

Corso di Formazione

**"SINTOMI IMMUNOLOGICI COMUNI COME POSSIBILI INDICATORI DI
MALATTIE RARE"**

Sabato 24 gennaio 2026

Sala Convegni Ordine dei Medici Via Diaz 30



La discussione dei sintomi di presentazione evocativi di un difetto immunitario ha risvolti epidemiologici, aumentando la consapevolezza della distribuzione di malattie rare in diversi ambiti clinici. In quest'ambito, una più ampia sensibilizzazione al problema può condurre a diagnosi tempestive e all'effettuazione di profilassi e terapie con notevole impatto prognostico.


Il sospetto di difetto dell'immunità in Medicina Interna e Immunologia

Maria Letizia Urban, MD PhD

*Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute,
Univeristà degli Studi di Trieste*

SC Medicina Clinica, Immunologia Clinica e Reumatologia, Cattinara, ASUGI, Trieste


Caso Clinico – C.F., 09/01/1964

C.F., 09/01/1964 

Anamnesi patologica remota:

- Ipertensione arteriosa → ramipril 5 mg/die
- Sindrome di Gilbert

Caso Clinico – C.F., 09/01/1964

C.F., 09/01/1964 

Anamnesi patologica remota:

- Ipertensione arteriosa → ramipril 5 mg/die
- Sindrome di Gilbert

Gennaio 2025 (età 60 anni)

- Sintomi costituzionali
- Cefalea
- Artromialgie a carattere infiammatorio diffuse
- Tumefazioni in sede mastoidea e para auricolare dx



Medico di
Medicina Generale



Caso Clinico – Esami di Routine

Emocromo

Globuli Bianchi	2.02	< x 10 ³ / μL
Globuli Rossi	2.86	< x 10 ⁶ / μL
Emoglobina	10.1	< g/dL
Ematocrito	31.3	< %
MCV	109.4	> fL
MCH	35.3	> pg
MCHC	32.3	g/dL
RDW	14.8	%
Piastrine	163	x 10 ³ / μL
MPV	11.4	> fL
PDW	14.8	%
PCT	0.19	%

Formula Leucocitaria

Neutrofili %	27.2	%
Linfociti %	65.8	%
Monociti %	5.0	%
Eosinofili %	1.5	%
Basofili %	0.5	%
Eritroblasti	0.0	/ 100 leucociti
Neutrofili #	0.55	< x 10 ³ / μL
Linfociti #	1.33	x 10 ³ / μL
Monociti #	0.10	x 10 ³ / μL
Eosinofili #	0.03	< x 10 ³ / μL
Basofili #	0.01	x 10 ³ / μL
Eritroblasti #	0.00	x 10 ³ / μL
Granulociti a maturazione intermedia %	0.50	%
Granulociti a maturazione intermedia #	0.01	x 10 ³ / μL

Creatinina (metodo enzimatico IFCC-IDMS) **0.71** mg/dL
 eGFR: filtrato glomerulare stimato (CKD-EPI) **>60** ml/min/1.73m²
Stima GFR non applicabile in gravidanza, nelle persone con obesità o grave magrezza e nei pazienti afroamericani il risultato del GFR deve essere moltiplicato per 1.159.

Proteine totali **6.9** g/dL
 Proteina C reattiva **84.7** mg/L

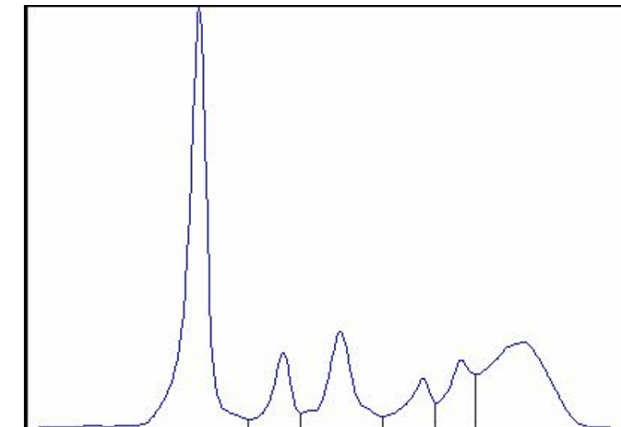
Ematologia

V.E.S. **117** mm/h

Proteine

Elettroforesi sierica
 Albumina **40.9** < %
 Alfa 1 globuline **7.2** > %
 Alfa 2 globuline **12.9** > %
 Beta 1 globuline **6.2** %
 Beta 2 globuline **8.1** > %
 Gamma globuline **24.7** > %
 Albumina/Globuline **0.7**
 Commento

Aumento policlonale in zona gamma.



Caso Clinico – Esami di Routine

Emocromo		
Globuli Bianchi	2.02	< x 10 ³ / μL
Globuli Rossi	2.86	< x 10 ⁶ / μL
Emoglobina	10.1	< g/dL
Ematocrito	31.3	< %
MCV	109.4	> fL
MCH	35.3	> pg
MCHC	32.3	g/dL
RDW	14.8	%
Piastrine	163	x 10 ³ / μL
MPV	11.4	> fL
PDW	14.8	%
PCT	0.19	%
Formula Leucocitaria		
Neutrofil %	27.2	%
Linfociti %	65.8	%
Monociti %	5.0	%
Eosinofili %	1.5	%
Basofili %	0.5	%
Eritroblasti	0.0	/ 100 leucociti
Neutrofil #	0.55	< x 10 ³ / μL
Linfociti #	1.33	x 10 ³ / μL
Monociti #	0.10	x 10 ³ / μL
Eosinofili #	0.03	< x 10 ³ / μL
Basofili #	0.01	x 10 ³ / μL
Eritroblasti #	0.00	x 10 ³ / μL
Granulociti a maturazione intermedia %	0.50	%
Granulociti a maturazione intermedia #	0.01	x 10 ³ / μL

Creatinina (metodo enzimatico IFCC-IDMS)	0.71	mg/dL
eGFR: filtrato glomerulare stimato (CKD-EPI)	>60	ml/min/1.73m ²
<i>Stima GFR non applicabile in gravidanza, nelle persone con obesità o grave magrezza e nei paz. afroamericani il risultato del GFR deve essere moltiplicato per 1.159.</i>		

Proteine totali	6.9	g/dL
Proteina C reattiva	84.7	mg/L

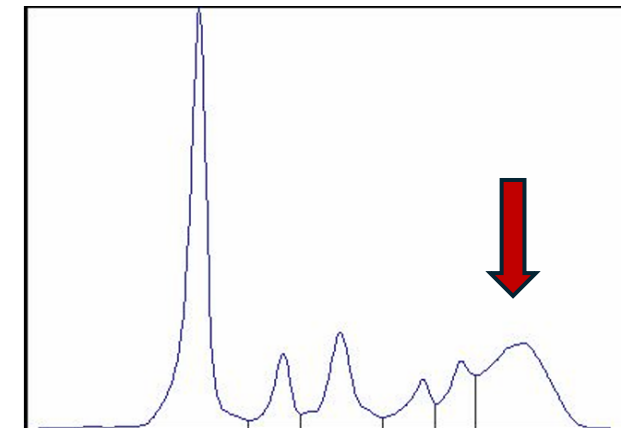
Ematologia

V.E.S.	117	mm/h
--------	-----	------

Proteine

Elettroforesi sierica		
Albumina	40.9	< %
Alfa 1 globuline	7.2	> %
Alfa 2 globuline	12.9	> %
Beta 1 globuline	6.2	%
Beta 2 globuline	8.1	> %
Gamma globuline	24.7	> %
Albumina/Globuline	0.7	
Commento		

Aumento policlonale in zona gamma.



Caso Clinico – Valutazione Reumatologica

Pannello autoanticorpale : Negativo

CK totale	79	U/L
LDH	177	U/L

Proteine

C3	129	mg/dL
C4	33	mg/dL

Autoimmunità

Ac. Anti Nucleo (ANA) - Met. IFI su Hep2	Assenti
--	---------

Ac. Anti. Ag. Nucl. Estr.(ENA)-EIA	Assenti
------------------------------------	---------

Antigeni testati: U1RNP, Sm, SSA/Ro, SSB/La, CENP-B, SCL70, Jo1

Ac anti n-DNA Metodo EIA	3	U.I./mL
--------------------------	---	---------

Ac. Anti Citopl. Neutrofili (ANCA) - Met. IFI	Assenti
---	---------

Ac. Anti Mieloperossidasi (MPO) - Met. EIA	0.3	U.I./mL
--	-----	---------

Ac. Anti Proteinasi 3 (PR3) - Met. EIA	0.5	U.I./mL
--	-----	---------

Ac. Anti Citrullina (CCP)-Met.EIA	4	U/mL
-----------------------------------	---	------

Caso Clinico – Valutazione Reumatologica

Pannello autoanticorpale : Negativo

PET-TC globale corporea con FDG

- Diffusa captazione a carico di tutti i segmenti ossei esaminati;
- Lieve incremento della captazione in ambito splenico.

Non si apprezzano ulteriori significativi iperaccumuli a carattere focale nei restanti ambiti corporei esaminati.

Conclusioni: esame PET-TC negativo per patologia ad elevato metabolismo.

Reperti scheletrico e splenico ad incrementato metabolismo ancora compatibili con la natura funzionale.

Caso Clinico – Valutazione Reumatologica

Diagnosi: “Sospetto forma artritica infiammatoria ad esordio polimialgico”

Terapia

- 1) Metilprednisolone (MP) 16 mg/die → tapering → refrattario
- 2) MP 32 mg/die + Methotrexate 10mg/sett → inefficace
- 3) MP 32 mg/die + Methotrexate 15mg/sett + Tocilizumab 162 mg/sett → sospeso per ADR cutanea



Diagnosi: “Sospetto forma artritica infiammatoria ad esordio polimialgico”

Terapia

- 1) Metilprednisolone (MP) 16 mg/die → tapering → refrattario**
- 2) MP 32 mg/die + Methotrexate 10mg/sett → inefficace**
- 3) MP 32 mg/die + Methotrexate 15mg/sett + Tocilizumab 162 mg/sett → sospeso per ADR cutanea**
- 4) MP 32 mg/die + Methotrexate 15mg/sett + Etanercept 50 mg/settimana**

Caso Clinico – Accesso in PS

- Febbre non responsiva a terapia antibiotica
- Tumefazione laterocervicale sinistra
- Cefalea severa



Accesso in **PS**

Caso Clinico – Accesso in PS

- Febbre non responsiva a terapia antibiotica
- Tumefazione laterocervicale sinistra
- Cefalea severa



Accesso in **PS**



Ricovero in **Medicina Clinica**

Glucosio	147	> mg/dL
Urea	34	mg/dL
Creatinina (metodo enzimatico IFCC-IDMS)	0.78	mg/dL
Sodio	132	< mEq/L
Potassio	3.82	mEq/L
Bilirubina totale	0.56	mg/dL
AST (GOT)	15	U/L
ALT (GPT)	15	U/L
Proteina C reattiva	99.4	mg/L

Ematologia

Emocromo		
Globuli Bianchi	3.28	< x 10 ³ / μ L
Globuli Rossi	2.26	< x 10 ⁶ / μ L
Emoglobina	7.6	< g/dL
Ematocrito	23.8	< %
MCV	105.3	> fL
MCH	33.6	> pg
MCHC	31.9	g/dL
RDW	15.0	%
Piastrine	183	x 10 ³ / μ L
MPV	10.3	> fL
PDW	11.7	%
PCT	0.19	%

Caso Clinico – Ricovero in Medicina Interna

- Trasfusioni di Emazie Concecentrate
- Avvio di terapia antibiotica → Piperacillina/Tazobactam
- Esami colturali
 - Urinocoltura → neg
 - Emocolture → neg
- Sierologia per EBV, CMV, toxoplasma, parotite, test Quantiferon, HBV, HCV, HIV → neg

Caso Clinico – Ricovero in Medicina Interna

PET-TC globale corporea con FDG

L'indagine documenta:

- tumefazione nota ad incrementato metabolismo (SUVmax:7.0) mal dissociabile dalla ghiandola sottomandibolare sinistra; alcuni piccoli linfonodi ad incrementata captazione, in sede laterocervicale omolaterale ai livelli II, III e V (SUVmax:5.5).
- tessuto ad incrementata attività metabolica di probabile significato adenopatico in sede retro-cavale sotto-renale (SUVmax:6.8); alcuni ulteriori minuti accumuli, di analoga pertinenza linfonodale, in sede inter-aorto-cavale, para-aortica sinistra, peri-cavale e iliaca comune destra.
- incrementata captazione a carattere diffuso caratterizza tutti i segmenti scheletrici inclusi nel campo di scansione.
- omogeneo incremento dell'attività metabolica, in assenza di focalità, interessa la milza con inversione del normale gradiente epato-splenico.
- area di incrementata captazione, di possibile natura flogistica o funzionale, a livello del piloro.

Non si apprezzano ulteriori significativi iperaccumuli a carattere focale nei restanti ambiti corporei esaminati.

Conclusioni:

- linfonodi ad incrementato metabolismo in sede laterocervicale sinistra e addominale peri-aorto-cavale, di non univoca interpretazione, da correlare con dato biptico.
- **i reperti a carattere diffuso in sede scheletrica e splenica appaiono aspecifici (natura funzionale/reattiva?) ma potrebbero correlarsi a nota condizione ematologica.**

Sospetto Diagnostico.....



**PET-TC
Ipermetabolismo
diffuso**

**Paziente
refrattario alle
terapie**

**Anemia
Macrocitica e
Leucopenia**

**Infiammazione
sistemica**

**Autoimmunità
negativa**

Sospetto Diagnostico.....



**PET-TC
Ipermetabolismo
diffuso**

**Paziente
refrattario alle
terapie**

**Autoimmunità
negativa**

**Anemia
Macrocitica e
Leucopenia**

**Inflammatione
sistemica**

**SOSPETTA SINDROME
VEXAS**

- BOM: per ricerca vacuoli
- Richiesta analisi molecolare per mutazioni gene *UBA1*

Caso Clinico – Ricovero in Medicina Interna

Valutazione Ematologica

→ Aspirato midollare (27/08/2025): Aspirati frustoli normocellulati. Megacariociti in buon numero, variabili per dimensioni e ploidia. Granulopoiesi prevalente e maturante fino agranulocita neutrofilo ma con displasia. Eritropoiesi presente ma con maturazione ridotta fino a E5, displastica. Inoltre, **i precursori eritroidi presentano vacuoli nel contesto citoplasmatico. Infiltrato di cellule blastiche di medie dimensioni, alto rapporto N/C e** cromatina densa in assenza di granulazioni citoplasmatiche pari a circa il 3% della cellularità

→ **Analisi molecolare del gene UBA1**: presente la variante c.121A>G p.(Met41Val)

DIAGNOSI: VEXAS syndrome associata a neoplasia mielodisplastica con bassa quota blastica, IPSS intermedio-1, R-IPSS intermedio in terapia steroidea cronica.

→ **Trattamento off-label con Azacitidina sc come bridge-therapy a trapianto allogenico**

VEXAS Syndrome

VACUOLES

(intracytoplasmic in myeloid and erythroid precursor cells)

E-1 ENZYME

(enzyme initiating the ubiquitination process)

X-LINKED

AUTOINFLAMMATORY

SOMATIC

(mutations in the *UBA1* gene)

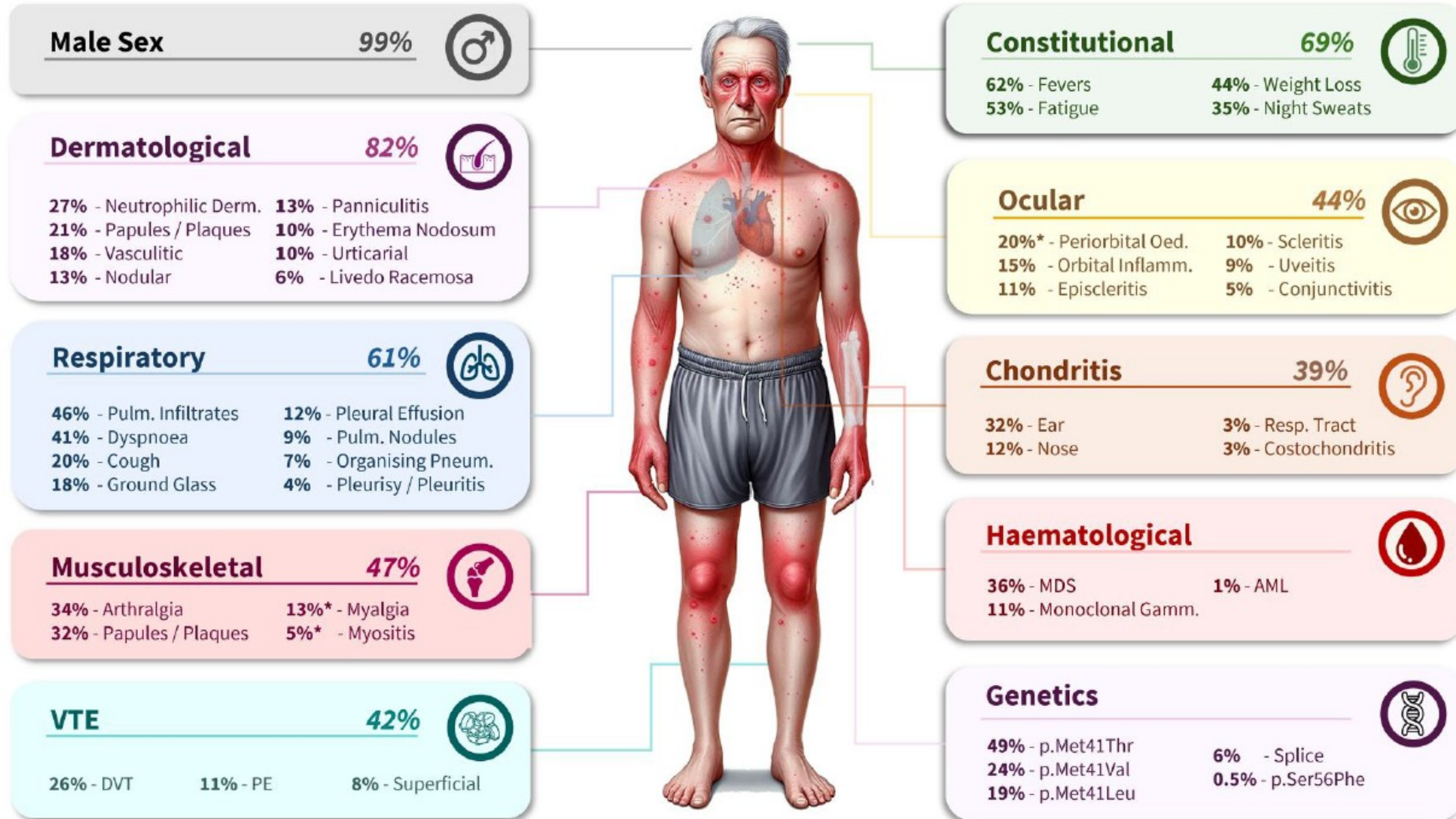
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

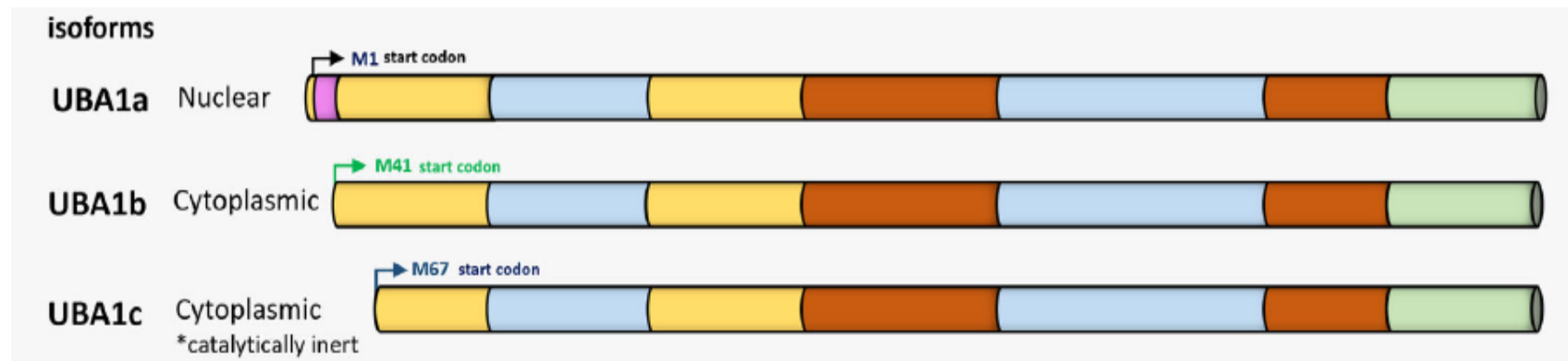
D.B. Beck, M.A. Ferrada, K.A. Sikora, A.K. Ombrello, J.C. Collins, W. Pei, N. Balanda, D.L. Ross, D. Ospina Cardona, Z. Wu, B. Patel, K. Manthiram, E.M. Groarke, F. Gutierrez-Rodriguez, P. Hoffmann, S. Rosenzweig, S. Nakabo, L.W. Dillon, C.S. Hourigan, W.L. Tsai, S. Gupta, C. Carmona-Rivera, A.J. Asmar, L. Xu, H. Oda, W. Goodspeed, K.S. Barron, M. Nehrebecky, A. Jones, R.S. Laird, N. Deutch, D. Rowczenio, E. Rominger, K.V. Wells, C.-C.R. Lee, W. Wang, M. Trick, J. Mullikin, G. Wigerblad, S. Brooks, S. Dell'Orso, Z. Deng, J.J. Chae, A. Dulau-Florea, M.C.V. Malicdan, D. Novacic, R.A. Colbert, M.J. Kaplan, M. Gadina, S. Savic, H.J. Lachmann, M. Abu-Asab, B.D. Solomon, K. Retterer, W.A. Gahl, S.M. Burgess, I. Aksentijevich, N.S. Young, K.R. Calvo, A. Werner, D.L. Kastner, and P.C. Grayson

Clinical Features of VEXAS Syndrome

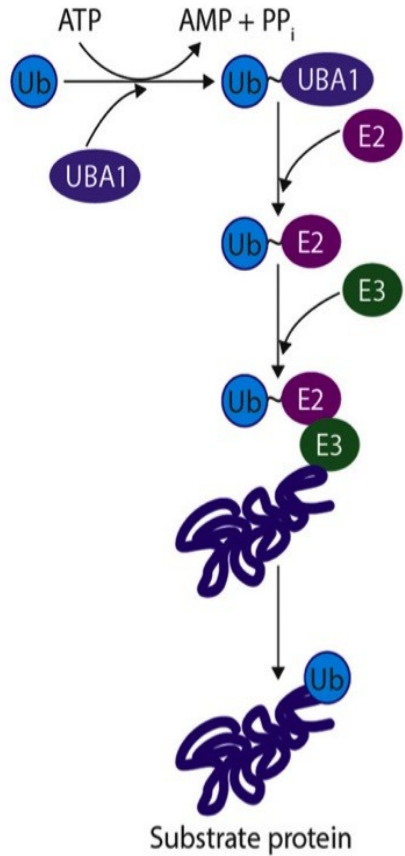


VEXAS- Genetic

- *UBA1* gene is located on the X chromosome (Xp.11.23)
- Most frequent mutations → missense variants affecting p.Met41:
 - p.Met41Thr (49%)
 - p.Met41Val (26%)
 - p.Met41Leu (19%)
- **Acquired somatic mutations** of the *UBA1* gene result in loss of the UBA1b isoform expression or reduction of E1 enzymatic activity



VEXAS- Genetic



Ubiquitin activation

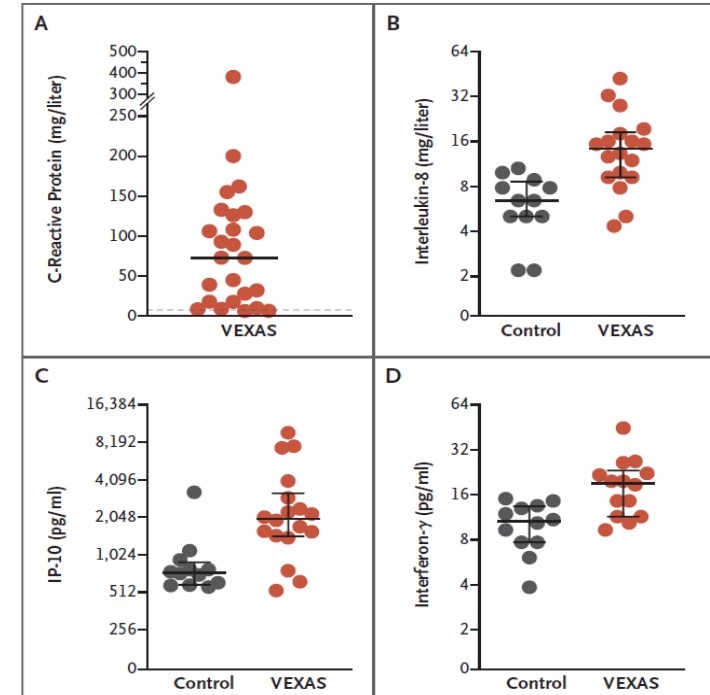
UBA1 encodes for E1-activating enzyme required for the initiation of ubiquitin signalling

Loss-of-function mutations

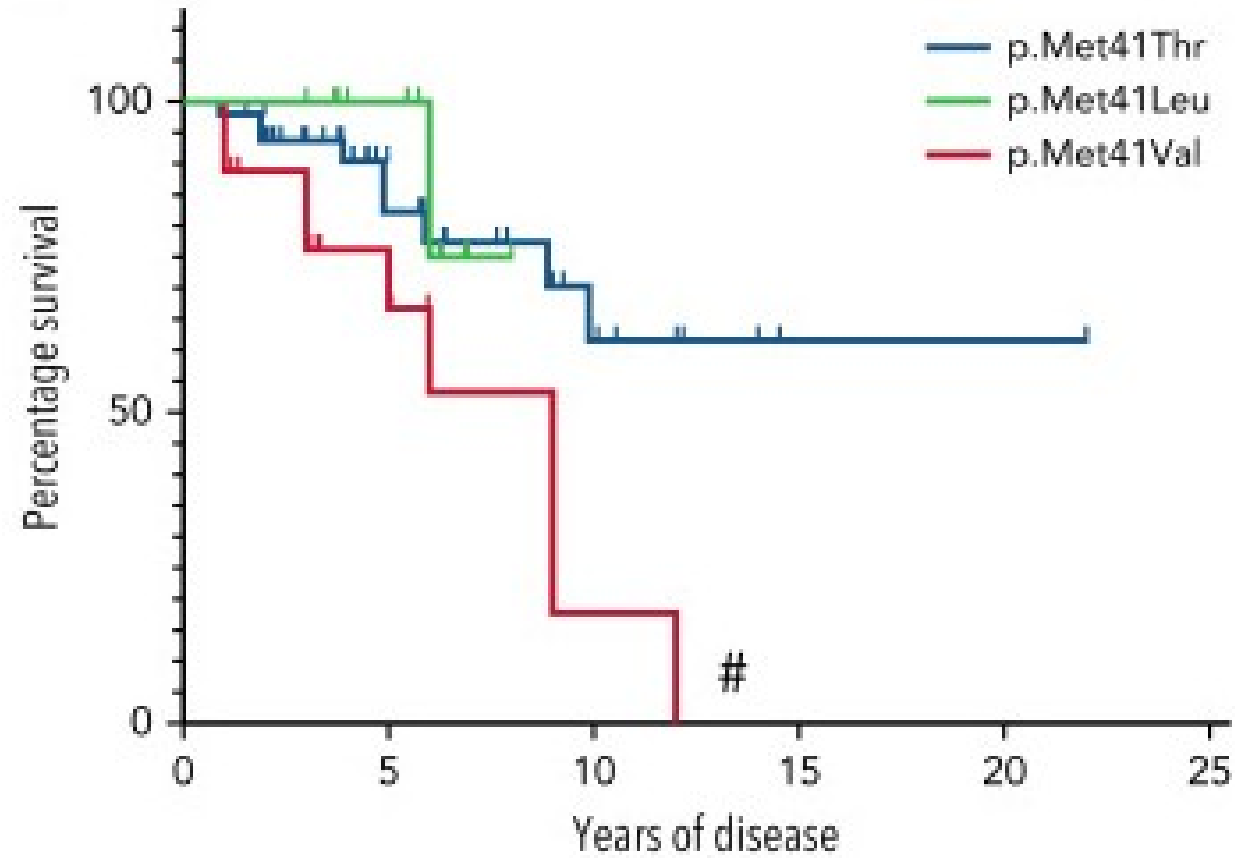
Unfolded protein response and stress response

Ubiquitylation

- Decreased cytoplasmic ubiquitylation
- Increased misfolded proteins and endoplasmic reticulum stress
- Upregulation of inflammatory pathways



Genotype Associated Mortality



VEXAS- Prevalence

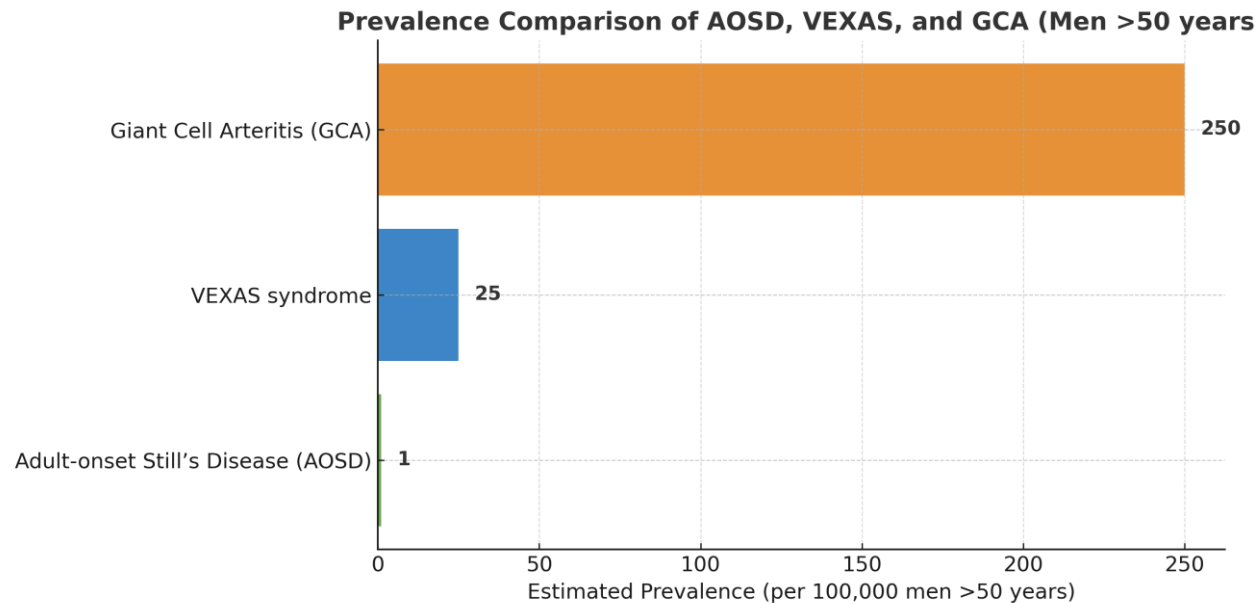
➤ 163.096 participants (mean age, 52.8 years)

1 in 13.591 unrelated individuals (95% CI, 1:7775-1:23 758)

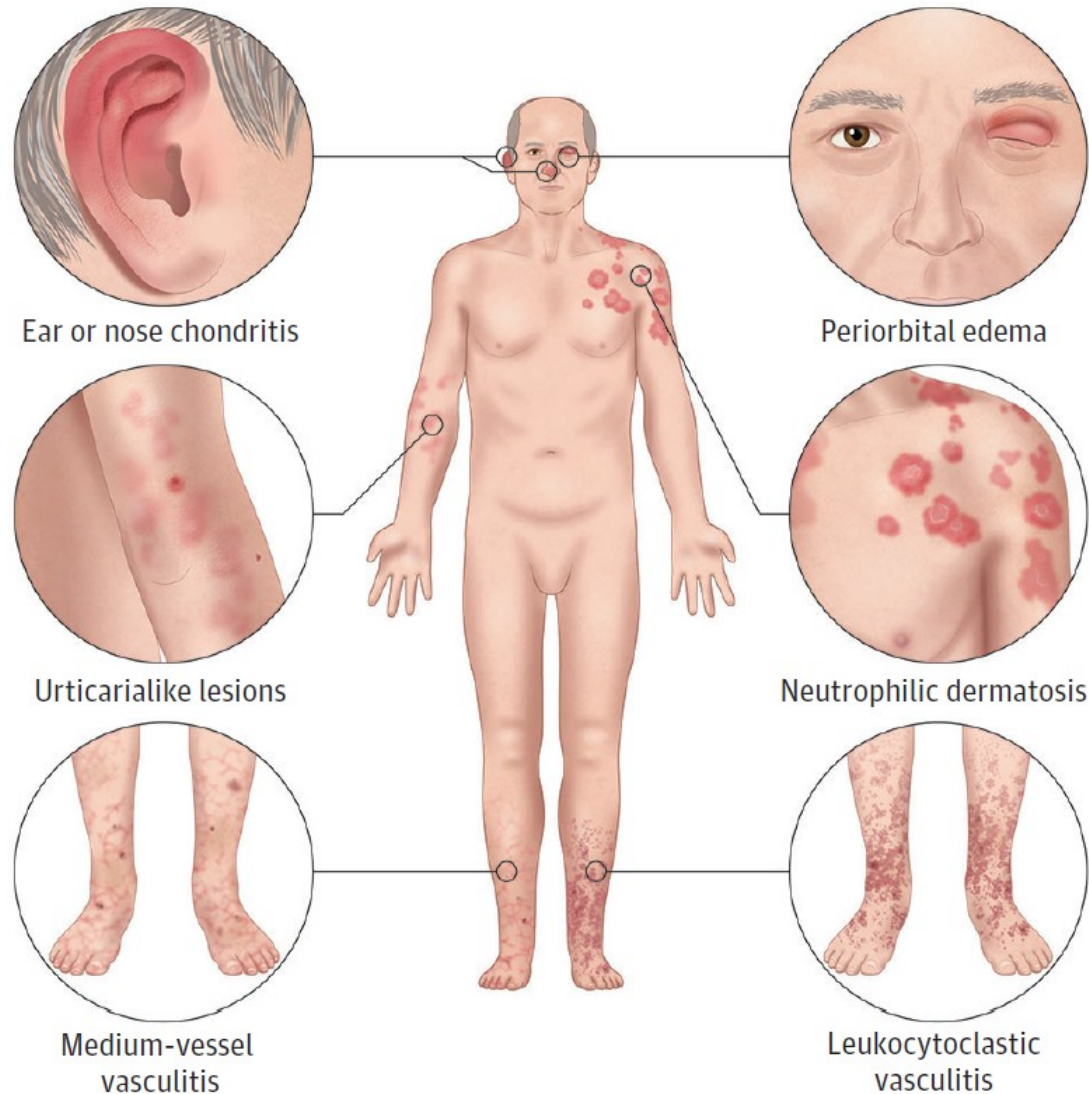
1 in 4269 men older than 50 years (95% CI, 1:2319-1:7859)

23,4 cases in 100.000 individuals

1 in 26.238 women older than 50 years (95% CI, 1:7196-1:147 669)



Cutaneous Sign of VEXAS Syndrome



- Skin manifestations 83%
 - Presenting feature of the disease 61%
- Plaques
- Purpura
- Livedo

- Leukocytoclastic vasculitis 36%
- Neutrophilic dermatosis 34%,
- Perivascular dermatitis 30%

- Injection site reactions to IL1 R antagonist

Cutaneous Sign of VEXAS Syndrome

A Clinical image of chest



B Clinical image of neck



C Clinical image of left shoulder



D Clinical image of lateral torso



E Clinical image of right arm



F Clinical image of torso



Cutaneous features of VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome include infiltrated red papules and plaques on the chest (A) and neck (B), arcuate plaques (C), urticarialike small papules on the lateral torso (D) and larger plaques on the forearm (E), and nummular thin plaques on the abdomen (F).

Lung Involvement of VEXAS Syndrome



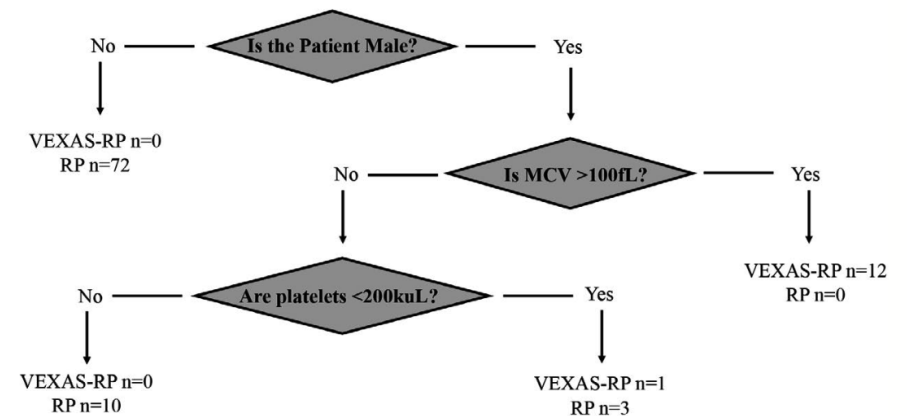
- 44% dyspnea, 40% cough
- 45/51 had abnormalities on CT
 - Ground-glass opacities 87%
 - Pleural effusion 53%
 - Consolidations 49%
 - Reticulation 38%

Chondritis in VEXAS Syndrome



- Chondritis in 40% of cases of VEXAS
- 8% of patients meeting criteria for RP have VEXAS

In a patient with ear or nose chondritis...



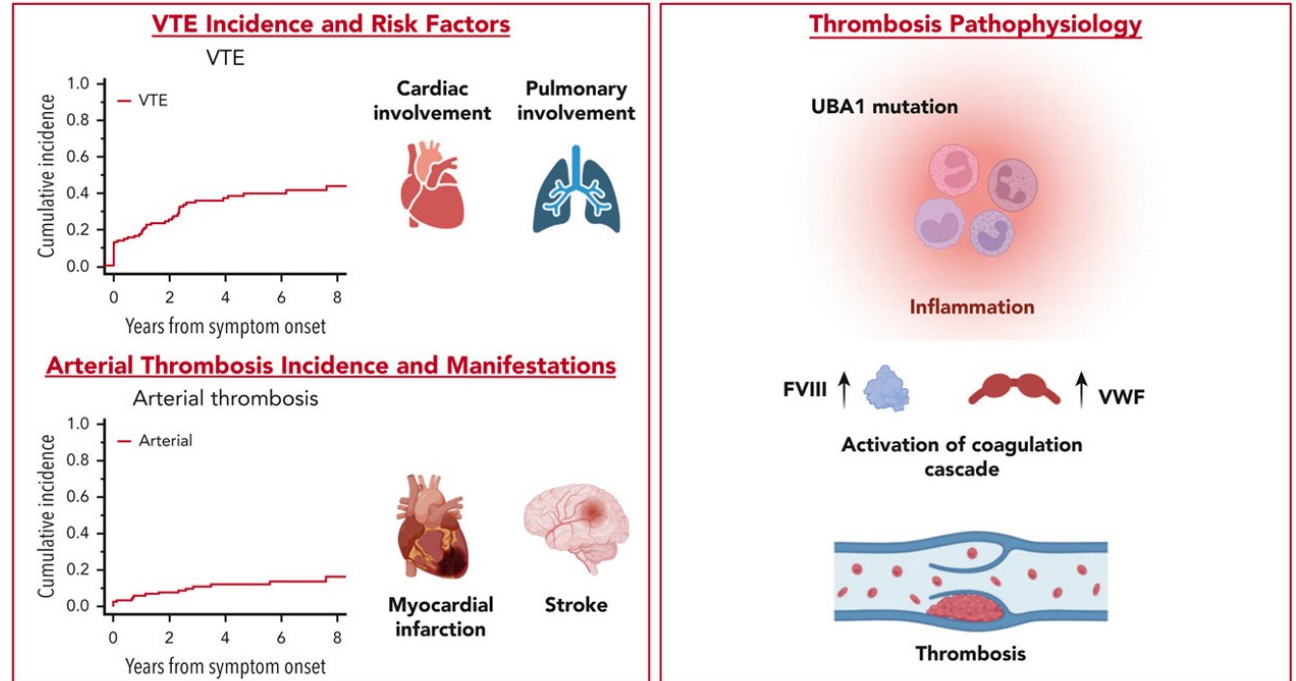
100% sensitivity
96% specificity

Thrombotic Events in VEXAS Syndrome

- VTE most of the cases
 - generally unprovoked
 - recur despite anticoagulants
- 60% within 2 years of disease onset
- High levels of VIII factor and NETosis
- Isolated lupus anticoagulant positivity

- Arterial thrombosis 10% of cases

Venous and Arterial Thrombosis in Patients with VEXAS Syndrome



Conclusions: Patients with VEXAS syndrome are at very high risk of VTE; thrombosis is likely driven by disease-related inflammation.

Kusne et al. DOI: 10.1182/*blood*.2023022329

 **blood**
Visual
Abstract

Other Clinical Manifestations

Orbital/ocular involvement

- 27/59 (45.8 %) VEXAS pts showed an inflammatory orbital/ocular involvement:
 - periorbital edema 13.6 %
 - episcleritis 8.5 %
 - scleritis 8.5 %
 - uveitis 6.8 %
 - conjunctivitis 6.8 %
 - blepharitis 5.1 %
 - orbital myositis 3.4 %

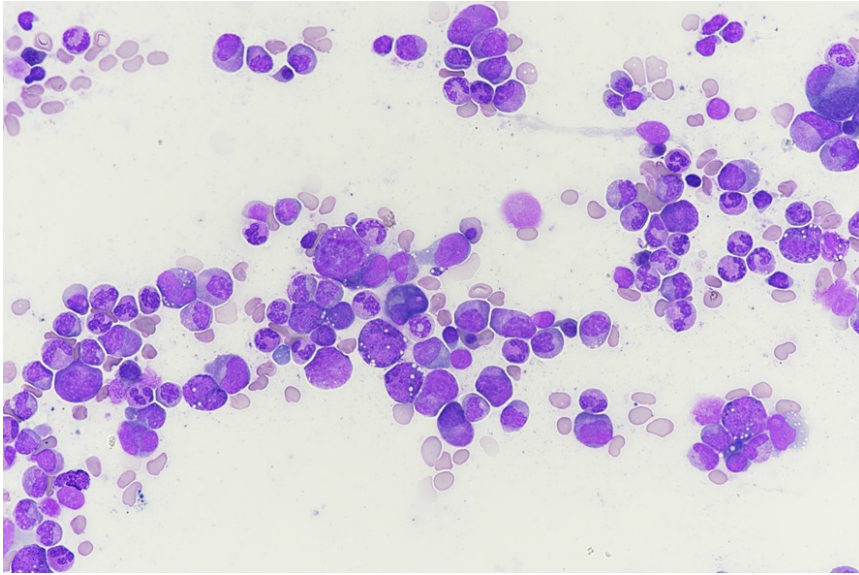
Acute kidney injury

- 20/81 (25%) VEXAS pts developed AKI
- Cumulative incidence estimates at 1, 3 and 5 years: 6.2% (0.80-11.3%), 16.7% (7.5-25.0%) and 27.9% (14.9-38.9%)
- AKI responded to GCs but 90% of cases relapsed upon tapering
- 6 kidney biopsy:
 - Plasma cell-rich interstitial nephritis (n=3)
 - Neutrophilic-rich interstitial inflammation (n=1)
 - Leukocytoclastic peritubular capillaritis (n=1)
 - Acute tubular injury (n=1)

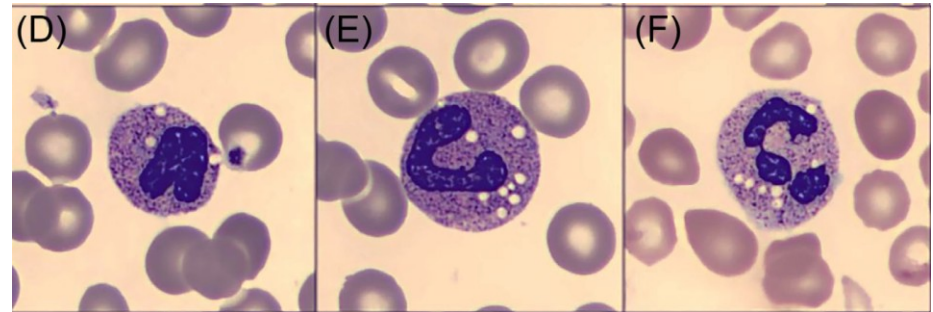
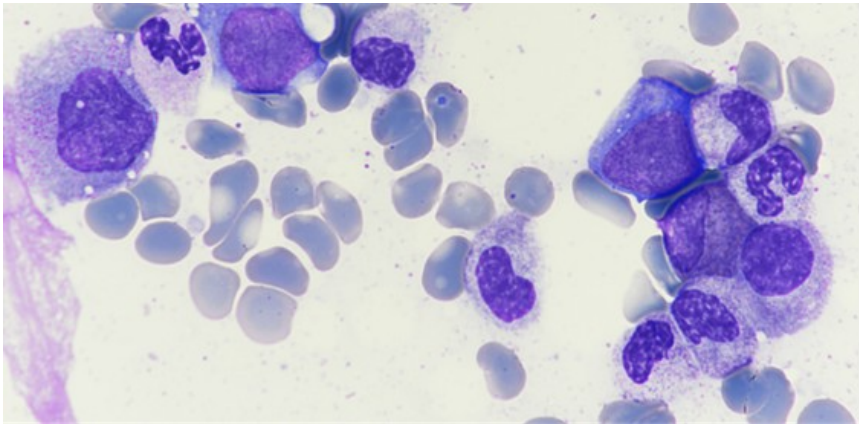
Hematologic Features are Common

Features	Peripheral blood	Bone marrow	Clinical findings	Treatment response
Key	Elevated ESR/CRP Macrocytosis Macrocytic anemia	Erythroid/ Granulocytic precursor vacuolization Hypercellularity Myeloid:Erythroid >4:1	-Auricular/Nasal chondritis Neutrophilic dermatosis LCV Recurrent VTE, ST	Generally responds to prednisone >15-20 mg/day with recurrent symptoms occurring with tapering below these levels
Common	Thrombocytopenia Monocytopenia Lymphopenia	Multinucleated pronormoblasts Megakaryocyte hyperplasia Erythroid hypoplasia	Fever GGO Leukocytoclasia MVV	Partial clinical and biologic response to IL-6 and JAK- STAT inhibitors
Less common	Neutropenia MGUS	Multiple myeloma Smoldering myeloma	Episcleritis, iritis, uveitis Orbit/peri-orbital edema Inflammatory arthritis Aortitis Interstitial nephritis	May have severe cutaneous reaction to injectable IL-1 inhibitors

Bone Marrow Aspirate (hypercellular marrow)

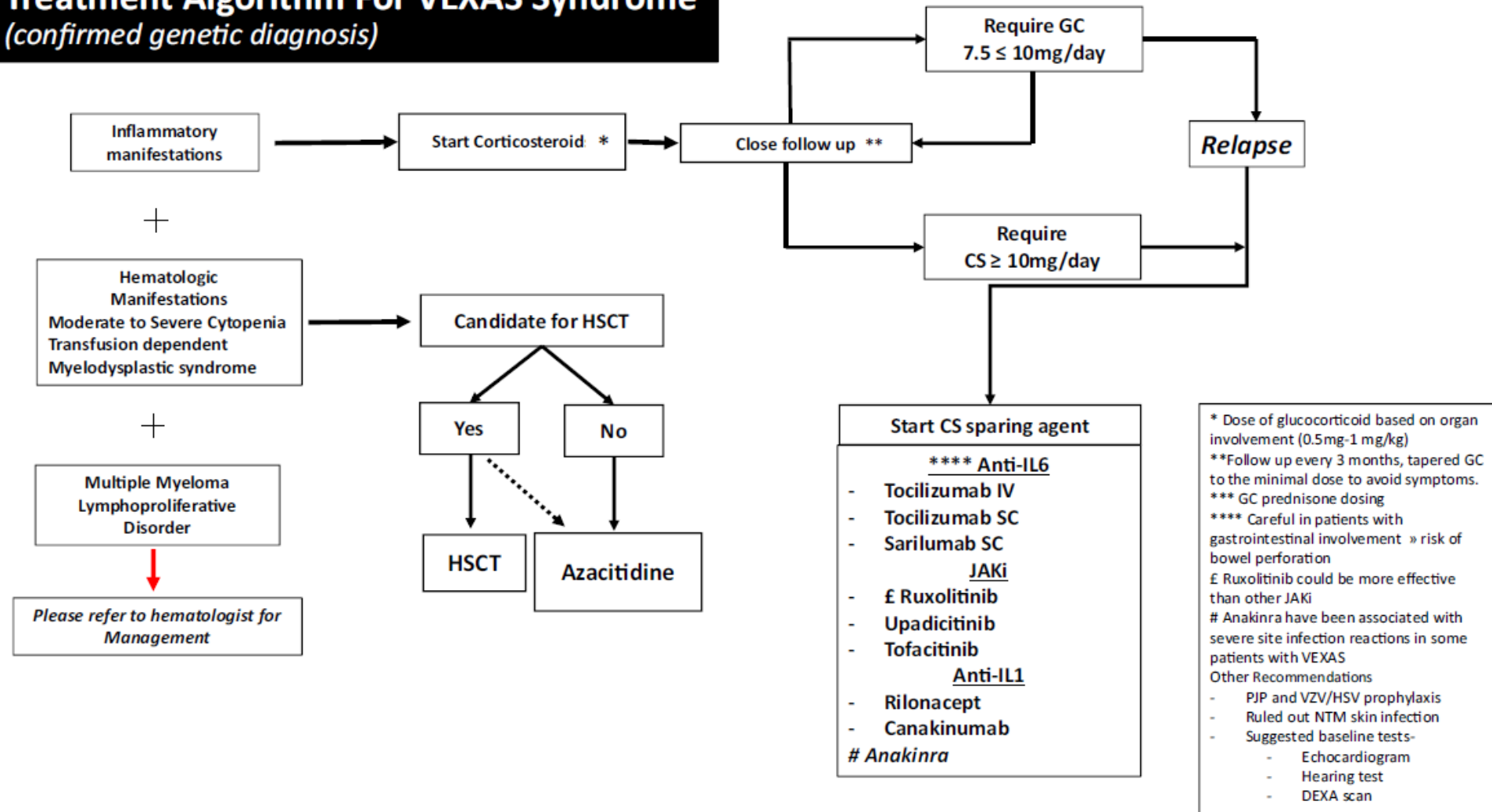


- VACUOLES
- Earlier myeloid and erythroid precursors
- Small, round and well-demarcated

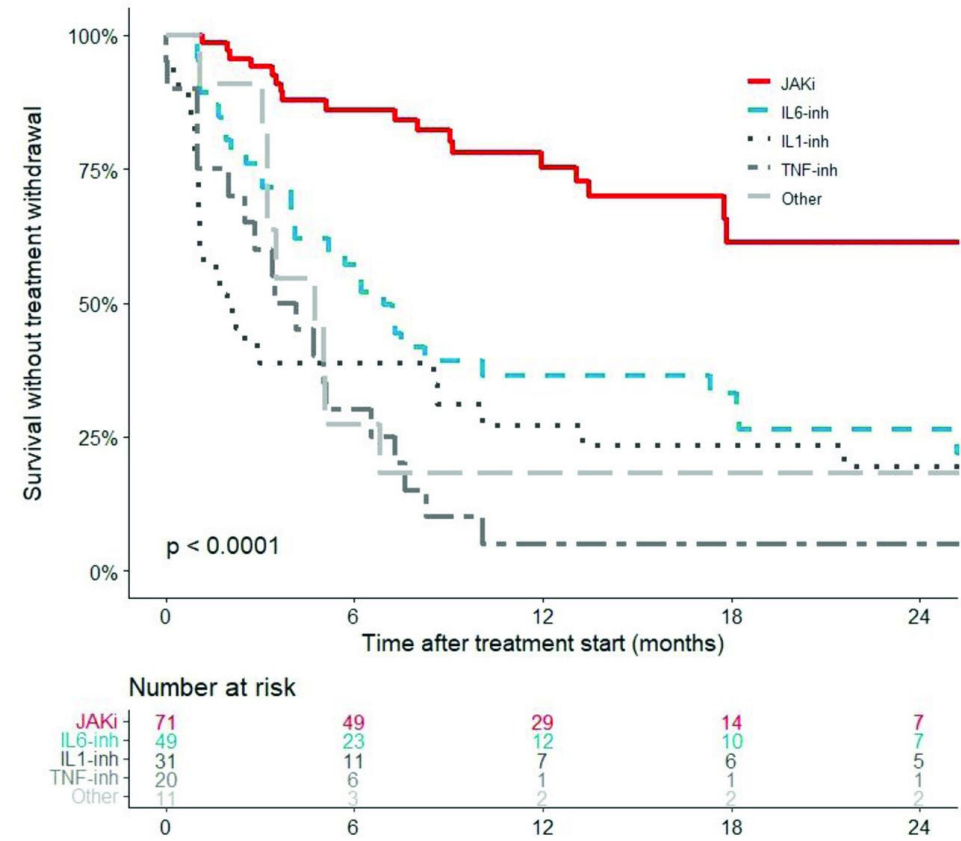
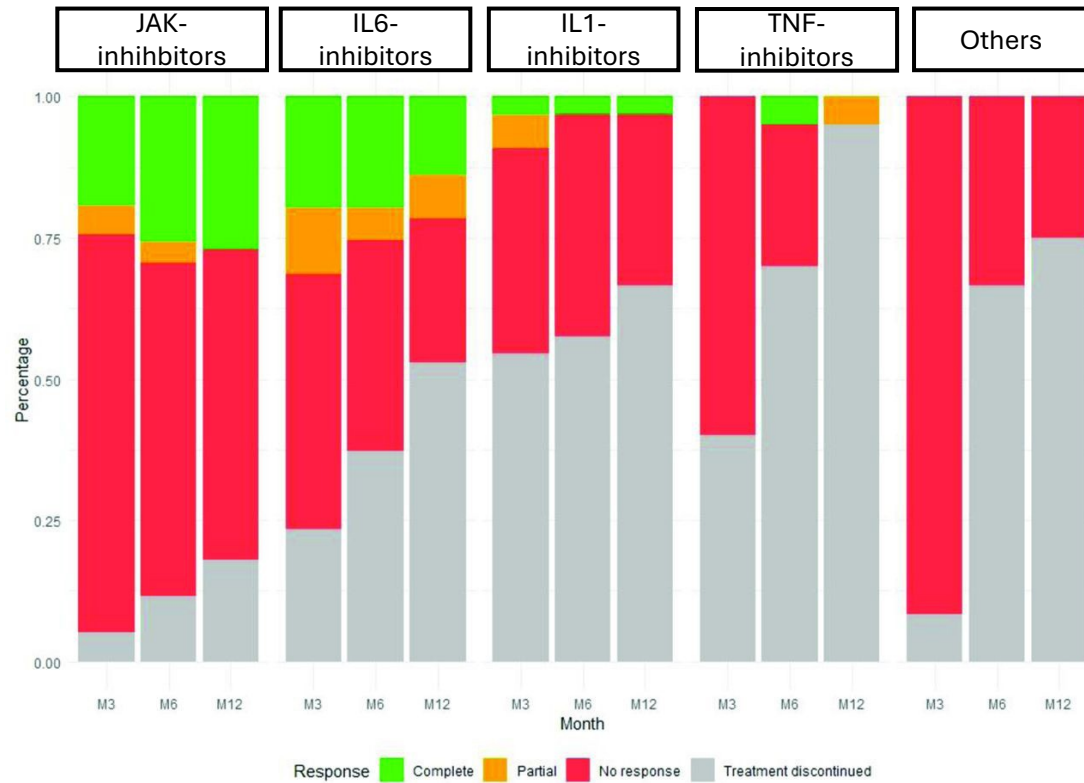


Therapy of VEXAS Syndrome

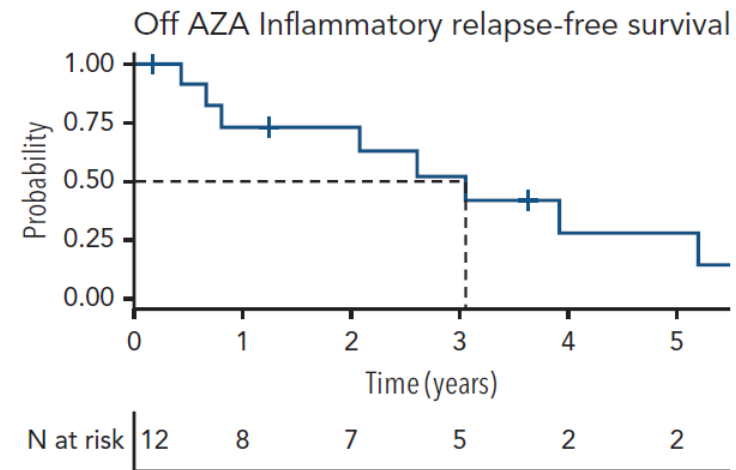
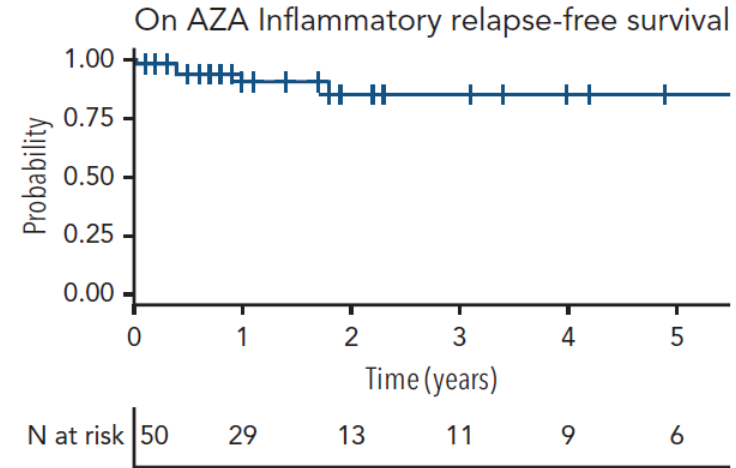
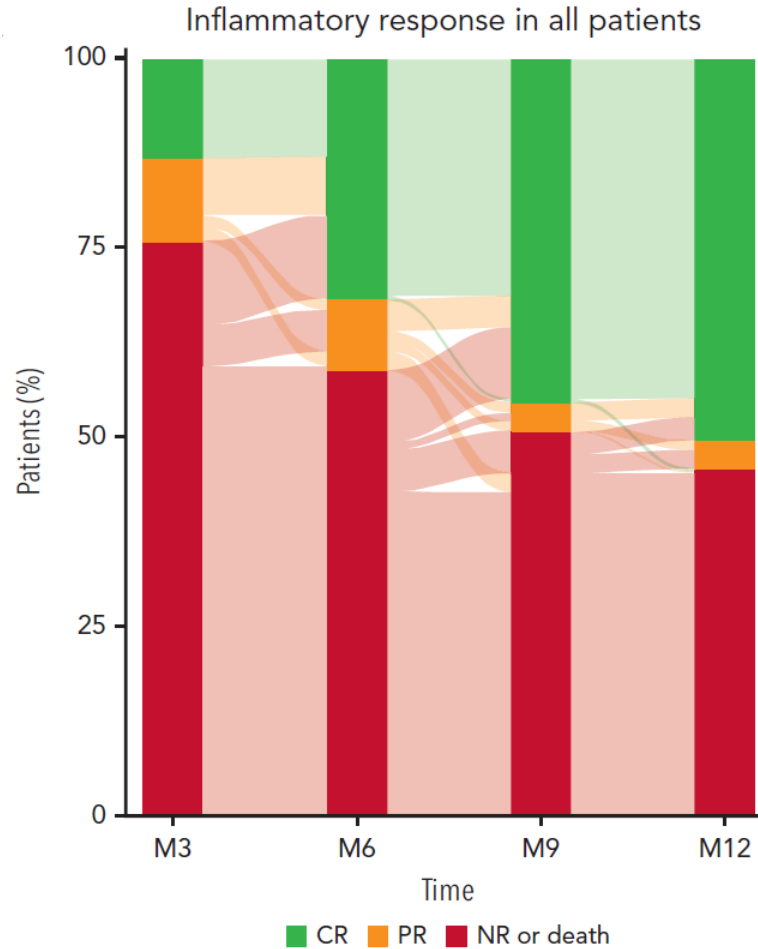
Treatment Algorithm For VEXAS Syndrome (confirmed genetic diagnosis)



Targeted Therapies in VEXAS



Azacitidine Improve Both Inflammation and Cytopenias



When to consider testing for somatic UBA1 variant

Targeted testing

Identification of male pts with **vasculitis** and:

- inflammatory manifestations
- persistently elevated inflammatory markers
- hematologic abnormalities (macrocytic anemia, thrombocytopenia, and MDS)
- Steroid dependence



60% of pts identified
harboured UBA1 variants

Identification of male pts with **vacuoles** and:

- inflammatory manifestations
- persistently elevated inflammatory markers
- hematologic abnormalities (macrocytic anemia, thrombocytopenia, and MDS)
- Steroid dependence



87.5% of pts identified
harboured UBA1 variants

Take Home Messages → **Modello di Gestione Interdisciplinare**

La sindrome VEXAS è una **malattia sistemica complessa** che richiede un **modello di gestione interdisciplinare**:

1. Sospetto clinico (reumatologo/immunologo/internista)

- Uomo adulto (>50 anni) con infiammazione sistemica persistente e steroideo-dipendente
- Scarsa risposta o refrattarietà alle terapie immunosoppressive convenzionali

2. Inquadramento ematologico

- Valutazione di **citopenie** (anemia macrocitica, trombocitopenia e sospetta **sindrome mielodisplastica**)
- **Biopsia osteo-midollare (BOM)**: vacuolizzazione dei precursori mieloidi/eritroidi, displasia midollare

3. Conferma genetica (genetica molecolare) → Ricerca di mutazioni somatiche del gene *UBA1*:

4. Valutazione d'organo (team multidisciplinare): dermatologo, pneumologo, ORL, cardiologo, infettivologo, radiologo,...

5. Presa in carico terapeutica condivisa per gestione di:

- infiammazione sistemica
- complicanze trombotiche
- citopenie e MDS associate

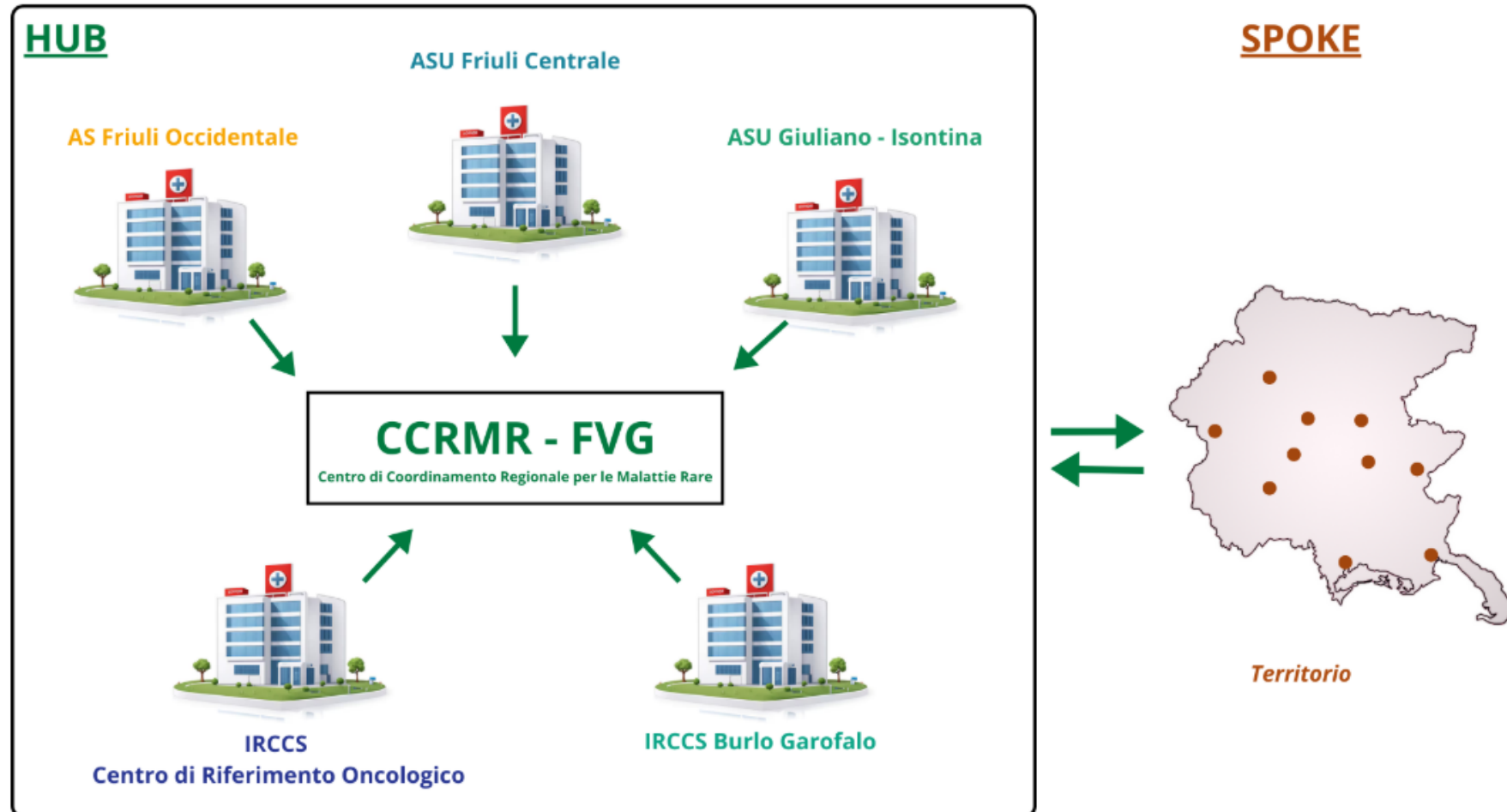


Coordinamento Regionale Malattie Rare FVG



COORDINAMENTO REGIONALE
MALATTIE RARE FVG

La prima Rete Regionale per le Malattie Rare in Friuli Venezia Giulia è delineata sulla base delle prescrizioni del Decreto Ministeriale n. 279 del 2001; la Delibera di Giunta n. 3277 del 2002 identifica i presidi che ne fanno parte.



Domanda 1

Quale delle seguenti caratteristiche è tipica della sindrome VEXAS?

A) Colpisce prevalentemente le donne in età fertile

B) È caratterizzata da mutazioni somatiche del gene UBA1

C) È una malattia ereditaria autosomica dominante

D) Si manifesta principalmente con neuropatia periferica

Domanda 2

Quale tra i seguenti segni clinici è comunemente associato alla sindrome VEXAS?

A) Rash eritematoso e vasculite cutanea

B) Ipertensione arteriosa isolata

C) Diabete mellito tipo 1

D) Epilessia refrattaria

Domanda 3

Quale approccio terapeutico è più comunemente utilizzato nella gestione della sindrome VEXAS?

- A) Antibiotici ad ampio spettro
- B) Terapia immunosoppressiva con corticosteroidi e/o farmaci biologici
- C) Ciclofosfamide per os
- D) Supplementazione vitaminica