



CARTAS - CASO CLÍNICO

Síndrome VEXAS: manifestações cutâneas e variações do gene *UBA1* no diagnóstico de síndrome autoinflamatória rara – Relato de caso ☆☆☆



Prezado Editor,

A síndrome VEXAS (SV) é doença autoinflamatória rara, descrita recentemente, que acomete principalmente homens com mais de 50 anos e é causada por mutações somáticas do gene *UBA1*, localizado no cromossomo X.^{1,2} O quadro clínico inclui sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna, fadiga, perda ponderal) e manifestações hematológicas, musculoesqueléticas, cardiopulmonares e cutâneas (fig. 1).²⁻⁶

O envolvimento da pele ocorre em 80% a 100% dos casos e caracteriza-se por pápulas e placas eritematosas e/ou violáceas, às vezes edematosas, predominantemente em dorso, membros superiores, pescoço e face. Nos membros inferiores, observam-se, sobretudo, pápulas e placas eritematosas a purpúricas.⁷ O quadro cutâneo é frequentemente diagnosticado, inicialmente, como síndrome de Sweet ou vasculite com base nos achados histopatológicos de dermatose neutrofílica e vasculite leucocitoclástica, respectivamente.¹ Embora não haja critérios diagnósticos estabelecidos na SV, a avaliação da medula óssea é essencial para identificar vacúolos citoplasmáticos em precursores mielóides e eritroides. Entretanto, para o diagnóstico definitivo, a confirmação genética de mutações no gene *UBA1* é necessária.⁸

O tratamento é ainda incerto, e os glicocorticoides são os medicamentos mais úteis.⁸ O prognóstico é reservado, com mortalidade de 30% a 40% em cinco anos.⁷ Porém,

transplante de medula óssea e terapias de edição genética parecem promissoras, segundo estudos recentes.⁹ O objetivo deste relato de caso foi destacar as manifestações cutâneas na SV e reforçar a importância do teste genético no prognóstico do paciente e na compreensão da SV.

Paciente do sexo masculino, de 64 anos, procurou a emergência por perda de 16 kg nos últimos seis meses, sangue nas fezes há cinco meses, anemia há quatro meses, história de fadiga há um mês e febre aferida acima de 38 °C há três dias. Referia ainda o surgimento de lesões cutâneas assintomáticas há uma semana. O exame físico revelou placas urticariformes no tronco, dorso, membros superiores, palmas, plantas e face e de máculas e pápulas violáceas, que não desapareciam à digitopressão, nos membros inferiores (fig. 2A-B). Os exames laboratoriais revelaram elevação sérica da proteína-C-reativa, com valor de 152 mg/L, anemia macrocítica com hemoglobina de 6,2 g/dL e volume corpuscular médio de 116,5 fL, neutrofilia de 14.400 μ L, dos quais 23% de bastões (3.319 μ L) e plaquetopenia de 53.000 μ L.

Foram realizadas biópsias das lesões da pele no tronco, compatíveis com síndrome de Sweet, e no membro inferior esquerdo, compatíveis com vasculite leucocitoclástica (fig. 3). O exame de imunofluorescência direta das lesões no membro inferior não evidenciou depósitos imunes.

Para manejo inicial, foi prescrito prednisona na dose de 1 mg/kg/dia, com melhora significativa das lesões após 48 horas do início do corticoide. Além disso, foi introduzida antibioticoterapia para o quadro de febre associada a leucocitose com desvio à esquerda no leucograma e eritropoetina para anemia.

O mielograma identificou achados sugestivos de síndrome mielodisplásica, e a biópsia de medula óssea evidenciou hiperplasia com alterações mielodisplásicas/mieloproliferativas associada a megacariocitose e mielofibrose grau 1. Em virtude desses achados, foi levantada a hipótese de SV. O sequenciamento genético de espécimes de medula óssea do paciente evidenciou a presença da mutação c.1741 + 15G > A no gene *UBA1* (fig. 4).

As alterações cutâneas, presentes na maioria dos pacientes com SV, são geralmente a primeira manifestação da síndrome, reforçando o papel essencial do dermatologista no reconhecimento precoce da doença. Diante de um caso de síndrome de Sweet, associado ao achado de vasculite nos membros inferiores e a sintomas constitucionais, além de acometimento de outros sistemas, principalmente hemato-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501233>

☆ Como citar este artigo: Crivelatti I, Souza SM, Dimatos OC, Funchal GG, Soares AM, Pereira AA. VEXAS syndrome: cutaneous manifestations and *UBA1* gene variants in the diagnosis of a rare autoinflammatory syndrome – A case report. An Bras Dermatol. 2025;100:501233.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Florianópolis, SC, Brasil.

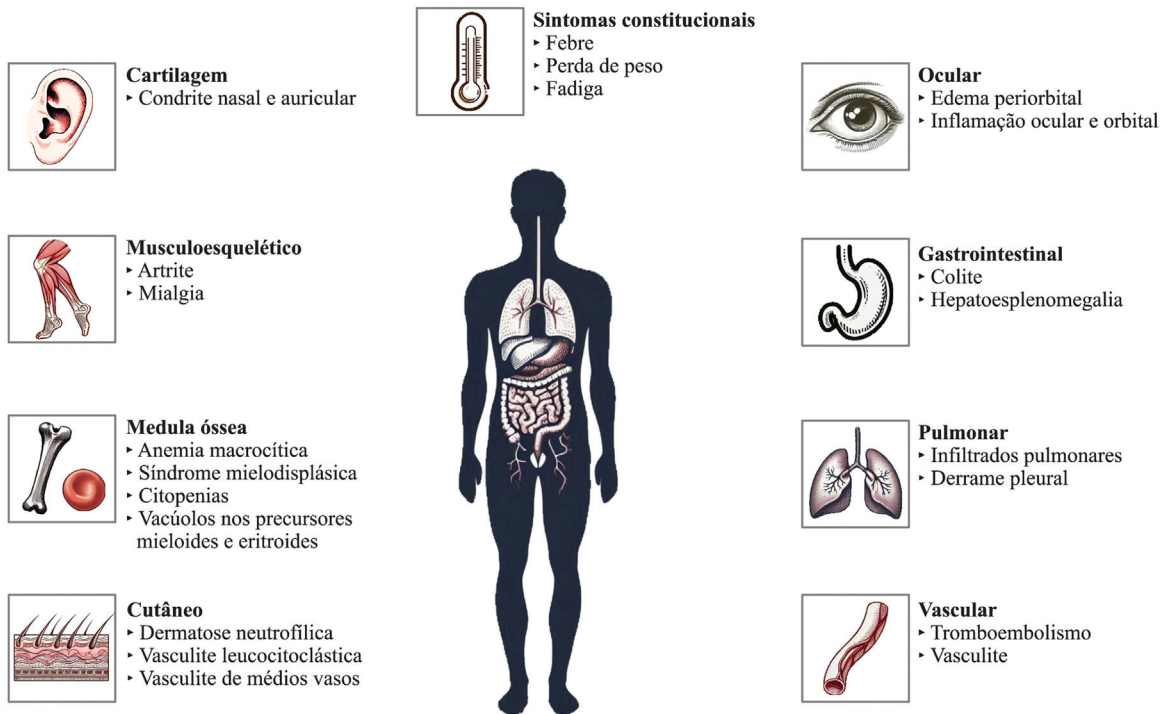


Figura 1 Manifestações clínicas da síndrome VEXAS.



Figura 2 Manifestações cutâneas. (A) Pápulas e placas eritematovioláceas, com edema em bordas, algumas com tendência a coalescer, no dorso. (B) Púrpura palpável nos membros inferiores.

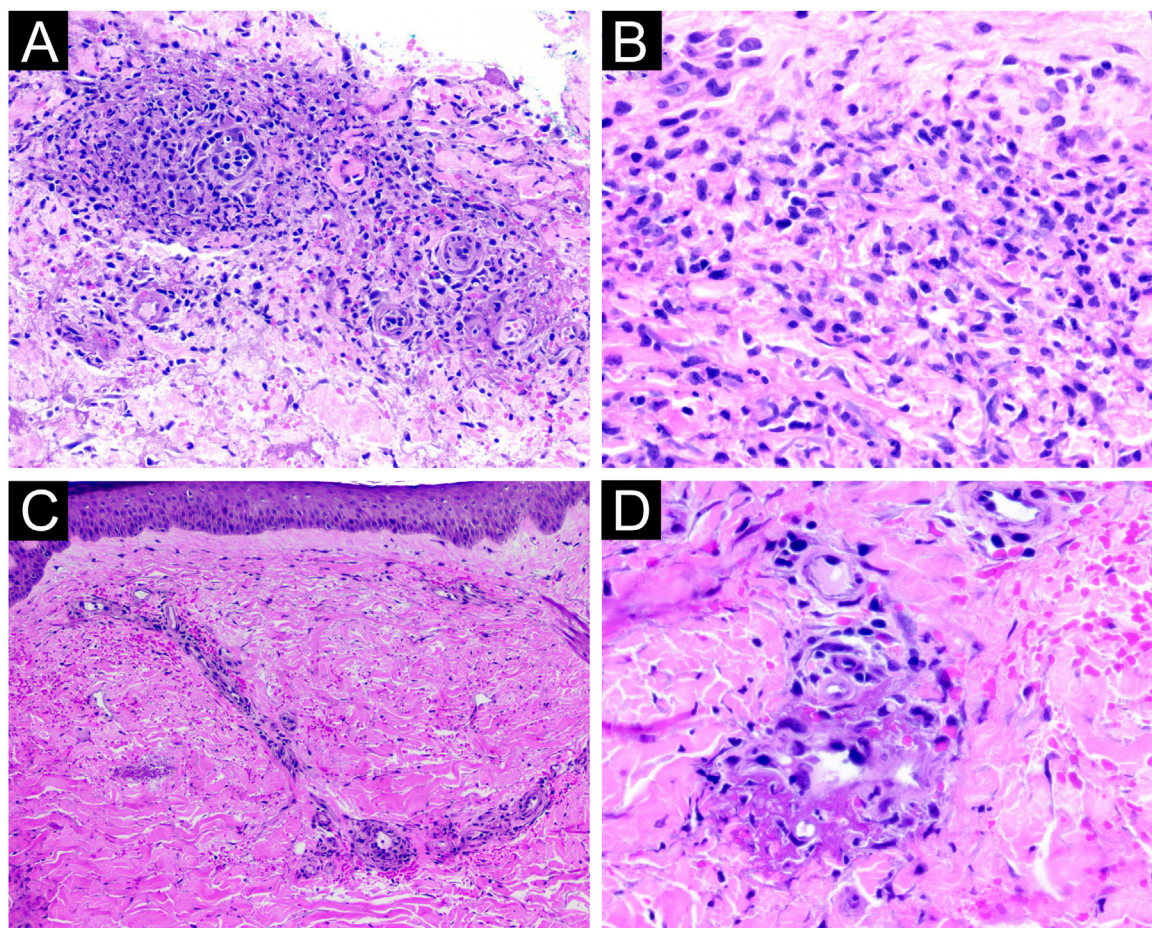


Figura 3 Achados histopatológicos. Biopsia de lesão no tronco evidencia infiltrado mono e polimorfonuclear, com neutrófilos particulados e hemácias extravasadas, sem sinais de vasculite (A, Hematoxilina & eosina, 200 × ; B, Hematoxilina & eosina, 400 ×). Biopsia de lesão em membro inferior demonstra hemácias extravasadas, infiltrado inflamatório misto perivascular com leucocitoclasia e presença de trombos de fibrina na parede dos capilares (C, Hematoxilina & eosina, 100 × ; D, Hematoxilina & eosina, 400 ×).

lógico, em homens com mais de 50 anos, deve ser aventada SV como diagnóstico diferencial.

O reconhecimento oportuno e precoce de casos suspeitos acarreta assertividade na solicitação do teste genético. A identificação de novas variantes somáticas patogênicas no gene *UBA1* possibilita direcionar a avaliação genética, tornando-a mais rápida e eficaz. Possivelmente ainda há inúmeras variantes patogênicas ainda não descritas relacionadas à SV. O sequenciamento genético desse paciente identificou uma variante de significado incerto, visto que não se encontra entre as já descritas até o momento (fig. 4).¹⁰ Por isso, presume-se que se trata de mais uma variante relacionada à SV ainda não reconhecida.

A conscientização sobre a SV pelo dermatologista é fundamental para facilitar o diagnóstico precoce. Novas variantes patogênicas no gene *UBA1* identificadas na SV devem ser documentadas para melhor entendimento da doença e para avaliação genética mais eficiente, objetivando mitigar a alta morbimortalidade.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Isabel Crivelatti: Concepção e o desenho do estudo; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

Shirley Massimo de Souza: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Oscar Cardoso Dimatos: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa.

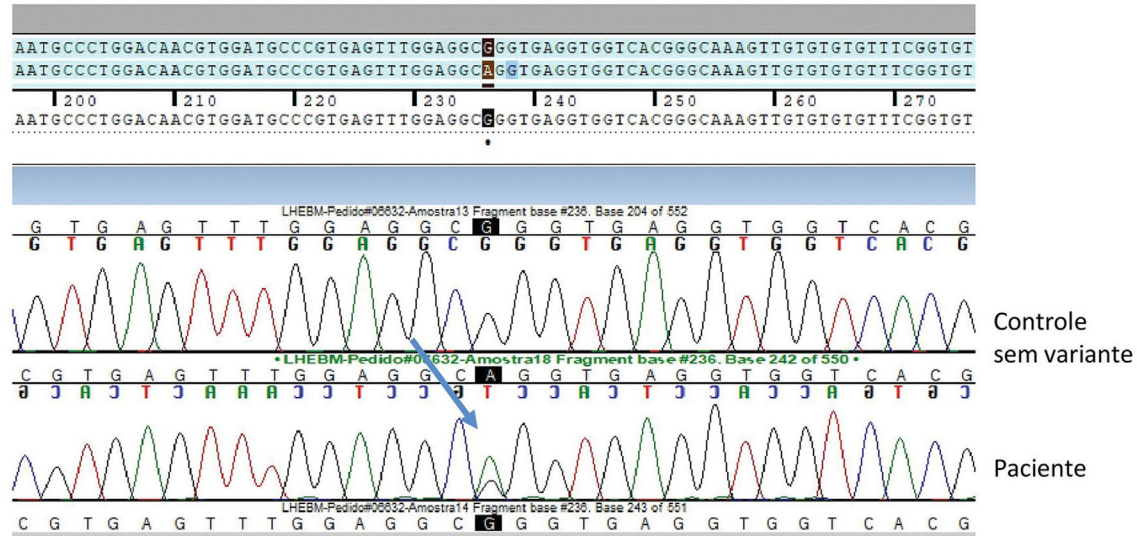
Gabriella Di Giunta Funchal: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Andressa Miozzo Soares: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Amanda Amaro Pereira: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Resultado do Sequenciamento dos éxons 3, 14, 15 e 16 do gene *UBA1* (NG_009161)

Exemplo ilustrativo do sequenciamento do gene *UBA1*



Houve troca de base nitrogenada G por A na região intrônica entre os éxons 15 e 16.

Figura 4 Teste genético do gene *UBA1* com sequenciamento do DNA pelo método de Sanger dos éxons 3, 14, 15 e 16. Identificada mutação entre os éxons 15 e 16, com troca da base nitrogenada G por A.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Não se aplica.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Ana Maria Roselino.

Referências

1. Nakajima H, Kunimoto H. VEXAS syndrome. *Int J Hematol*. 2024.
2. 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;160:822–9.
3. Patel BA, Ferrada MA, Grayson PC, Beck DB. VEXAS syndrome: an inflammatory and hematologic disease. *Semin Hematol*. 2021;58:201–3.
4. 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*. 2023;88:917–20.
5. Grayson P; National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. VEXAS Syndrome [Internet]. Bethesda (MD):

National Institutes of Health; [Acesso em 9 fev. 2025]. Disponível em: <<https://www.niams.nih.gov/labs/grayson-lab/vexas>>.

6. Sterling D, Duncan ME, Philippidou M, Salisbury JR, Kulasekara-raraj AG, Basu TN. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:1209–14.
7. Kötter I, Krusche M. VEXAS syndrome: an adult-onset autoinflammatory disorder with underlying somatic mutation. *Curr Opin Rheumatol*. 2025;37:21–31.
8. Loeza-Urbe MP, Hinojosa-Azaola A, Sánchez-Hernández BE, Crispín JC, Apodaca-Chávez E, Ferrada MA, et al. VEXAS syndrome: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2024;20:47–56.
9. Zhang Y, Dong X, Wang H. VEXAS syndrome-review. *Glob Med Genet*. 2023;10:133–43.
10. Khitri MY, Hadjadj J, Mekinian A, Jachiet V. VEXAS syndrome: an update. *Joint Bone Spine*. 2024;91:105700.

Isabel Crivelatti , Shirley Massimo de Souza , Oscar Cardoso Dimatos , Gabriella Di Giunta Funchal , Andressa Miozzo Soares e Amanda Amaro Pereira

Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: isabel.crivelatti@gmail.com (I. Crivelatti).

Recebido em 6 de maio de 2025; aceito em 26 de maio de 2025