

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Ear, nose, and throat manifestations of VEXAS Syndrome. Systematic review

Lucía MARTÍNEZ-DÍAZ ; Carmelo MORALES-ANGULO 

Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Marqués de Valdecilla de Santander. España.

Correspondencia: carmelo.morales@unican.es

Fecha de recepción: 4 de julio de 2023

Fecha de aceptación: 8 de septiembre de 2023

Fecha de publicación: 10 de septiembre de 2023

Fecha de publicación del fascículo: 18 de diciembre de 2023

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: El síndrome VEXAS (SV) es una entidad de descripción reciente que afecta fundamentalmente a varones, y se debe a una mutación somática en el gen UBA1. Puede cursar con múltiples manifestaciones sistémicas, siendo la afectación de cabeza y cuello muy frecuente. El objetivo de este estudio fue describir las manifestaciones otorrinolaringológicas del SV, que contribuyan a un diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad. Método: Se realizó una revisión de la literatura médica, utilizando los criterios PRISMA adaptados al tipo de estudio, de las manifestaciones otorrinolaringológicas del SV, utilizando la base de datos PubMed. Resultados: Fueron incluidos en nuestro trabajo 81 artículos que cumplían los criterios de inclusión del mismo, los cuales describían 133 casos. Los resultados mostraron que el SV se produce, sobre todo, en varones mayores de 50 años de edad, presentando en más de la mitad de los casos, manifestaciones de cabeza y cuello, entre las que destacan la CA, la condritis nasal y el edema periorbitario. Conclusiones: Con frecuencia el SV es confundido, en los pacientes con manifestaciones otorrinolaringológicas, con la policondritis recurrente. El conocimiento por parte del otorrinolaringólogo de las manifestaciones de cabeza y cuello asociadas al mismo, puede contribuir a un diagnóstico y tratamiento temprano mejorando el pronóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: síndrome VEXAS; otorrinolaringología; condritis auricular; condritis nasal; hipoacusia neurosensorial.

SUMMARY: Introduction and objectives: VEXAS syndrome (VS) is a recently described clinical entity that mainly affects males, and is due to a somatic mutation in the UBA1 gene. It can present with multiple systemic manifestations, especially hematological and dermatological, being the affectation of the head and neck very frequent, especially, auricular chondritis (AC). The objective of this study was to describe the otorhinolaryngological manifestations of VS, knowledge of which by the otolaryngologist could contribute to early diagnosis and treatment of the disease. Methods: A review of the medical literature was carried out, using the PRISMA criteria adapted to the type of study, of the otorhinolaryngological manifestations of VS, from its description in the year 2020 to December 2022, using the Pubmed database. Results: 81 articles that met the inclusion criteria were included in our work, which described 133 cases in detail. The results showed that VS occurs mainly in men over 50 years of age, presenting in more than half of the cases head and neck manifestations, among which AC, nasal chondritis and periorbital edema stand out. Conclusions: Since VS can affect any part of the body, mimicking the clinical pictures of other diseases, it has often been confused, in patients with otorhinolaryngological manifestations, especially with recurrent polychondritis. Knowledge by the otolaryngologist of the head and neck manifestations associated with it can contribute to early diagnosis and treatment, improving the prognosis of the disease.

KEYWORDS: VEXAS syndrome; otorhinolaryngology; ear chondritis; nasal chondritis; neurosensory hearing loss.

INTRODUCCIÓN

El síndrome VEXAS (vacuolas, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) es una entidad clínica de reciente descripción caracterizada por presentar manifestaciones cutáneas, autoinflamatorias y anomalías hematológicas [1].

Este síndrome debuta en la edad adulta como consecuencia de mutaciones somáticas en el gen UBA1 en células progenitoras hematopoyéticas, y se localiza en el brazo corto del cromosoma X codificando la enzima activadora de ubiquitina E1, implicada en la degradación celular de proteínas [1].

El síndrome VEXAS cursa con inflamación sistémica que da lugar a múltiples manifestaciones sobre todo dermatológicas y hematológicas. Como consecuencia puede simular diferentes entidades clínicas como el síndrome de Sweet, policondritis recidivante (PR) o artritis reumatoide [2, 3, 4]. Dentro de las manifestaciones hematológicas son características la aparición de

vacuolas citoplasmáticas en promielocitos, mielocitos, precursores eritroides y blastos de la médula ósea [1].

La afectación de cabeza y cuello es frecuente en el síndrome VEXAS, sobre todo la condritis auricular y nasal. Sin embargo, otras manifestaciones de dicha área no están claramente establecidas [3-5]. Estos pacientes habitualmente eran diagnosticados de PR [1].

Dado que las manifestaciones otorrinolaringológicas pueden constituir la primera forma de presentación de la enfermedad, nuestro objetivo es describir dichas manifestaciones en los pacientes con síndrome VEXAS para contribuir a un diagnóstico temprano de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión sistemática de las manifestaciones otorrinolaringológicas de los casos publicados de síndrome VEXAS. La búsqueda concluyó el 31 de diciembre de 2022. La base de datos consultada

para su realización fue PubMed. Para llevar a cabo la búsqueda se empleó el término *Vexas Syndrome*.

La presente revisión fue realizada siguiendo las directrices de las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) con modificaciones adaptadas al tipo de estudio.

Los criterios de inclusión que fueron empleados para los casos seleccionados en esta revisión sistemática: artículos publicados desde 2020 (año de descripción del síndrome VEXAS) hasta 31 de diciembre de 2022, idioma español, francés o inglés y diagnóstico confirmado genéticamente del síndrome VEXAS.

Los criterios de exclusión fueron diagnóstico confirmado de otra enfermedad excluyendo el síndrome VEXAS, artículos de revisión sin inclusión de casos clínicos o sin descripción pormenorizada de los mismos.

Los datos fueron extraídos por el autor principal siendo revisados por un especialista en área de la otorrinolaringología, de acuerdo con los criterios previamente establecidos. Se analizaron todos los resúmenes y títulos de la investigación resultantes de la búsqueda inicial. Una vez realizado el screening inicial, se procedió a investigar el texto completo de los artículos seleccionados.

Una vez seleccionados los artículos incluidos en la presente revisión, se realizó un análisis de los casos clínicos para extraer los siguientes datos: sexo y edad del paciente, síntomas principales otorrinolaringológicos, si la afectación otorrinolaringológica fue el síntoma de debut de la enfermedad, histopatología (si esta fue realizada en el área de cabeza y cuello) y lugar de obtención de biopsia, y diagnósticos diferenciales considerados por los autores del artículo.

RESULTADOS

Tras la revisión sistemática de artículos publicados de síndrome VEXAS (Figura 1), en 81 se describían de forma pormenorizada la sintomatología de un total de 133 pacientes. Del total de casos

descritos, 91 pacientes presentaban manifestaciones de cabeza y cuello, esto constituye un 68,4 % de los casos publicados de síndrome VEXAS con descripción individual de la sintomatología.

La edad de los pacientes con afectación otorrinolaringológica osciló entre 46 y 83 años con una mediana de 68. El 98,5 % de los casos descritos fueron varones. La manifestación de cabeza y cuello más frecuente fue la condritis: auricular (61,5 %), nasal (23 %) o no especificada (18,7%). Otras manifestaciones menos frecuentes fueron el edema periorbitario (18,7 %) y la condritis laringo-traqueal (12 %). Mucho menos frecuente fueron las adenopatías cervicales (7,7 %), las aftas orales (5,5%), la parotiditis (4,4%), la hipoacusia neurosensorial (HNS) (4,4%), la afectación de la articulación temporomandibular (3,3%), la sinusitis (3,3%) y las úlceras nasales (3,3%) con perforación septal en uno de los casos [55].

Considerando los artículos incluidos en la revisión, incluyendo los casos sin afectación de cabeza y cuello, el 56,4 % del total de pacientes con síndrome VEXAS presentan condritis, ya sea auricular, nasal o laringotraqueal. Si solo consideramos a los pacientes que presentaron manifestaciones de cabeza y cuello, la condritis estuvo presente en el 82,4%.

En el 25,6 % de los casos descritos, las manifestaciones otorrinolaringológicas aparecieron dentro del cuadro de presentación de la enfermedad (sobre todo condritis auricular), pero siempre asociadas a otra sintomatología sistémica como lesiones cutáneas (síndrome de Sweet), manifestaciones hematológicas (síndrome mielodisplásico sobre todo), síndrome febril, afectación ocular (uveítis, episcleritis) u osteoarticular entre otras. Los datos de los artículos incluidos con manifestaciones de cabeza y cuello se resumen en la Tabla 1 (Anexo 1).

DISCUSIÓN

El síndrome VEXAS afecta fundamentalmente a varones mayores de 50 años. La mayoría de los casos descritos en esta revisión se produjeron en

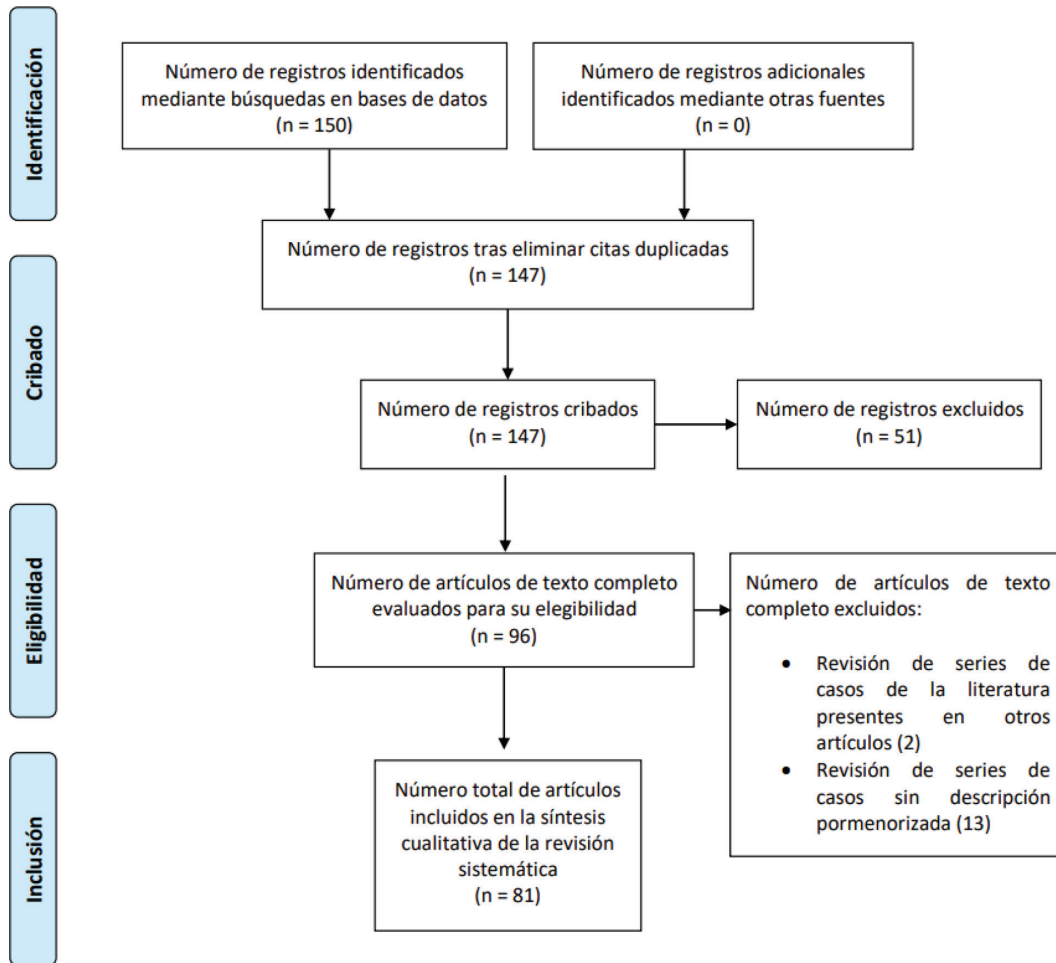


Figura 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre síndrome VEXAS.

varones de entre 50 y 80 años, aunque hay algún caso descrito que debutó en la 4ª década [6, 7, 54]. El hecho de que aparezca mayoritariamente en varones, se debe a que el gen UBA1 se encuentra en el cromosoma X y se postula que, en las mujeres, el alelo no mutado ejerce un efecto protector, ya que el gen UBA1, en condiciones normales, no está sometido al fenómeno de inactivación. Aun así, se han reportado 7 casos en mujeres [5, 45, 49, 40]. La

causa más frecuente por la que este síndrome puede aparecer en el sexo femenino es el mosaicismo del cromosoma X, fenómeno relacionado con la edad. Otras causas menos frecuentes son el síndrome de Turner, la disomía uniparental y la inactivación sesgada del cromosoma x [44, 45].

Los pacientes con síndrome VEXAS pueden debutar con sintomatología otorrinolaringológica (condritis auricular/nasal, adenopatías cervicales

necróticas, hipoacusia neurosensorial, parotiditis, laringitis o aftas orales) con cierta frecuencia, como se observa en esta revisión, en la cuarta parte de los casos, habitualmente asociada a sintomatología sistémica, pudiendo ser clave (sobre todo la condritis) para la sospecha de síndrome VEXAS en cuadros abigarrados de difícil etiqueta inicial y evitar, como suele ser frecuente, que se retrase el diagnóstico de estos pacientes durante meses o incluso años.

Con cierta frecuencia algunos pacientes presentan durante años condritis recurrente (nasal, auricular o ambas) y son diagnosticados de una PR. La aparición posterior de otra sintomatología, sobre todo hematológica reorienta el diagnóstico posterior de dichos pacientes tras la descripción de la enfermedad y la posibilidad de confirmar la aparición de la misma mediante estudio genético.

En otras ocasiones, la condritis auricular y/o nasal aparece en pacientes que han sido previamente diagnosticados de una enfermedad hematológica (síndrome mielodisplásico principalmente), cutánea (síndrome de Sweet) o tienen antecedentes de vasculitis (vasculitis leucocitoclástica, arteritis de células gigantes, poliarteritis nodosa o poliangeítis microscópica) o con menos frecuencia de artritis reumatoide o enfermedad de Still de inicio en edad adulta. En estos casos, deberíamos plantearnos el síndrome VEXAS como diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes cuyas manifestaciones reumatológicas han sido refractarias al tratamiento [18].

Así mismo, ante la aparición de condritis junto con otras manifestaciones sistémicas como fiebre, pérdida involuntaria de peso, artralgias, astenia, afectación cutánea (dermatosis neutrofilica como hallazgo más frecuente), vasculitis o alteraciones hematológicas, especialmente en un varón de edad avanzada, debe tenerse en cuenta el síndrome VEXAS como posible diagnóstico.

Tsuchida et al encontraron en un grupo de 14 pacientes previamente diagnosticados de PR, que 8 de ellos eran portadores de mutaciones en el gen

UBA1, y, por tanto, fueron etiquetados posteriormente como pacientes con síndrome VEXAS [49].

Por tanto, en los pacientes con condritis auricular y/o nasal recurrente sin una causa clara, debemos pensar no solo en una PR sino en un síndrome VEXAS, por lo que es necesario la realización de una interconsulta a reumatología o hematología, y valorar la realización de un estudio genético buscando mutaciones en el gen UBA1.

En las descripciones iniciales del síndrome VEXAS (22) se afirmaba que a diferencia de la PR en el síndrome VEXAS no había afectación laringotraqueal; sin embargo, aunque mucho menos frecuente que la afectación auricular y nasal (algo que también ocurre en la PR) el síndrome VEXAS puede afectar a la laringe y tráquea como se demuestra en el 12% de los casos con manifestaciones de cabeza y cuello publicados de esta revisión. Por tanto, la afectación laringotraqueal no puede ser utilizada como un criterio para descartar síndrome VEXAS y pensar en una PR.

La forma de afectación laríngea descrita en nuestra revisión va desde la aparición de un cuadro de laringitis [9, 21, 48], la presencia de edema subglótico severo precisando el paciente ingreso en UCI [53], hasta una necrosis de la epiglotis [55]. En uno de los casos se describió disfonía en el debut sin poder precisar si se debía a la presencia de condritis laringotraqueal [16]. Otras formas de afectación laríngea no han sido descritas de forma pormenorizada.

En una serie de casos francesa de 95 pacientes se dividió a los mismos en dos cohortes, una de 55 pacientes con síndrome VEXAS y otra con 40 pacientes con PR. A partir de los datos obtenidos de esta serie, podemos establecer diferencias entre ambas entidades. Los pacientes con síndrome VEXAS eran mayoritariamente varones (96%), mientras que en la cohorte de pacientes con PR solo un 30 %. Entre las manifestaciones sistémicas que fueron más frecuentes en los pacientes con síndrome VEXAS que con PR, destacan la fiebre (60% vs 10%); la afectación ocular en (28% vs 15%);

las lesiones cutáneas (82% vs 20%); los infiltrados pulmonares (46% vs 0%); y las alteraciones hematológicas, fundamentalmente en forma de síndrome mielodisplásico (75% vs 0%). Los hallazgos que fueron más frecuentes en la cohorte de pacientes con PR que en la cohorte de pacientes con síndrome VEXAS, fueron la costochondritis (25% vs 12%) y la condritis de las vías respiratorias grandes (45% vs 25%), aunque como se ha mencionado previamente, estas manifestaciones no nos permiten discriminar entre síndrome VEXAS y PR porque pueden aparecer en ambas entidades [60]. Además, los pacientes con síndrome VEXAS y clínica de condritis presentan mayores tasas de mortalidad y peor respuesta al tratamiento que los pacientes con PR [61].

La presencia de edema periorbitario, en algunos casos severo, es un síntoma relativamente frecuente que se ha descrito en 17 de los casos aquí revisados [7, 8] y en algunas series ha representado un porcentaje significativo, oscilando entre un 8,6% y un 33% [60, 62, 64, 65, 66]. También, se han descrito algunos casos de angioedema facial [8, 53].

Las adenopatías cervicales pueden constituir el primer síntoma de presentación de los pacientes con síndrome VEXAS o pueden aparecer en el curso de la enfermedad. En nuestra revisión, esta manifestación se describe en 7 pacientes [3, 6, 25, 44, 51, 58]. Se han publicado varios casos (2 en la presente revisión) de pacientes inicialmente diagnosticados de la enfermedad de Kikuchi Fujimoto tras biopsia de una adenopatía cervical, que posteriormente se confirmó que tenían un síndrome VEXAS [3, 58]. Por tanto, en pacientes con sospecha de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto que desarrollan otros síntomas cutáneos, hematológicos o reumatológicos, se deben descartar mutaciones en el gen UBA1.

La presencia de aftas orales y genitales habitualmente nos hace sospechar un síndrome de Behçet o enfermedades autoinflamatorias como las relacionadas con NLRP3; sin embargo, en cinco de los pacientes con síndrome VEXAS descritos

en la literatura, aparecieron aftas en el debut o en el curso de la enfermedad (dos de ellos tuvieron aftas orales y genitales, otro tuvo solo aftas orales y otros dos tuvieron aftas no especificadas) [6, 10, 25, 31, 36].

El síndrome VEXAS puede producir alteraciones en el sistema nervioso, en concreto, en otorrinolaringología puede manifestarse como HNS. Aunque en el grupo inicial de pacientes con síndrome VEXAS en el que se describió la enfermedad, Beck y cols. encontraron HNS en 10/16 pacientes (66%) (1), en estudios posteriores y en los resultados obtenidos en nuestra revisión, este síntoma es mucho menos frecuente apareciendo solo en 4 pacientes (4,4% de los pacientes con manifestaciones otorrinolaringológicas) [5, 25, 42, 54], en dos de ellos como debut [5, 42] y en otros dos a lo largo del curso de la enfermedad [25, 54]. En cuanto a las series de casos revisadas, la HNS estuvo presente en el 16% de los pacientes descritos en la serie de Khitri y cols. [60] y en el 29% de los pacientes descritos en la serie de Ferrada y cols. [62]. También se han descrito casos de disfunción vestibular, manifestándose en el 8% de los pacientes de la serie de Khitri y cols. [60] y en uno de los pacientes descritos por Tsuchida y cols. [49].

La parotiditis es una manifestación poco habitual del síndrome VEXAS, que ha sido descrita en 4 casos de la literatura [15, 21, 51,], en uno de ellos, como debut junto con laringitis [31]. Esto es importante tenerlo en cuenta, porque la presencia de afectación glandular en forma de parotiditis, dacrioadenitis o inflamación de la glándula submandibular ha llevado en algunos casos al diagnóstico inicial de enfermedad relacionada con IgG4 (en 3 de los casos descritos en nuestra revisión) [8, 51].

Puesto que la artritis es una de las manifestaciones del síndrome VEXAS, puede verse afectada la articulación temporomandibular, presentándose en forma de dolor mandibular recurrente. No aparece con frecuencia, pero se ha identificado en 3 de los casos descritos en la literatura [8, 32, 59].

La sinusitis no es una manifestación habitual en el síndrome VEXAS, sin embargo, aparece en 3 de los casos descritos en nuestra revisión, en dos de ellos como debut [52, 63]. En algunos pacientes se han descrito manifestaciones de cabeza y cuello relacionadas con vasculitis, como la presencia de epistaxis y costras nasales [51] o la perforación septal y necrosis epiglótica [55].

En la Tabla 2 se recogen las manifestaciones de síndrome VEXAS descritos en la literatura por orden de frecuencia.

Por otra parte, ha sido publicado un caso de un paciente que contrajo una infección por el virus SARS-CoV-2 8 meses antes de debutar con síndrome VEXAS y parece que podría predisponer a desarrollar este síndrome debido a que este virus puede alterar el gen UBA1, cuya mutación es imprescindible para el desarrollo de la enfermedad [42].

En algunos pacientes se practicó una biopsia del área otorrinolaringológica, sobre todo del cartilago auricular, sin encontrarse hallazgos que contribuyesen al diagnóstico de la enfermedad. [21, 31, 37, 49, 51, 52, 58].

El diagnóstico en todos los casos se realizó mediante un estudio genético a partir de una muestra de sangre o una biopsia de médula ósea.

Si analizamos los resultados de nuestra revisión y la comparamos con las series de casos previamente descritas que ponen su énfasis en manifestaciones no otorrinolaringológicas del síndrome VEXAS, podemos ver que coinciden en que la manifestación de cabeza y cuello más frecuente es la condritis, sobre todo la condritis auricular (61,5% en nuestra revisión vs 31,9-94% en otras series) [60, 64], que la condritis nasal (23% vs 15,5 - 47%) [60, 64, 66], y en último lugar, la condritis laringo-traqueal (12% vs 2-25%) [62, 64]. En nuestra revisión el edema peri orbitario ha constituido una manifestación relativamente frecuente (18,7%), mientras que en las series previamente descritas ha sido una manifestación variable en cuanto a su frecuencia (8,6-33%) [64, 65]. Respecto a las adenopatías cervicales, en nuestra revisión se describe en un 7,7% de los pacientes con manifestaciones otorrinolaringológicas, un porcentaje muy similar al encontrado en la serie de Georjin-laville y cols (6,9%) [64]. Sin embargo, la HNS ha sido descrita en un 4,4 % de los pacientes con manifestaciones otorrinolaringológicas de nuestro estudio, mientras que en otras series ha llegado a estar presente en un 0-29% de los pacientes [60, 62].

Como limitaciones de nuestro estudio debemos reseñar que solamente se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Por otra parte, al tratarse de una entidad clínica de reciente descripción se precisan estudios más extensos que se centren en las manifestaciones de cabeza y cuello, que puedan contribuir a delimitar de una manera más exacta las manifestaciones otorrinolaringológicas menos habituales de este síndrome.

CONCLUSIONES

El síndrome VEXAS es un proceso autoinflamatorio de reciente descripción que presenta con

Tabla 2. Manifestaciones ORL descritas en el síndrome VEXAS según su frecuencia.

Condritis auricular ***
Condritis nasal **
Edema periorbitario **
Afectación laríngea (edema, necrosis cartilaginosa) *
Adenopatías laterocervicales (en ocasiones dolorosas) *
Aftas orales *
Hipoacusia neurosensorial *
Parotiditis *
Angioedema facial *
Otras: afectación vestibular, perforación septal, costras nasales, sinupatía, algia facial, nariz en silla de montar...

*** Frecuente (>50%)

** Relativamente frecuente (>15%)

*Poco frecuente

frecuencia manifestaciones del área otorrinolaringológica, que en ocasiones pueden constituir el síntoma o signo de debut de la enfermedad, y en otras pueden aparecer en el trascurso de la misma. Debemos sospechar el síndrome VEXAS, sobre todo, en pacientes varones de más de 50 años de edad, que presenten síntomas de cabeza y cuello (condritis auricular, nasal y/o laringotraqueal o edema periorbitario), generalmente acompañados de otras manifestaciones sistémicas; habitualmente hematológicas, dermatológicas, osteoarticulares y síndrome general (fiebre, astenia, pérdida involuntaria de peso).

Al tratarse de un cuadro de reciente descripción, cuando aparecen manifestaciones de cabeza y cuello, con frecuencia es confundido con una PR. El conocimiento por parte del otorrinolaringólogo de las manifestaciones de cabeza y cuello asociadas al síndrome VEXAS, puede contribuir a un diagnóstico y tratamiento temprano el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UVA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628-2638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834>
2. Ciferska H, Gregová M, Klein M, Šenolt L, Soukupová Maaloufová J, Pavelka K, et al. VEXAS syndrome: a report of three cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(7):1449. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/3z07e9>.
3. Lee SMS, Fan BE, Lim JH, Goh LL, Lee JSS, Koh LW. A case of VEXAS syndrome manifesting as Kikuchi-Fujimoto disease, relapsing polychondritis, venous thromboembolism and macrocytic anaemia. *Rheumatology* 2021;60:e304-e306. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab200>
4. Beaumesnil S, Boucher S, Lavigne C, Urbanski G, Lacombe V. Ear, Nose, Throat, and Bronchial Involvements in VEXAS Syndrome: Specifying the Spectrum of Clinical Features. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Mar 1;148(3):284-286. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.4092>.
5. Barba T, Jamilloux Y, Durel CA, Bourbon E, Mestrallet F, Sujobert P, et al. VEXAS syndrome in a woman. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):e402-e403. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab392>.
6. Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, Coiteux V, Magro L, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a 2-center experience. *Blood Adv*. 2022 Feb 8;6(3):998-1003. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004749>.
7. Al-Hakim A, Poulter JA, Mahmoud D, Rose AMS, Elcombe S, Lachmann H, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for VEXAS syndrome: UK experience. *Br J Haematol*. 2022;199(5):777-781. <https://doi.org/10.1111/bjh.18488>.
8. Beecher MB, Tong JY, Halliday LA, Hissaria P, Selva D. Recurrent orbital inflammation associated with VEXAS syndrome. *Orbit*. 2022 Sep 27:1-4. <https://doi.org/10.1080/01676830.2022.2126501>.
9. Bert-Marcac C, Briantais A, Faucher B, Corazza G, Ebbo M, Attarian S, et al. Expanding the spectrum of VEXAS syndrome: association with acute-onset CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(7):797-798. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327949>.
10. Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Grassini G, Cangi MG, et al. Successful use of cyclosporin A and interleukin-1 blocker combination therapy in VEXAS syndrome: a single-center case series. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1302-1303. <https://doi.org/10.1002/art.42101>.
11. Ciprian G. Adverse Reaction to COVID-19 mRNA Vaccination in a Patient With VEXAS Syndrome. *Cureus*. 2022 Mar 24;14(3):e23456. <https://doi.org/10.7759/cureus.23456>.
12. Dehghan N, K Marcon KM, Sedlic T, Beck DB, Dutz JP, Chen LYC. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome: fevers, myalgia, arthralgia, auricular chondritis,

- and erythema nodosum. *Lancet* 2021; 398: 621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01430-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01430-6).
13. Escoda T, Farnault L, Gallard J, Marceau-Renaut A, Attarian S, Delmont E. Azacitidine, a therapeutic option in Lewis and Sumner syndrome associated with VEXAS syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(10):1109-1111. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.06.008>.
 14. Euvrard R, Fournier T, Georgescu D, Bourbon E, Sujobert P, Lega JC, et al. VEXAS syndrome-related AA amyloidosis: a case report. *Rheumatology (Oxford)* 2021;24;61(1):e15-e16. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab683>.
 15. Goyal A, Narayanan D, Wong W, Laga AC, Connell NT, Ritter SY, et al. Tocilizumab for treatment of cutaneous and systemic manifestations of vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome without myelodysplastic syndrome. *JAAD Case Rep*. 2022 Mar 2;23:15-19. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.02.022>.
 16. Grey A, Cheong PL, Lee FJ, Abadir E, Favalaro J, Yang S, et al. A Case of VEXAS Syndrome Complicated by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Clin Immunol* 2021;41(7):1648-1651. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01070-y>
 17. Grosse A, Salehi T, Callary M, Hecker JR, Hissaria P. VEXAS syndrome causing fever of unknown origin. *Med J Aust*. 2022 Aug 1;217(3):129-130. <https://doi.org/10.5694/mja2.51646>.
 18. Guerrero-Bermúdez CA, Cardona-Cardona AF, Ariza-Parra EJ, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Yague J, et al. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic syndrome (VEXAS syndrome) with prominent supraglottic larynx involvement: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(11):3565-3572. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06338-1>.
 19. Gunnarsson K, Vivar Pomiano N, Tesi B, Tobiasson M, Creignou M, Ungerstedt J. VEXAS – nytt autoinflammatoriskt syndrom med bred symtombild [Two cases of VEXAS syndrome]. *Lakartidningen*. 2022 sep 7;119:22024. Swedish. PMID: 36082915.
 20. Holmes A, Thant A, Correy R, Vilain R. Inflammatory pseudotumour arising secondary to VEXAS syndrome. *Pathology*. 2022 Jun 27:S0031-3025(22)00184-2. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2022.04.011>.
 21. Islam S, Cullen T, Sumpton D, Damodaran A, Heath D, Bosco A, et al. VEXAS syndrome: lessons learnt from an early Australian case series. *Intern Med J* 2022;52(4):658-662. <https://doi.org/10.1111/imj.15742>.
 22. Koster M, Kourelis T, Reichard KK, Kermani TA, Beck DB, Cardona DO. Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series *Mayo Clin Proc*. 2021;96:2653-2659. doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.06.006.
 23. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, Thepot S, Chabrun F, Kosmider O, et al. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol*, 2021;195:276–292. <https://doi.org/10.1111/bjh.17679>
 24. Legeas C, Saucereau J, Saraux A, Schoenlaub P. VEXAS syndrome: A first case without any haematological abnormalities. *Joint Bone Spine*. 2022 Oct 20;90(1):105473. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105473>.
 25. Lucchino B, Finucci A, Ghellere F, Bortolotti ME, Tedesco A, Lombardi S. Influence of HLA polymorphisms on clinical features of VEXAS syndrome: a potential epistatic mechanism. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Dec 23;62(1):e7-e8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac371>.
 26. Magnol M, Couvaras L, Degboé Y, Delabesse E, Bulai-Livideanu C, Ruysen-Witrand A, et al. VEXAS syndrome in a patient with previous spondyloarthritis with a favourable response to intravenous immunoglobulin and anti-IL17 therapy. *Rheumatology* 2021;1;60(9):e314-e315. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab211>.
 27. Mangaonkar AA, Langer KJ, Lasho TL, Finke C, Litzow MR, Hogan WJ, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in VEXAS syndrome: Data from a prospective series of patients. *Am J Hematol*. 2023;98:E28-E31. <https://doi.org/10.1002/ajh.26786>.
 28. Manzoni M, Bosi A, Fabris S, Lionetti M, Salerio S, Migliorini AC, et al. Clinical, Morphological

- and Clonal Progression of VEXAS Syndrome in the Context of Myelodysplasia Treated with Azacytidine. *Clin Hematol Int.* 2022 May 12;4(1-2):52-55. <https://doi.org/10.1007/s44228-022-00002-w>.
29. Martín-Nares E, Vargas-Serafín C, Delgado-de la Mora J, Montante-Montes de Oca D, Grayson PC, Larios E, et al. Orbital and periorbital inflammation in VEXAS syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2022;51(4):338-341. <https://doi.org/10.1080/0309742.2022.2045791>.
 30. Matsuki Y, Kawai R, Suyama T, Katagiri K, Kanazawa N, Inaba Y. A case of VEXAS syndrome with myositis possibly associated with macrophage activation syndrome. *J Dermatol.* 2022;49(12):e441-e443. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16535>.
 31. Matsumoto H, Fujita Y, Fukatsu M, Ikezoe T, Yokose K, Asano T, et al. Case Report: Coexistence of Multiple Myeloma and Auricular Chondritis in VEXAS Syndrome. *Front Immunol.* 2022 Jun 9;13:897722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.897722>.
 32. Midtvedt Ø, Stray-Pedersen A, Andersson H, Gunnarsson R, Tveten K, Ali MM, et al. A man in his sixties with chondritis and bone marrow failure. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2022 Feb 28;142(4). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0370>.
 33. Mohammed TO, Alavi A, Aghazadeh N, Koster MJ, Olteanu H, Mangaonkar AA, et al. Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome: a presentation of two cases with dermatologic findings. *Int J Dermatol.* 2022 Mar 1. <https://doi.org/10.1111/ijd.16132>.
 34. Muratore F, Marvisi C, Castrignanò P, Nicoli D, Farnetti E, Bonanno O, et al. VEXAS Syndrome: A Case Series From a Single-Center Cohort of Italian Patients With Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(4):665-670. <https://doi.org/10.1002/Art.41992>.
 35. Neupane K, Jayarangaiah A, Zhang Y, Kumar A. VEXAS syndrome with progression of MDS to MDS/MPN overlap syndrome. *BMJ Case Rep.* 2022 Dec 22;15(12):e251089. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-251089>.
 36. Nguyen JK, Routledge D, van Der Weyden C, Blombery P, Angel CM, Johnson D, et al. VEXAS syndrome: A dermatological perspective. *Australas J Dermatol.* 2022;63(4):488-492. <https://doi.org/10.1111/ajd.13932>.
 37. Pathmanathan K, Taylor E, Balendra J, Lim A, Carroll G. VEXAS syndrome: favourable clinical and partial haematological responses to subcutaneous abatacept therapy with 30-month follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Jul 6;61(7):e174-e177. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac054>.
 38. Pàmies A, Ferràs P, Bellaubí-Pallarés N, Giménez T, Raventós A, Colobran R. VEXAS syndrome: relapsing polychondritis and myelodysplastic syndrome with associated immunoglobulin A vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Mar 2;61(3):e69-e71. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab782>.
 39. Perlot Q, Cabo J, Jacqmin H, Depaus J. Un érythème et des anomalies sanguines [Erythema and blood abnormality]. *Rev Med Interne.* 2022 Sep 30;S0248-8663(22)00640-3. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.09.006>.
 40. Poulter J; UKGCA/VEXAS Consortium; Morgan A, Cargo C, Savic S. A High-Throughput Amplicon Screen for Somatic UBA1 Variants in Cytopenic and Giant Cell Arteritis Cohorts. *J Clin Immunol.* 2022;42(5):947-951. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01258-w>.
 41. Raaijmakers MHGP, Hermans M, Aalbers A, Rijken M, Dalm VASH, Daele P, et al. Azacytidine Treatment for VEXAS Syndrome. *HemaSphere.* 2021;5:12(e661). <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000661>
 42. Rivera EG, Patnaik A, Salvemini J, Jain S, Lee K, Lozeau D, et al. SARS-CoV-2/COVID-19 and its relationship with NOD2 and ubiquitination. *Clin Immunol.* 2022;238:109027. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109027>.
 43. Sakuma M, Tanimura A, Yasui S, Ishiguro K, Kobayashi T, Ohshiro Y, et al. A Case of polychondritis-onset refractory organizing pneumonia with cytopenia diagnosed as VEXAS syndrome: the disease course of 7 years. *Rheumatology* 2021;60:356-359. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab349>.

44. Staels F, Betrains A, Sherida FJ, Woei-A-Jin H, Boeckx N, Beckers M, et al. Case Report: VEXAS Syndrome: From Mild Symptoms to Life-Threatening Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2021; 12: 678927. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678927>
45. Stubbins RJ, McGinnis E, Johal B, Chen LY, Wilson L, Cardona DO, et al. VEXAS syndrome in a female patient with constitutional 45,X (Turner syndrome). *Haematologica.* 2022 Apr 1;107(4):1011-1013. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280238>.
46. Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, Sato J, Takahashi Y, Yamamura M, et al. Extensive Multiple Organ Involvement in VEXAS Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(10):1896-1897. <https://doi.org/10.1002/art.41775>
47. Templé M, Duroyon E, Croizier C, Rossignol J, Huet T, Friedrich C, et al. Atypical splice-site mutations causing VEXAS syndrome *Rheumatology (Oxford)* 2021 Dec 1;60(12):e435-e437. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab524>.
48. Topilow JS, Ospina Cardona D, Beck DB, Ferrada MA, McMahan ZH, et al. Novel genetic mutation in myositis-variant of VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Nov 28;61(12):e371-e373. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac356>.
49. Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, Kirino Y, Enaka M, Yamaguchi Y, et al. Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1057-1061. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220089>
50. Uchino K, Kanasugi J, Enomoto M, Kitamura F, Tsuchida N, Uchiyama Y, et al. Vexas síndrome. *Int J Hematol.* 2022 Oct;116(4):463-464. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03448-z>.
51. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):432-439.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.014>.
52. van Leeuwen-Kerkhoff N, de Witte MA, Heijstek MW, Leavis HL. Case report: Up-front allogeneic stem cell transplantation in a patient with the VEXAS syndrome. *Br J Haematol.* 2022;199(3):e12-e15. <https://doi.org/10.1111/bjh.18424>.
53. Varadarajan A, Verghese R, Tirlangi PK, Dass J, Soneja M, Seth T. VEXAS syndrome (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic). *QJM.* 2022 Nov 21;hcac259. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac259>.
54. Wilke MVMB, Morava-Kozicz E, Koster MJ, Schmitz CT, Foster SK, Patnaik M, et al. Exome sequencing can misread high variant allele fraction of somatic variants in UBA1 as hemizygous in VEXAS syndrome: a case report. *BMC Rheumatol.* 2022 Aug 30;6(1):54. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00281-z>.
55. Wilson NR, Jain P, Gomez JA, Lu H, Pemmaraju N. Concurrent myelodysplasia and monoclonal B lymphocytosis in VEXAS syndrome. *Leuk Res.* 2022;120:106909. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2022.106909>.
56. Yamaguchi H, Kobayashi D, Nakamura G, Aida R, Horii Y, Okamoto T, et al. Acute heart failure due to left common iliac arteriovenous fistula: A case of VEXAS syndrome. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022 Oct 20;rxac082. <https://doi.org/10.1093/mrcr/rxac082>.
57. Yildirim F, Erdogan M, Yalcin Mutlu M, Akkuzu G, Ozgur DS, Karaalioglu B, et al. VEXAS syndrome with severe multisystem involvement: Rapid recovery after splenectomy. *Int J Rheum Dis.* 2022;26:559-562. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14540>.
58. Yılmaz U, Güner S, Eşkazan T, Demiröz AS, Kurtuluş G, Bahar F, et al. Kikuchi Fujimoto disease as the presenting component of VEXAS syndrome: a case report of a probable association. *Clin Rheumatol.* 2022;41(11):3589-3592. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06331-8>.
59. Zeeck M, Kötter I, Krusche M. VEXAS-Syndrom [VEXAS syndrome]. *Z Rheumatol.* 2022;81(9):782-786. <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01169-6>.
60. Khitri MY, Guedon AF, Georgin-Lavialle S, Terrier B, Saadoun D, Segulier J, et al. French VEXAS group and MINHEMON. Comparison

- between idiopathic and VEXAS-relapsing polycondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open*. 2022;8(2):e002255. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002255>.
61. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells KV, Patel B, Groarke EM, et al. Somatic mutations in *UBA1* define a distinct subset of relapsing polycondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1886-95). <https://doi.org/10.1002/art.41743>
62. Ferrada MA, Savic S, Ospina Cardona D, Collins JC, Alessi H, Gutierrez-Rodriguez F, et al. Translation of cytoplasmic *UBA1* contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. *Blood*. 2022. Sep 29;140(13):1496-1506. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016985>
63. Diarra A, Duployez N, Terriou L. Mutant *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2163–2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102124>.
64. Geogin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E, 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):564–74. <https://doi.org/10.1111/bjd.20805>
65. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, Thepot S, Chabrun F, Kosmider O, et al. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol*, 2021;195:276–292. <https://doi.org/10.1111/bjh.17679>.
66. Obiorah IE, Patel BA, Groarke EM, Wang W, Trick M, Ombrello AK, et al. Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in *UBA1*. *Blood Adv*. 2021 Aug 24; 5(16): 3203–3215. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004976>

ANEXO 1

Tabla 1. Resultados de los casos descritos de Síndrome VEXAS.

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
Al-Hakim A, 2022 ⁷	V 64	Edema periorbitario	No		
Al-Hakim A, 2022 ⁷	V 59	CA	ND	SMD PR	Fiebre Dermatológicas Hematológicas
Barba T, 2021, Francia ⁵	F 51	HNS progresiva CA	Si HNS		
Beaumesnil S, 2022 ⁴	V60	CA unilateral	No	ND	Osteoarticular Dermatológicas
Beaumesnil S, 2022 ⁴	V60	CA Odinofagia CLT	Si	ND	Fiebre Osteoarticulares
Beaumesnil S, 2022 ⁴	V80	Disfonía CLT	Si	ND	Fiebre Dermatológicas Hematológicas
Beecher MB., 2022 ⁸	V 68	Dacrioadenitis recurrente. Inflamación de la glándula submandibular Edema periorbitario Angioedema facial. Dolor intermitente mandibular y en la región del cuello.	Si	Enfermedad relacionada con IgG4 SMD	Oculares Dermatológicas Pulmonares Hematológicas TVP Pancreatitis Esplenomegalia Fiebre Dolor hemifacial izquierdo
Bert-Marcaz C, 2022 ⁹	V 74	CA bilateral Laringitis Obstrucción nasal	No	SMD	Pérdida de peso Neurológica Pulmonar
Campochiaro C, 2022 ¹⁰	V 69	CSE Aftas	Si (condritis)	ND	Fiebre Dermatológicas Pulmonares Osteoarticulares
Campochiaro C, 2022 ¹⁰	V 68	CSE Pseudotumor orbitario	Si (condritis)	PR	Fiebre Dermatológicas Osteoarticulares Pulmonares Oculares
Ciferska H, 2022 ²	V 76	CA CN	No	Artritis reumatoide seronegativa Uveítis PR	Osteoarticular Rash cutáneo Ocular Hematológicas Pérdida de peso

(continúa)

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ANGULO C

Tabla 1. Resultados de los casos descritos de Síndrome VEXAS. (continuación)

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
Ciferska H, 2022 ²	V 74	CSE	No	Dermatosis neutrofilica SMD	Rash cutáneo Hematológicas Pulmonares
Ciferska H, 2022 ²	V 68	CSE	No	Síndrome paraneoplásico (seminoma)	Fiebre Rash cutáneo Hematológicas Ocular
Ciprian G, 2022 ¹¹	V 56	CA CN Edema periorbitario	ND	Artritis PR Síndrome inflamatorio orbitario	Osteoarticulares Hematológicas Infartos esplénicos Oculares
Dehgan N, 2021 ¹²	V 55	CA	Si (CA)	PR	Cutáneo Hematológico
Diarra A, 2022 ⁶	V 63	CSE	Si	Síndrome de Sweet SMD	Fiebre Osteoarticular Muscular Dermatológicas Hematológicas Ocular
Diarra A, 2022 ⁶	V 48	CSE Poliadenopatía	ND	Síndrome de Sweet	TVP Fiebre Dermatológicas Hematológicas Pulmonares
Diarra A, 2022 ⁶	V 56	CSE Aftas orales y genitales	Si (condritis y aftas orales y genitales)	Displasia multilínea Vasculitis de grandes vasos	Hematológicas Vasculitis
Diarra A, 2022 ⁶	V 50	CSE Sinusitis	Si	SMD	Vasculitis Genitales (Orquitis) Osteoarticulares Hematológicas
Escoda T, 2022 ¹³	V 69	CA&	Si	PR SMD	Fiebre recurrente Pérdida de peso Dermatológicas Genitales (Orquitis) Oculares Neurológicas Eventos tromboembólicos
Euvrard R, 2021 ¹⁴	V 59	CA	Si	PR	Hematológicas Amiloidosis sistémica

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ANGULO C

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
Goyal A, 2022 ¹⁵	V 64	Parotiditis CA Edema periorbitario	No	Síndrome de Sweet	Hematológicas Tos crónica Pulmonares Fiebre Genitales (dolor testicular) Oculares Osteoarticulares Dermatológicas
Grey A, 2021 ¹⁶	V 74	CA Disfonía	Si (CA y disfonía)	PR	Hematológicas
Grosse A, 2022 ¹⁷	V 69	CA	Si	Síndrome de Sweet	Fiebre Pérdida de peso Diaforesis Dermatológicas Hematológicas TVP y TEP Pulmonares
Guerrero-Bermúdez CA, 2022 ¹⁸	V 72	CLT CA& Edema severo de la laringe supraglótica	Si	Poliarteritis nodosa PR SMD	Fiebre Pérdida de peso Osteoarticulares Dermatológicas Hematológicas Vasculitis Oculares
Gunnarsson K, 2022 ¹⁹	V 72	CA	No	ND	Síntomas B Tromboflebitis Dermatitis Ocular Epididimitis Fiebre Pulmonar Hematológicas
Holmes A., 2022 ²⁰	V 70	CSE Edema periorbitario	Si	SMD Pseudotumor inflamatorio	Ocular Hematológicas TVP Fiebre Osteoarticular Dermatológicas Neurológicas Neuralgia del trigémino
Islam S, 2022 ²¹	V 67	CA& CN	No	PR SMD	Fiebre Dermatológicas Oculares Cardiacas(pericarditis) Pulmonares

(continúa)

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ANGULO C

Tabla 1. Resultados de los casos descritos de Síndrome VEXAS. (continuación)

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
Islam S, 2022 ²¹	V 69	Parotiditis Laringitis Edema periorbitario	Si (parotiditis y laringitis)	ND	Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Dermatológicas Osteoarticulares Oculares TVP
Islam S, 2022 ²¹	V 67	Inflamación sino-orbitaria & CA		Polimialgia reumática	Fiebre Dermatológicas Osteoarticulares Oculares Pulmonares Vasculitis Hematológicas
Koster M, 2021 ²²	V57	CA CN			
Koster M, 2021 ²²	V72	CA CN			
Koster M, 2021 ²²	V75	CA CN			
Koster M, 2021 ²²	V66	CA CN			
Koster M, 2021 ²²	V64	CA CN			
Lee SMS, 2021 ³	V69	Adenopatías cervicales CA Absceso amigdalino	Si (adenopatías cervicales)	Kikuchi Fujimoto (inicialmente) PR (tras la aparición de CA)	Fiebre Hematología Cutáneas TVP
Lacombe V, 2021 ²³	V66	CA CN	No	Síndrome de Sweet	Dermatológicas Osteoarticulares Hematológicas
Legeas C, 2022 ²⁴	V 70	CA Queilitis	Si	Lupus profundo (diagnóstico diferencial con eritema anular concomitante con tiroiditis autoinmune) Síndrome de sweet	Dermatológicas Fiebre
Lucchino B, 2022 ²⁵	V 75	Adenopatías cervicales CA HNS Aftas orales	No	PR Síndrome de Bechet atípico	Fiebre Pérdida de peso Dermatológicas Hematológicas Pulmonares Osteoarticulares Oculares

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ANGULO C

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
Magnol M, 2021 ²⁶	V57	CA CN Nariz en silla de montar	No		Piel Osteoarticular Uveitis G-I
Mangaonkar AA, 2022 ²⁷	V 63	CSE	ND	ND	Hematológicas Resto ND
Mangaonkar AA, 2022 ²⁷	V 49	CSE	ND	ND	Hematológicas Resto ND
Manzoni M, 2022 ²⁸	V 77	CA CN	No	SMD	Hematológicas Oculares Dermatológicas
Martin-Nares E, 2022 ²⁹	V 77	CA Inflamación periorbitaria recurrente HNS	No	Enfermedad de Graves SMD	Dermatológicas Trombosis de las venas basílicas Hematológicas Fiebre Ocular Pulmonares
Matsuki Y, 2022 ³⁰	V 62	CA	Si	Síndrome de Schnitzler Vasculitis leucocitoclástica	Dermatológicas Fiebre Muscular
Matsumoto H, 2022 ³¹	V 60	Aftas orales y genitales	Si	Enfermedad de Beçhet SMD	Dermatológicas Fiebre Hematológicas Pulmonares Oculares
Matsumoto H, 2022 ³¹	V 83	CA&	No	Mieloma múltiple	Hematológicas
Midtvedt Ø, 2022 ³²	V 60	Dolor transitorio en la articulación temporomandibular al masticar CA,CN Otitis media	No	Arteritis extracraneal de células gigantes PR	Dolor torácico Oculares Pulmomanres Vasculitis Hemaotológicas
Mohammed TO, 2022 ³³	V 61	CSE	ND	Síndrome de Sweet Anemia macrocítica Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo Síndrome de Sjoren PR	Dermatológicas Hematológicas

(continúa)

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ANGULO C

Tabla 1. Resultados de los casos descritos de Síndrome VEXAS. (continuación)

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
Muratore F, 2022 ³⁴	V 64	CN CA Edema periorbitario Edema de cuello	Si (CA, CN)	PR SMD	Fiebre Dermatológicas Pulmonares Hematológicas TVP Osteoarticulares Edema periorbitario
Neupane K, 2022 ³⁵	V 60	CA bilateral	No	SMD PR	Oculares Hematológicas
Nguyen JK, 2022 ³⁶	V 63	Aftas orales	Si (aftas orales)	Enfermedad de Beçhet Síndrome de Sweet SMD	Dermatológicas Osteoarticulares Oculares Hematológicas Fiebre
Pathmanathan K, 2022 ³⁷	V 71	CN CA &	No	PR	Dermatológicas Sudores nocturnos Ocular Hematológicas
Pámies A, 2022 ³⁸	V 76	CA		PR SMD	Ocular Hematológica
Perlot Q, 2022 ³⁹	V 76	No	No	Síndrome de Sweet	
Poulter J, 2022 ⁴⁰	V 67	CSE	ND	PR	Fiebre Hematológicas
Poulter J, 2022 ⁴⁰	V 73	Edema periorbitario	ND	ND	Fiebre Pulmonares TVP Hematológicas Oculares
Raaijmakers MHGP, 2021 ⁴¹	V61	CA bilateral, CN		PR	
Raaijmakers MHGP, 2021 ⁴¹	V77	CA bilateral Edema periorbitario		PR	
Raaijmakers MHGP, 2021 ⁴¹	V67	CNE	Si	PR	
Rivera EG, 2022 ⁴²	V 75	CA HNS Disfunción vestibular Odinofagia Edema periorbitaria	Si (CA e HNS)	ND	Mareos Cardiaca (derrame pericárdico) Hematológicas Oculares Fiebre Tos no productiva Digestivas (diarrea) Osteoarticulares Dermatológicas

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ANGULO C

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
Sakuma M, 2021 ⁴³	V61	CA CN	Si		Pulmón SMD
Staels, 2021 ⁴⁴	V69	Adenopatías cervicales bilaterales (infección por el virus del herpes VIII) CN	Si (adenopatías cervicales)	Enfermedad de castleman multicéntrica.	Oculares Cutáneas Osteoarticulares
Stubbins RJ, 2022 ⁴⁵	F 67	CA	Si	PR SMD	Hematológicas Osteoarticular
Takahashi N, 2021 ⁴⁶	V55	Edema periorbitario	Si		
Temple, 2021 ⁴⁷	V71	CA , CN	Si		
Topilow JS, 2022 ⁴⁸	V 57	CA unilateral Laringitis	No	ND	Hematológicas Ocular Osteoarticular
Tsuchida N, 2021 ⁴⁹	V78	CA CN CLT	ND	PR	Hematológico
Tsuchida N, 2021 ⁴⁹	V81	CA CLT	ND	PR	
Tsuchida N, 2021 ⁴⁹	V68	CA CLT	ND	PR	
Tsuchida N, 2021 ⁴⁹	V71	CA CLT	ND	PR	
Tsuchida N, 2021 ⁴⁹	V78	CA	ND	PR	
Tsuchida N, 2021 ⁴⁹	V66	CA, CN Audiovestibular	ND	PR	
Tsuchida N, 2021 ⁴⁹	V73	CA&	ND	PR	
Tsuchida N, 2021 ⁴⁹	V66	CA&	ND	PR	
Uchino K, 2022 ⁵⁰	V80	CSE	ND	PR SMD	Hematológicas
van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 55	Ulceras nasales relacionadas con vasculitis	No	Vasculitis leucocitoclástica Vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo negativos	Fiebre Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Vasculitis ACVA
van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 69	CA Edema periobitario	Si	Vasculitis leucocitoplástica	Hematológicas Dermatológicas Cardiacas Osteoarticulares Oculares Insuficiencia renal

(continúa)

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ÁNGULO C

Tabla 1. Resultados de los casos descritos de Síndrome VEXAS. (continuación)

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 79	Edema periorbitario e intraorbitario	No	Antecedentes de poliposis nasal Poliarteritis nodosa	Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Genitales (epididimitis) Oculares
van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 78	No	No	Arteritis temporal	Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Cardíacas (miocarditis) Polineuropatía axonal Oculares
van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 74	CA CN Epistaxis y formación de costras nasales	No	ND	Fiebre Sudores nocturnos Pérdida de peso Hematológicas Dermatológicas Vasculitis Genital (orquitis) Oculares
van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 70	Adenopatías cervicales & Edema periorbitario	Si (adenopatías cervicales)	Se sospechó enfermedad de Still del adulto SMD	Fiebre Sudores nocturnos Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Osteoarticulares Digestivas (lesiones ulcerativas en colon y ciego)
Van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 66	CA	No	Eritema multiforme exudativo Tiroiditis autoinmune Síndrome de Sweet SMD	Fiebre Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Osteoarticulares

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ANGULO C

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 47	CSE Parotiditis Edema periorbitario	No	Enfermedad relacionada con IgG4 Enfermedad de Still del adulto	Fiebre Pérdida de peso Sudores nocturnos Hematológicas Dermatológicas Pulmonares Meningitis aséptica Oculares Renal (proteinuria y hematuria)
van der Made CI, 2022 ⁵¹	V 56	Adenopatías cervicales CA	No	Vasculitis de grandes vasos PR	Fiebre Sudores nocturnos Cefalea Hematológicas Genitales (epididimitis) Oculares
Van Leeuwen-Kerkhoff N, 2022 ⁵²	V 47	Sinusitis CSE Parotiditis	Si (sinusitis y condritis)	Enfermedad relacionada con IgG4. Se consideró el diagnóstico de enfermedad de Still de inicio en adultos.	Sinusitis Tos Pérdida de peso Fiebre Dermatológicas Hematológicas Osteoarticulares Pulmonares
Varadarajan A, 2022 ⁵³	V 69	Edema subglótico. Edema hemifacial derecho.	No	Síndrome autoinflamatorio	Fiebre Tos seca progresiva Pulmonares TVP Pérdida de peso Dermatológicas Neurológicas Hematológicas
Wilke MVMB, 2022 ⁵⁴	V 46	HNS bilateral	No	Se sospechó Poliarteritis nodosa o CAPS	Genitales (Priapismo, dolor testicular) Fiebres recurrentes Oculares Dermatológicas Hematológicas
Wilson NR, 2022 ⁵⁵	V 66	Perforación del septo nasal Necrosis de la epiglotis CA	No	SMD	Fiebre Hematológicas Dermatológicas Pérdida de peso Fenómeno de Raynaud

(continúa)

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS DEL SÍNDROME VEXAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA
MARTÍNEZ-DÍAZ L Y MORALES-ANGULO C

Tabla 1. Resultados de los casos descritos de Síndrome VEXAS. (continuación)

Autor, año, país	Sexo y Edad	Manifestaciones ORL	Manifestación ORL en el inicio	Diagnóstico previo	Otras manifestaciones sistémicas
Yamaguchi H, 2022 ⁵⁶	V 78	CA bilateral &	No	PR SMD Síndrome de Sweet Vasculitis de grandes vasos	Fiebre Dermatológicas Osteoarticulares Dermatológicas Cardiológicas Vasculitis (fistula arteriovenosa iliaca con IC).
Yildirim F, 2022 ⁵⁷	V 67	Edema periorbitario	No	ND	Fatiga Fiebre recurrente Pulmonares Renales Hematológicas Dermatológicas
Yilmaz U, 2022 ⁵⁸	V 81	Adenopatías cervicales &	Si	Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto SMD	Fiebre Adenopatías cervicales e inguinales Neuralgia del trigémino Anorexia Pérdida de peso Hematológicas
Zeeck M, 2022 ⁵⁹	V76	Artritis de la articulación temporomandibular	No	ND	Fiebre recurrente Osteoarticulares Hematológicas Oculares Pulmonares

(CA: condritis auricular, CN: condritis nasal, CLT: condritis laringotraqueal, CSE: condritis sin especificar localización, HNS: hipoacusia neurosensorial, PR: policondritis recidivante, SMD: síndrome mielodisplásico) &: lugar donde se realiza la biopsia