



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

VEXAS-Syndrom

Das VEXAS-Syndrom (Akronym: **V**akuolen, **E**1-Enzym, **X**-chromosomal, **A**utoinflammatorisch, **S**omatisch) ist eine im Jahr 2020 erstmals beschriebene neue autoinflammatorische Systemerkrankung. Sie tritt im fortgeschrittenen Erwachsenenalter auf (Manifestationsalter über 50 Jahre) und ist gekennzeichnet durch rezidivierende Fieberschübe mit Überlappungen von hämatologischen, dermatologischen und rheumatologischen Krankheitsbildern. Die Erkrankung beruht auf einer erworbenen somatischen Mutation des *UBA1*-Gens. Anfänglich wurden drei unterschiedliche Punktmutationen an der Aminosäure 41 als Ursache beschrieben (p.M41V (c.121A>G) / p.M41L (c.121A>C) / p.M41T (c.122T>C)). Inzwischen wurden auch weitere relevante Austausche, ebenfalls in Exon 3 (p.S56F (c.167C>T)), sowie in Exon 14 und 16 als auch Spleißstellen-Mutationen in Intron 2 beschrieben.

Da das *UBA1*-Gen auf dem X-Chromosom (Xp11.3) lokalisiert ist, sind vorwiegend Männer betroffen. VEXAS Patienten entwickeln im späten Erwachsenenalter Fieber, Zytopenien mit Vakuolen in myeloischen und erythroiden Progenitorzellen, ein dysplastisches Mark, neutrophile Entzündungen an Haut und Lunge sowie Chondritis und Vaskulitis. Des Weiteren sind bei Patienten mit VEXAS-Syndrom die serologischen Entzündungszeichen meist stark erhöht. Weiterhin zeigen sich Blutbildveränderungen (makrozytäre Anämie) sowie Thrombopenien.

Beck et al. (2020. N Engl J Med. 383: 2628-2638) stellten in ihrer Erstbeschreibung des Krankheitsbildes die Hypothese auf, dass die Erkrankung nur Männer betreffen würde, da das zweite X-Chromosom bei Frauen eine Schutzwirkung hätte. Allerdings konnte inzwischen das VEXAS-Syndrom auch bei Frauen nachgewiesen werden, wenngleich seltener als bei Männern. Terrier et al. (2021. N Engl J Med. 384: 2163-2165) konnten auch bei Frauen die entsprechenden Mutationen im *UBA1*-Gen nachweisen. Die Patientinnen hatten Fieber, Chondritis mit erhöhten Entzündungsparametern. Ein Großteil der Patienten bedarf einer intensiven immunsuppressiven Therapie. Neben verschiedenen autoinflammatorischen Therapiekonzepten (Inhibition von JAK2, JAK3, IL1 und IL6) werden meist hohe Glukokortikoiddosen zur Krankheitskontrolle benötigt.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: DNA des Patienten wird aus seiner EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die Exons 2, 3, 8, 14, 16 und 23 des *UBA1*-Gens sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen