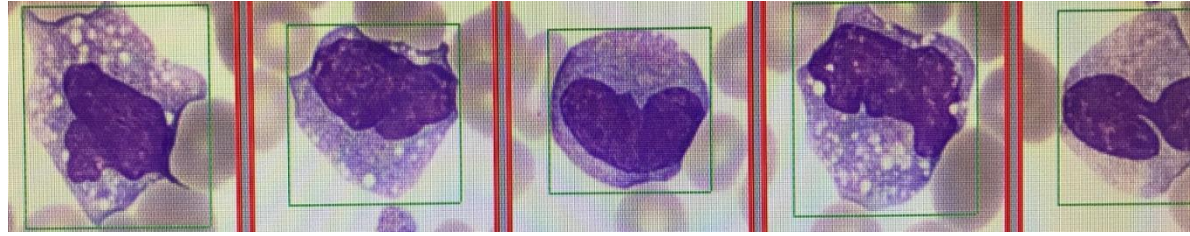


Contexte clinique

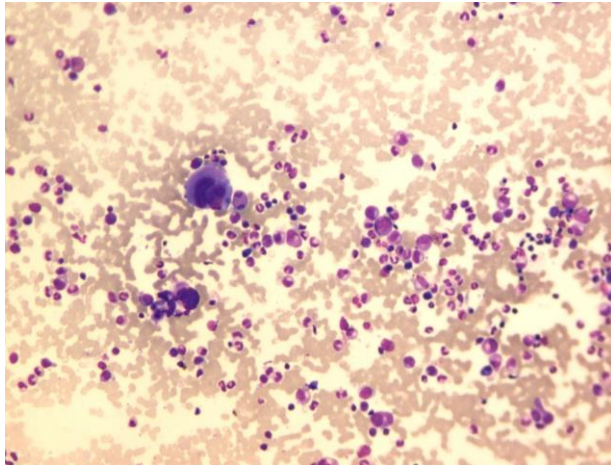
- Homme de 82 ans
- Thrombose veineuse profonde l'an dernier non provoquée sans recherche étiologique, ELIQUIS arrêté depuis plusieurs mois
- Décline depuis 6 mois avec perte de 3kg
- Découverte d'une pancytopénie (Hb : 11,6 g/dL, PNN 0.98 G/L , plaquettes 120 G/L), VGM à 102 fL
- Cliniquement amaigri mais sans défaillance ni complication septique
- ADP inguinales et symptômes généraux avec fébricule
- Chondrites bilatérales

Sang

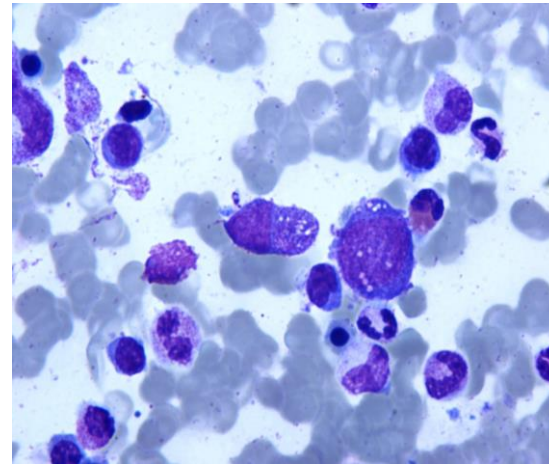


Monocytes vacuolés (images DM Cellavision)

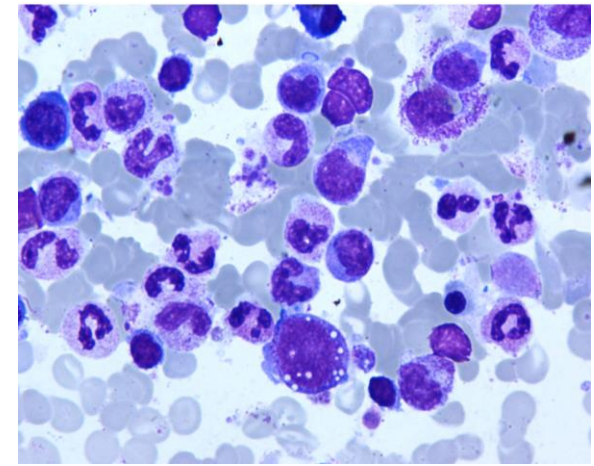
Moelle



Richesse cellulaire moyenne (x10)



Vacuoles nucléaires et cytoplasmiques dans les précurseurs granuleux (x50)

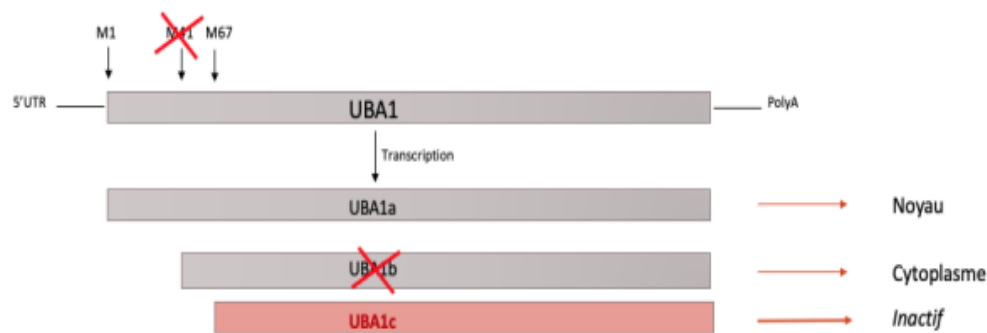


Conclusion myélogramme : Aspect cytologique compatible avec un syndrome myélodysplasique avec dysplasie multilignée (néoplasie myélodysplasique "low blast" selon classification OMS2022) après exclusion des causes secondaires de dysplasie. A confronter au résultat du caryotype.

Présence de rares vacuoles dans les précurseurs myéloïdes évocateur de syndrome Vexas (**V**acuoles dans les précurseurs myéloïdes et érythroïdes **E1** enzyme ubiquitin activating enzyme encoded by *UBA1* **X**-linked *UBA1* gene (dans les cellules myéloïdes) **A**uto-inflammation **S**yndrome

Physiopathologie

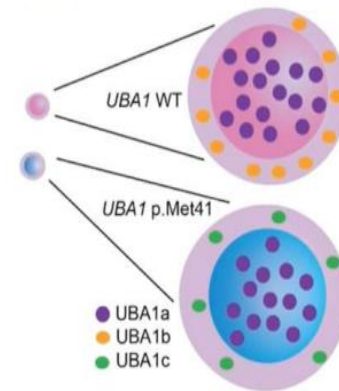
Le rôle de l'enzyme codée par UBA1 consiste à marquer les protéines intracellulaires en les adressant vers la protéolyse pour permettre leur dégradation à travers une cascade de plusieurs enzymes. La mutation UBA1 sur le chromosome X perturbe les voies de l'ubiquitination ce qui entraîne une accumulation de protéines dans le cytoplasme et un stress cellulaire responsable de l'apoptose de la cellule et de la libération de cytokines inflammatoires dans le milieu extracellulaire. Les cellules myéloïdes qui survivent et qui se développent subissent une dérégulation pro inflammatoire ayant pour conséquences des maladies inflammatoires systémiques et affections hématologiques



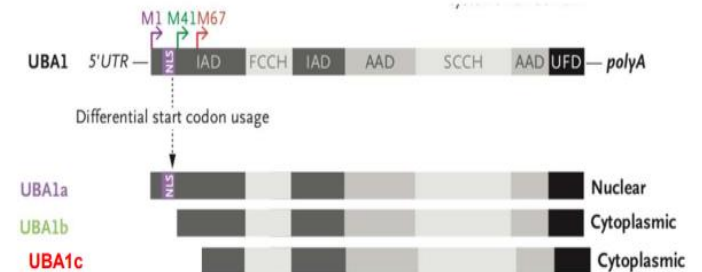
La première mutation découverte implique une mutation somatique du codon 41 d'UBA1 (p.Met41), entraînant la perte de la protéine cytoplasmique active (UBA1b) transcrite à partir de la méthionine en position 41, en la remplaçant par une forme cytoplasmique inactive (UBA1c).

Séverine Wautier, Hélène Houssiau, Nicole Straetmans

Cellule saine



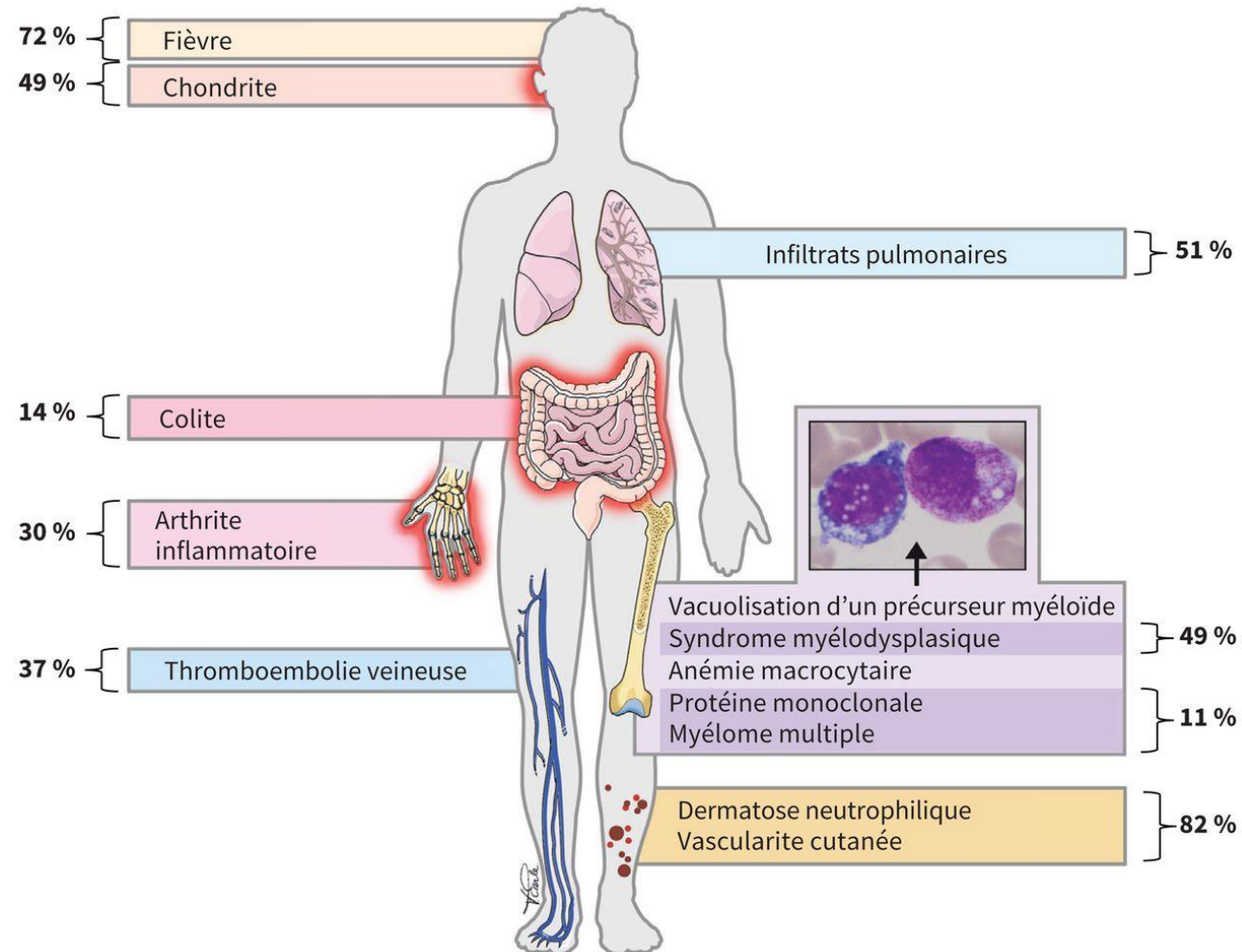
Cellule « VEXAS »



Beck, N Engl J Med, 2020

Le diagnostic est génétique, il consiste à mettre en évidence la mutation du gène UBA1 par méthode Sanger ou par NGS

Manifestations cliniques



Ryan J. Stubbins et al. CMAJ 2022;194:E1179-E1183

CMAJ·JAMC

Spectre clinico biologique du Vexas

Série française

French VEXAS group

116 patients

- Homme (96%)
- Lésions cutanées (84%)
- Fièvre (64%)
- Amaigrissement (62%)
- Atteinte pulmonaire (50%)
- Atteinte oculaire (39%)
- Chondrites (36%)
- MVTE (35%)

Syndrome myélodysplasique dans 58 cas (50%)

VEXAS-SMD ayant :

- Plus de fièvre (76 vs 55%)
- Plus d'atteinte digestive (22 vs 5%)
- Plus d'infiltrats pulmonaires (54 vs 29%)
- Plus d'arthralgies (40 vs 17%)

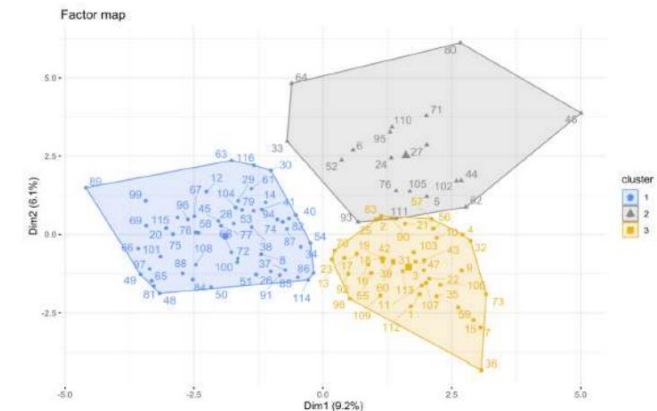
Georgin-Lavialle, Br J Dermatol, 2021

Spectre clinico-biologique du VEXAS

Analyse non supervisée :

- **Cluster 1 (47%)** : maladie légère à modérée, mutation p.M41Leu
- **Cluster 2 (16%)** : chondrites, atteinte pulmonaire, SMD sous-jacent, mortalité élevée
- **Cluster 3 (37%)** : AEG +++, vascularite cutanée, CRP élevée, peu de chondrites

Survie à 5 ans : 84,2% dans cluster 1, 50,5% dans cluster 2, 89,6% dans cluster 3



Georgin-Lavialle, Br J Dermatol, 2021

Anomalie retrouvées en cytologie

○ SANG :

- Anémie macrocytaire + lymphopénie chez tous les patients
- Avec parfois myélémie
- PNN et monocytes vacuolés
- PNN hypogranulaires ou hyposegmentaires

○ MOELLE :

- Vacuoles nucléaires et cytoplasmiques (lignée érythroïde et myéloïde)
- Hétérogénéité morphologique
- Cellularité médullaire conservée
- Anomalies lignée granuleuse +++
- Anomalies discrètes de la lignée érythroblastique
- Pas de fibrose médullaire
- Anomalies peu marquées de la lignée mégacaryocytaire

A retenir

- VEXAS : maladie monogénique de l'adulte lié à des mutations somatiques du gène UBA1 dans la lignée myéloïde
- Evoquer syndrome VEXAS en présence d'une clinique inflammatoire systémique associée à des anomalies hématologiques (myélodysplasie, dyscrasie plasmocytaire, lymphocytose monoclonale B)
- Le diagnostic est génétique : mutation UBA1 dans les cellules hématopoiétiques par méthode Sanger ou NGS.
- Penser au VEXAS en cas de : sexe masculin, âge >50 ans, macrocytose >100 fl, thrombopénie, maladie réfractaires aux traitements

