



Aalborg Universitet

AALBORG UNIVERSITY
DENMARK

VEXAS-syndrom som årsag til invaliderende træthed og intermitterende feber

Alkattan, Maiada; Al-Mashhadi, Ahmed Ludvigsen; Ettrup, Marianne Schmidt; Dreyer, Lene

Published in:
Ugeskrift for Læger

Creative Commons License
CC BY-NC-ND 4.0

Publication date:
2023

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

Citation for published version (APA):

Alkattan, M., Al-Mashhadi, A. L., Ettrup, M. S., & Dreyer, L. (2023). VEXAS-syndrom som årsag til invaliderende træthed og intermitterende feber. *Ugeskrift for Læger*, 185(6), 539-540. Artikel V10220643.
<https://ugeskriftet.dk/videnskab/vexas-syndrom-som-arsag-til-invaliderende-traethed-og-intermitterende-feber>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at vbn@aub.aau.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Kasuistik

Ugeskr Læger 2023;185:V10220643

VEXAS-syndrom som årsag til invaliderende træthed og intermitterende feber

Maiada Alkattan¹, Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi², Marianne Schmidt Ettrup³ & Lene Dreyer¹

1) Reumatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 3) Patologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V10220643

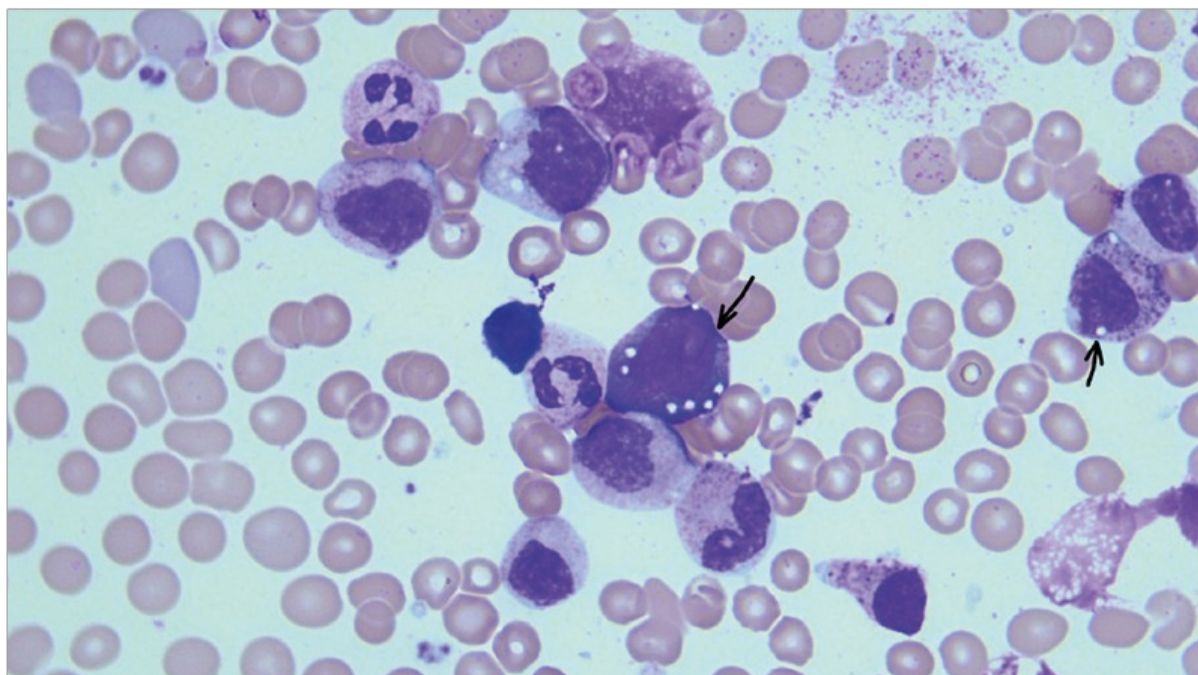
VEXAS (vakuoler, E1-enzym, genvariant på X-kromosomet, autoinflammation, somatisk)-syndrom er et autoinflammatorisk syndrom først beskrevet i 2020. VEXAS-syndrom skyldes en genvariation med dysfunktion i ubiquitin-like modifier activating enzyme 1-genet (*UBA1*) i hæmatopoietiske stamceller i knoglemarven, hvilket fører til systemisk inflammation. Sygdommen rammer primært midaldrende til ældre mænd, da *UBA1* er lokaliseret på X-kromosomet. De hyppigste symptomer er hududslæt, feber, væggtab, øjenaffektion, kondritis, artralgi og venøse tromboembolier. I knoglemarvsaspiratet er der karakteristiske vakuoler i myeloide og erytroide stamceller, og det kan være ledsaget af regelret myelodysplasi (MDS), monoklonal gammopati af ukendt betydning eller myelomatose [1].

SYGEHISTORIE

En 76-årig mand kendt med iskæmisk hjertesygdom i stabil fase blev indlagt kortvarigt med COVID-19 i november 2020. Efterfølgende udviklede han vedvarende symptomer med invaliderende træthed, intermitterende feber (op til 38,5 °C), utilsigtet væggtab på 8 kg, kæbesmerter, artralgi, funktionsdyspnø og et makulært, lyserødt udslæt på begge underekstremiteter. Biokemisk præsenterede han sig med hyperinflammation med høj CRP-koncentration (100-250 mg/l), høj sænkingsreaktion (> 90 mm), makrocytær anæmi (hæmoglobinkoncentration 5,5 mmol/l og middelcellevolumen 120×10^{-15} l) og trombocytopeni ($80 \times 10^9/l$). Han blev udredt gennem ni måneder på forskellige medicinske afdelinger uden holdepunkter for cancer, infektøs sygdom eller kendt systemisk inflammatorisk sygdom.

Udredningen inkluderede serologiske undersøgelser (protease 3-antineutrofilocytoplasmaantistof (ANCA), myeloperoxidase-ANCA og antinukleært antistof), hudbiopsier og arteria temporalis-biopsier, som alle var normale. CT og PET-CT af thorax, abdomen samt bækken viste diskret pleural og perikardial væskeansamling, men ingen malignitetssuspekter forandringer. Knoglemarvsundersøgelse viste modningsasynkron erythropoiese og vakuolisering i basofile erythroblaster samt i myelocytter og promyelocytter, og deraf fulgte mistanke om begyndende MDS (Figur 1). Gentagne cytogenetiske undersøgelser og next-generation sequencing for de 30 hyppigste gener involveret i myeloide sygdomme var dog normale.

FIGUR 1 May-Grünwald-Giemsa-farvet knoglemarvsaspirat med umodne celler fra myelopoiesen hos patienten i sygehistorien. Der ses vakuolisering i cytoplasmaet i en promyelocyt og en myelocyt (sorte pile).



Tilstanden blev i starten tolket som postviral inflammatorisk tilstand og blev behandlet med højdosisprednisolon (50 mg dagligt) med markant bedring i symptomerne, men med recidiv under prednisolonnedtrapning. I september 2021 blev der på mistanke om VEXAS-syndrom foretaget undersøgelse for *UBAI*-mutation på perifert blod, som var positiv med en allelfrekvens på 90%. I december 2021 blev patienten opstartet i behandling med interleukin-6-hæmmer i steroidbesparende øjemed (tocilizumab 8 mg/kg svarende til 600 mg hver fjerde uge med efterfølgende optrapning til 800 mg hver fjerde uge). Der var betydelig respons på de inflammatoriske parametre samt den kliniske symptomatologi, herunder funktionsdyspnø, artralgi og kæbesmerter, men ingen effekt på den invaliderende træthed.

DISKUSSION

Vi præsenterer her det første bekræftede tilfælde med VEXAS-syndrom i Region Nordjylland. VEXAS-syndrom antages at være en sjælden sygdom, og således blev 116 patienter diagnosticeret med tilstanden i Frankrig mellem november 2020 og maj 2021 svarende til en årlig incidens på 3,4/mio. indbyggere. Imidlertid bliver et betydeligt større antal patienter formentlig aldrig diagnosticeret [2].

Patienter med VEXAS-syndrom præsenterer sig med almensymptomer, hyperinflammation og manifestationer fra mange forskellige organsystemer. Patienterne ses derfor formentlig i en række forskellige medicinske specialer, hvor diagnosen overses eller bliver stillet med betydelig forsinkelse, da få læger i sagens natur er bekendt med syndromet. Højdosissteroidbehandling synes at være effektiv til at dæmpe de inflammatoriske manifestationer, om end de betydelige bivirkninger afføder et behov for steroidbesparende antiinflammatoriske

midler [3]. Viden om effektive antiinflammatoriske behandlinger er mangelfuld, og det største studie, som er retrospektivt, inkluderer kun 19 patienter [4]. Der er endnu ingen formaliseret standardbehandling, og selvsagt foreligger der ingen randomiserede studier. Idet sygdommen skyldes en klonal ekspansion i de myeloide stamceller, antages knoglemarvstransplantation at være den eneste kurative behandling på nuværende tidspunkt, skønt det er forbundet med høj morbiditet og høj mortalitet [5].

Det er særligt vigtigt, at sundhedsfagligt personale på hæmatologiske og reumatologiske afdelinger har kendskab til tilstanden, da et stort antal patienter formentlig vil blive udredt her på grund af de inflammatoriske manifestationer samt biokemiske og morfologiske fund.

Korrespondance *Maiada Alkattan*. E-mail: maiadamohammed91@gmail.com

Antaget 19. januar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. februar 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V10220643

SUMMARY

VEXAS syndrome as a cause of debilitating fatigue and intermittent fever

Maiada Alkattan, Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi, Marianne Schmidt Ettrup & Lene Dreyer

Ugeskr Læger 2023;185:V10220643

VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome is a newly discovered complicated autoinflammatory syndrome associated with haematological and rheumatological manifestations, recognized for the first time in 2020. In this case report, we describe the first case of VEXAS syndrome in the North Denmark Region. A 76-year-old male was briefly admitted with COVID-19 and a myriad of symptoms including jaw pain, arthralgia, skin rash, malaise, intermittent fever and weight loss. After a prolonged diagnostic evaluation, VEXAS syndrome was suspected and confirmed with the presence of a mutated ubiquitin-like modifier activating enzyme 1 (UBA1) gene.

REFERENCER

1. Rasch MNB, Szabados F, Jensen JMB et al. VEXAS-genvarianter forklarer tidligere uerkendt klinisk syndrom. Ugeskr Læger. 2022;184(40):V03220225.
2. Georgin-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(3):564-574. doi: 10.1111/bjd.20805.
3. Heiblig M, Patel BA, Groarke EM et al. Toward a pathophysiology inspired treatment of VEXAS syndrome. Semin Hematol. 2021; 58(4):239-246. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.09.001.
4. Bourbon E, Heiblig M, Valentin MG et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. Blood. 2021;137(26):3682-3684. doi: 10.1182/blood.2020010177.
5. Onuora S. Somatic mutations cause VEXAS syndrome. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(1)1. doi: 10.1038/S41584-020-00559-x.