



VEXAS syndroom: cutane manifestaties bij een nieuw auto-inflammatoir syndroom

J.M. Meijer

Dermatologen zijn mogelijk de eerste clinici met een klinische verdenking op VEXAS syndroom, omdat huidafwijkingen vaak één van de eerste symptomen zijn in de ontwikkeling van deze auto-inflammatoire aandoening. De diverse symptomen van inflammatie in verschillende organen maken herkenning uitdagend, waarbij het van belang is om een hoog-risico populatie te identificeren. In dit overzicht worden de klinische aanwijzingen van VEXAS syndroom voor dermatologen besproken.

Het VEXAS syndroom is een relatief recent beschreven verworven auto-inflammatoire aandoening, waarbij voornamelijk oudere mannelijke patiënten zich presenteren met diverse symptomen van chronische inflammatie met koorts, verhoogde ontstekingswaarden, anemie met cytopenie en mogelijk een spectrum aan inflammatoire huidafwijkingen. [1,2] Het is een verworven, X-gebonden aandoening op volwassen leeftijd

veroorzaakt door mutaties in het *UBA1* gen in myeloïde voorlopercellen, met tot gevolg diverse symptomen van reumatologische, dermatologische of hematologische aandoeningen. [3] VEXAS staat voor de beschreven kenmerken van Vacuoles (in dysplastisch beenmerg), E1 enzyme, X-linked, Auto-inflammatoir, Somatisch. De diagnose VEXAS brengt diverse voorheen ongerelateerde auto-inflammatoire symptomen



Figuur 1. Cutane manifestaties bij een patiënt met VEXAS syndroom. A-C Erythemateuze, deels annulaire papels tot plaques in het gelaat en op het coeur, klinisch lijkend bij de ziekte van Sweet. Herdruk.²

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

samen en kan beschouwd worden als een nieuwe categorie van hemato-inflammatoire aandoeningen. De ziektegerelateerde mortaliteit is hoog (20-60%) met een significante morbiditeit in een oudere patiëntenpopulatie. [4,5] Vroegtijdige herkenning is daarom essentieel voor de prognose. Het klinische spectrum van huidafwijkingen wordt steeds beter in kaart gebracht, met de nadrukkelijke boodschap dat dermatologen een belangrijke rol spelen in het identificeren van VEXAS door herkenning van gerelateerde huidafwijkingen vroeg in het ziektebeloop.

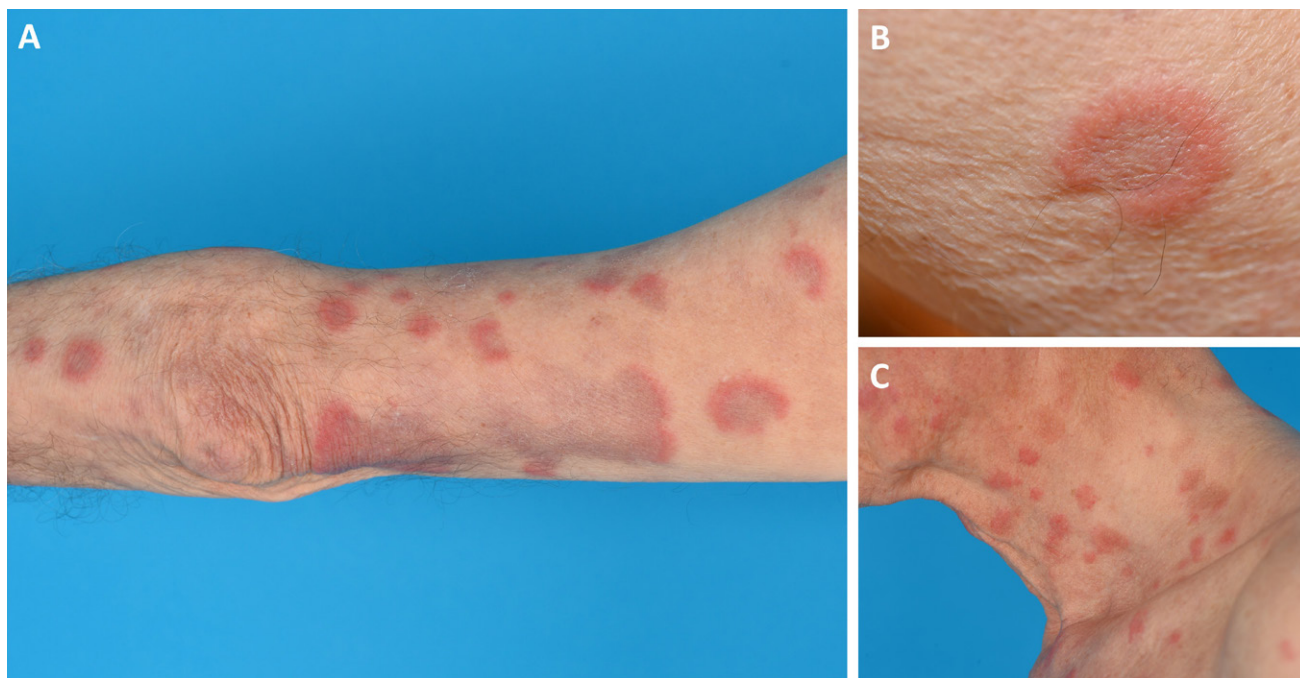
CASUÏSTIEK

In het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie in 2022 (jaargang 32, nummer 5) beschreven wij 2 casus met huidafwijkingen bij VEXAS syndroom. [2] Bij patiënt A werd een duidelijke ontwikkeling van symptomen gezien met klachten van jeuk, een macrocytaire anemie en uiteindelijk een diagnose van myelodysplastisch syndroom (MDS). Daarnaast ontwikkelde hij inflammatoire huidafwijkingen van circinaire tot annulaire erythemateuze papels en plaques in het gelaat (figuur 1), klinisch en histologisch passend bij de ziekte van Sweet. Tijdens het ziektebeloop was sprake van constitutionele symptomen met koorts, nachtzweeten en afvallen. Op basis van MDS en diverse inflammatoire symptomen werd kort na de eerste publicaties over VEXAS syndroom ook bij deze patiënt een *UBA1* pathogene variant geïdentificeerd, diagnostisch voor VEXAS syndroom. Bij beschreven patiënt B werden diverse onbegrepen inflammatoire symptomen gezien suggestief voor een auto-inflammatoir syndroom. Er was sprake van inflammatoire huidafwijkingen klinisch geduid als erythema annulare centrifugum, artritis, episcleritis, anemie en leukopenie en pijnlijke oorschelpen geduid als chondritis. De huidafwijkingen

bestonden uit annulaire en circinaire erythemateuze papels tot plaques in het gelaat en bovenste extremiteiten (figuur 2). De histologische kenmerken in diverse biopten waren suggestief voor erythema annulare centrifugum, toxicodermie of ziekte van Sweet. Op basis van genetisch onderzoek werd uiteindelijk na 5 jaar klachten de diagnose VEXAS syndroom bevestigd.

VEXAS SYNDROOM VOOR DE DERMATOLOOG

In een recente review (Sterling et al.,¹⁴¹ casus) [5] en case series (Tan et al.,¹²¹ casus) [4] werd huidbetrokkenheid gerapporteerd bij 83-86% van de patiënten met bevestigde VEXAS diagnose. Na koorts waren huidafwijkingen het meest frequente symptoom bij VEXAS, in circa 60% van de patiënten waren de huidafwijkingen bovendien het eerste klinische kenmerk. De meest voorkomende lokalisaties van huidafwijkingen waren op het bovenlichaam; in het gelaat, bovenste extremiteiten en romp, met voornamelijk efflorescenties van noduli, maculae en erytheem. In een minderheid waren petechiën en purpura aanwezig. Frequent voorkomende huidmanifestaties zijn circinaire tot annulaire erythemateuze plaques gelijkend de kliniek van de ziekte van Sweet. Chondritis (oor of neus, 48%) en peri-orbitaal oedeem (30%) waren regelmatig voorkomende uitingen. Patiënten met VEXAS syndroom met huidafwijkingen hadden vaker constitutionele symptomen vergeleken met patiënten zonder huidafwijkingen, voornamelijk koorts en gewichtsverlies. [4] Bij alle patiënten met VEXAS was sprake van verhoogd BSE en CRP. Therapeutisch werd een goede verbetering gezien met prednison, met wisselende effecten van methotrexaat, hydroxychloroquine, anti-IL1, en anti-IL6 therapie. Opvallend was de vermelding dat 62% van de patiënten met VEXAS syndroom die behandeld werden met anti-IL1 (anakinra) een lokale vertraagde inflammatoire erythemateu-



Figuur 2. Cutane manifestaties bij een patiënt met VEXAS syndroom. Erythemateuze, deels circinaire tot annulaire papels en plaques in het hoofd-hals gebied en bovenste extremiteiten, klinisch lijkend op erythema annulare centrifugum of de ziekte van Sweet. Herdruk.²

ze plaque ontwikkelde op de plek van injectie. [1] In biopsen van huidafwijkingen geassocieerd met VEXAS syndroom werd bij neutrofiele dermatosen voornamelijk een histiocytoïde vorm van neutrofielen gezien, met mogelijk leucocytoclasie zonder duidelijke kenmerken van vasculitis. [6] Van het inflammatoire infiltraat in de huid is aangetoond dat dit afkomstig is van dezelfde pathogene UBA1 myeloïde kloon als in het beenmerg, de huidafwijkingen zijn daarmee direct gerelateerd aan de onderliggende aandoening. [7] In de case series van Tan et al. werd de associatie onderzocht tussen het type huidafwijking en het type UBA1 variant. Patiënten met de leucine variant (p.Met41Leu) hadden vaker een klinische presentatie van een neutrofiele dermatose overeenkomend de ziekte van Sweet, terwijl de valine variant

(p.Met41Val) vaker geassocieerd was met vasculitis van de huid. [4] Deze specifieke genotypen en huid-fenotypen kunnen mogelijk als prognostische factor gebruikt worden voor het beloop van de aandoening.

CONCLUSIE

Huidafwijkingen zijn een frequent en vaak vroegtijdig symptoom bij VEXAS syndroom, zoals inflammatoire huidafwijkingen bij neutrofiele dermatosen (ziekte van Sweet), vasculitis of erythema nodosum. VEXAS syndroom komt voor op oudere leeftijd bij voornamelijk mannelijke patiënten, met een belangrijke rol voor de dermatoloog om in deze hoog-risico populatie potentiële huidafwijkingen bij VEXAS syndroom te identificeren.

SAMENVATTING

VEXAS syndroom is een relatief recent (2020) geïdentificeerd verworven auto-inflammatoir syndroom die zich op oudere leeftijd bij voornamelijk mannelijke patiënten presenteert. Huidafwijkingen zijn een frequent en vaak vroegtijdig symptoom bij VEXAS syndroom, zoals inflammatoire huidafwijkingen bij neutrofiele dermatosen, vasculitis of erythema nodosum. Het klinische spectrum van VEXAS syndroom wordt steeds beter in kaart gebracht. Vroegtijdige herkenning door dermatologen is van belang voor de diagnose en om de prognose te verbeteren.

TREFWOORDEN

VEXAS syndroom - auto-inflammatie - neutrofiele dermatose - ziekte van Sweet

KEYWORDS

VEXAS syndrome - auto-inflammation - neutrophilic dermatosis - Sweet Syndrome

LITERATUUR

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2628–38.
2. Valk vd H, Horváth B, Bolling M, Diercks G, Leeuw de K, Rutgers A, et al. Cutane manifestaties bij auto-inflammatoir VEXAS syndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. 2022 May;32(5).
3. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Jan 1;149(1):432–439.e4.
4. Tan IJ, Ferrada MA, Ahmad S, Fike A, Quinn KA, Groarke EM, et al. Skin manifestations of VEXAS Syndrome and associated genotypes. *JAMA Dermatol*. 2024 Aug 21;
5. Sterling D, Duncan ME, Philippidou M, Salisbury JR, Kulasekararaj AG, Basu TN. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) for the dermatologist. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc.; 2022.
6. Ko CJ, Odell I, Gehlhausen JR, Leventhal J, McNiff JM, Zubeck A. VEXAS Syndrome: Histiocytoid cells with feathery cytoplasm as a clue to the diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2024 Feb 1;
7. Zakine E, Schell B, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Chasset F, Mahévas T, et al. UBA1 Variations in neutrophilic dermatosis skin lesions of patients with VEXAS Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021 Nov 1;157(11):1349–54.

CORRESPONDENTIEADRES

Joost Meijer

E-mail: j.m.meijer@umcg.nl