



# Cutane manifestaties bij auto-inflammatoir VEXAS syndroom

H. van der Valk<sup>1</sup>, B. Horváth<sup>2</sup>, M.C. Bolling<sup>2</sup>, G.F.H. Diercks<sup>3</sup>, K. de Leeuw<sup>4</sup>, A. Rutgers<sup>5</sup>, J.M. Meijer<sup>2</sup>

Huidafwijkingen zijn een frequent en vaak vroegtijdig symptoom van het recent geïdentificeerde auto-inflammatoire VEXAS syndroom. Het VEXAS syndroom is een verworven auto-inflammatoire aandoening die zich op oudere leeftijd manifesteert, waarvan recent de genetische oorzaak is ontdekt, namelijk een somatische mutatie in het gen *UBA1* in een myeloïde voorlopercel. De voornamelijk mannelijke patiënten presenteren zich met therapieresistente chronische inflammatie met koorts en multipele orgaanbetrokkenheid, waaronder inflammatoire huidafwijkingen en hematologische afwijkingen. Met deze casuïstiek geven wij bekendheid aan het VEXAS syndroom en aanwijzingen voor vroegtijdige herkenning door dermatologen.

Het VEXAS syndroom is een verworven X-gebonden auto-inflammatoire aandoening die ontstaat door verworven mutaties in het *UBA1* gen in myeloïde voorlopercellen. VEXAS is voor het eerst in 2020 beschreven en staat voor de kenmerken van het syndroom: "Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Auto-inflammatoir, Somatisch". [1,2] De voornamelijk mannelijke patiënten presenteren zich met symptomen van chronische inflammatie met koorts, verhoogde ontstekingswaarden (CRP, BSE), macrocytaire anemie met (poly-)cytopenie en dysplastisch beenmerg met kenmerkende vacuolen. Daarnaast kunnen meerdere organen betrokken zijn met symptomen van reumatologische, dermatologische of hematologische

aandoeningen. De variatie van de orgaanbetrokkenheid leidt vaak tot verschillende klinische diagnoses, zoals de ziekte van Sweet, polyarteriitis nodosa en reuscelvasculitis, relapsing polychondritis of myelodysplastisch syndroom. De morbiditeit en mortaliteit is hoog, de enige curatieve optie is een stamceltransplantatie.

## CASUÏSTIEK

### Casus A

In 2017 presenteerde zich een destijds 71-jarige man bij een dermatoloog in een perifeer ziekenhuis met erythematosquamieuze papels tot plaques verspreid over de armen, coeur en



*Figuur 1. Cutane manifestaties bij patiënt A van VEXAS syndroom gelijkend op de ziekte van Sweet. A) sappige erythemateuze papels in hals en gelaat, enkele met centraal opheldering B) gladde, deels annulaire erythemateuze papels tot plaques op het coeur C) in detail.*

<sup>1</sup> Internist-allergoloog-immunoloog, thans afdeling Allergologie, DC-Klinieken Amsterdam locatie Lairesse

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie en Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>4</sup> Internist-klinisch immunoloog, Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>5</sup> Internist-allergoloog-immunoloog, Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

rug. Het huidbiopt was mogelijk passend bij cutane lupus erythematosus. In verband met gewrichtsklachten werd patiënt gezien door de reumatoloog. Er waren onvoldoende aanknopingspunten voor een systemische lupus erythematosus met ANA in een lage titer van 1:40, ontbreken van anti-dubbelstrengs DNA, negatieve ENA, geen complementverbruik en normaal urineonderzoek. Zowel bezinking als CRP waren op dat moment niet afwijkend. Behalve een milde macrocytose was het bloedbeeld niet afwijkend. De gewrichtsklachten werden geduid bij een mogelijk jicht.

Gedurende het volgende half jaar ontwikkelde patiënt heftige therapieresistente jeuk zonder primaire huidafwijkingen, waarvoor diverse symptomatische behandelingen zonder effect (antihistaminica, nortriptyline, prednison en kortdurend ciclosporine). In die periode ontwikkelde hij ook een macrocytaire anemie en verhoogde bezinking. Aanvullend beenmergonderzoek toonde een beeld passend bij myelodysplastisch syndroom (MDS). Een PET-CT scan toonde geen actieve ontsteking of maligniteit aan. Naast symptomen van jeuk ontwikkelde hij in het gelaat en verspreid op het bovenlichaam vurig erythemateuze papels tot plaques met centraal opheldering (figuur 1 A-C). Het huidbiopt toonde afwijkingen passend bij de ziekte van Sweet: een neutrofiële dermatitis met veel kernpuin en histiocytair reactie, zonder aanwijzingen voor een grensvlakontsteking of vasculitis (figuur 3). De gewrichtsklachten namen toe, zonder objectiveerbare artritis. Anamnestic waren er B-symptomen: nachtzweeten, koorts en afvallen. Het laboratoriumonderzoek toonde een fors verhoogde bezinking, maar nog steeds een ANA in een lage titer zonder ANCA of ENA. Op basis van de combinatie MDS en auto-inflammatoir beeld werd er aanvullende genetische diagnostiek ingezet (DNA geïsoleerd uit bloed). Er bleek een heterozygote *UBA1* mutatie aanwezig te zijn, diagnostisch voor het VEXAS syndroom.

De optie van allogene stamceltransplantatie is voorlopig op verzoek van patiënt uitgesteld vanwege wisselend aanwezige symptomen, thans redelijk onder controle met oraal prednison 15mg/dag en zo nodig potente topische corticosteroiden.

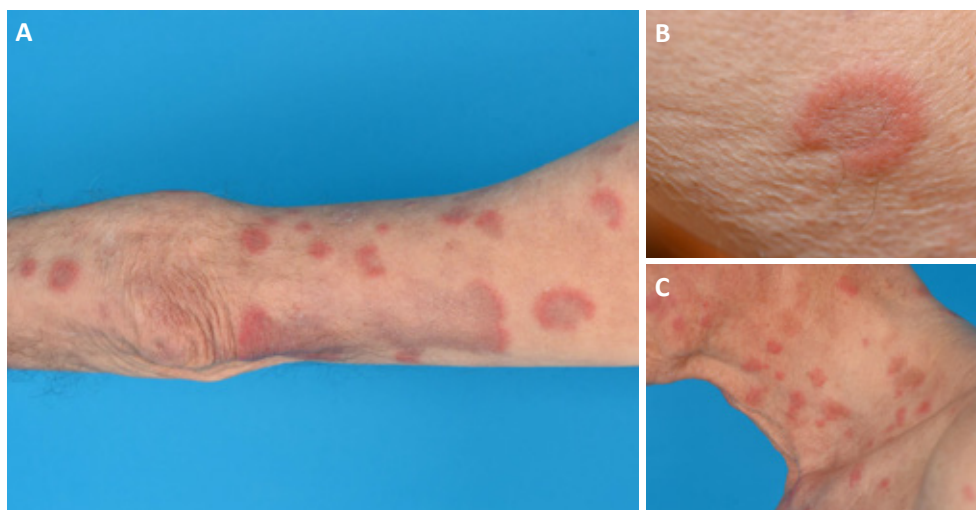
Op termijn zal behandeling gestart kunnen worden met anakinra (anti-IL1r) of met tocilizumab (anti-IL6). De verwachting is dat het aandeel van de myeloïde voorlopercellen met de *UBA1*-mutatie geleidelijk zal toenemen en daarmee er ook een verdere verstoring van de inflammatoire respons zal ontstaan.

### Casus B

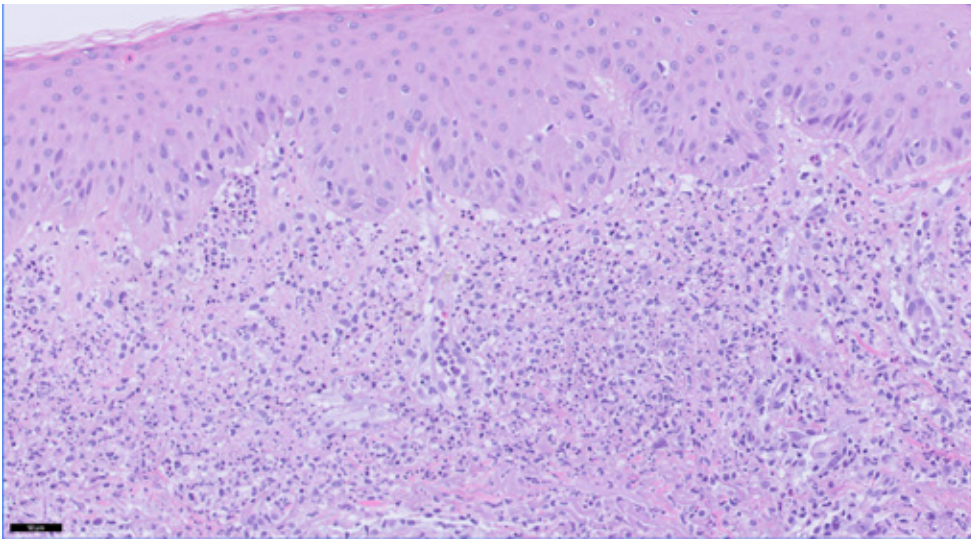
Een 74-jarige kwetsbare patiënt is sinds 2017 bekend met een onbegrepen auto-inflammatoir beeld bestaande uit: vluchtige artritis, recidiverende episcleritis, huidafwijkingen in eerste instantie geduid als erythema annulare centrifugum, anemie, leukopenie en in wisselende mate een pijnlijke oorschelp klinisch passend bij chondritis. Tevens is hij bekend met diabetes mellitus type 2, een dementieel beeld ten gevolge van de ziekte van Parkinson en vasculaire schade. De initiële huidafwijkingen bestonden uit recidiverende erythemateuze papels en annulaire tot circinaire erythemateuze plaques op het coeurg, rug en extremiteiten (figuur 2A-C). De huidafwijkingen werden geduid als erythema annulare centrifugum, meest waarschijnlijk op basis van een tinea pedis en waarbij geen onderliggende (hematologische) maligniteit kon worden aangetoond.

In eerste instantie werd voor het auto-inflammatoir beeld differentiaal diagnostisch gedacht aan seronegatieve reumatoïde artritis dan wel relapsing polychondritis. Patiënt werd behandeld met prednisolon en adjuvant hydroxychloroquine, later methotrexaat en vervolgens leflunomide. De laatste twee werden gestaakt in verband met een progressief afwijkend bloedbeeld met leukopenie. Beenmergdiagnostiek in 2018 paste bij een reactief beeld, genetisch onderzoek (SNP array op DNA geïsoleerd uit beenmerg) in 2018 gaf geen verklaring. In de periode 2017-2020 zijn er in totaal 5 huidbiopten afgenomen, waarbij de voorkeursdiagnose wisselde: (diepe) erythema annulare centrifugum of cutane lupus (figuur 4), toxicodermie en ziekte van Sweet. De huidafwijkingen werden behandeld met topische corticosteroiden met goed, maar tijdelijk effect.

Vanwege de combinatie van een ongeclassificeerd auto-inflammatoir beeld en pancytopenie werd opnieuw genetische diagnostiek ingezet naar een mutatie in het *UBA1* gen (whole



Figuur 2. Cutane manifestaties bij patiënt B van VEXAS syndroom gelijkend op (diepe) erythema annulare centrifugum met A) annulaire en circinaire erythemateuze papels tot plaques op de linker arm B) in detail. C) Erythemateuze papels in de hals en gelaat.



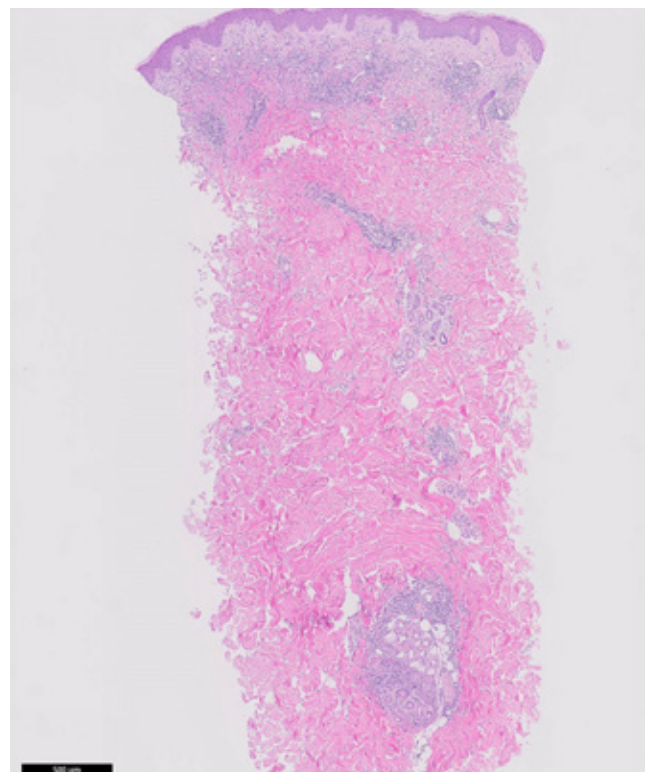
*Figuur 3. Histopathologie van huidbiopt van patiënt A met een beeld van een neutrofiële dermatose met veel kernpuin en histiocytair reactie, passend bij de ziekte van Sweet.*

exome sequencing op DNA geïsoleerd uit bloed), die aanwezig bleek te zijn en bevestigend is voor VEXAS syndroom. Het hebben van een diagnose geeft de patiënt rust, echter blijven de behandelopties beperkt door de algeheel slechte conditie. In samenspraak werd besloten de prednisolon te continueren.

## BESPREKING

Het VEXAS syndroom is in 2020 voor het eerst beschreven. [2] Toen werd beschreven dat verworven heterozygote inactiverende mutaties in het *UBA1*-gen liggend op het X-chromosoom van de hematopoëtische voorlopercellen, leiden tot een inactief ubiquitin-activerend enzym 1. Hierdoor faalt het proces van ubiquitinatie, dit is een complex intracellulair systeem betrokken bij de afbraak en modificatie van meerdere eiwitten. Verstoring hiervan leidt specifiek voor de getroffen myeloïde cellen tot een continu 'aan' laten staan van inflammatoire pathways. Dit heeft als klinisch gevolg een op oudere leeftijd ontstaan van een auto-inflammatoir beeld, genaamd VEXAS syndroom. [2] Aangezien het X-gebonden recessief is, zijn vrijwel alleen mannen aangedaan. Omdat het geen kiembaanmutatie is, maar een verworven mutatie op oudere leeftijd, is er geen verhoogd risico voor het nageslacht. Meestal is er sprake van één of meerdere cytopeniën met bij beenmergdiagnostiek veelal een dysplastisch beenmerg met kenmerkende vacuolen in de myeloïde en erythroïde voorlopercellen. Het klinisch beeld is aspecifiek met constitutionele symptomen (koorts, algehele malaise en gewichtsverlies) waarbij een variatie aan orgaanmanifestaties zijn beschreven: pulmonaire inflammatie, vasculitis (reuscelvasculitis, polyarteriitis nodosa, ANCA negatieve kleine vaten vasculitis), gewrichtsklachten op basis van artritis/myalgie, (poly)chondritis en cutane betrokkenheid. [1-3] De huid is frequent en meestal vroeg aangedaan. De cutane diagnoses en efflorescenties die beschreven worden zijn: erythema nodosum, erythemateuze papels/plaques, exantheem, (palpabele) purpura passend bij vasculitis, erythemateuze subcutane noduli en erythema exudativum multiforme. [1-3] Het huidbiopt toont frequent een leukocytoclastische vasculitis, dan wel een neutrofiële dermatose passend bij de ziekte van Sweet. [1,3] De

mortaliteit van het VEXAS syndroom is hoog. De enige curatieve behandeling is een allogene stamceltransplantatie. [4] In de tussentijd kan met anti-inflammatoire behandeling geprobeerd worden de klachten en verschijnselen zoveel mogelijk te onderdrukken, zoals met prednisolon, anti-IL1r (anakinra) of anti-IL6 (Tocilizumab). [4,5] Hierbij is er een verhoogd risico op infectieuze complicaties. Azacitidine, een pyrimidine antagonist geregistreerd voor behandeling van MDS, is hierbij mogelijk een veelbelovende (tijdelijke) behandelingsmogelijkheid. [3,6]



*Figuur 4. Histopathologie van huidbiopt van patiënt B met een oppervlakkige en diepe lymfocytair dermatitis met kernpuin en focaal neutrofiële en eosinofiele granulocyten, passend bij een diepe erythema annulare centrifugum of vorm van cutane lupus.*

Het tijdig herkennen van deze ziekte is belangrijk om een betere prognose in te kunnen schatten en onnodige behandeling en diagnostiek te beperken. Het is daarom van belang om bij een mannelijke (meestal oudere) patiënt met B-symptomen, een of meerdere cytopeniën en een chronisch inflammatoir huidbeeld of neutrofiele dermatose te denken

aan het VEXAS syndroom. Genetische diagnostiek kan zowel in het beenmerg als vanuit het perifere bloed worden verricht en is in de meeste academische ziekenhuizen beschikbaar. Hiervoor is het van belang om whole blood DNA analyse te verrichten, in het UMCG is het nu bijvoorbeeld standaard opgenomen in een genenpakket *auto-inflammatoire ziekten*.

### LEERPUNTEN

- Het VEXAS syndroom is een recent geïdentificeerde verworven genetische auto-inflammatoire therapieresistente aandoening, welke zich op oudere leeftijd manifesteert.
- Hieraan ten grondslag ligt een somatische (gedurende het leven verworven) mutatie in het UBA-1-gen in een myeloïde voorlopercel.
- Frequent zijn er vroeg in het ziektebeloop cutane manifestaties, meestal een beeld klinisch en histologisch passende bij leucocytoclastische vasculitis, erythema nodosum of de ziekte van Sweet.

### TREFWOORDEN

VEXAS syndroom - auto-inflammatoir - ziekte van Sweet - UBA1 - X-linked

### KEYWORDS

VEXAS syndrome - auto-inflammatory - Sweet syndrome - UBA1 - X-linked

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A et al. Adult-onset auto-inflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May 25;S0091-6749(21)00819-8. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014.
2. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834.
3. Zakine E, Schell B, Battistella M, et al. UBA1 Variations in Neutrophilic Dermatoses Skin Lesions of Patients With VEXAS Syndrome. *JAMA Dermatol*. Published online September 08, 2021. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3344
4. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3591-3594. doi: 10.1182/blood.2021011455.
5. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood*. 2021;137(26):3682-3684. doi:10.1182/blood.2020010177
6. Comont T, Heiblig M, Rivière E, 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*. 2021;10.1111/bjh.17893. doi:10.1111/bjh.17893

### CORRESPONDENTIEADRES

Joost M. Meijer

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