

## American College of Rheumatology Guidance Statement for Diagnosis and Management of VEXAS Developed by the International VEXAS Working Group Expert Panel

Arsene M. Mekinian,<sup>1</sup>  Sophie Georgin-Lavaille,<sup>2</sup> Marcela A. Ferrada,<sup>3</sup> Sinisa Savic,<sup>4,5</sup> Matthew J. Koster,<sup>6</sup>  Olivier Kosmider,<sup>7,8</sup> Thibault Comont,<sup>9</sup> Mael Heilblig,<sup>10</sup> Juan I. Arostegui,<sup>11,12,13</sup> Annmarie Bosco,<sup>14,15,16</sup> Rim Bourguiba,<sup>17,18</sup>  Katherine R. Calvo,<sup>19</sup> Catherine Cargo,<sup>20</sup> Chiara Cattaneo,<sup>21</sup> François Chasset,<sup>22</sup> Henrique Coelho,<sup>23</sup> Corrado Campochiaro,<sup>24</sup>  Francesca Crisafulli,<sup>21</sup>  Stephanie Ducharme-Benard,<sup>25</sup> Raquel Faria,<sup>26,27,28</sup> Franco Franceschini,<sup>29</sup> Micol Frassi,<sup>29</sup> Emma M. Groarke,<sup>30</sup> Carmelo Gurnari,<sup>31,32</sup>  Yervand Hakobyan,<sup>33</sup> Yvan Jamilloux,<sup>34</sup>  Ciprian Jurcut,<sup>35</sup> Yohei Kirino,<sup>36</sup>  Austin Kulasekararaj,<sup>37</sup> Hiroyoshi Kunimoto,<sup>36</sup> Lauren M. Madigan,<sup>38</sup> Heřman F. Mann,<sup>39</sup> Chiara Marvisi,<sup>40,41</sup>  Marcin Milchert,<sup>42</sup>  Sara Morais,<sup>43</sup> Katja Sockel,<sup>44,45</sup> Francesco Muratore,<sup>41,46</sup> Hideaki Nakajima,<sup>36</sup> Mrinal M. Patnaik,<sup>47</sup> Luísa Regadas,<sup>48</sup> Marie Robin,<sup>49</sup> Abraham Rutgers,<sup>50</sup>  Carlo Salvarani,<sup>41,46</sup>  Anthony M. Sammel,<sup>16,51</sup> Joerg Seebach,<sup>52</sup> Pierre Sujobert,<sup>53</sup> Alessandro Tomelleri,<sup>24</sup>  Geoffrey Urbanski,<sup>54,55</sup>  Frédéric Vanderghenst,<sup>56</sup> Romana Vieira,<sup>57</sup> David S. Viswanatha,<sup>58</sup> Ewa Więsik-Szewczyk,<sup>59</sup> Elisa Diral,<sup>60</sup> Benjamin Terrier,<sup>61</sup>  Bhavisha A. Patel,<sup>30</sup> Pierre Fenaux,<sup>62</sup> Peter C. Grayson,<sup>63</sup>  and David B. Beck,<sup>64,65</sup>  on behalf of the International VEXAS working group, and with endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Hematological Diseases

膠原病・リウマチ内科

ジャーナルクラブ

岡 秀樹

# Introduction

- VEXAS症候群は, UBA1遺伝子の病原性体細胞変異に関連する新たに認識された希少疾患.
- 2020年に初めて報告されて以来, 450例以上の症例が報告されているが, 世界的なデータは不足.
- リウマチ医, 血液内科医, 皮膚科医, 一般内科医, 免疫専門医, 病理専門医, 遺伝専門医, 感染症専門医の57名が世界中から集まりパネルを作成.
- このガイダンスステートメントの最終的な目標は, 罹患率と死亡率を低減すること.

# Method

- VEXASの中核的な側面を反映した4つの主要グループに分類され, それぞれのグループで独立して作業.
  - グループ1: VEXASの臨床および検査の特徴。
  - グループ2: UBA1スクリーニング
  - グループ3: VEXASにおける骨髄異形成症候群(MDS)の診断
  - グループ4: 転帰, 予後因子, および管理
- RCTが不足しておりすべての声明は条件付き
- 最終的には, 対面で会議を行い, 全ての項目について最終的なコンセンサス投票を実施(合意率80%が閾値)

## Result: Group 1: 臨床および検査の特徴

| Statements                                                         | Agree(%) | Disagree(%) | Total(%) |
|--------------------------------------------------------------------|----------|-------------|----------|
| VEXASは, リウマチ, 皮膚, および血液学的特徴のスペクトルを特徴とするhemato-inflammatory disease | 52 (98)  | 1 (2)       | 53 (100) |
| 皮膚, 眼, 肺, または軟骨の症状および/または血球減少の組み合わせと, 炎症マーカーの持続的高値は, VEXASを示唆.     | 50 (94)  | 3 (6)       | 53 (100) |
| 大球球性貧血は, VEXASで一般的な血液学的異常だが, 常に存在するとは限らない                          | 52 (98)  | 1 (2)       | 53 (100) |
| 骨髄の早期赤血球または骨髄前駆体に存在する空胞は, VEXASの診断を示唆するが, 特異的ではない.                 | 53 (100) | 0 (0)       | 53 (100) |
| VEXASは遺伝性疾患ではない.                                                   | 53 (100) | 0 (0)       | 53 (100) |
| VEXASのほとんどの症例は, 50歳以上の男性で報告                                        | 52 (98)  | 1 (2)       | 53 (100) |

# Result: Group 1: 臨床および検査の特徴

## ■ 臨床症状

| Typical Disease Features                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Inflammatory:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fever of unknown origin</li><li>• Auricular and/or nasal chondritis</li><li>• Neutrophilic dermatosis or urticaria-like lesions(Bx)</li><li>• Leukocytoclastic vasculitis (LCV) or leukocytoclasia (Bx)</li><li>• Non-infectious periorbital swelling</li><li>• Recurrent, non-infectious inflammatory eye disease</li><li>• Non-infectious ground glass or nodular pulmonary infiltrate</li><li>• Unprovoked or recurrent thromboembolic disease</li><li>• Steroid dependency<sup>4</sup></li></ul> | <b><u>Hematologic:</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vacuoles in myeloid or erythroid precursor cells on marrow aspirate</li><li>• Macrocytosis<sup>1</sup> or macrocytic anemia</li><li>• MDS or myelodysplasia</li><li>• Thrombocytopenia<sup>2</sup></li><li>• Monocytopenia<sup>3</sup></li><li>• Lymphopenia</li></ul>                        |
| Less Common Disease Features                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Erythema nodosum (Bx)</li><li>• Recurrent urticaria / urticarial plaque</li><li>• Injection site reaction to anakinra</li><li>• Inflammatory arthritis</li><li>• Vasculitis (any size), relapsing / recurrent or with lack of response to SOC</li><li>• Pericarditis / Myocarditis</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Exudative pleural or pericardial effusion</li><li>• Testicular inflammation</li><li>• Sensorineural hearing loss</li><li>• Atypical or opportunistic infection including nontuberculous mycobacterial infection</li><li>• Nephrotic syndrome with renal amyloidosis (Bx)</li><li>• Interstitial nephritis (Bx)</li></ul> |

- 反復性の非感染性発熱(75～100%),
- 皮膚病変(85%)
- 肺病変(間質浸潤, 胸膜心膜炎, 55～95%)
- 耳介, 鼻腔, 気管の軟骨炎(14～64%)
- 静脈血栓症(50%)
- 炎症性眼病変(20～50%)

## ■ 発症年齢と性別

- 発症年齢の中央値は71歳 (n=116)で非遺伝性疾患.
- 50歳未満でも発症, 最年少は23歳.
- UBA1はX染色体遺伝子であるため, 大多数は男性ですが, VEXASは女性, 特にモノソミーXを有すると発症した報告あり.

## Result: Group 1: 臨床および検査の特徴

### ■ 大球性貧血

- 最もよく見られる末梢血液所見で, 大球性貧血は初期に単独の所見となる可能性があるため、早期に認識する必要あり.
- サラセミアや鉄欠乏性貧血などの合併により、MCVが偽正常化することで、大赤血球症が隠ることがあるため注意が必要.

### ■ 骨髓内の空胞

- 空胞はVEXASに特異的でもなく, 感度も高くない。実際、栄養欠乏(特に銅欠乏)や化学療法を受けている患者にも認められる.

## Result: Group 2: UBA1スクリーニング

| Statements                                                                                                                                  | Agree(%) | Disagree(%) | Total(%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|----------|
| 典型的なVEXAS患者の大半は, UBA1のexon 3にミスセンスまたはスプライス部位の突然変異を認める.                                                                                      | 52 (100) | 0 (0)       | 52 (98)  |
| リソースと専門知識に応じて様々なシーケンス方法を使用して, VEXASを診断できる.                                                                                                  | 51 (98)  | 1 (2)       | 52 (98)  |
| NGSは, 全てのコーディングまたはスプライスサイト領域をカバーして低レベルのバリエーションを検出する感度を高めることができる.                                                                            | 50 (96)  | 2 (4)       | 52 (98)  |
| Exon 3バリエーションのターゲットテストは, NGSの代替として使用でき, そのようなモダリティは低VAF(Sanger sequencing)またはエクソン3の外側のバリエーション (Sanger sequencingおよびddPCR)の体細胞変異体を見逃す可能性がある. | 50 (96)  | 2 (4)       | 52 (98)  |
| 積極的な治療は, 変異レベルを低下させ遺伝子検査の精度に影響を与える可能性がある.                                                                                                   | 45 (87)  | 7 (13)      | 52 (98)  |
| VEXASを定義する体細胞変異は, 末梢血または骨髄由来DNAで検出.                                                                                                         | 51 (98)  | 1 (2)       | 52 (98)  |
| 臨床的疑いが高く, exon 3のUBA1変異の遺伝子検査が末梢血で陰性である場合, 検査が完全な遺伝子をカバーすることを確認し, 骨髄サンプルの検査を検討.                                                             | 47 (90)  | 5 (10)      | 52 (98)  |

## Result: Group 2: UBA1スクリーニング

- 典型的なVEXASの大多数はUBA1のエクソン3にミスセンス変異またはスプライスサイト変異を有する
- 次世代シーケンシング(whole exon/genomeなど)は、すべてのUBA1のコーディング領域またはスプライスサイト領域を網羅し、低レベルの体細胞変異を検出するのに役立つ.
- しかし、コストや利用可能性に応じて初期診断アプローチとして、Sanger sequencingによるUBA1遺伝子のエクソン3(p. Met41 (p. Met41Thr, p.Met41Val, p.Met41Leu, c.118-1G>C)の解析を行うことができる.
- ただし、Sanger sequencingではVAF<20%の変異は見逃す可能性あり.
- エクソン3の外側の変異がE1酵素の機能を変化させ、“VEXAS like”の臨床症状を引き起こすことが報告され、これらの変異が疾患の病因に関与している可能性が示唆.

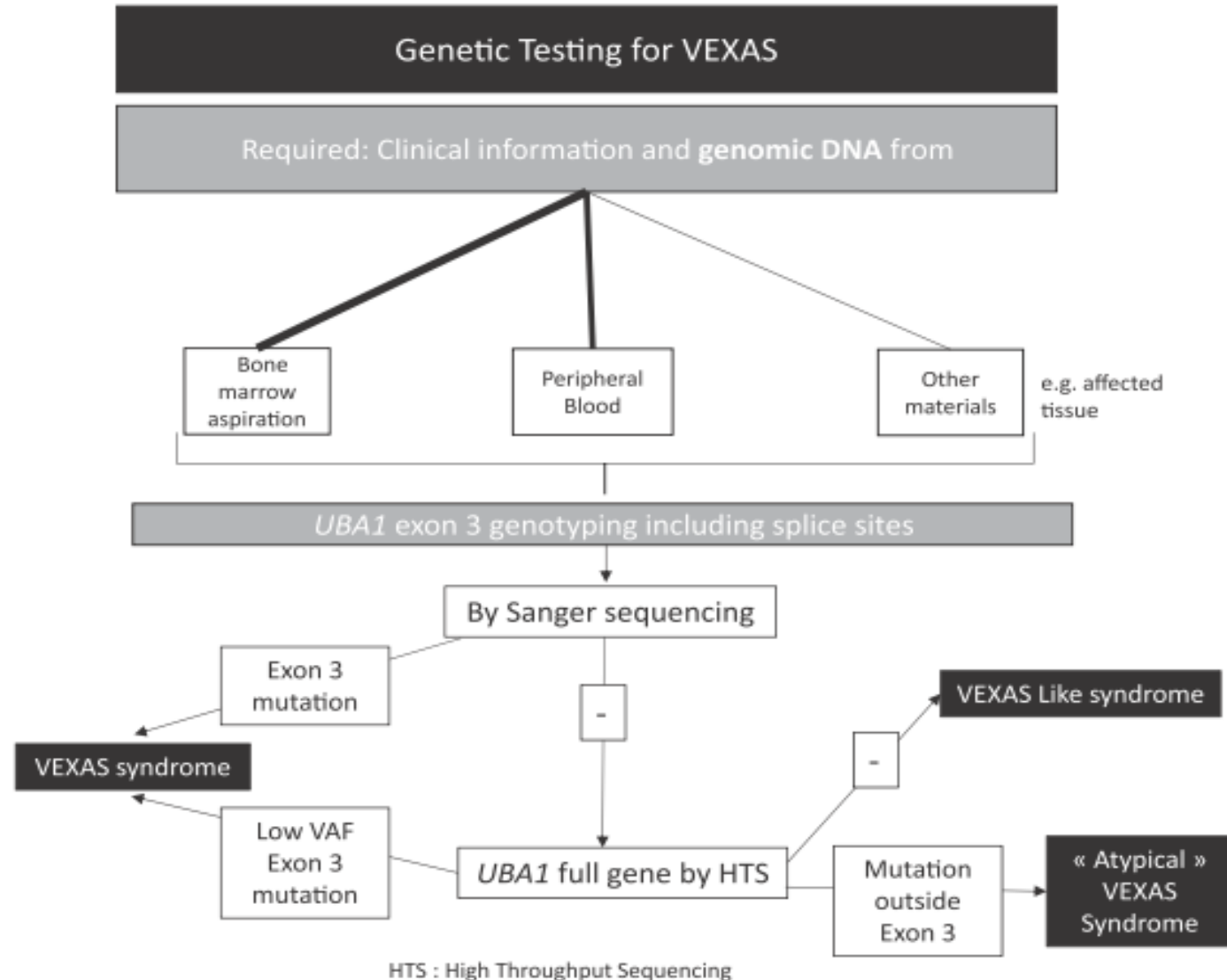
## Result: Group 2: UBA1スクリーニング

- UBA1変異は骨髄前駆細胞に由来し、骨髄系に限定され、リンパ球には主に存在しない.
- UBA1遺伝子のエクソン3の変異に対する末梢血での遺伝子検査が陰性の場合、遺伝子全体をカバーしていることを確認し、骨髄検体の検査を検討する（骨髄中のVAFがはるかに高い状態で変異が検出される散発的な症例も存在）. かつ、VAFが低い変異に対して最も感度の高いシーケンス手法を選択.
- これらの手法には、高解像度融解解析, ddPCR, ターゲットNGS, 全エクソームシーケンスなどが含まれる.
- 血液中のUBA1変異の検出は、特定の治療法、特にアザシチジンなどの低メチル化剤の使用によって阻害される可能性がある.
- 罹患皮膚またはリンパ節からのDNAが使用する場合は、組織に浸潤する骨髄系細胞の数が少ないため、変異レベルは低くなる傾向がある.

# Result: Group 2: UBA1スクリーニング

- Available technics used for UBA1 screening with proposed mutational burden threshold for detection by Variant Allele Frequency, VAF (%)
- Sanger Sequencing of exon 3 including hotspot and splice sites (> 15-20% VAF)
  - High Resolution Melting Analysis of exon 3 (>1%)
  - Droplet Digital PCR of exon 3 (>1%)
  - Targeted Next Generation Sequencing including full gene sequence (>1%)
  - Whole exome sequencing (>2-5%)

- Additional considerations
- Treatment can impact mutational burden (particularly in context of hypomethylating agents)
  - Lower clonal burden of disease (i.e., low VAF) may not be detected by Sanger sequencing and may require high throughput sequencing
  - Mutational burden may differ in bone marrow compared to peripheral blood
  - Testing for additional clonal mutations in genes related to myelodysplastic syndrome or myeloid malignancies may provide additional information



## Result: Group 3: VEXASにおけるMDSの診断

| Statements                                                           | Agree(%) | Disagree(%) | Total(%) |
|----------------------------------------------------------------------|----------|-------------|----------|
| VEXAS患者で血球減少症を伴う場合, 関連する造血器腫瘍を除外するために骨髄検査を推奨.                        | 51 (98)  | 1 (2)       | 52 (98)  |
| 骨髄検査では, 核型検査と併存する体細胞変異のNGS検査を実施する                                    | 50 (96)  | 2 (4)       | 52 (98)  |
| VEXASでは、MDSの診断基準(WHO分類およびICC 2022分類)を満たさず, 異形成の兆候が頻繁に認められ, 骨髄の解釈は困難. | 50 (96)  | 2 (4)       | 52 (98)  |
| VEXASにおける体細胞クローンの分布は, DNMT3AおよびTET2の変異が優位であり, 他のドライバー変異は見られない.       | 49 (94)  | 3 (6)       | 52 (98)  |

## Result: Group 3: VEXASにおけるMDSの診断

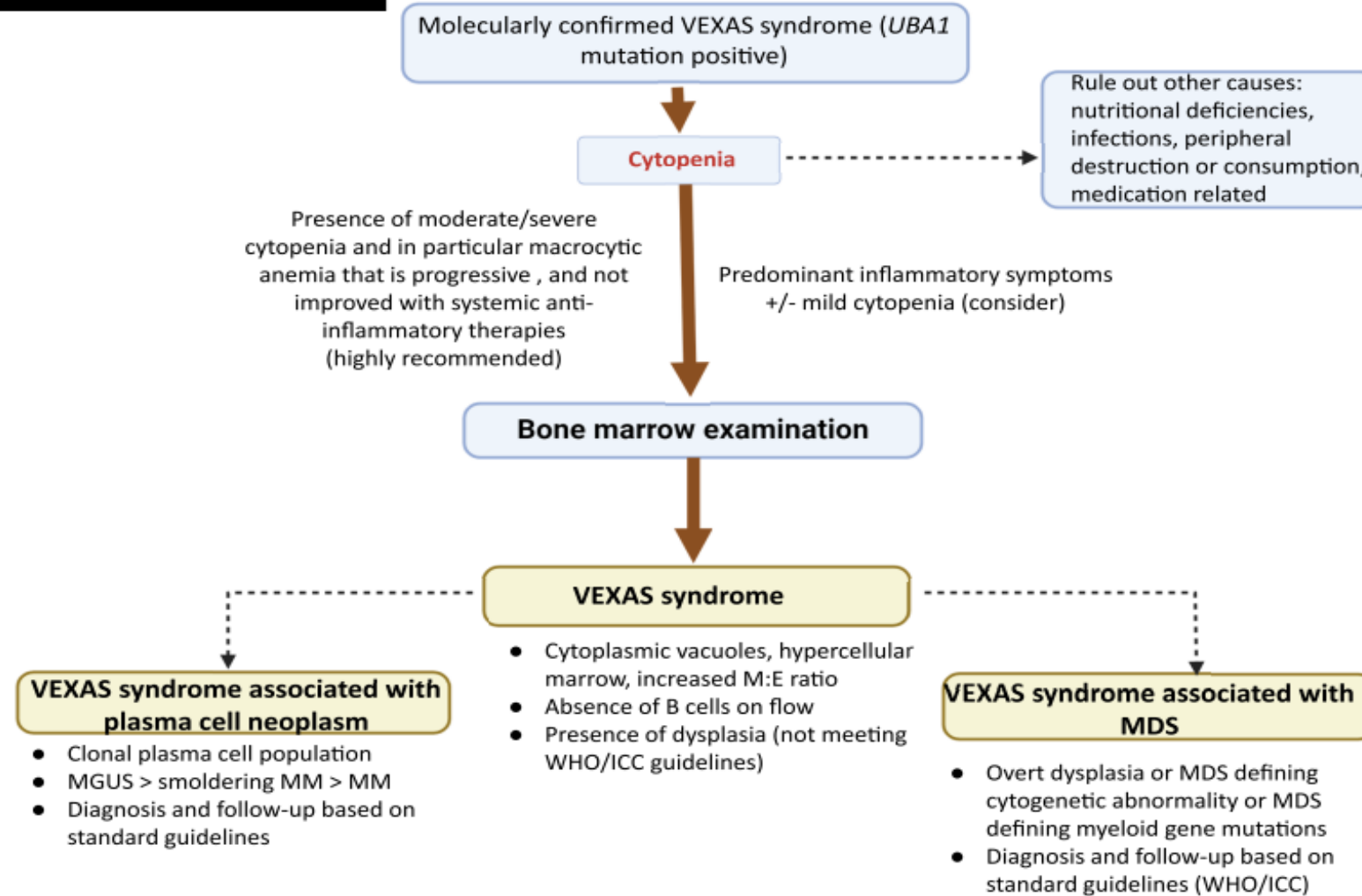
- VEXASでは, MDSを伴わない場合でも, 血球減少症, 特に大球性貧血がよく認められる。
- 次いで貧血, リンパ球減少(80%), 中等度の血小板減少(30～50%), 単球減少(30～50%)が認められるが, 好中球数は正常範囲内であることが多い。
- 血球減少を伴うVEXAS患者全員に対し, 特に治療を開始する前に, ベースラインの骨髄検査を推奨します。骨髄検査ではMDSや, 女性ではX染色体喪失を同定するための細胞遺伝学的検査が必要。
- 病原性UBA1変異が同定された場合でも, 造血器腫瘍遺伝子のNGSパネル検査を受ける必要がある。

## Result: Group 3: VEXASにおけるMDSの診断

- VEXAS患者の骨髄検査では、MDSの診断基準を満たさない場合でも、赤血球系および骨髄系前駆細胞の細胞質空胞化に加えて、1つ以上の細胞系譜における異型がしばしば認められる。
- 細胞密度は典型的には高く、骨髄系対赤血球系比が増大し、骨髄FCMは、B前駆細胞が欠如がしばしば示され、異型性の評価には形態的所見も重要。
- VEXASにおけるMDSの発生率は18%. MDSを診断することは、急性骨髄性白血病への進行リスクをより適切に層別化に役立つ。
- VEXAS患者の多くに、UBA1の変異に加えて、クローン性造血の変異も認める(DNMT3AおよびTET2が最も多い). 基礎にある炎症環境を反映している可能性が高いと考えられるが、通常に加齢に伴うもののとの区別は困難。
- 多くの場合、VEXASにおける血球減少症はMDSとは異なり、骨髄不全および無効造血に関連している。

# Result: Group 3: VEXASにおけるMDSの診断

## Approach to Hematological Diagnoses in VEXAS



## Result: Group 4: 転帰, 予後因子, および管理

| Statements                                                             | Agree(%) | Disagree(%) | Total(%) |
|------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|----------|
| VEXASの患者は, 専門センターへの紹介して, 多分野の専門チームによって管理されるべきである.                      | 52 (100) | 0 (0)       | 52 (98)  |
| 疾患活動性は, 炎症または悪化する骨髄不全によって定義.                                           | 48 (92)  | 4 (8)       | 52 (98)  |
| 治療の目標には, 炎症の制御; 骨髄不全の予防と治療; 治療から生じた合併症の予防と治療; 生活の質の改善が含まれる.            | 50 (96)  | 2 (4)       | 52 (98)  |
| 感染症, 血栓塞栓性症, 治療関連の合併は, VEXASでは一般的であり, 疾患活動性を鑑別を要する.                    | 49 (94)  | 3 (6)       | 52 (98)  |
| 再発は, 臨床症状や検査異常の再燃と定義                                                   | 47 (90)  | 5 (10)      | 52 (98)  |
| GCsは, VEXAS患者の炎症を制御するために必要であり, 疾患活動性を制御するために必要な最小限の用量を達成するために緩徐に減量にする. | 52 (100) | 0 (0)       | 52 (98)  |
| 炎症性経路を標的にする薬(JAKi, IL-6i)は, csDMARD(MTX, AZA) or B細胞除去療法(RTX)よりも効果的.   | 48 (92)  | 4 (8)       | 52 (98)  |
| クローン負荷を軽減または排除する薬(アザシチジン)は, 一部の患者で効果的な治療法となる可能性がある.                    | 51 (98)  | 1 (2)       | 52 (98)  |
| 同種の造血幹細胞移植は根治的治療である可能性があるが, 慎重な血液学的評価の後, より選択的な患者には行われるべきである.          | 50 (96)  | 2 (4)       | 52 (98)  |
| 日和見的感染症, 血栓の予防, および慢性GCs療法に関連する副作用の最小化に対する対策は, すべての患者で考慮されるべき.         | 51 (98)  | 1 (2)       | 52 (98)  |

## Result: Group 4: 転帰, 予後因子, および管理

- 疾患活動性は, 炎症または骨髄不全の悪化によって定義. つまり治療目標は, 炎症の抑制, 骨髄不全の予防と治療.
- VEXASにおいてはCRPがESRよりも炎症のより信頼性の高いマーカーとなる可能性がある. 進行性骨髄不全は, 血球減少症として現れる.
- 症状発現からの生存期間の中央値は約10年.
- VEXAS遺伝子の変異は骨髄細胞(例: 単球, 好中球)に限定されており, 多数の炎症性経路の活性化を伴う過炎症状態を引き起こす. 自然免疫経路を標的とする治療法は, 獲得免疫系を標的とする薬剤よりも効果的.
- IL-6阻害薬が最も広く使用されている. IL-1阻害薬も検討対象となるが, ANKでは重度の注射部位反応が報告されて, CANの有用性を示すデータはほとんどない.
- JAK阻害薬の中で、ルキシソリチニブが推奨され, 通常は10mgを1日2回から20mgを1日2回まで投与される.

## Result: Group 4: 転帰, 予後因子, および管理

- B細胞除去療法は, VEXASでは効果がなく, B細胞リンパ球減少症を悪化させる可能性があるため禁忌.
- クローン負荷を軽減する, MDSの治療に用いられる低メチル化剤であるアザシチジンは, 一部の患者において炎症の改善と併せて, UBA1遺伝子変異負荷が軽減または消失することが示されてたが, 長期データや比較試験は不足.
- VEXASは造血系に限局した遺伝子変異を伴うため, 同種造血幹細胞移植はこの疾患の根治的治療選択肢だが, 感染症やGVHDなどによる死亡リスクと検討.
- これまでに33人が同種造血細胞移植を受け, そのうち27人(81.8%)が生存し, 11人はUBA1遺伝子変異の完全消失が示された.
- 日和見感染の対策は全ての患者に必要で, 特にPCPとヘルペスの予防は全ての患者で考慮すべき.
- 難治性の皮膚病変については, 免疫抑制を強化する前に, 非結核性抗酸菌感染症を除外するために皮膚生検を検討すべき.
- 入院中は血栓予防療法を受けるべき.

# Result: Group 4: 転帰, 予後因子, および管理

## Treatment Algorithm For VEXAS Syndrome (confirmed genetic diagnosis)

