre Genitales (dolor testicular) Oculares Osteoarticulares Dermatológicas	
Grey/2021 ²⁶	V 74	CA Disfonía	Si (CA y disfonía)	PR	Hematológicas	
Grosse A/2022 ²⁷	V 69	CA	Si	Síndrome de Sweet	Fiebre Pérdida de peso Diaforesis Dermatológicas Hematológicas TVP y TEP Pulmonares	
Guerrero-Bermúdez CA/2022 ²⁸	V 72	CLT CA Odinofagia	Si	Poliarteritis nodosa PR SMD	Fiebre Pérdida de peso Osteoarticulares Dermatológicas Hematológicas Vasculitis Oculares	Se realizó una nasofibrolaringoscopia en la que se vio eritema y edema severo de la laringe supraglótica. La biopsia auricular confirmando la presencia de condritis.

Gunnarsson K./2022 ²⁹	V 72	CA	No	ND	Síntomas B Tromboflebitis Dermatitis Ocular Epididimitis Fiebre Pulmonar Hematológicas	
Gunnarsson K./2022 ²⁹	V 64	No	No	Mieloma múltiple	Hematológicas Trombosis portal	
Holmes A./2022 ³⁰	V 70	CSE Edema periorbitario	Si	SMD Pseudotumor inflamatorio	Ocular Hematológicas TVP Fiebre Osteoarticular Dermatológicas Neurológicas Neuralgia del trigémino	Elevación de IgG4
Islam S/2022 ³¹	V 67	CA CN	No	PR SMD	Fiebre Dermatológicas Oculares Cardiacas(pericarditis) Pulmonares	Se realizó biopsia del cartílago auricular que mostró cambios inflamatorios propios de PR
Islam S/2022 ³¹	V 69	Parotiditis Laringitis Edema periorbitario	Si (parotiditis y laringitis)	ND	Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Dermatológicas Osteoarticulares Oculares TVP	
Islam S/2022 ³¹	V 67	Inflamación sino- orbitaria CA		Polimialgia reumática	Fiebre Dermatológicas Osteoarticulares Oculares Pulmonares Vasculitis Hematológicas	Se realizó biopsia de la mucosa nasal que mostró inflamación granulomatosa angiocéntrica no necrosante con cultivos negativos.
Itagane M/2022 ³²	V 74	No	No	Poliarteritis nodosa	Fiebre Dermatológicas Pérdida de peso Digestivas (colangitis) Hematológicas	
Kao RL/2022 ³³	V 50	No	No	Poliarteritis nodosa		
Khosravi-Hafshejani T/2022 ³⁴	V 70	No	No	ND		
Koster/ 2021/USA ³⁵	V57	CA				
		CN				
Koster/ 2021/USA ³⁵	V72	CA				
		CN				
Koster/ 2021/USA ³⁵	V75	CA				
		CN				
Koster/ 2021/USA ³⁵	V66	CA				
		CN				
Koster/ 2021/USA ³⁵	V64	CA				
		CN				
Lee/2021 ⁹	V69	Adenopatías cervicales CA Absceso amigdalino	Si (adenopatías cervicales)	Kikuchi Fujimoto (inicialmente) PR (tras la aparición de CA)	Fiebre Hematología Cutáneas TVP	

Lacombe/2021/Francia ³⁶	V66	CA CN	No	Síndrome de Sweet	Dermatológicas Osteoarticulares Hematológicas	
Legas C./2022 ³⁷	V 70	CA Queilitis	Si	Lupus profundo (diagnóstico diferencial con eritema anular concomitante con tiroiditis autoinmune) Síndrome de sweet	Dermatológicas Fiebre	
Li P/2022 ³⁸	V 63	No	No	Síndrome de Sweet		
Li P/2022 ³⁸	V 67	No	No	Vasculitis leucocitoclástica		
Lötscher F/2022 ³⁹	V 68	No	No	Artritis reumatoide seronegativa Dermatosis neutrofílica Síndrome inflamatorio inclasificable SMD		
Lucchino B/2022 ⁴⁰	V 75	Adenopatías cervicales CA HNS Aftas	No	PR Síndrome de Bechet atípico	Fiebre Pérdida de peso Dermatológicas Hematológicas Pulmonares Osteoarticulares Oculares	
Magnol/2021/Francia ⁴¹	V57	CA CN Nariz en silla de montar	No		Piel Osteoarticular Uveitis G-I	
Mangaonkar AA/2022 ⁴²	V 63	CSE	ND	ND	Hematológicas Resto ND	
Mangaonkar AA/2022 ⁴²	V 60	No	ND	ND	Vasculitis Dermatológicas Resto ND	
Mangaonkar AA/2022 ⁴²	V 59	No	ND	ND	Osteoarticulares Resto ND	
Mangaonkar AA/2022 ⁴²	V 74	No	ND	ND	ND	
Mangaonkar AA/2022 ⁴²	V 49	CSE	ND	ND	Hematológicas Resto ND	
Manzoni M/2022 ⁴³	V 77	CA CN	No	SMD	Hematológicas Oculares Dermatológicas	
Martín-Nares E./2022 ⁴⁴	V 77	CA Tres episodios de inflamación orbitaria y periorbitaria HNS a los 48 años	No	Enfermedad de Graves SMD	Dermatológicas Trombosis de las venas basílicas Hematológicas Fiebre Ocular Pulmonares	
Matsubara A/2022 ⁴⁵	V 68	No	No	Síndrome de Sweet		
Matsuki Y/2022 ⁴⁶	V 62	CA	Si	Síndrome de Schnitzler Vasculitis leucocitoclástica	Dermatológicas Fiebre Muscular	
Matsumoto H/2022 ⁴⁷	V 60	Aftas orales y genitales	Si	Enfermedad de Bechet SMD	Dermatológicas Fiebre Hematológicas Pulmonares Oculares	
Matsumoto H/2022/Japón ⁴⁸	V 83	CA	No	Mieloma múltiple	Hematológicas	Se realizó biopsia auricular en la que se

						hallaron infiltrados celulares de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas en el interfaz cartílago-piel. Presentaba áreas con un número reducido de condrocitos.
Midtvedt Ø/2022 ⁴⁹	V 60	Dolor transitorio en la articulación temporomandibular al masticar CA CN Otitis media	No	Arteritis extracraneal de células gigantes PR	Dolor torácico Oculares Pulmonares Vasculitis Hematológicas	dx post mortem con muestras pre mortem)
Mohammed TO/2022 ⁵⁰	V 73	No	No	ND		
Mohammed TO/2022 ⁵⁰	V 61	CSE	ND	Síndrome de Sweet Anemia macrocítica Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo Síndrome de Sjögren PR	Dermatológicas Hematológicas	
Muratore F/2022 ⁵¹	V 67	No	No	SMD		
Muratore F/2022 ⁵¹	V 72	No	No	Poliangeítis microscópica.		
Muratore F/2022 ⁵¹	V 64	CN CA Edema periorbitario Edema de cuello	Si (CA, CN)	PR SMD	Fiebre Dermatológicas Pulmonares Hematológicas TVP Osteoarticulares Edema periorbitario	
Neupane K/2022 ⁵²	V 60	CA bilateral	No	SMD PR	Oculares Hematológicas	
Nguyen JK/2022 ⁵³	V 63	Aftas orales	Si (aftas orales)	Enfermedad de Behcet Síndrome de Sweet SMD	Dermatológicas Osteoarticulares Oculares Hematológicas TVP Fiebre	
Nguyen JK/2022 ⁵³	V 59	No	No	Síndrome de Sweet SMD		
Pathmanathan k/2022 ⁵⁴	V 71	CN CA	No	PR	Dermatológicas Sudores nocturnos Ocular Hematológicas	Se realizó biopsia auricular izquierda, diagnosticándose PR
Pàmies A/2022 ⁵⁵	V 76	CA		PR SMD	Ocular Hematológica	
Perlot Q/2022 ⁵⁶	V 76	No	No	Síndrome de Sweet		
Poulter J et al /2022 ⁵⁷	V 67	CSE	ND	PR	Fiebre Hematológicas	
Poulter J et al /2022 ⁵⁷	V 73	Edema periorbitario	ND	ND	Fiebre Pulmonares TVP Hematológicas Oculares	
Raaijmakers/2021/Nederlans ⁵⁸	V61	CA bilateral CN		PR		
Raaijmakers/2021/Nederlans ⁵⁸	V77	CA bilateral Edema periorbitario		PR		
Raaijmakers/2021/Nederlans ⁵⁸	V67	CNE	Si	PR		

Ribereau-Gayon E/2022 ⁵⁹	V 58	No	No	Se consideró Lupus tímido cutáneo y posteriormente síndrome de Sweet		
Ribereau-Gayon E/2022 ⁵⁹	V 89	No	No	Lupus tímido cutáneo		
Rivera EG/2022 ⁶⁰	V 75	CA HNS Disfunción vestibular Odinofagia Edema periorbitario	Si (CA e HNS)	ND	Mareos Cardiaca (derrame pericárdico) Hematológicas Oculares Fiebre Tos no productiva Digestivas (diarrea) Osteoarticulares Dermatológicas	
Sakuma/2021/Japón ⁶¹	V61	CA CN	Si		Pulmón SMD	
Sharma A/2022 ⁶²	V 70	No	No	LES (en asociación con VEXAS)		
Shimizu T/2022 ⁶³	V 69	No	No	ND	ND	
Staels/2021/Francia ⁶⁴	V69	Adenopatías cervicales bilaterales (infección por el virus del herpes VIII) CN	Si (adenopatías cervicales)	Enfermedad de castleman multicéntrica.	Oculares Cutáneas Osteoarticulares	
Stubbins RJ/2022 ⁶⁵	F 67	CA	Si	PR SMD	Hematológicas Osteoarticular	Síndrome de Turner
Takahashi ⁶⁶	V55	Edema periorbitario	Si			
Temple/2021/Francia ⁶⁷	V71	CA CN	Si			
Topilow JS/2022 ⁶⁸	V 57	CA unilateral Laringitis	No	ND	Hematológicas Ocular Osteoarticular	
Tozaki N/2022 ⁶⁹	V 62	No	No	ND		
Tsuchida/2021/Japón ⁷⁰	V78	CA CN CLT	ND	PR	Hematológico	
Tsuchida/2021/Japón ⁷⁰	V81	CA CLT	ND	PR		
Tsuchida/2021/Japón ⁷⁰	V68	CA CLT	ND	PR		
Tsuchida/2021/Japón ⁷⁰	V71	CA CLT	ND	PR		
Tsuchida/2021/Japón ⁷⁰	V78	CA	ND	PR		
Tsuchida/2021/Japón ⁷⁰	V66	CA CN audiovestibular	ND	PR		
Tsuchida/2021/Japón ⁷⁰	V73	CA&	ND	PR		
Tsuchida/2021/Japón ⁷⁰	V66	CA&	ND	PR		
Uchino/2022/Japón ⁷⁰	V80	CSE	ND	PR SMD	Hematológicas	
van der Made CI/2022/Australia ⁷¹	V 55	Úlceras nasales relacionadas con vasculitis	No	Vasculitis leucocitoclástica Vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo negativos	Fiebre Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Vasculitis ACVA	
van der Made CI/2022/Australia ⁷¹	V 69	CA Edema periorbitario	Si	Vasculitis leucocitoplástica	Hematológicas Dermatológicas Cardíacas	

					Osteoarticulares Oculares Insuficiencia renal	
van der Made CI/2022 / Australia ⁷¹	V 76	No	No	SMD Urticaria-vasculitis		
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 79	Edema periorbitario e intraorbitario	No	Antecedentes de poliposis nasal Poliarteritis nodosa	Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Genitales (epididimitis) Oculares	El PET-TAC mostró actividad difusa en la glándula tiroides
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 78	No	No	Arteritis temporal	Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Cardiacas (miocarditis) Polineuropatía axonal Oculares	
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 74	CA CN Epistaxis y formación de costras nasales	No	ND	Fiebre Sudores nocturnos Pérdida de peso Hematológicas Dermatológicas Vasculitis Genital (orquitis) Oculares	
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 70	Adenopatías cervicales Edema periorbitario	Si (adenopatías cervicales)	Se sospechó enfermedad de Still del adulto SMD	Fiebre Sudores nocturnos Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Osteoarticulares Digestivas (lesiones ulcerativas en colon y ciego)	Se realizó biopsia de una adenopatía cervical mostrando carácter reactivo
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 66	CA	No	Eritema multiforme exudativo Tiroiditis autoinmune Síndrome de Sweet SMD	Fiebre Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Osteoarticulares	
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 47	CSE Parotiditis Edema periorbitario	No	Enfermedad relacionada con IgG4 Enfermedad de Still del adulto	Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Meningitis aséptica Oculares Renal (proteinuria y hematuria)	En las pruebas de imagen se pudieron ver nódulos en las glándulas parótidas
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 62	No	No	Poliarteritis nodosa SMD		El paciente desarrolló carcinoma de células escamosas en muchas localizaciones \$
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 76	No	No	Vasculitis de grandes vasos		
van der Made CI/2022/ Australia ⁷¹	V 56	Adenopatías cervicales CA	No	Vasculitis de grandes vasos PR	Fiebre Sudores nocturnos Cefalea Hematológicas Genitales (epididimitis) Oculares	

Van Leeuwen-Kerkhoff N/2022 ⁷²	V 47	Sinusitis CSE Parotiditis	Si (sinusitis y condritis)	Enfermedad relacionada con IgG4. Se consideró el diagnóstico de enfermedad de Still de inicio en adultos.	Sinusitis Tos Pérdida de peso Fiebre Dermatológicas Hematológicas Osteoarticulares Pulmonares	El PET/TAC reveló captación de FDG en las glándulas parótidas. Se realizó biopsia de una glándula salival que no demostró enfermedad relacionada con IgG4.
Varadarajan A./2022 ⁷³	V 69	Edema subglótico. Edema hemifacial derecho.	No	Síndrome autoinflamatorio	Fiebre Tos seca progresiva Pulmonares TVP Pérdida de peso Dermatológicas Neurológicas Hematológicas	
Wilke MVMB/2022 ⁷⁴	V 46	HNS bilateral	No	Se sospechó Poliarteritis nodosa o CAPS	Genitales (Priapismo, dolor testicular) Fiebres recurrentes Oculares Dermatológicas Hematológicas	
Wilson NR/2022 ⁷⁵	V 66	Perforación del septo nasal Necrosis de la epiglottis CA	No	SMD	Fiebre Hematológicas Dermatológicas Pérdida de peso Fenómeno de Raynaud	
Yamaguchi H/2022 ⁷⁶	V 78	CA bilateral	No	PR SMD Síndrome de Sweet Vasculitis de grandes vasos	Fiebre Dermatológicas Osteoarticulares Dermatológicas Cardiológicas Vasculitis (fistula arteriovenosa iliaca con IC).	Se realizó biopsia auricular que mostró infiltrado neutrofílico
Yildirim F/2022 ⁷⁷	V 67	Edema periorbitario	No	ND	Fatiga Fiebre recurrente Pulmonares Renales Hematológicas Dermatológicas	
Yilmaz U/2022 ⁷⁸	V 81	Adenopatías cervicales	Si	Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto SMD	Fiebre Adenopatías cervicales e inguinales Neuralgia del trigémino Anorexia Pérdida de peso Hematológicas	Se realizó biopsia de los nódulos linfáticos metabólicamente activos revelando linfadenitis histiocítica necrotizante
Yoon JG/2022 ⁷⁹	V 66	No	No	Gammapatía de significado incierto Se sospechó síndrome de Sweet o enfermedad de Still		
Zeeck M/2022 ⁸⁰	V76	Artritis de la articulación temporomandibular	No	ND	Fiebre recurrente Osteoarticulares Hematológicas Oculares Pulmonares	

(CA: condritis auricular, CN: condritis nasal, CLT: condritis laringotraqueal, CSE: condritis sin especificar localización, HNS: hipoacusia neurosensorial, PR: policondritis recidivante, SMD: síndrome mielodisplásico).

Tabla II: resultados de las series de casos de pacientes con Síndrome VEXAS.

Autor/año/país	Nº de pacientes	Edad media na/ Sexo	Edad al diagnóstico	(%) con condritis auricular	(%) con condritis nasal	(%) con condritis laringotraqueal	(%) con condritis CSE	(%) Otras manifestaciones de cabeza y cuello	(%) Diagnóstico previo	(%) Mortalidad
Bourbon/2021/France ⁸¹	11	61/V	52-72				5 (46%)		PR	
Comon/2021/France ⁸²	11	61/V	52-72				5 (46%)			
Ferrada et al/2022 ⁸³	83	66 V	46-80	45 (54%)	30 (36%)	1 (2%)		Edema periorbitario 25 (30%) HNS 24 (29%)	PR 43 (52%) Síndrome de Sweet 18 (22%) SMD 26 (31%)	ND
Georgin-Lavialle S/2022/Francia ⁸⁴	116	71 V (95,7%)	66,25-76	37 (31,9%)	18 (15,5%)	0%		Edema periorbitario 10 (8,6%) Adenopatías cervicales (6,9%)	SMD 58 (50%)	15,5
Khitri MY/2022/Francia ⁸⁵	55	66 V (96%)	61-72	50 (94%)	25 (47%)	13 (25%)		Disfunción vestibular 2 (8%) HNS 4 (16%)	SMD 41 (75%) PR 55 (100%)	6
Lacombe/2021 ⁸⁶	6						3 (50%)	Edema periorbitario 2 (33%)		
Obiorah/ 2021/USA ⁸⁷	16			73%	47%					
Poulter/2021 ⁸⁸	10	>40V	45-80				4 (40%)	Edema periorbitario 1 (10%)		
Zakine È/2022 ⁸⁹	59	68 V (97%)	61,5-73	ND	ND	ND		ND	Síndrome de Sweet (47%)	ND
Delplanque/2021/Francia ⁹⁰	6	64	63-68	0(0%)				Faringitis 1 (17%)	Síndromes autoinflammatorios con SMD	

(CA: condritis auricular, CN: condritis nasal, CLT: condritis laringotraqueal, CSE: condritis sin especificar localización, HNS: hipoacusia neurosensorial, PR: policondritis recidivante, SMD: síndrome mielodisplásico).

6. DISCUSIÓN

El síndrome VEXAS afecta fundamentalmente a varones mayores de 50 años. La mayoría de los casos descritos en esta revisión se produjeron en varones de entre 50 y 80 años, aunque hay algún caso descrito que debutó en la 4ª década [14, 16, 74, 42, 71, 72]. El hecho de que aparezca mayoritariamente en varones, se debe a que el gen UBA1 se encuentra en el cromosoma X y se postula que, en las mujeres, el alelo no mutado ejerce un efecto protector, ya que el gen UBA1, en condiciones normales, no está sometido al fenómeno de inactivación. Aun así, se han reportado 7 casos en mujeres [91,13,65,70,57]. La causa más frecuente por la que este síndrome puede aparecer en el sexo femenino es el mosaicismo del cromosoma X, fenómeno relacionado con la edad. Otras causas menos frecuentes son el síndrome de Turner, la disomía uniparental y la inactivación sesgada del cromosoma X [65].

De los casos reportados en mujeres, tan solo han sido descritos detalladamente 2, que se recogen en esta revisión. Barba et al, describieron un caso en una paciente de 51 años de edad que presentó hipoacusia neurosensorial unilateral progresiva junto a fiebre recurrente, poliartritis y episcleritis, y 3 meses después una CA unilateral. Los autores postulan que cuando se presenta en el sexo femenino da lugar a un cuadro más leve [13]. Stubbins y cols, describieron el caso de una mujer con síndrome de Turner que había sido diagnosticada de SMD y tenía una historia de PR de 5 años de evolución, por lo que se decidió hacer un estudio genético para síndrome VEXAS que resultó positivo [65].

Los pacientes con síndrome VEXAS pueden debutar con sintomatología otorrinolaringológica (CA, CN, adenopatías cervicales necróticas, hipoacusia neurosensorial, parotiditis, laringitis o aftas orales) con cierta frecuencia, como se observa en nuestra serie (en el 25,6 % de los casos), habitualmente asociada a sintomatología sistémica, pudiendo ser clave para la sospecha de síndrome VEXAS en cuadros abigarrados de difícil etiqueta inicial. Es, por tanto, importante que el otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello conozca dichas formas de presentación para contribuir a un diagnóstico temprano de una enfermedad muy agresiva y con una alta mortalidad. Esto es especialmente importante porque como se ha observado en la revisión, muchos pacientes tardan en ser diagnosticados adecuadamente meses o incluso años.

Con cierta frecuencia algunos pacientes presentan durante años condritis recurrente (nasal, auricular o ambas) y son diagnosticados de una PR. La aparición posterior de otra sintomatología, sobre todo hematológica, reorienta el diagnóstico posterior de dichos pacientes tras la descripción de la enfermedad y la posibilidad de confirmar la aparición de la misma mediante estudio genético.

En otras ocasiones, la CA y/o CN aparece en pacientes que han sido previamente diagnosticados de una enfermedad hematológica (SMD principalmente), cutánea (síndrome de Sweet) o tienen antecedentes de vasculitis (vasculitis leucocitoclástica, arteritis de células gigantes, poliartritis nodosa o poliangeítis microscópica) o con menos frecuencia de artritis reumatoide o enfermedad de Still de inicio en edad adulta. En estos casos, deberíamos plantearnos el síndrome VEXAS como diagnóstico

diferencial, especialmente en pacientes cuyas manifestaciones reumatológicas han sido refractarias al tratamiento [28].

Así mismo, ante la aparición de condritis junto con otras manifestaciones sistémicas como fiebre, pérdida involuntaria de peso, artralgias, astenia, afectación cutánea (dermatosis neutrofílica como hallazgo más frecuente), vasculitis o alteraciones hematológicas, especialmente en un varón de edad avanzada, debe tenerse en cuenta el síndrome VEXAS como posible diagnóstico.



Figura 2. Condritis auricular.

Tsuchida et al encontraron en un grupo de 14 pacientes previamente diagnosticados de PR, que 8 de ellos eran portadores de mutaciones en el gen UBA1, y, por tanto, fueron etiquetados posteriormente como pacientes con síndrome VEXAS [70].

Por tanto, en los pacientes con CA y/o CN recurrente sin una causa clara, debemos pensar no solo en una PR sino en un síndrome VEXAS, y por lo tanto es necesario la realización de una interconsulta a reumatología o hematología, y valorar la realización de un estudio genético buscando mutaciones en el gen UBA1.

En las descripciones iniciales del síndrome VEXAS [35] se afirmaba que, a diferencia de la PR en el síndrome VEXAS no había afectación laringo-traqueal; sin embargo, aunque mucho menos frecuente que la afectación auricular y nasal (algo que también ocurre en la PR) el síndrome VEXAS puede afectar a la laringe y tráquea como se demuestra en el 12% de los casos con manifestaciones de cabeza y cuello publicados de esta revisión. Por tanto, la afectación laringo-traqueal no puede ser utilizada como un criterio para descartar el síndrome VEXAS y pensar en una PR.

La forma de afectación laríngea descrita en nuestra serie va desde la aparición de un cuadro de laringitis [18, 31, 68], la presencia de edema subglótico severo precisando el paciente ingreso en UCI [73], hasta una necrosis de la epiglotis [75]. En uno de los casos se describió disfonía en el debut sin poder precisar si se debía a la presencia de CLT [26]. Otras formas de afectación laríngea no han sido descritas de forma pormenorizada.

En una serie de casos francesa de 95 pacientes se dividió a los mismos en dos cohortes, una de 55 pacientes con síndrome VEXAS y otra con 40 pacientes con PR. A partir de los

datos obtenidos de esta serie, podemos establecer diferencias entre ambas entidades. Los pacientes con síndrome VEXAS eran mayoritariamente varones (96%), mientras que en la cohorte de pacientes con PR solo un 30 %. Entre las manifestaciones sistémicas que fueron más frecuentes en los pacientes con síndrome VEXAS que con PR, destacan la fiebre (60% vs 10%); la afectación ocular en forma de uveítis (17% vs 5%), escleritis (13% vs 10%) y epiescleritis (28% vs 15%); las lesiones cutáneas (82% vs 20%); los infiltrados pulmonares (46% vs 0%); la afectación cardiovascular en forma de miocarditis (6% vs 0%), pericarditis (6% vs 0%) y trombosis venosa (26% vs 20%); la insuficiencia renal (7% vs 0%) y las alteraciones hematológicas, fundamentalmente en forma de SMD (75% vs 0%). Los hallazgos que fueron más frecuentes en la cohorte de pacientes con PR que en la cohorte de pacientes con síndrome VEXAS, fueron la costocondritis (25% vs 12%) y la condritis de las vías respiratorias grandes (45% vs 25%), aunque como se ha mencionado previamente, estas manifestaciones no nos permiten discriminar entre PR y síndrome VEXAS porque pueden aparecer en ambas entidades [85].

Parece que la presencia de PR, junto con un volumen corpuscular medio de >100 fL o recuento de plaquetas $<200 \times 10^9/l$ en un paciente masculino predice en gran medida el síndrome VEXAS [92]. Además, los pacientes con síndrome VEXAS y clínica de condritis presentan mayores tasas de mortalidad y peor respuesta al tratamiento que los pacientes con PR [93].

In a patient with ear or nose chondritis...

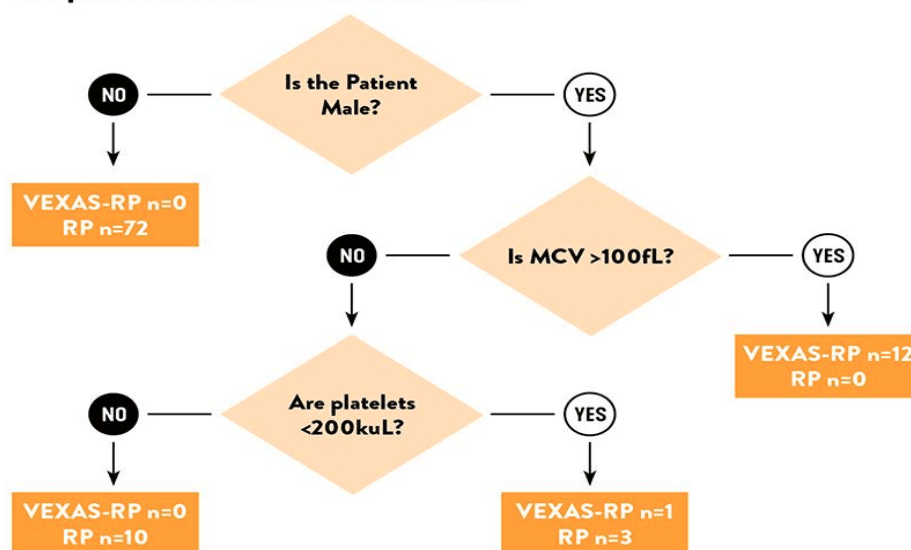


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico diferencial entre PR y Síndrome VEXAS.
(The VEXAS Foundation [Internet]. Vexas. [cited 2023 May 12]. Available from: <https://vexas.org/>).

La presencia de edema periorbitario, en algunos casos severo, es un síntoma relativamente frecuente que se ha descrito en 17 de los casos aquí revisados [16,17] y en algunas series ha representado un porcentaje no despreciable, oscilando entre un 8,6% y un 33% [83,84,86,88]. También, se han descrito algunos casos de angioedema facial [17, 73].



Figura 4. Inflamación sino-orbitaria. (Islam S, Cullen T, Sumpton D, Damodaran A, Heath D, Bosco A, et al. VEXAS syndrome: lessons learnt from an early Australian case series. Intern Med J 2022;52(4):658-662.doi: 10.1111/imj.15742).

Las adenopatías cervicales pueden constituir el primer síntoma de presentación de los pacientes con síndrome VEXAS o pueden aparecer en el curso de la enfermedad. En nuestra serie, esta manifestación se describe en 7 pacientes [9,14,40,64,71,78]. Se han publicado varios casos (2 en la presente revisión) de pacientes inicialmente diagnosticados de la enfermedad de Kikuchi Fujimoto tras biopsia de una adenopatía cervical, que posteriormente se confirmó que tenían un síndrome VEXAS [9,78]. Por tanto, en pacientes con sospecha de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto que desarrollan otros síntomas cutáneos, hematológicos o reumatológicos, se deben descartar mutaciones en el gen UBA1.

La presencia de aftas orales y genitales habitualmente nos hace sospechar un síndrome de Behçet (EB) o enfermedades autoinflamatorias como las relacionadas con NLRP3; sin embargo, en cinco de los pacientes con síndrome VEXAS descritos en la literatura, aparecieron aftas en el debut o en el curso de la enfermedad (dos de ellos tuvieron aftas orales y genitales, otro tuvo solo aftas orales y otros dos tuvieron aftas no especificadas) [14,19,40,48,53]. Por tanto, ante la presencia de aftas, el síndrome VEXAS debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial con la EB.



Figura 5. Aftas orales.

El síndrome VEXAS puede producir alteraciones en el sistema nervioso, en concreto, en otorrinolaringología puede manifestarse como HNS. Aunque en el grupo inicial de pacientes con síndrome VEXAS en el que se describió la enfermedad, Beck y cols encontraron HNS en 10/16 pacientes (66%), en estudios posteriores y en la serie obtenida en nuestra revisión, este síntoma es mucho menos frecuente. En nuestra serie esta manifestación se presentó en 4 de los casos descritos (4,4% de los pacientes con manifestaciones ORL) [13,40,60,74], en dos de ellos como debut [13,60] y en otros dos a lo largo del curso de la enfermedad [40,74]. En cuanto a las series de casos revisadas, la HNS estuvo presente en el 16% de los pacientes descritos en la serie de Khitri y cols. [85] y en el 29% de los pacientes descritos en la serie de Ferrada y cols. [83]. También se han descrito casos de disfunción vestibular, manifestándose en el 8% de los pacientes de la serie de Khitri y cols. [85] y en uno de los pacientes descritos por Tsuchida y cols. [70]. Cabe mencionar que uno de los pacientes de nuestra serie [44] presentó HNS a los 48 años, mientras que el síndrome VEXAS debutó aparentemente a los 77 años, por lo que en este paciente no tenemos suficiente evidencia como para relacionar la hipoacusia con el síndrome VEXAS.

La parotiditis es una manifestación poco habitual del síndrome VEXAS, que ha sido descrita en 4 casos de la literatura [25, 71, 31, 71], en uno de ellos [31], como debut junto con laringitis. Esto es importante tenerlo en cuenta, porque la presencia de afectación glandular en forma de parotiditis, dacrioadenitis o inflamación de la glándula submandibular ha llevado en algunos casos al diagnóstico inicial de enfermedad relacionada con IgG4 (en 3 de los casos descritos en nuestra serie) [17, 71].

Puesto que la artritis es una de las manifestaciones del síndrome VEXAS, puede verse afectada la articulación temporomandibular, presentándose en forma de dolor mandibular recurrente. No aparece con frecuencia, pero se ha identificado en 3 de los casos descritos en la literatura [80, 17, 49].

La sinusitis no es una manifestación habitual en el síndrome VEXAS, sin embargo, aparece en 3 de los casos descritos en nuestra serie, en dos de ellos como debut [91,72].

En algunos pacientes se han descrito manifestaciones de cabeza y cuello relacionadas con vasculitis, como la presencia de epistaxis y costras nasales [71] o la perforación septal y necrosis epiglótica [75].

Se ha recogido en la literatura el caso de un paciente que contrajo una infección por SARS-CoV-2 8 meses antes de debutar con síndrome VEXAS. Parece que el SARS-CoV2 podría predisponer a desarrollar el síndrome VEXAS debido a que este virus puede alterar el gen UBA1, cuya mutación es imprescindible para el desarrollo de la enfermedad [60].

En algunos pacientes se practicó una biopsia del área ORL. La localización más frecuentemente biopsiada fue el cartílago auricular [23,28,31,48,54,76] hallándose un infiltrado inflamatorio, en ocasiones consistente en neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas [48].

La siguiente localización más biopsiada fueron las adenopatías cervicales que se biopsiaron en dos de los pacientes descritos en esta revisión [71,78].

Uno de ellos había sido diagnosticado de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y el resultado de la biopsia reveló linfadenitis histiocítica necrotizante [78]; en el otro paciente se sospechaba enfermedad de Still de inicio en el adulto, y el resultado de la biopsia reveló que se trataba de un ganglio de carácter reactivo [71].

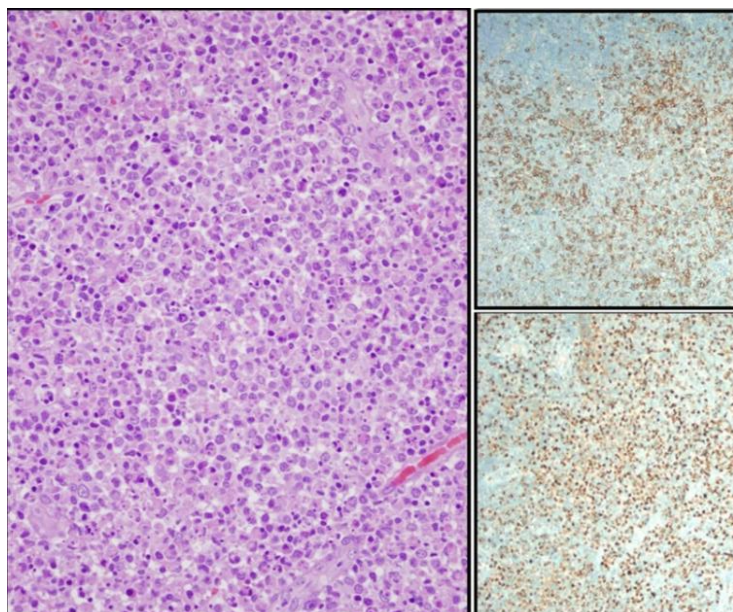


Figura 6. Los hallazgos histológicos del ganglio linfático inguinal extirpado que demuestran linfadenitis histiocítica necrosante (A. Hematoxilina y eosina $\times$ 400, B. MPO, C. CD123). (Yılmaz U, Güner S, Eşkazan T, Demiröz AS, Kurtuluş G, Bahar F, et al. Kikuchi Fujimoto disease as the presenting component of VEXAS syndrome: a case report of a probable association. *Clin Rheumatol.* 2022;41(11):3589-3592. doi: 10.1007/s10067-022-06331-8).

Otras zonas biopsiadas fueron la glándula salival [72], la mucosa nasal [31] y el cartílago laringo-traqueal [70]. La biopsia de la glándula salival se realizó en un paciente que había sido diagnosticado de enfermedad relacionada con IgG4, y el resultado del análisis histológico concluyó que no se trataba de esta enfermedad. La mucosa nasal se biopsió en un paciente que tenía inflamación sino-orbitaria y mostró inflamación granulomatosa angiocéntrica no necrosante con cultivos negativos.

En ocasiones el PET-TAC reveló inflamación en regiones clínica y/o histológicamente negativas [17,71,72] antes de que aparecieran las manifestaciones.

El diagnóstico en todos los casos se realizó mediante un estudio genético a partir de una muestra de sangre o una biopsia de médula ósea.

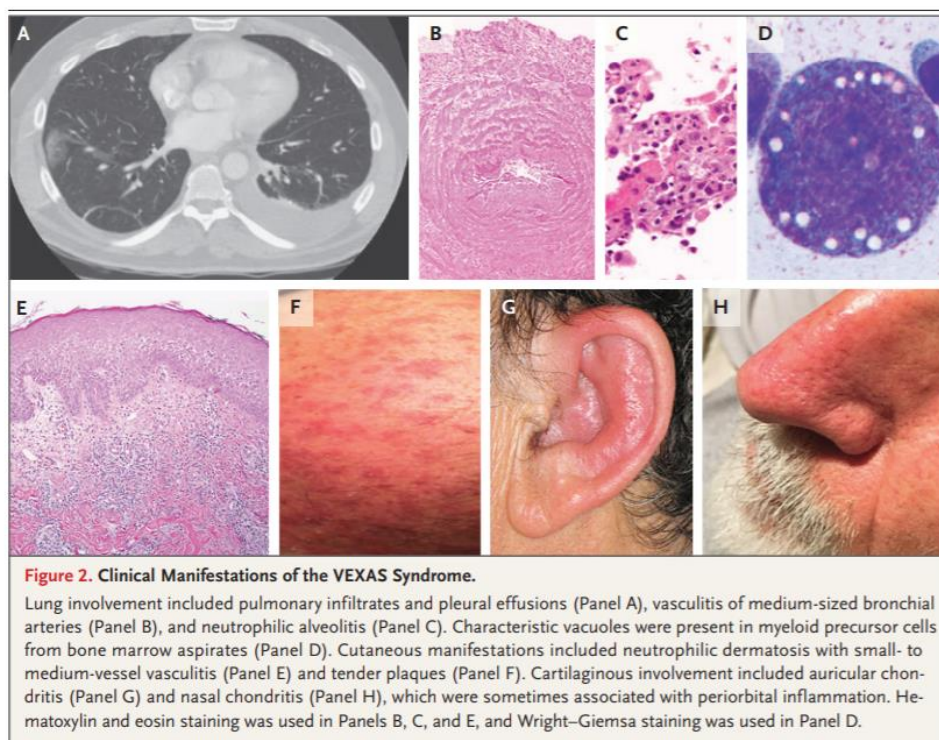


Figura 7. Manifestaciones del síndrome VEXAS. (Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UVA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628-2638.DOI: 10.1056/NEJMoa2026834).

En resumen, si analizamos nuestra serie y la comparamos con las series de casos previamente descritas, podemos ver que coinciden en que la manifestación de cabeza y cuello más frecuente es la condritis, siendo más frecuente la CA (61,5% en nuestra serie vs 31,9-94% en otras series) [84,85], que la CN (23% en nuestra serie vs 15,5 - 47% en otras series) [84,85,87], y último lugar, la CLT (12% en nuestra serie vs 2-25% en otras series) [83,85]. En nuestra serie el edema periorbitario ha constituido una manifestación relativamente frecuente (18,7%), mientras que en las series previamente descritas ha sido una manifestación variable en cuanto a su frecuencia (8,6-33%) [84,86].

Respecto a las adenopatías cervicales, en nuestra serie se describe en un 7,7% de los pacientes con manifestaciones ORL, un porcentaje muy similar al encontrado en la serie de Georgin-laville y cols (6,9%) [84]. Sin embargo, la HNS ha sido descrita en un 4,4 % de los pacientes con manifestaciones ORL de nuestra serie, mientras que en otras series ha llegado a estar presente en un 0-29% de los pacientes [85,83].

Cabe destacar que algunas manifestaciones que describimos en la presente revisión, como la sinusitis, la parotiditis y la neuralgia del trigémino (2 casos en nuestra serie) [30,78], no habían sido descritas en las otras series de casos aquí mencionadas.

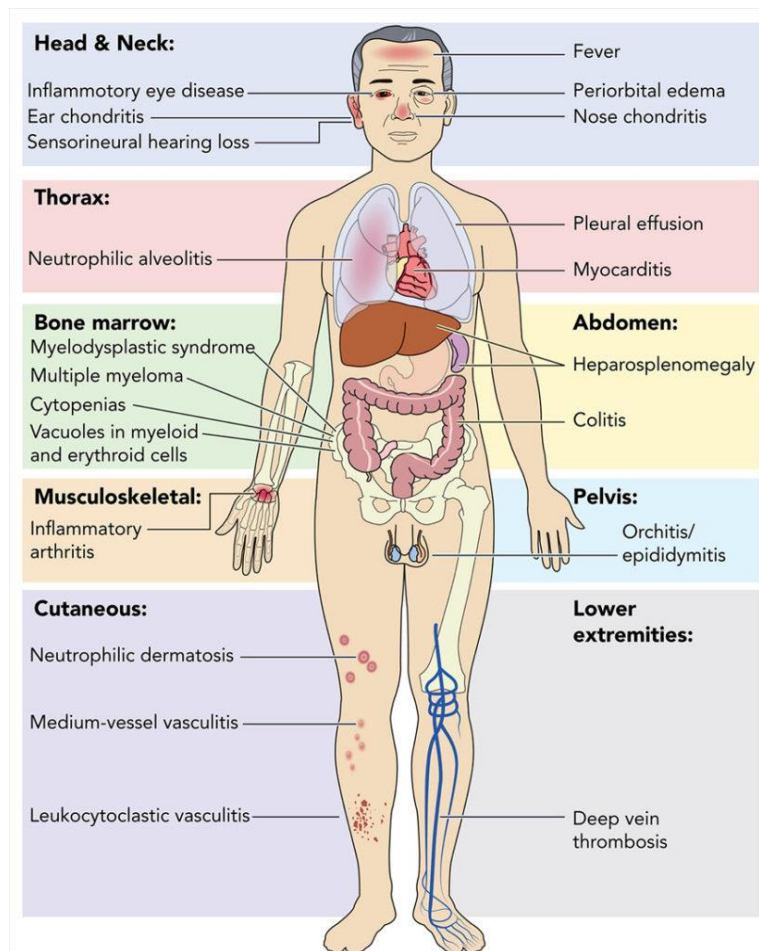


Figura 8. Resumen de las manifestaciones del síndrome VEXAS. (Ferrada M. VEXAS syndrome [Internet]. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. 2022 [citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/labs/grayson-lab/vexas>.)

7. CONCLUSIONES

El síndrome VEXAS es un proceso autoinflamatorio de reciente descripción que presenta con frecuencia manifestaciones del área otorrinolaringológica, que en ocasiones pueden constituir el síntoma o signo de debut de la enfermedad, y en otras pueden aparecer en el transcurso de la misma. Debemos sospechar del síndrome VEXAS, sobre todo, en pacientes varones de más de 50 años de edad, que presenten síntomas de cabeza y cuello (CA, CN, CLT o edema periorbitario), generalmente acompañados de otras manifestaciones sistémicas; habitualmente hematológicas, dermatológicas, osteoarticulares, vasculitis de grandes y medianos vasos, episodios de TVP y síndrome general (fiebre, astenia, pérdida involuntaria de peso).

Al tratarse de un cuadro de reciente descripción, cuando aparecen manifestaciones de cabeza y cuello, con frecuencia es confundido con una PR. El conocimiento por parte del otorrinolaringólogo de las manifestaciones de cabeza y cuello asociadas al mismo, puede contribuir a un diagnóstico y tratamiento temprano el mismo.

Tabla III: se exponen las manifestaciones ORL descritas según su frecuencia.

<i>Condritis auricular ***</i>
<i>Condritis nasal **</i>
<i>Edema periorbitario **</i>
<i>Afectación laríngea (edema, necrosis cartilaginosa) *</i>
<i>Adenopatías laterocervicales (en ocasiones dolorosas) *</i>
<i>Aftas orales *</i>
<i>Hipoacusia neurosensorial *</i>
<i>Parotiditis *</i>
<i>Angioedema facial *</i>
<i>Otros: afectación vestibular, perforación septal, costras nasales, sinupatía, algia facial, nariz en silla de montar....</i>

**** Muy frecuente*

*** Frecuente*

**Poco frecuente*

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UVA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628-2638.DOI: 10.1056/NEJMoa2026834.
2. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system *Trends Cell Biol.* 2014;24(6):352-359. 10.1016/j.tcb.2013.12.003.
3. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study.*Reumatología (Oxford).* 2016;55(2):291-300. doi: 10.1093/rheumatology/kev294
4. Lee SJ, Park JK, Lee EY, Joo SJ, Jung KC, Lee EB, et al. . Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study *Medicina (Baltimore).* 2016;95(13):e3091. Doi:10.1097/MD.0000000000003091
5. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy *Br J Haematol.* 1995;91(2):403-408. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05310.x.
6. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study.*Reumatología (Oxford).* 2004;43(5):626-632. doi: 10.1093/rheumatology/keh136.
7. de Hollanda A, Beucher A, Henrion D, Ghali A, Lavigne C, Lévesque H, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1188-1194. doi: 10.1002/acr.20504.
8. Ciferska H, Gregová M, Klein M, Šenolt L, Soukupová Maaloufová J, Pavelka K, et al. VEXAS syndrome: a report of three cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(7):1449. doi: 10.55563/clinexprheumatol/3z07e9.
9. Lee SMS , Fan BE , Lim JH , Goh LL , Lee JSS, Koh LW. A case of VEXAS syndrome manifesting as Kikuchi-Fujimoto disease, relapsing polychondritis, venous thromboembolism and macrocytic anaemia. *Rheumatology* 2021;60:e304–e306 doi:10.1093/rheumatology/keab200
10. Gurnari C, Pagliuca S, Durkin L, Terkawi L, Hawada H, Kongkiatkamon S et al. Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies.*Sangre.* 2021;137(26):3685-3689. doi:10.1182/blood.2021010811
11. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021 Jul 1;137(26):3591-3594. doi: 10.1182/blood.2021011455.
12. Beaumesnil S, Boucher S, Lavigne C, Urbanski G, Lacombe V. 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. doi: 10.1001/jamaoto.2021.4092.

13. Barba T, Jamilloux Y, Durel CA, Bourbon E, Mestrallet F, Sujobert P, et al. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):e402-e403. doi: 10.1093/rheumatology/keab392.
14. 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 Feb 8;6(3):998-1003. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004749.
15. Afsahi V, Christensen RE, Alam M. VEXAS syndrome in dermatology. *Arch Dermatol Res*. 2022 Feb 24. doi: 10.1007/s00403-022-02340-4.
16. Al-Hakim A, Poulter JA, Mahmoud D, Rose AMS, Elcombe S, Lachmann H, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for VEXAS syndrome: UK experience. *Br J Haematol*. 2022;199(5):777-781. doi: 10.1111/bjh.18488.
17. Beecher MB, Tong JY, Halliday LA, Hissaria P, Selva D. Recurrent orbital inflammation associated with VEXAS syndrome. *Orbit*. 2022 Sep 27;1-4. doi: 10.1080/01676830.2022.2126501.
18. Bert-Marcz C, Briantais A, Faucher B, Corazza G, Ebbo M, Attarian S, et al. Expanding the spectrum of VEXAS syndrome: association with acute-onset CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(7):797-798. doi: 10.1136/jnnp-2021-327949.
19. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Grassini G, Cangi MG, et al. Successful use of cyclosporin A and interleukin-1 blocker combination therapy in VEXAS syndrome: a single-center case series. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1302-1303. doi: 10.1002/art.42101.
20. Ciprian G. Adverse Reaction to COVID-19 mRNA Vaccination in a Patient With VEXAS Syndrome. *Cureus*. 2022 Mar 24;14(3):e23456. doi: 10.7759/cureus.23456.
21. Cordts I, Hecker JS, Gauck D, Park J, Härtl J, Günthner R, et al. Successful treatment with azacitidine in VEXAS syndrome with prominent myofasciitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):e117-e119. doi: 10.1093/rheumatology/keab866.
22. Dehghan N, K Marcon KM, Sedlic T, Beck DB, Dutz JP, Chen LYC. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome: fevers, myalgia, arthralgia, auricular chondritis, and erythema nodosum. *Lancet* 2021; 398: 621. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01430-6.
23. Escoda T, Farnault L, Gallard J, Marceau-Renaut A, Attarian S, Delmont E. Azacitidine, a therapeutic option in Lewis and Sumner syndrome associated with VEXAS syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(10):1109-1111. doi: 10.1016/j.neurol.2022.06.008.
24. Euvrard R, Fournier T, Georgescu D, Bourbon E, Sujobert P, Jean Christophe Lega JC, et al. VEXAS syndrome-related AA amyloidosis: a case report. *Rheumatology (Oxford)* 2021;24;61(1):e15-e16. doi: 10.1093/rheumatology/keab683.
25. 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 Mar 2;23:15-19. doi: 10.1016/j.jdcdr.2022.02.022.

26. Grey A, Cheong PL, Lee FJ, Abadir E, Favaloro J, Yang S, et al. A Case of VEXAS Syndrome Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol* 2021 Oct;41(7):1648-1651. Doi: 10.1007/s10875-021-01070-y
27. Grosse A, Salehi T, Callary M, Hecker JR, Hissaria P. VEXAS syndrome causing fever of unknown origin. *Med J Aust*. 2022 Aug 1;217(3):129-130. doi: 10.5694/mja2.51646.
28. Guerrero-Bermúdez CA, Cardona-Cardona AF, Ariza-Parra EJ, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Yague J, et al. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome (VEXAS syndrome) with prominent supraglottic larynx involvement: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(11):3565-3572. doi: 10.1007/s10067-022-06338-1.
29. Gunnarsson K, Vivar Pomiano N, Tesi B, Tobiasson M, Creignou M, Ungerstedt J. VEXAS – nytt autoinflammatoriskt syndrom med bred symtombild [Two cases of VEXAS syndrome]. *Lakartidningen*. 2022 sep 7;119:22024. Swedish. PMID: 36082915.
30. Holmes A, Thant A, Correy R, Vilain R. Inflammatory pseudotumour arising secondary to VEXAS syndrome. *Pathology*. 2022 Jun 27:S0031-3025(22)00184-2. doi: 10.1016/j.pathol.2022.04.011.
31. Islam S, Cullen T, Sumpton D, Damodaran A, Heath D, Bosco A, et al. VEXAS syndrome: lessons learnt from an early Australian case series. *Intern Med J* 2022;52(4):658-662. doi: 10.1111/imj.15742.
32. Itagane M, Teruya H, Kato T, Tsuchida N, Maeda A, Kirino Y, et al. Clinical images: VEXAS syndrome presenting as treatment-refractory polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(11):1863-1864. doi: 10.1002/art.42257.
33. Kao RL, Jacobsen AA, Billington CJ Jr, Yohe SL, Beckman AK, Vercellotti GM, et al. A case of VEXAS syndrome associated with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2022;93:102636. doi: 10.1016/j.bcmd.2021.102636.
34. Khosravi-Hafshejani T, O'Connor M, To F, Sreenivasan G, Shojania K, Au S. The spectrum of skin disease in VEXAS syndrome: a report of a novel clinico-histopathologic presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):e435-e437. doi: 10.1111/jdv.17924.
35. Koster M, Kourelis T, Reichard KK, Kermani TA, Beck DB, Cardona DO. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series *Mayo Clin Proc*. 2021; 96:2653-2659. doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.06.006.
36. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, Thepot S, Chabrun F, Kosmider O, et al. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol*, 2021;195:276–292. doi: 10.1111/bjh.17679
37. Legeas C, Saucereau J, Saraux A, Schoenlaub P. VEXAS syndrome: A first case without any haematological abnormalities. *Joint Bone Spine*. 2022 Oct 20;90(1):105473. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105473.
38. Li P, Venkatachalam S, Ospina Cordona D, Wilson L, Kovacsovics T, Moser KA, et al. A clinical, histopathological, and molecular study of two cases of VEXAS syndrome without a definitive myeloid neoplasm. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):405-409. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005243.

39. Lötscher F, Seitz L, Simeunovic H, Sarbu AC, Porret NA, Feldmeyer L, et al. Case Report: Genetic Double Strike: VEXAS and TET2-Positive Myelodysplastic Syndrome in a Patient With Long-Standing Refractory Autoinflammatory Disease. *Front Immunol.* 2022 Jan 20;12:800149. doi: 10.3389/fimmu.2021.800149.
40. Lucchino B, Finucci A, Ghellere F, Bortolotti ME, Tedesco A, Lombardi S. Influence of HLA polymorphisms on clinical features of VEXAS syndrome: a potential epistatic mechanism. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Dec 23;62(1):e7-e8. doi: 10.1093/rheumatology/keac371.
41. Magnol M, Couvaras L, Degboé Y, Delabesse E, Bulai-Livideanu C, Ruysse-Witrand A, et al. VEXAS syndrome in a patient with previous spondyloarthritis with a favourable response to intravenous immunoglobulin and anti-IL17 therapy. *Rheumatology* 2021;1;60(9):e314-e315. doi: 10.1093/rheumatology/keab211.
42. Mangaonkar AA, Langer KJ, Lasho TL, Finke C, Litzow MR, Hogan WJ, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in VEXAS syndrome: Data from a prospective series of patients. *Am J Hematol.* 2022 Nov 20. doi: 10.1002/ajh.26786.
43. Manzoni M, Bosi A, Fabris S, Lionetti M, Salerio S, Migliorini AC, et al. Clinical, Morphological and Clonal Progression of VEXAS Syndrome in the Context of Myelodysplasia Treated with Azacytidine. *Clin Hematol Int.* 2022 May 12;4(1-2):52-55. doi: 10.1007/s44228-022-00002-w.
44. Martín-Nares E, Vargas-Serafín C, Delgado-de la Mora J, Montante-Montes de Oca D, Grayson PC, et al. Orbital and periorbital inflammation in VEXAS syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2022 Jul;51(4):338-341. doi: 10.1080/03009742.2022.2045791.
45. : Matsubara A, Tsuchida N, Sakurai M, Maeda A, Uchiyama Y, Sasaki K, et al. A case of VEXAS syndrome with Sweet's disease and pulmonary involvement. *J Dermatol.* 2022 May;49(5):e177-e178. doi: 10.1111/1346-8138.16311.
46. Matsuki Y, Kawai R, Suyama T, Katagiri K, Kanazawa N, Inaba Y. A case of VEXAS syndrome with myositis possibly associated with macrophage activation syndrome. *J Dermatol.* 2022;49(12):e441-e443. doi: 10.1111/1346-8138.16535.
47. Matsumoto H, Fujita Y, Fukatsu M, Ikezoe T, Yokose K, Asano T, et al. Case Report: Coexistence of Multiple Myeloma and Auricular Chondritis in VEXAS Syndrome. *Front Immunol.* 2022 Jun 9;13:897722. doi: 10.3389/fimmu.2022.897722.
48. Matsumoto H, Fujita Y, Fukatsu M, Ikezoe T, Yokose K, Asano T, et al. Case Report: Coexistence of Multiple Myeloma and Auricular Chondritis in VEXAS Syndrome. *Front Immunol.* 2022 Jun 9;13:897722. doi: 10.3389/fimmu.2022.897722. eCollection 2022.
49. Midtvedt Ø, Stray-Pedersen A, Andersson H, Gunnarsson R, Tveten K, Ali MM, Tjønnfjord GE. A man in his sixties with chondritis and bone marrow failure. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2022 Feb 28;142(4). doi: 10.4045/tidsskr.21.0370.
50. Mohammed TO, Alavi A, Aghazadeh N, Koster MJ, Olteanu H, Mangaonkar AA, et al. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome: a presentation of two cases with dermatologic findings. *Int J Dermatol.* 2022 Mar 1. doi: 10.1111/ijd.16132.

51. Muratore F, Marvisi C, Castrignanò 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(4):665-670. doi: 10.1002/Art.41992.
52. Neupane K, Jayarangaiah A, Zhang Y, Kumar A. VEXAS syndrome with progression of MDS to MDS/MPN overlap syndrome. *BMJ Case Rep.* 2022 Dec 22;15(12):e251089. doi: 10.1136/bcr-2022-251089.
53. Nguyen JK, Routledge D, van Der Weyden C, Blombery P, Angel CM, Johnson D, et al. VEXAS syndrome: A dermatological perspective. *Australas J Dermatol.* 2022;63(4):488-492. doi: 10.1111/ajd.13932.
54. 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 jul 6;61(7):e174-e177. doi: 10.1093/rheumatology/keac054. PMID: 35094047.
55. Pàmies A, Ferràs P, Bellaubí-Pallarés N, Giménez T, Raventós A, Colobran R. VEXAS syndrome: relapsing polychondritis and myelodysplastic syndrome with associated immunoglobulin A vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Mar 2;61(3):e69-e71. doi: 10.1093/rheumatology/keab782.
56. Perlot Q, Cabo J, Jacqmin H, Depaus J. Un érythème et des anomalies sanguines [Erythema and blood abnormality]. *Rev Med Interne.* 2022 Sep 30;S0248-8663(22)00640-3. French. doi: 10.1016/j.revmed.2022.09.006.
57. Poulter J; UKGCA/VEXAS Consortium; Morgan A, Cargo C, Savic S. A High-Throughput Amplicon Screen for Somatic UBA1 Variants in Cytopenic and Giant Cell Arteritis Cohorts. *J Clin Immunol.* 2022;42(5):947-951. doi: 10.1007/s10875-022-01258-w.
58. Raaijmakers MHGP, Hermans M, Aalbers A, Rijken M, Dalm VASH, Daele P, et al. Azacytidine Treatment for VEXAS Syndrome. *HemaSphere* (2021) 5:12(e661). <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000661>
59. Ribereau-Gayon E, Heiblig M, Bourbon E, Sujobert P, Harou O, Theillac C, et al. Atypical extensive lupus tumidus-like eruption as an early presentation of VEXAS syndrome. *Int J Dermatol.* 2022;61(3):e89-e91. doi: 10.1111/ijd.15916.
60. Rivera EG, Patnaik A, Salvemini J, Jain S, Lee K, Lozeau D, et al. SARS-CoV-2/COVID-19 and its relationship with NOD2 and ubiquitination. *Clin Immunol.* 2022;238:109027. doi: 10.1016/j.clim.2022.109027.
61. Sakuma M, Tanimura A, Yasui S, Ishiguro K, Kobayashi T, Ohshiro Y, et al. A Case of polychondritis-onset refractory organizing pneumonia with cytopaenia diagnosed as VEXAS syndrome: the disease course of 7 years. *Rheumatology* 2021;60:356–359. doi:10.1093/rheumatology/keab349.
62. Sharma A, Naidu G, Deo P, Beck DB. VEXAS syndrome with systemic lupus erythematosus: expanding the spectrum of associated conditions. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):369-371. doi: 10.1002/art.41957.

63. Shimizu T, Ide H, Tsuji Y, Koga T, Kawakami A. VEXAS syndrome complicated with severe infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):e374-e376. doi: 10.1093/rheumatology/keac364.
64. Staels F, Betrains A, Sherida FJ, Woei-A-Jin H, Boeckx N, Beckers M, Bervoets A, et al. Case Report: VEXAS Syndrome: From Mild Symptoms to Life-Threatening Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2021; 12: 678927. doi:10.3389/fimmu.2021.678927
65. 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 Apr 1;107(4):1011-1013. doi: 10.3324/haematol.2021.280238.
66. Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, Sato J, Takahashi Y, Yamamura M, et al. Extensive Multiple Organ Involvement in VEXAS Syndrome Arthritis *Rheumatol* 2021 Oct;73(10):1896-1897. doi: 10.1002/art.41775
67. Templé M, Duroyon E, Croizier C, Rossignol J, Huet T, Friedrich C, et al. Atypical splice-site mutations causing VEXAS syndrome *Rheumatology (Oxford)* 2021 Dec 1;60(12):e435-e437. doi: 10.1093/rheumatology/keab524.
68. Topilow JS, Ospina Cardona D, Beck DB, Ferrada MA, McMahan ZH, et al. Novel genetic mutation in myositis-variant of VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):e371-e373. doi: 10.1093/rheumatology/keac356.
69. Tozaki N, Tawada C, Niwa H, Mizutani Y, Shu E, Kawase A, et al. A case of VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) with decreased oxidative stress levels after oral prednisone and tocilizumab treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Dec 5;9:1046820. doi: 10.3389/fmed.2022.1046820.
70. Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, Kirino Y, Enaka M, Yamaguchi Y, et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1057–1061. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220089
71. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems HPJ, 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(1):432-439.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014.
72. van Leeuwen-Kerkhoff N, de Witte MA, Heijstek MW, Leavis HL. Case report: Up-front allogeneic stem cell transplantation in a patient with the VEXAS syndrome. *Br J Haematol*. 2022;199(3):e12-e15. doi: 10.1111/bjh.18424.
73. Varadarajan A, Verghese R, Tirlangi PK, Dass J, Soneja M, Seth T. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic). *QJM*. 2022 Nov 21:hcac259. doi: 10.1093/qjmed/hcac259.
74. Wilke MVMB, Morava-Kozicz E, Koster MJ, Schmitz CT, Foster SK, Patnaik M, et al. Warrington KJ, Klee EW, Pinto E Vairo F. Exome sequencing can misread high variant allele fraction of somatic variants in UBA1 as hemizygous in VEXAS syndrome: a case report. *BMC Rheumatol*. 2022 Aug 30;6(1):54. doi: 10.1186/s41927-022-00281-z.

75. Wilson NR, Jain P, Gomez JA, Lu H, Pemmaraju N. Concurrent myelodysplasia and monoclonal B lymphocytosis in VEXAS syndrome. *Leuk Res.* 2022;120:106909. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106909.
76. Yamaguchi H, Kobayashi D, Nakamura G, Aida R, Horii Y, Okamoto T, et al. Acute heart failure due to left common iliac arteriovenous fistula: A case of VEXAS syndrome. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022 Oct 20:rxac082. doi: 10.1093/mrcr/rxac082.
77. Yildirim F, Erdogan M, Yalcin Mutlu M, Akkuzu G, Ozgur DS, Karaalioglu B, et al. VEXAS syndrome with severe multisystem involvement: Rapid recovery after splenectomy. *Int J Rheum Dis.* 2022 Dec 21. doi: 10.1111/1756-185X.14540.
78. Yilmaz U, Güner S, Eşkazan T, Demiröz AS, Kurtuluş G, Bahar F, et al. Kikuchi Fujimoto disease as the presenting component of VEXAS syndrome: a case report of a probable association. *Clin Rheumatol.* 2022;41(11):3589-3592. doi: 10.1007/s10067-022-06331-8.
79. Yoon JG, Lee S, Kim S, Kim MJ, Chang YH, Park JK, et al. The First Korean Case of VEXAS Syndrome Caused by a *UBA1* Somatic Variant. *Ann Lab Med.* 2023 Mar 1;43(2):217-220. doi: 10.3343/alm.2023.43.2.217.
80. Zeeck M, Kötter I, Krusche M. VEXAS-Syndrom [VEXAS syndrome]. *Z Rheumatol.* 2022;81(9):782-786. doi: 10.1007/s00393-022-01169-6.
81. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, Barba T, Durel CA, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood.* 2021 Jul 1;137(26):3682-3684. doi: 10.1182/blood.2020010177.
82. Comont T, Heiblig M, Rivière E, Terriou 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(4):969-974. doi: 10.1111/bjh.17893.
83. Ferrada MA, Savic S, Ospina Cardona D, Collins JC, Alessi H, Gutierrez-Rodriguez F, et al. Translation of cytoplasmic UBA1 contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. *Blood.* 2022. Sep 29;140(13):1496-1506. doi: 10.1182/blood.2022016985
84. Georgin-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(3):564–74. doi: 10.1111/bjd.20805
85. Khitri MY, Guedon AF, Georgin-Lavialle S, Terrier B, Saadoun D, Segulier J, le Besnerais M, et al. French VEXAS group and MINHEMON. Comparison between idiopathic and VEXAS-relapsing polychondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open.* 2022;8(2):e002255. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002255.
86. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, Thepot S, Chabrun F, Kosmider O, et al. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol.* 2021;195,276–292. doi: 10.1111/bjh.17679.
87. 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 Aug 24; 5(16): 3203–3215. doi:10.1182/bloodadvances.2021004976
88. 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. 2021 Jul 1;137(26):3676-3681.doi: 10.1182/blood.2020010286.
 89. Zakine È, Papageorgiou L, Bourguiba R, Mekinian A, Terrier B, Kosmider O, et al. National French VEXAS Study Group (NFVS). Clinical and pathological features of cutaneous manifestations in VEXAS syndrome: A multicenter retrospective study of 59 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Nov 5:S0190-9622(22)02980-2. doi: 10.1016/j.jaad.2022.10.052.
 90. Delplanque M, Aouba A, Hirsch P, Fenaux P, Graveleau J, Malard F, et al. USAID Associated with Myeloid Neoplasm and VEXAS Syndrome: Two Differential Diagnoses of Suspected Adult Onset Still's Disease in Elderly Patients. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5586. doi.org/10.3390/jcm10235586
 91. Diarra A, Duployez N, Terriou L. Mutant *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2163–2164. doi: 10.1056/NEJMc2102124.
 92. Beck DB, Bodian DL, Shah V, et al. Genomic ascertainment for *UBA1* variants and VEXAS syndrome: a population-based study. *medRxiv.* 2022.
 93. 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). doi: 10.1002/art.41743

9. AGRADECIMIENTOS

Quiero trasmitir mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han acompañado y ayudado a lo largo de esta etapa.

En primer lugar, a mi tutor, el Dr. Carmelo Morales Angulo, por hacer de este trabajo una experiencia enriquecedora y amena, prestándome su ayuda siempre que lo he necesitado.

A mi familia por estar siempre a mi lado, apoyándome y animándome a continuar y a lograr mis metas.

A mi pareja, por ser un pilar fundamental en estos 6 años, por su paciencia y por confiar en mí y en mi trabajo.

A mis amigos y compañeros, por hacer más fácil el camino, por su comprensión, y por su ayuda, sin la cual, esto no hubiera sido posible.