

VEXAS症候群

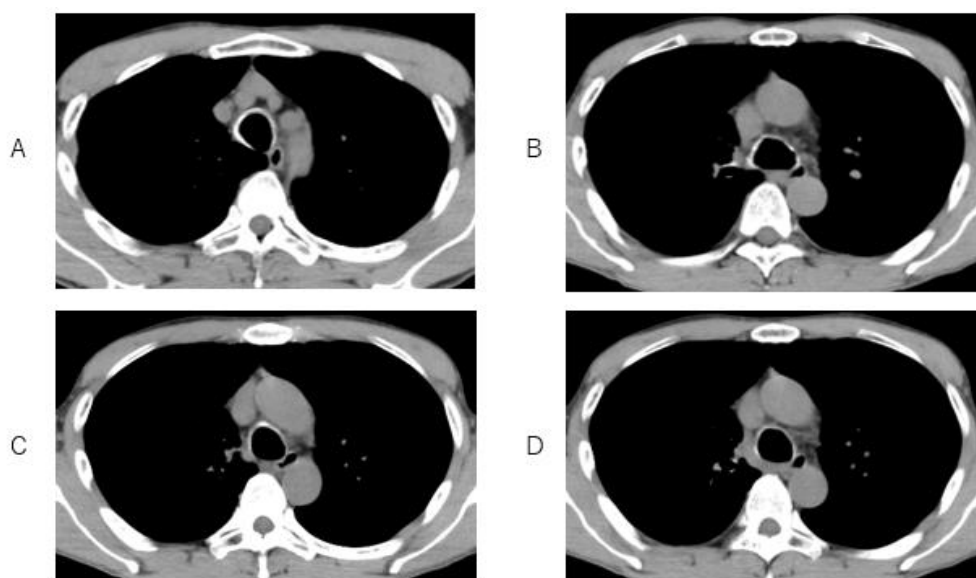
VEXAS症候群 Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic

2020年に明らかにされた症候群

血液学、リウマチ学専門領域で話題の症候群

50代 男性

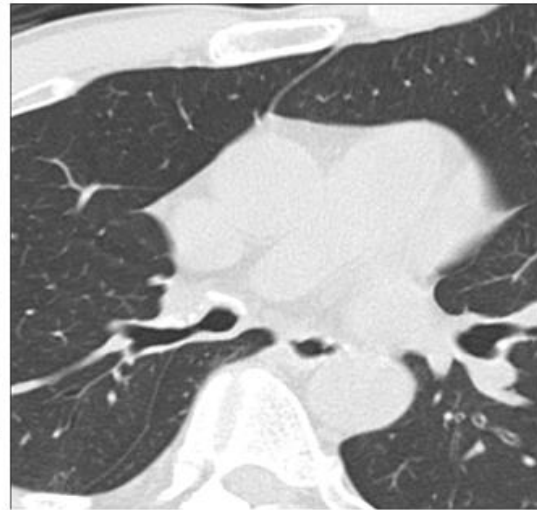
- 多発軟骨炎
- リウマチ関節炎の疑い



気管軟骨は前壁と側壁に見られるが後壁には見られない。

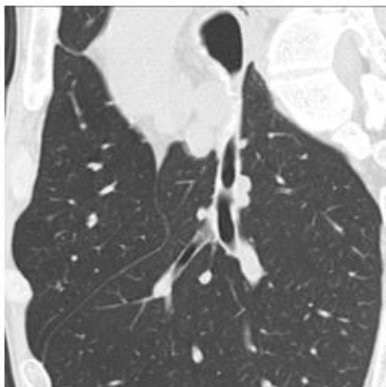


A

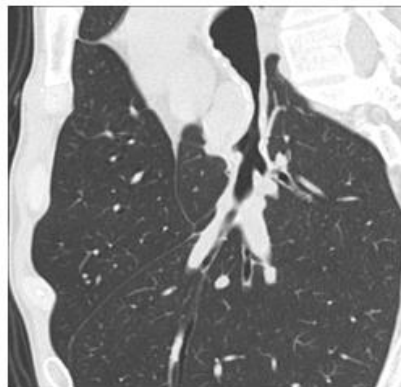


B

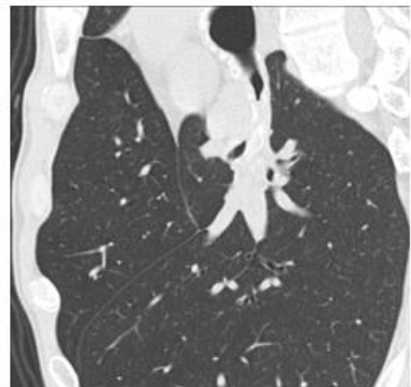
気管と気管支の前壁と側壁に石灰化が認められる。右主気管支壁の軟骨の肥厚が認められる。



A



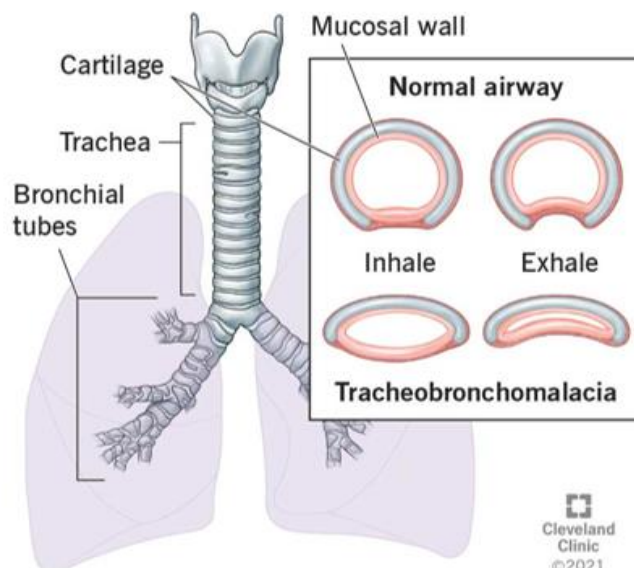
B



C

斜位の縦位断で右主気管支の狭窄が認められる。

気管・気管支軟化症

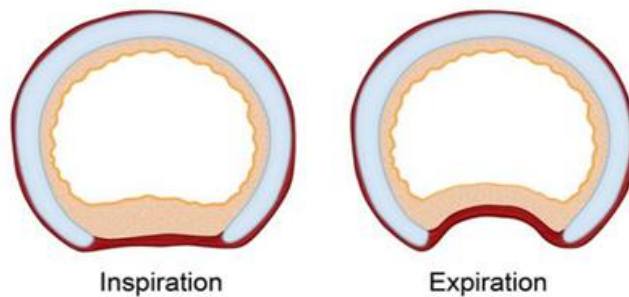


Tracheomalacia and Tracheobronchial malacia

- Definition: Malacia = Weakness
- Tracheomalacia (TM) → weakness of the trachea
- Tracheobronchomalacia (TBM) → weakness of the trachea and main stem bronchi

*This presentation will focus on adult, acquired tracheobronchomalacia rather than the congenital form of the disease

Normal



Tracheomalacia

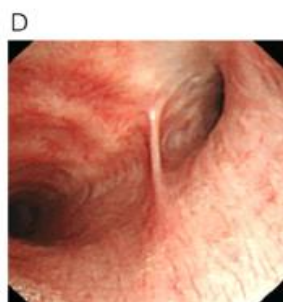
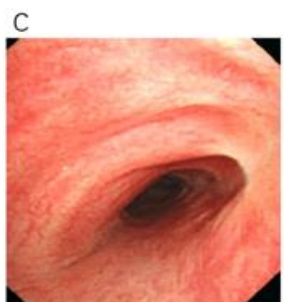
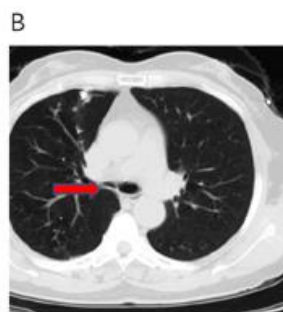
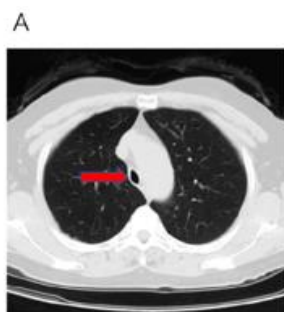
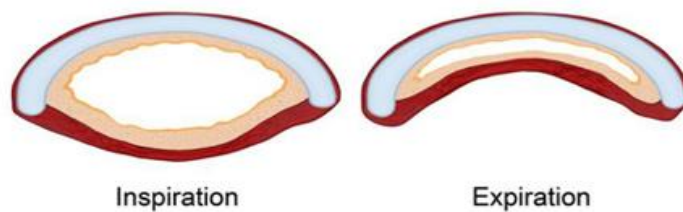


Figure 1. CT scans and bronchoscopy in a patient with TBM. CT scans revealed stenosis of the trachea (A) and right main bronchus (B), shown by the red arrow, and which were confirmed by bronchoscopy (C and D).

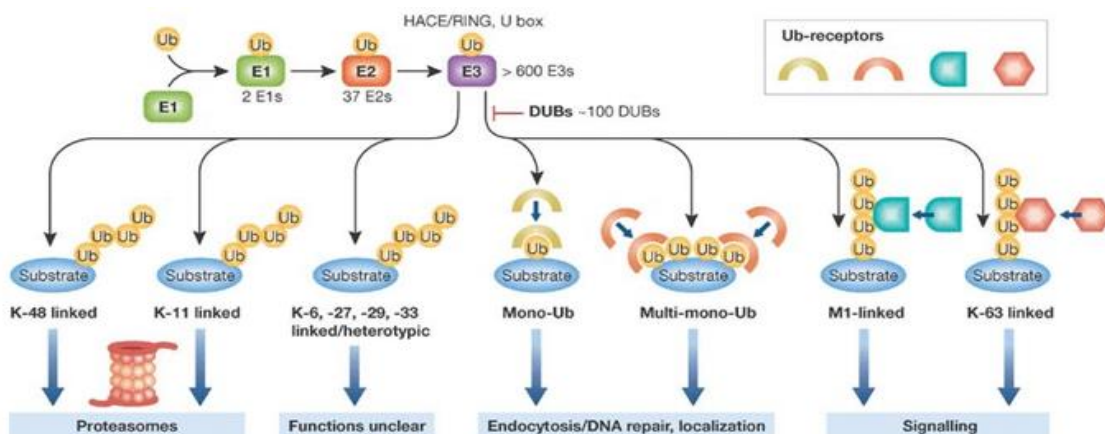
VEXAS症候群

- ・ 成人発症(中年から老年以降の男性 50－70男性)
- ・ リュウマチ様症状と血液検査異常
リュウマチ様症状
発熱 関節痛 皮膚紅斑 肺障害(気管軟骨炎) 中動脈の血管炎
血液異常 CRP、IL6：高値 大血球性貧血 血小板減少
骨髓不全－骨髓細胞・赤芽細胞空胞

症状や血液検査は、必ずしも一様でない。
この発表以来、リュウマチ学専門の施設からこの疾患による症状だったとの報告が多数

VEXAS症候群： Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic

- ・ Vacuoles：骨髓系統の細胞内に空胞が発生－組織学的根拠
- ・ E1 enzyme：細胞内の不必要なタンパク分解に携わる
- ・ X-linked：染色体Xの遺伝子異常が後天的に生じる。
X遺伝子2つを有する女性は免れ、1つの男性に発生、
50代以降
- ・ Autoinflammatory：遺伝子異常による自己炎症(自己免疫と称していない)
- ・ Somatic：全身に発症するが、症状は、様々



骨髓細胞の遺伝子異常により 細胞内のタンパク分解過程(protease)に携わる最初のE1酵素欠損。

これにより細胞内に本来、分解されるべき、不必要タンパクが残存、細胞死に至ると、不必要タンパクが細胞外へ、これを処理するために免疫細胞が勇躍、これにより、生体に様々な症状が発現。

VEXAS症候群のインパクト

- 地中海熱病：本邦では知られていないが、ヨーロッパ、ペルシャ、アラブ人の生来の遺伝子異常による自己炎症疾患
- SLE、リュウマチなどの自己免疫疾患は獲得免疫による異常（原因不明な抗原に感作されたT細胞の指令を受けB細胞が自己抗体産生）
- VEXAS症候群は、遺伝子異常によって生じる自己炎症疾患（遺伝子異常によって生じる癌発症と類似）

Disease	Gene	Chromosome	Mechanism	Clinical findings	Treatment
VEXAS syndrome	UBA1	Chr. X	LOF	recurrent fever, polychondritis, vasculitis, arthritis, macrocytic anemia	CSs Tocilizumab JAKi Azacytidine ASCT
MDS/BD	NR	Chr.8	trisomy	oral/genital ulcers, rash, fever and intestinal involvement	DMARDs
ECD	MAPK/BRAF	Chr.7	GOF	central diabetes insipidus, restrictive pericarditis, perinephric fibrosis, and sclerotic bone lesions	chemotherapeutic drugs BRAF inhibitors
TRAPS	TNFRSF1A	Chr.12	GOF	recurrent fever; abdominal, chest, and muscle pain; red and swollen eyes; and a typical rash lasting for more than one week.	IL-1 blockers (ANK, CKM) TNFA inh.(ETN) IL-6 inh (TCZ)
NLRP3-AID	NLRP3	Chr. 1	GOF	fever, urticaria,arthritis sensorineural hearing loss, central nervous system involvement	IL-1 blockers (ANK, CKM)
ALPS	FAS	Chr. 10	LOF	lymphadenopathy and splenomegaly, hypergammaglobulinemia, haemolytic anaemia, idiopathic thrombocytopenia and neutropenia	CSs IS drugs splenectomy
Felty s/m	STAT 3	Chr .7	GOF	splenomegaly, anemia, neutropenia, thrombocytopenia	DMARDs, splenectomy IL-1 blockers (ANK, CKM)
Schnitzler syndrome	MYD88	Chr.1	GOF	chronic urticarial rash, recurrent fever, arthralgia or arthritis, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	

VEXAS症候群以後、遺伝子異常が明らかになった

自己炎症疾患

AID: NLRP3-associated inflammatory disease; ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome; ANK:anakinra; ASCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CKM:canakinumab; CSs:corticosteroids; DMARDs:disease modifying anti-rheumatic drugs; ECD: Erdheim-Chester disease; ETN:etanercept; GOF: gain-of-function; IL-1:interleukine-1; JAKi: janus kinase inhibitors; LOF: loss-of-function; MAPK: mitogen activated protein kinase; MDS: myelodysplastic syndrome; NLRP3- TRAPS: tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; TCZ: tocilizumab; TNFA: tumor necrosis factor alpha; VEXAS: vacuoles, E1enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic.

VEXAS症候群: 症状は様々

- 18 (72%) had pulmonary involvement,
- 16 (64%) had ear and nose chondritis,
- 4 (10%) had vasculitis (3PAN, 1GCA)

first original VEXAS study by Beck *et al.* among 25 patients

skin lesions (83%), noninfectious fever (64%), weight loss (62%), lung involvement (50%), ocular symptoms (39%), relapsing chondritis (36%), venous thrombosis (35%), lymph nodes (34%) and arthralgia (27%).

116 cases

Georgin-Lavialle *et al.* reported the characteristics of one hundred and sixteen patients with VEXAS syndrome from a French multicentre registry between November 2020 and May 2021

VEXAS症候群

- particularly males in their fifth decade of life or older;
- adult-onset autoinflammation accompanied by multiorgan involvement including recurrent fever(繰り返す発熱), skin inflammation(皮膚炎症), asymmetrical mono/ oligoarthritis(単発・多発関節炎), relapsing polychondritis with pulmonary involvement(繰り返す肺障害 併存多軟骨炎), any type of vasculitis(血管炎), and MDS(骨髄異形成症候群)-like features observed in peripheral blood

VEXAS症候群 治療

- ステロイド・・・症状緩和
- 多数の臨床試験実施中：
 - tocilizumab：IL6、CRP上昇 皮膚炎症に効果
 - ステロイド＋ tocilizumab
 - Janus kinase inhibitors (JAKi)
 - JAK1/2 inhibitor ruxolitinib
 - intravenous immunoglobulin (IVIG) administration
 - Intravenous immunoglobulin and IL-17 inhibitor
 - Azacytidine
 - 骨髄移植