

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

TREVISO
7-8 NOVEMBRE 2025

Sindrome VEXAS

Federico Caroni

Ospedale Ca' Foncello, Treviso



HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

Disclosures of Federico Caronij

[illegible]

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease

D.B. Beck, M.A. Ferrada, K.A. Sikora, A.K. Ombrello, J.C. Collins, W. Pei, N. Balanda, D.L. Ross, D. Ospina Cardona, Z. Wu, B. Patel, K. Manthiram, E.M. Groarke,

Vacuolizzazioni

Enzima **E1**

X-linked

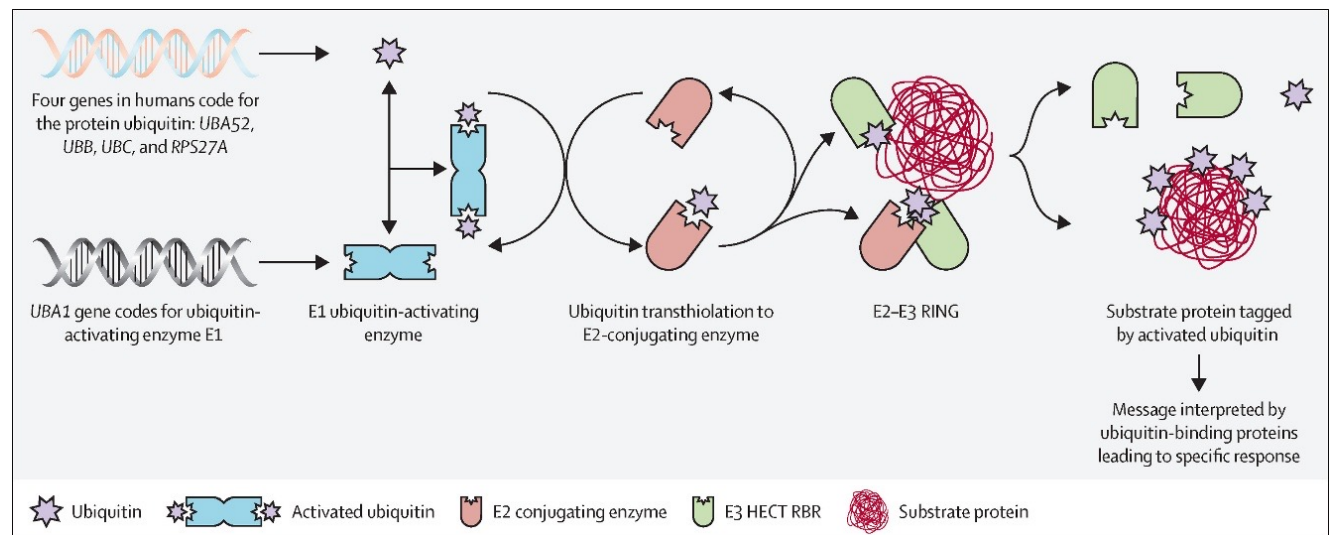
Autoinfiammazione

Somatico

UBA1

Ubiquitin-Like Modifier Activating Enzyme 1

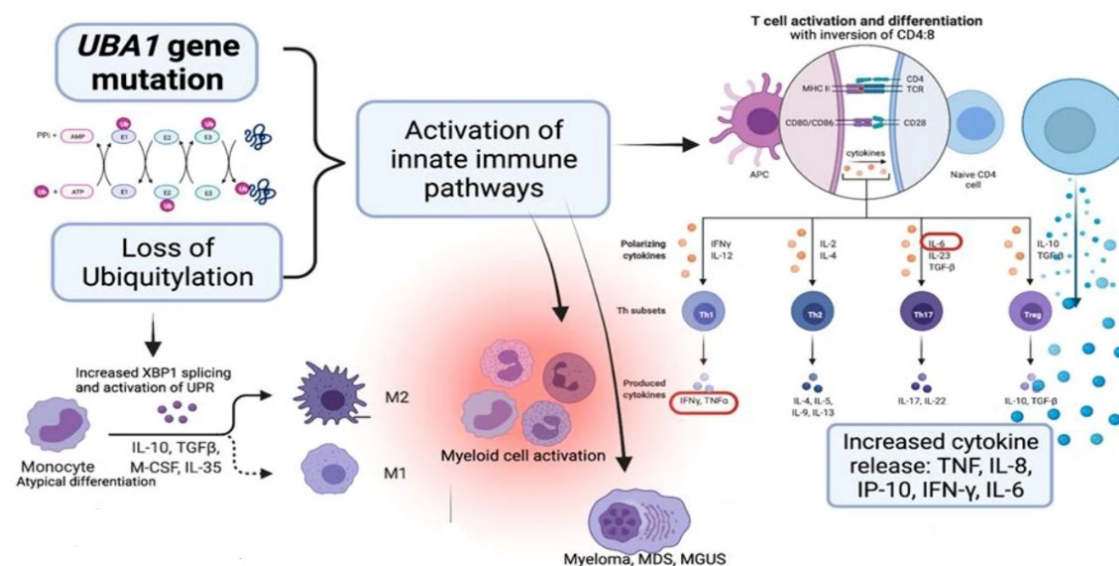
- Situato sul cromosoma X
- Codifica per un enzima E1
- Iniziazione del processo di ubiquitinazione



UBA1

- **Mutazioni principali** hotspot su **Met41** (90%); più rare altre varianti missense (es. Ser56Phe) e del sito di splicing

- Perdita dell'isoforma citoplasmatica di UBA1 (UBA1b) → alterata ubiquitinazione con accumulo di proteine *misfolded*



- Mutazioni ristrette alle CSE e ai progenitori mieloidi e linfoidi nel midollo osseo e alle sole cellule mieloidi a differenziazione terminale nel sangue periferico

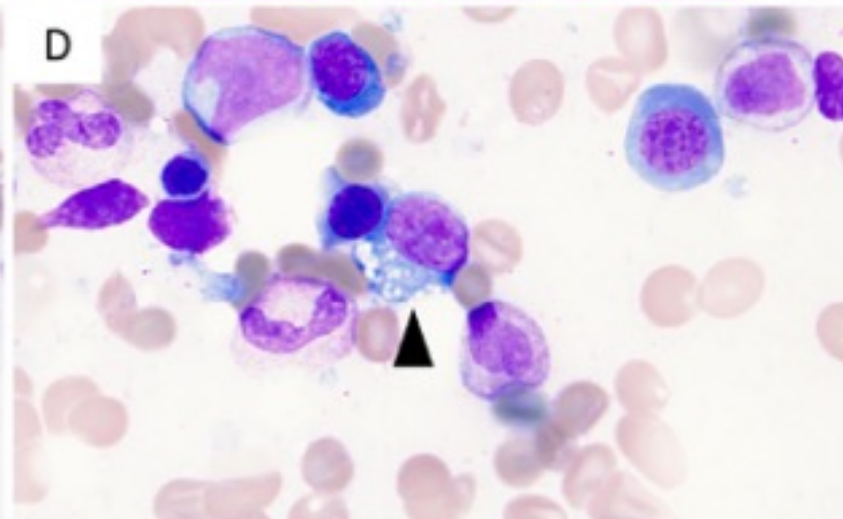
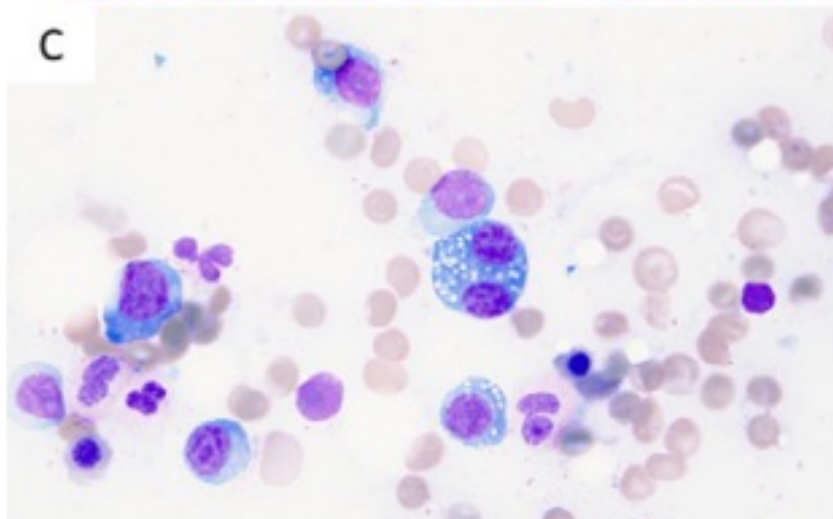
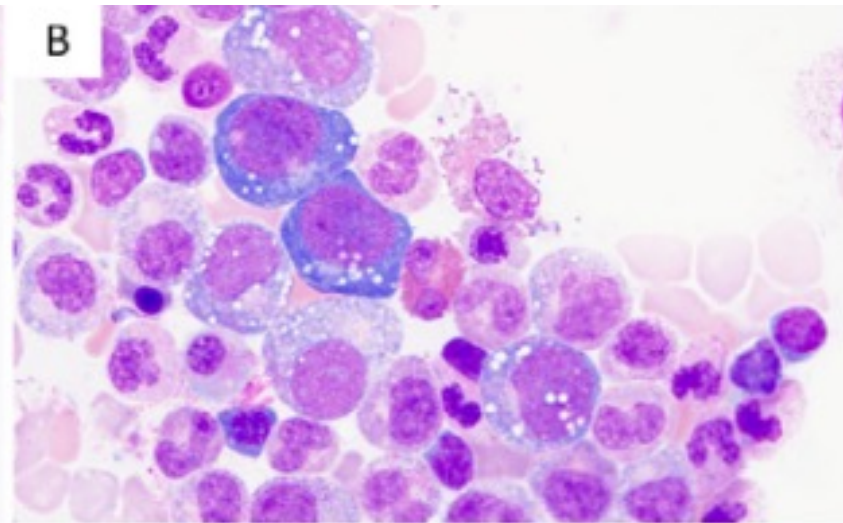
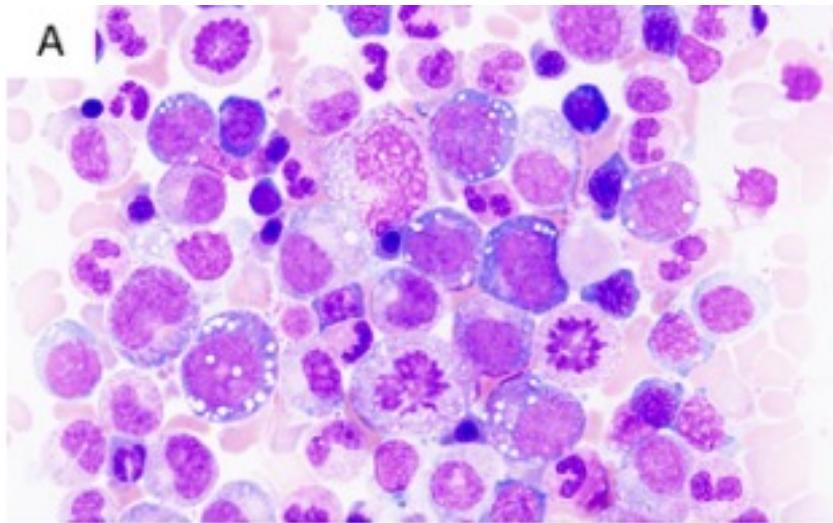
Sindrome VEXAS

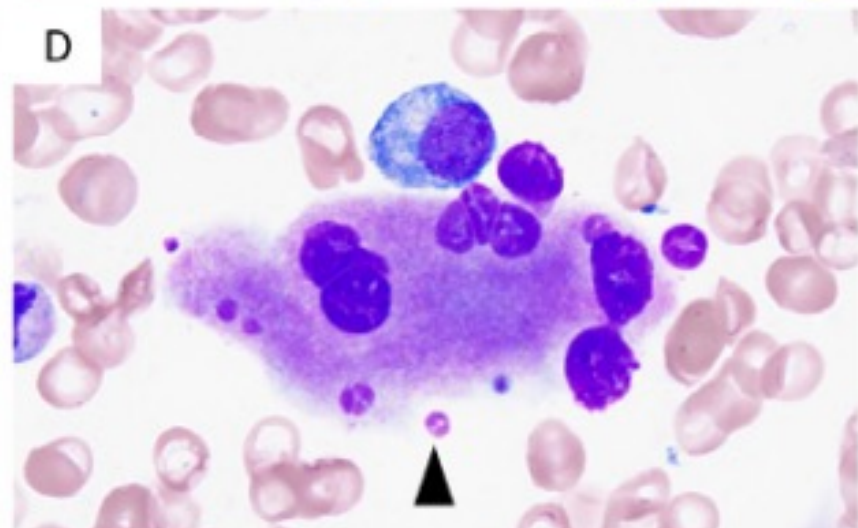
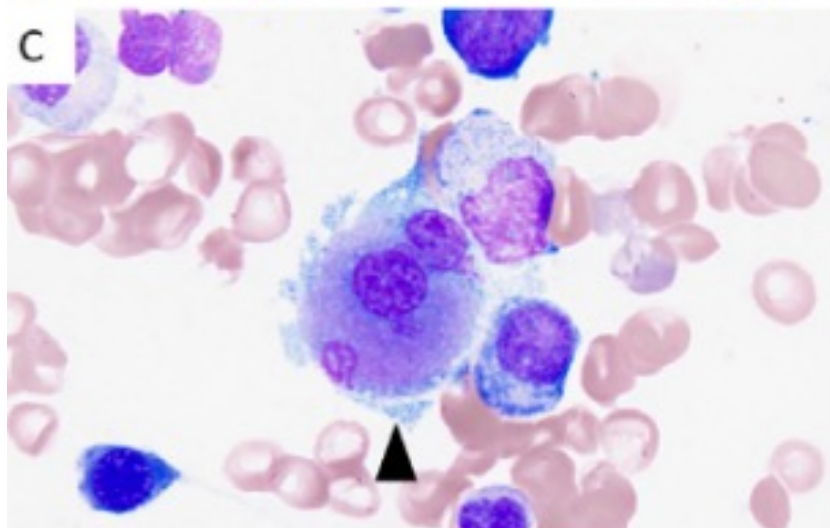
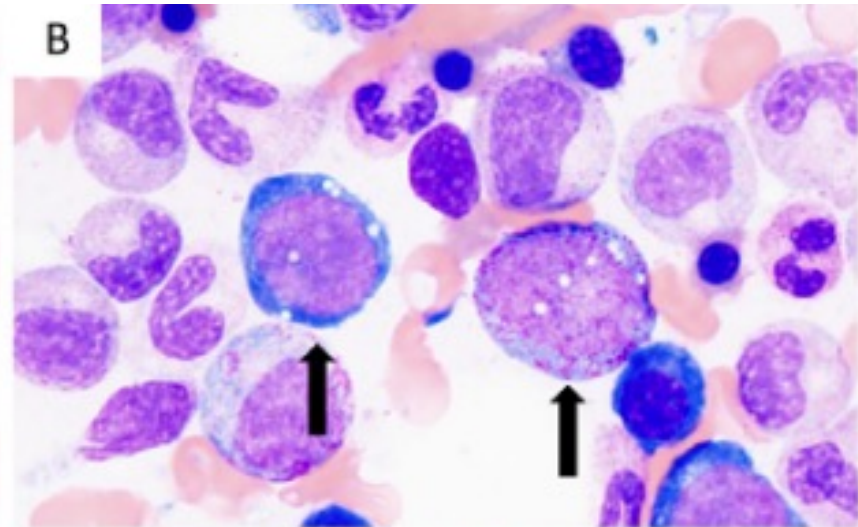
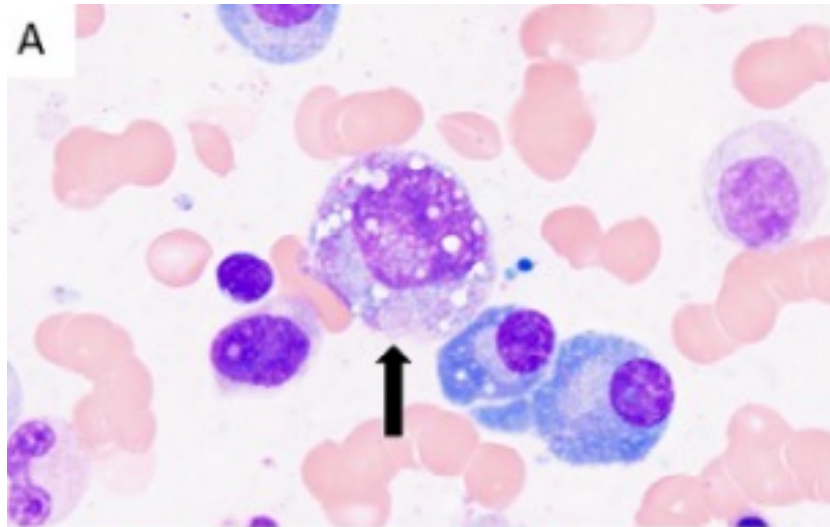
- Quasi esclusivamente pazienti uomini
 - Rare donne con sdr di Turner, mosaicismi o inattivazione del cromosoma X
- Storia di severe manifestazioni autoinfiammatorie e malattie reumatologiche
- Sensibilità a terapia steroidea ad alte dosi, spesso steroide-dipendenza
- Frequentemente refrattarietà a varie linee di trattamento
- Alterazioni ematologiche sempre presenti ma non sempre diagnostiche per franca emopatia
- Morbilità e mortalità associate alla progressione della patologia ematologica

- 
- **Malattia di Still dell'adulto**
 - **Sindrome di Sweet**
 - **Policondrite ricorrente**
 - **Poliarterite nodosa**
 - **Arterite gigantocellulare**
 - **Disordini autoinfiammatori sistemici indifferenziati**

Manifestazioni ematologiche

1. Citopenie progressive nel tempo
 - **Anemia macrocitica**, presente sin dall'esordio
 - Trombocitopenia (2^a citopenia più frequentemente presente all'esordio)
 - Linfopenia
 - Monocitopenia
 - Trombocitopenia e neutropenia più frequenti in chi ha una progressione a MDS.
2. Condizioni ematologiche diagnosticate: **MDS (>50%), CCUS, CMML, MGUS, MM, MBL**
3. **Tromboembolismo venoso** frequente (TVP>>EP), più rari eventi arteriosi (*stroke*); anche TEV recidivante in corso di anticoagulazione
4. HLH/MAS complicanza rara





NOTA

Vacuolizzazioni nei precursori ematopoietici presenti in:

- Sindromi mielodisplastiche
- Abuso alcolico
- Carenza di rame
- Tossicità da zinco
- Malattie autoimmunitarie
- In corso di terapie antibiotiche

NON patognomonic della sindrome VEXAS

NGS

- Mutazioni dei regolatori epigenetici più comuni, in particolare **DNMT3A** (precedente a UBA1) e **TET2** (solitamente subclonale) ma anche ASXL1 e SF3B1
- Altre mutazioni riscontrate CSF1R, PPM1D, GNA11, EZH2, IRF1, NFE2, RRAS, FLT3

Citogenetica

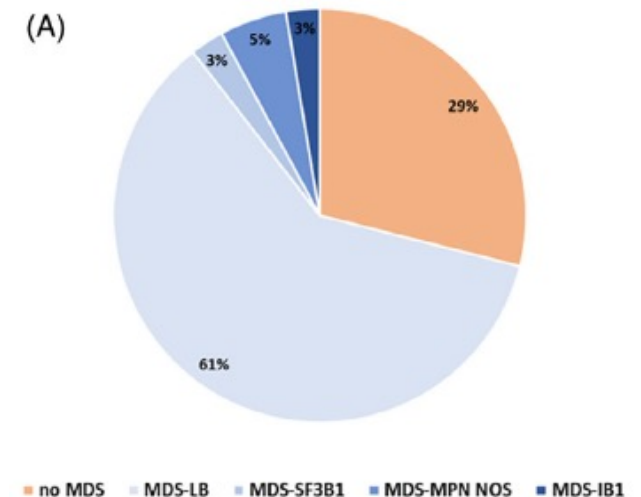
- Frequente -Y

Citofluorimetria

- Basso side scatter nei neutrofili
- Aumentata espressione di CD56 nei monociti e nei neutrofili
- Ridotta proporzione di monociti non-classici MO3 (CD14^{low}/CD16⁺)
- Rapporto CD4/CD8 invertito

Epidemiologia

- Prevalenza stimata 1:14000 individui (1:4000 uomini over 50)
- Studio retrospettivo multicentrico italiano:
 - 41 pazienti maschi, età media 67 anni
 - 51% UBA1 M41T (46% Sanger, 23% NGS, 8% ddPCR)
 - **28 MDS** (71%); **15 MGUS** (37%); **2 pz CCUS**; **1 pz MBL**
 - TEV all'esordio dei sintomi in 11 pz (3 pz TEV recidivante)
 - 1y-OS 95%
 - 5 pz deceduti (mFU 7,5 mesi)

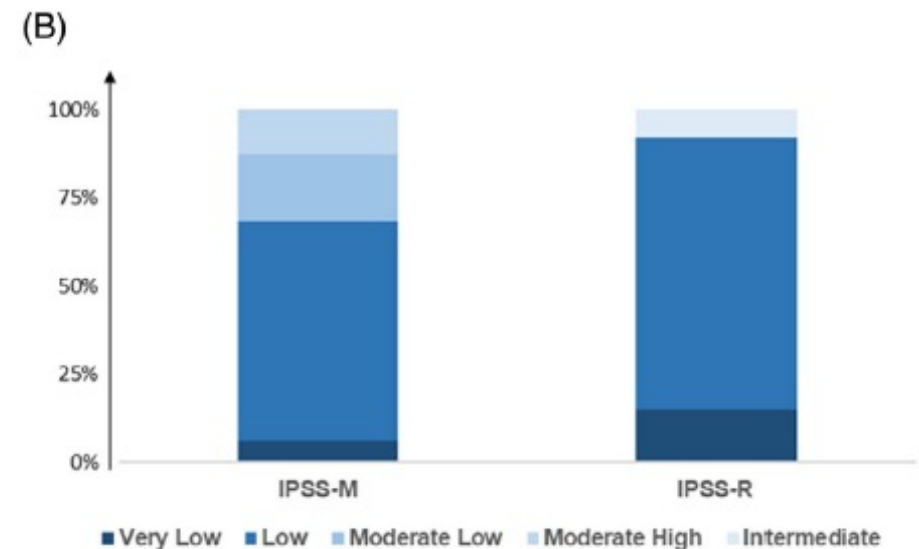


Beck D.B. et al., JAMA 2023;329(4):318-324

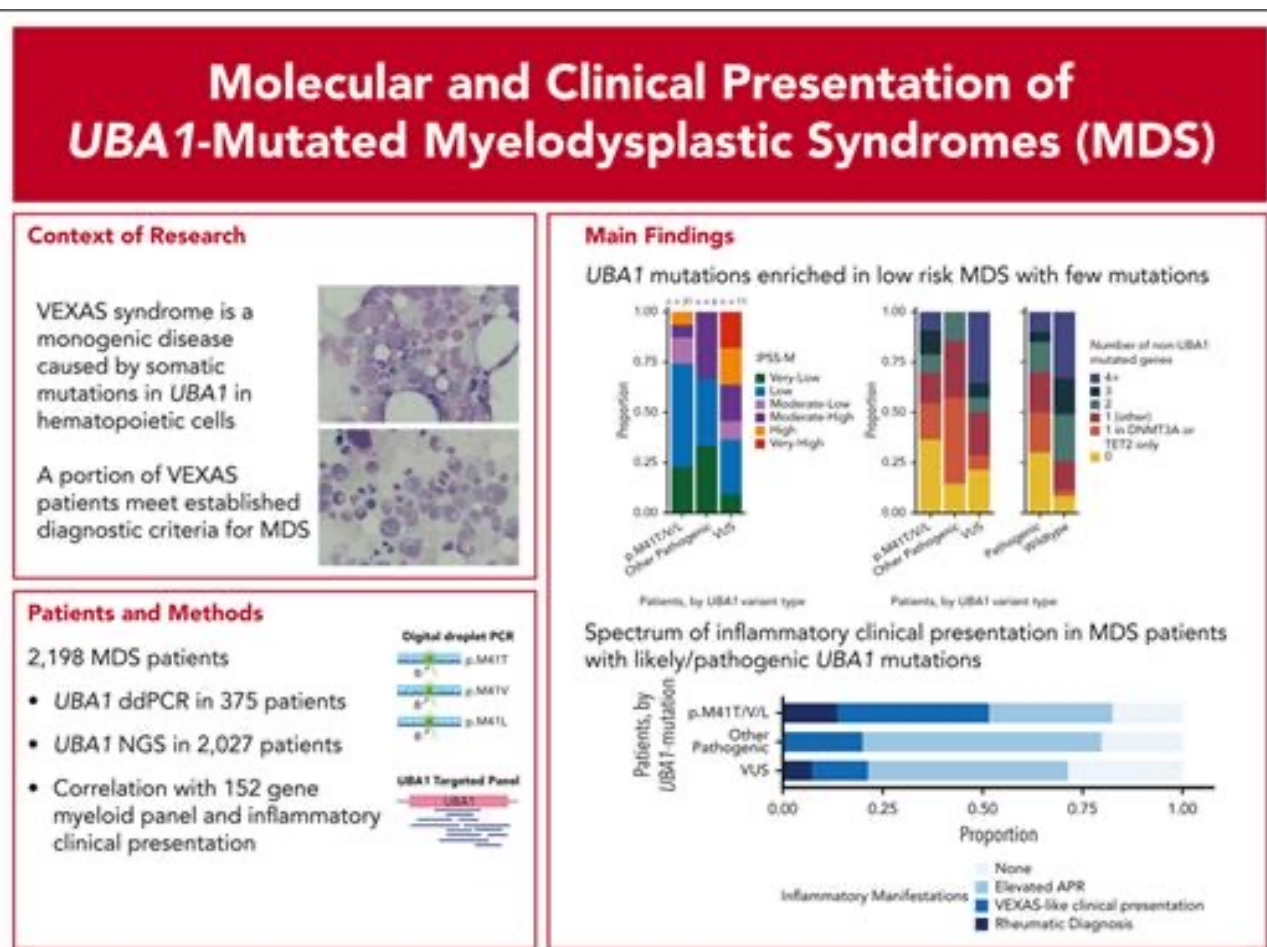
Gurnari C. et al., Am J Hematol 2024;99:254-262

Epidemiologia

- 26/28 MDS: IPSS-R < 3.5
- 2/28 MDS: IPSS-R intermedio (3.5-4.5)
- 2 pz IPSS-M: moderate-high
- 3 pz con anomalie cromosomiche: -Y, +8, t(12;16)
- 10 pz DNMT3A^{mut}; 3 pz TET2^{mut}; 22% con ≥2 mutazioni di geni mieloidi
- **2 evoluzioni leucemiche:**
 - 1) SF3B1^{mut} ASXL1^{mut} MDS, acquisizione di mut. RUNX1 all'evoluzione a AML;
 - 2) TET2^{mut} MDS



...ma quante VEXAS nei pazienti con MDS?



- ✓ 20/2027 pazienti (1%) presentano **mutazioni patogenetiche di UBA1**
- ✓ 14/2027 pz (0.7%) avevano **VUS di UBA1**, di cui 3/14 erano femmine
- ✓ In un subset di 375 pz maschi e con nessuna mut. o solo mut. di DNMT3A, TET2, ASXL1 o diagnosi di MDS-U o MDS/MPN, 28 pz (7%) **UBA1 M41T/V/L**
- ✓ 27/37 (73%) IPSS-M very low/low
- ✓ In 3/40 evoluzione a AML

Opzioni terapeutiche nella sindrome VEXAS

Glucocorticoids	Highly effective, but difficult to taper off in the absence of other therapies, and treatment-free remissions are rare ⁴	Infection risk; chronic glucocorticoid therapy-associated effects such as posterior subcapsular cataracts, hyperglycemia and dyslipidemia, adrenal insufficiency, and osteopenia
Older rheumatologic DMARDs (eg, methotrexate), anti-B-cell therapies (eg, rituximab)	Low rate of effectiveness	Cytopenias and opportunistic infection risk; anti-B-cell therapies can worsen lymphopenia
Anticytokine or other immunomodulatory therapies (eg, interferon, anti-TNF antibodies, IL-6 inhibitors such as tocilizumab, IL-1 inhibitor anakinra)	Anecdotes of favorable responses in inflammatory symptoms ⁵	Infection risk; report of a severe injection site reaction with anakinra; no effect on cytopenias, if present
JAK inhibitors	Benefit reported with ruxolitinib ⁶ and upadacitinib, ⁷ including ability to decrease or discontinue corticosteroids; ongoing trials of pacritinib	Cytopenias (eg, worsening of anemia) and potential infection risk
DNA methyltransferase inhibitors (azacitidine, decitabine)	High response rate with azacitidine in both inflammatory and hematologic findings regardless of cytopenias, as described by the FRENVEX group and in other series	Cytopenias, infections (likely due to concomitant or prior use of immunosuppressants); potential reimbursement barriers when coding VEXAS syndrome rather than MDS; discontinuation results in prompt relapse, but patients may respond again with therapy reinitiation; few reported data on decitabine so far
Allogeneic HCT	Can be curative, but most patients with VEXAS syndrome have features of lower-risk MDS and would not typically undergo transplant; encouraging experience with reduced-intensity conditioning approaches	Transplant-associated morbidity and mortality; access barriers and high cost

Efficacy and Safety of Azacitidine for VEXAS Syndrome: a Large-Scale Retrospective Study from FRENVEX

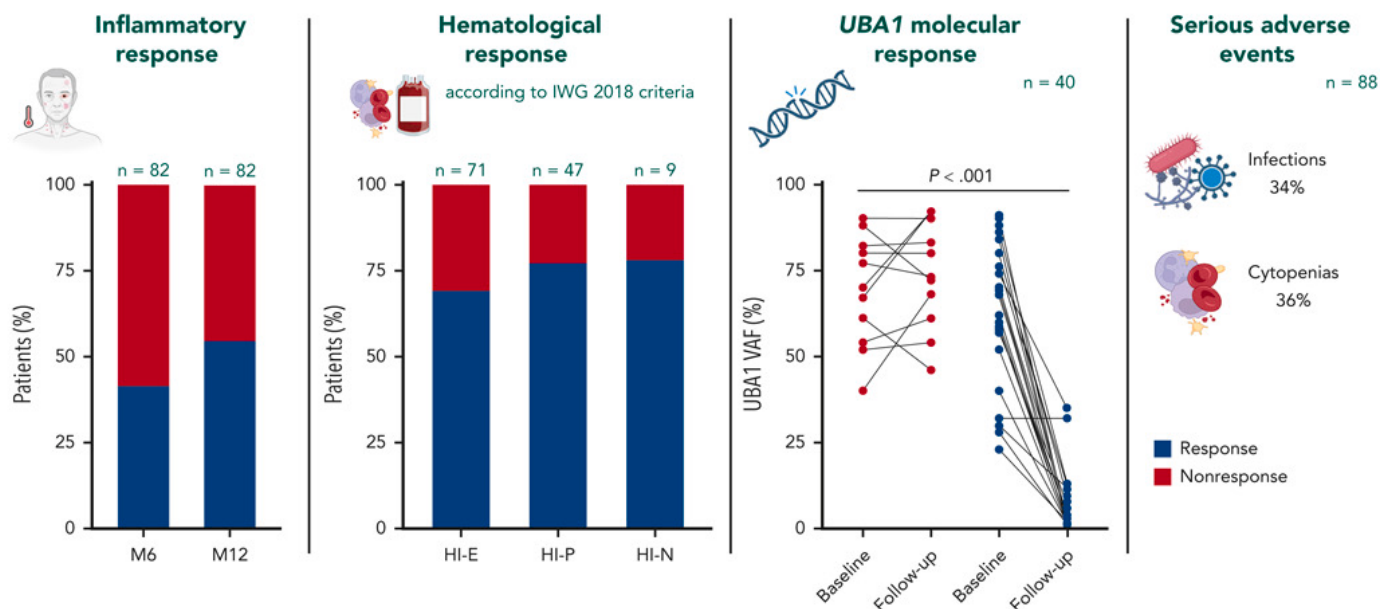
Context of Research

There is no standardized treatment for VEXAS syndrome. Azacitidine, commonly used for myelodysplastic syndromes, has demonstrated potential benefits, but further investigation is needed.

Aim of This Study

To assess the efficacy and safety of azacitidine in VEXAS syndrome, focusing on its impact on inflammation, hematological abnormalities, and molecular response.

Findings



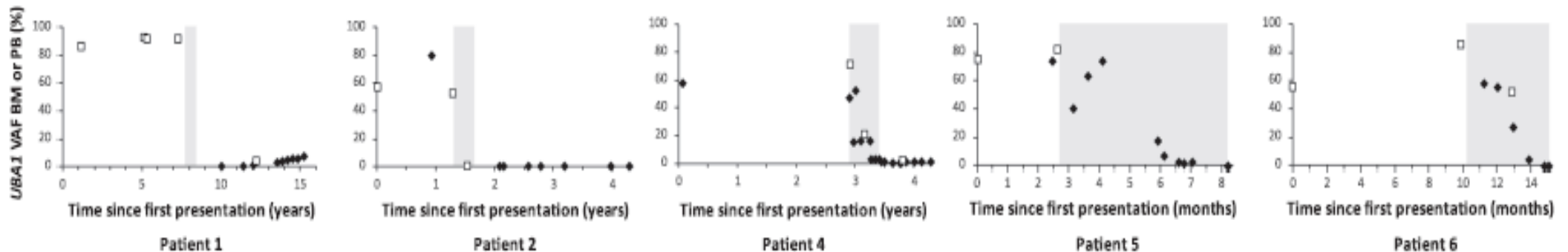
- ✓ Risposta infiammatoria nel 61% dei pazienti (50/82)
- ✓ 1y-RFS 90%, 5-y RFS 85%
- ✓ 9/12 pazienti che hanno discontinuato 5-AZA sono ricaduti (TTR 3,1 anni)
- ✓ 5 pazienti ritrattati con AZA dopo la ricaduta con nuova risposta in 4/5
- ✓ Trasmusione-indipendenza: 65%
- ✓ HI-P: 77%
- ✓ Risposta molecolare: 65%

Jachiet V. et al., Blood 2025;146(12)

TFR nella sindrome VEXAS?

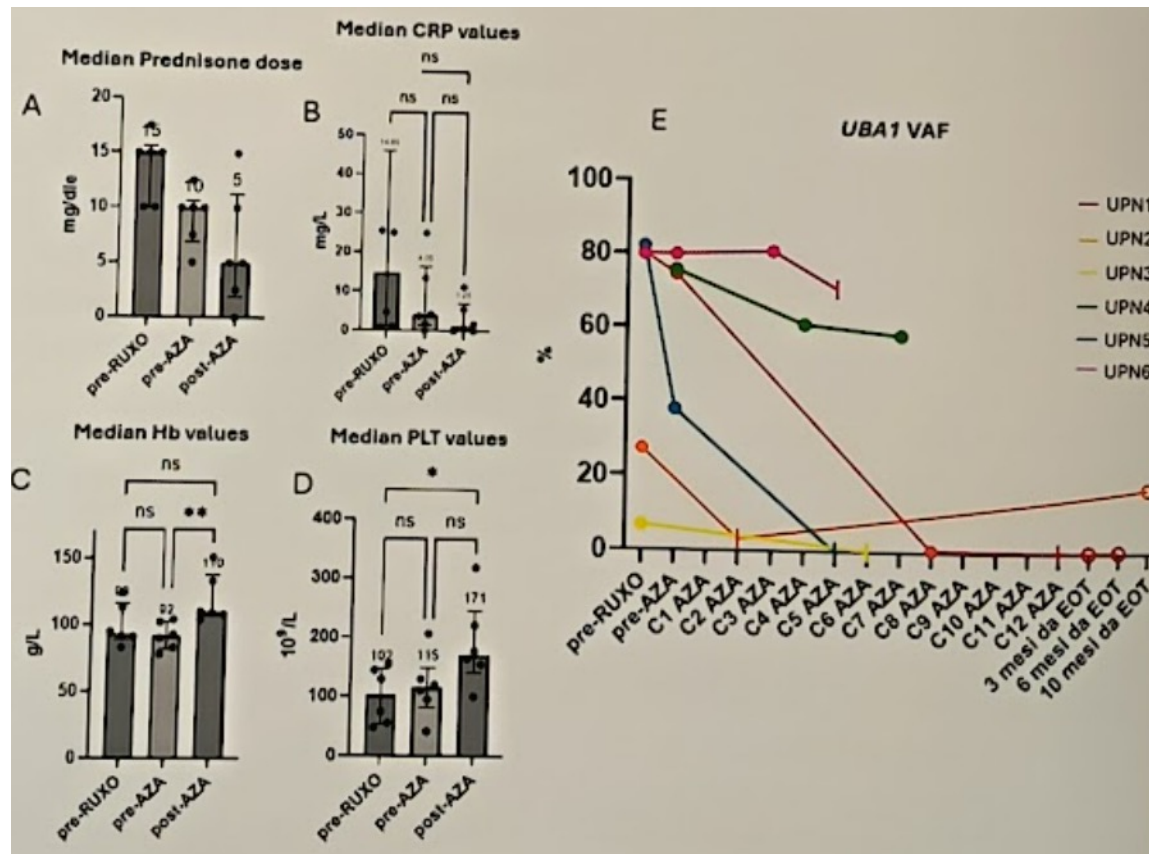
Studio olandese, 8 pazienti trattati con azacitidina per flare infiammatori ricorrenti

- 2 decessi dopo il primo ciclo (pz con severo coinvolgimento respiratorio)
- 6 pz trattati con 3-8 cicli di 5-AZA
- 5 pz con risposta clinica e abbattimento della VAF di UBA1 (0-1%)
- Remissioni di lunga durata dopo l'interruzione della terapia (11-84 mesi), con stabilità della carica di UBA1 (VAF 0-7%)



Aalbers A.M. et al. *Hemasphere* 2024;8:e129

TFR nella sindrome VEXAS?



Studio italiano, 8 pazienti trattati con ruxolitinib + azacitidina

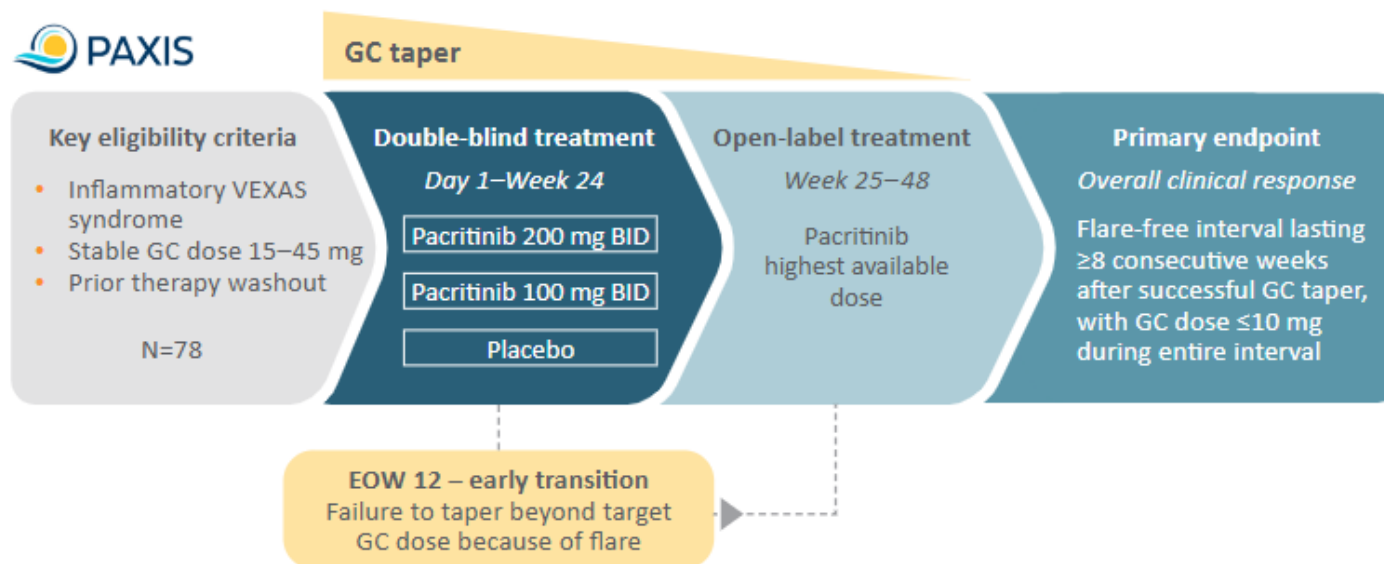
- 2 interruzioni di azacitidina per intolleranza
- 6 pz con risposte molecolari, di cui 4 complete pz trattati con 3-8 cicli di AZA
- 3 pz off-treatment con perdurata remissione di malattia
- HI-E: 5/8 (62,5%)
- HI-P: 7/8 (88%)
- Nessun decesso (mFU 39 mesi)

Trapianto allogenico di CSE

- ✓ 23 pz HSCT per sindrome VEXAS non controllata, 10 pz HSCT per emopatia (diagnosi di VEXAS retrospettiva)
- ✓ Tempo esordio-trapianto: 3 anni
- ✓ Linee di terapia precedenti: 4,5
- ✓ 97% PBSC, 56% HLA-matched URD
- ✓ 38% RIC fludarabina-based
- ✓ a/cGVHD 56%, complicanze infettive 37%
- ✓ 27/33 pz (82%) vivi (mFU 9 mesi), 4 decessi per infezioni
- ✓ In 11 pazienti valutabili: eradicazione post-HSCT del clone UBA1+

Ongoing trials

❖ Fase 2 randomizzato, doppio cieco, Pacritinib vs placebo (PAXIS)



Key inclusion criteria

- VEXAS syndrome (*UBA1* M41 or splice site mutation), with active disease within past 6 months
- GCs (prednisone/prednisolone) 15–45 mg/day ongoing for ≥4 consecutive weeks
 - Patients stable on GC doses of 10–14 mg/day in addition to another non-GC anti-inflammatory who have a previously documented flare on a GC dose ≥10 mg/day may be eligible, if their GC dose is escalated to 15–45 mg/day after washout
- Platelet count ≥25 × 10⁹/L

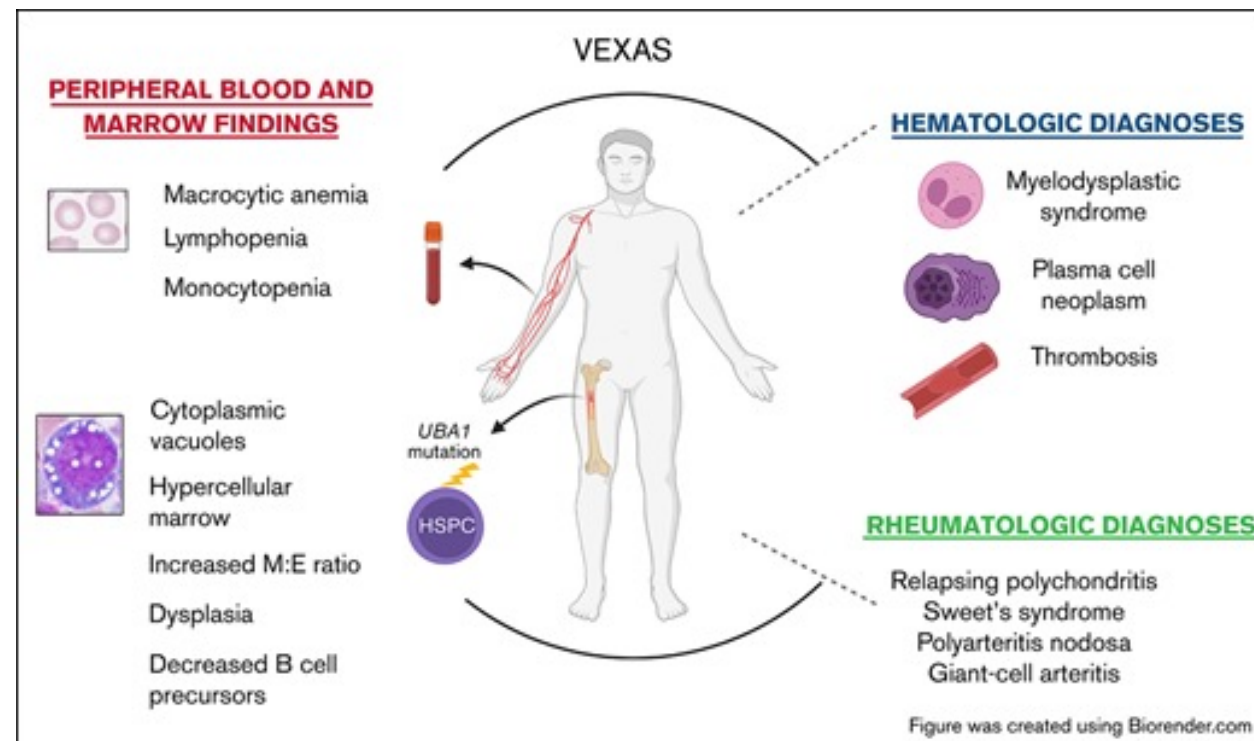
Key exclusion criteria

- Prior allogeneic hematopoietic stem cell transplant
- Current use of systemic GCs for conditions other than VEXAS syndrome
- Exposure to non-GC anti-inflammatory therapy within protocol-defined washout timeframes^a
- Exposure to HMAs within the last 6 months, or >4 cycles at any time
- High-risk MDS, or MDS requiring HMA therapy
- ≥9 units of RBC transfusion in prior 90 days

❖ Fase 2 allo-HSCT (NCT05027945)

Conclusioni

- Sospetto diagnostico nei casi di uomini anziani citopenie persistenti (in particolare anemia macrocitica) associate a manifestazioni autoinfiammatorie o patologie reumatologiche



Conclusioni

- Assenza di linee guida definite, il trattamento deve considerare comorbidità, PS, fenotipo clinico
- Glucocorticoidi efficaci ma spesso a dosi elevate e con difficoltà a de-escalare
- Terapie dirette contro l'infiammazione (immunosoppressori, DMARDs) oppure agenti sul clone causativo della patologia (HMA, HSCT)
- Possibilità di interrompere le terapie all'ottenimento della remissione di malattia?

How could you resist?

*Thanks
For Your
Attention*

