

# UN SYNDROME VEXAS CHEZ UNE FEMME SANS MONOSOMIE X

Marion Camard<sup>a</sup>, Pierre Hirsch<sup>b</sup>, Elise Chapiro<sup>c</sup>, Karim Maloum<sup>c</sup>, Clotilde Bravetti<sup>c</sup>, Nassera Abermil<sup>b</sup>, Olivier Kosmider<sup>d</sup>, Véronique Morel<sup>a</sup>, Floriane Theves<sup>a</sup>

- a. Hématologie Clinique, Hôpital Pitié Salpêtrière - AP-HP, Paris
- b. Hématologie Biologique, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris
- c. Hématologie Biologique, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris
- d. Hématologie Biologique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

## Introduction

Le syndrome VEXAS (*vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*) est une maladie auto-inflammatoire fréquemment associée à des hémopathies malignes (principalement des syndromes myélodysplasiques - SMD).[1] Il est causé par une mutation somatique sur le codon méthionine 41 du gène UBA1. Ce gène étant situé sur le chromosome X, la plupart des patients rapportés sont de sexe masculin. De rares cas de femmes atteintes ont été décrits, le plus souvent avec une monosomie X, acquise ou, plus rarement, congénitale.[2] Nous présentons un cas clinique original de syndrome VEXAS chez une femme sans monosomie X congénitale ou acquise.

## Observation

Une femme de 74 ans présentait depuis deux mois de la **fièvre intermittente**, des **ecchymoses**, un **ralentissement psychomoteur** ainsi qu'une **perte de poids** de 10 kilogrammes. Elle avait été traitée deux ans auparavant pour un astrocytome grade IV par Témzolomide et radiothérapie, et était considérée en rémission.

Le bilan biologique révélait une **pancytopénie** avec une anémie normocytaire arégénérative (hémoglobine à 6.1 g/dL avec un VGM à 90 fL), une thrombopénie (53 G/L) et une neutropénie sévère (PNN à 0.49 G/L). On retrouvait également un **syndrome inflammatoire biologique** important avec une CRP à 170 mg/L.

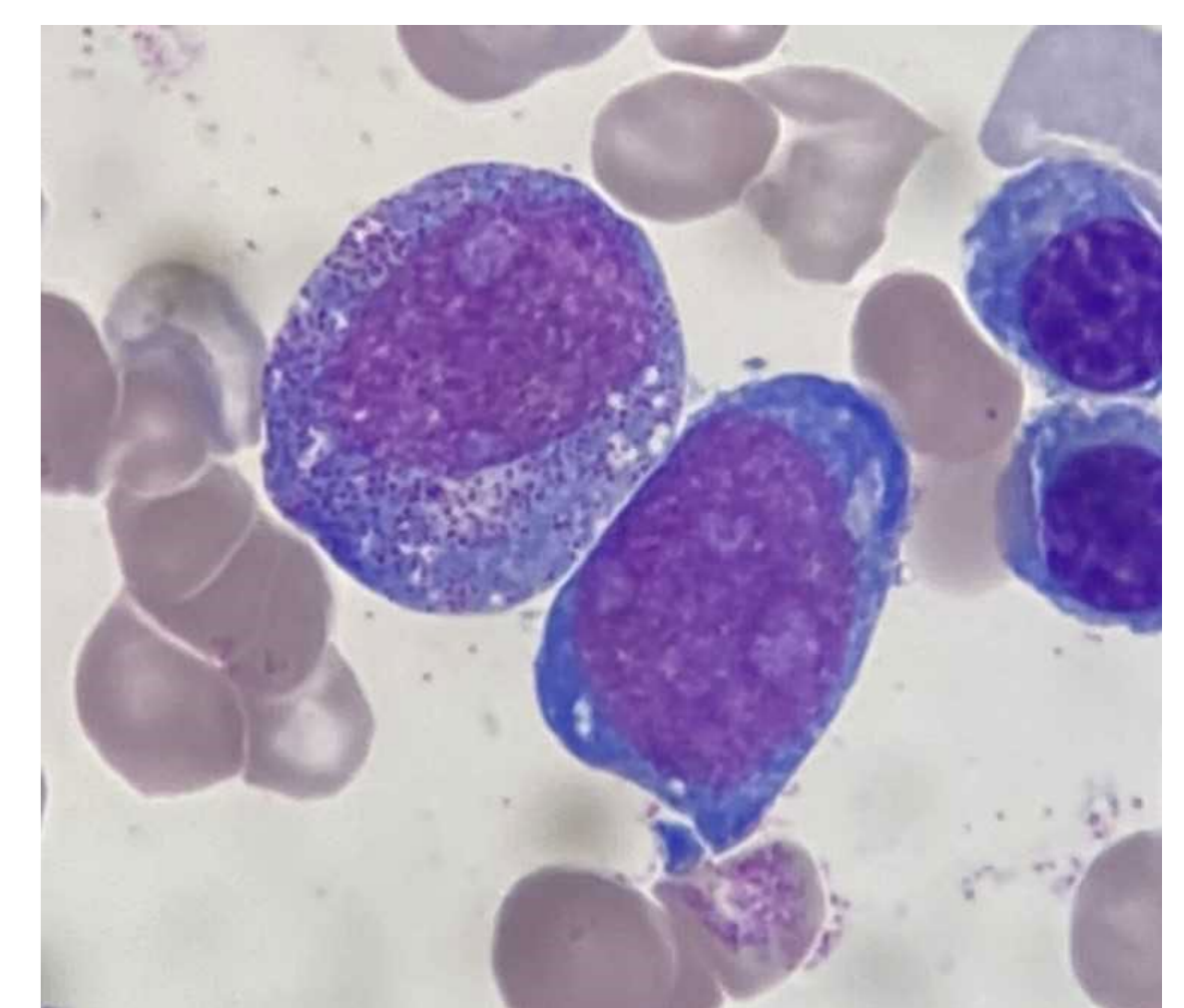
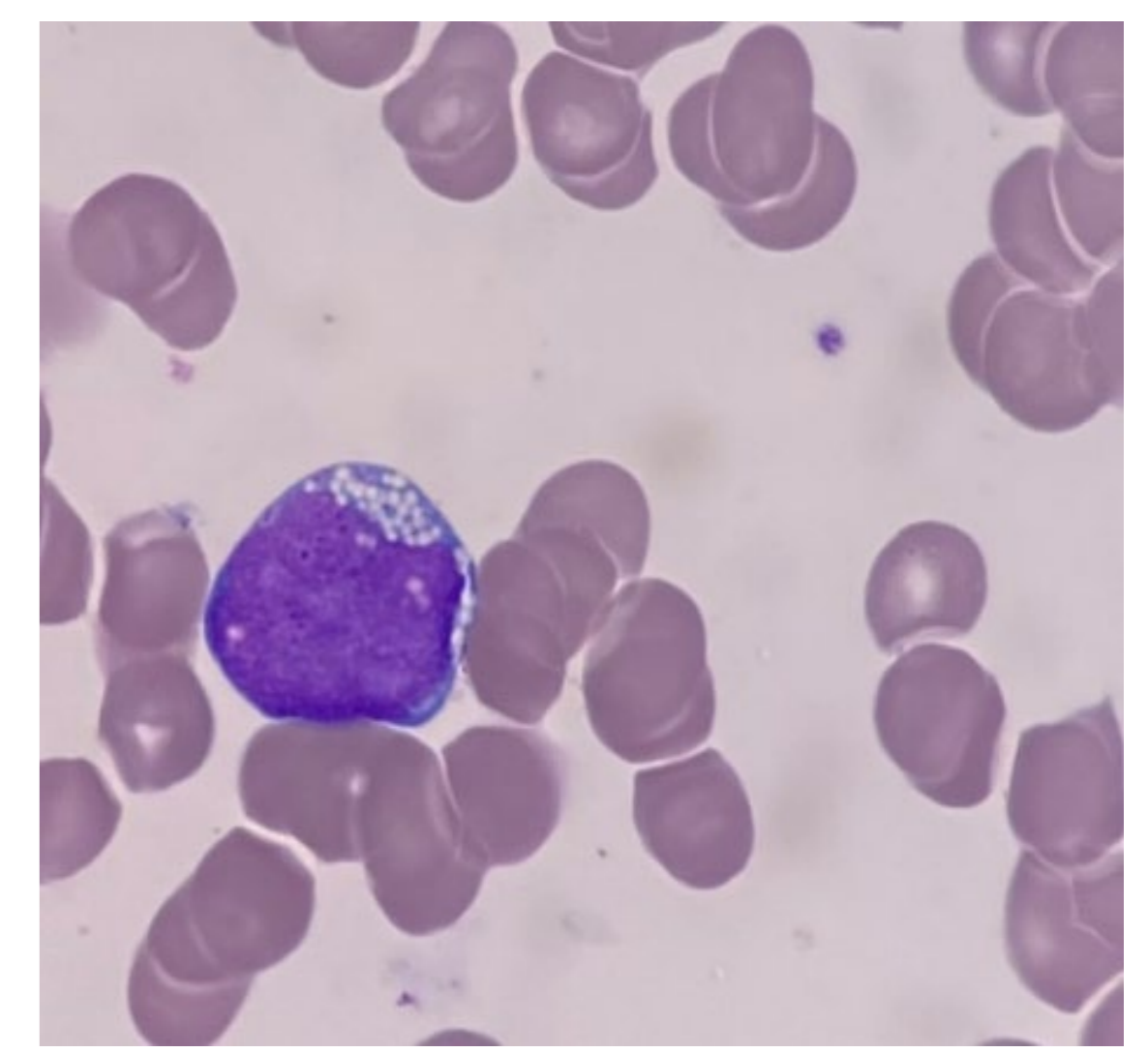
Les examens d'imagerie (TDM cervico-thoraco-abdominopelvien et échocardiographie) étaient normaux. L'analyse du liquide céphalo-rachidien n'identifiait ni méningite ni hyperprotéinorachie.

Le myélogramme révélait finalement un **syndrome myélodysplasique sans excès de blastes** (4%) avec présence de vacuoles intracytoplasmiques dans les progéniteurs myéloïdes. Le caryotype médullaire mettait en évidence une monosomie du chromosome 7 avec un score IPSS-R calculé à 5.

Le NGS (*Next-Generation Sequencing*) médullaire retrouvait une **mutation p. (Met41Val) du gène UBA1** (c.121A>G) avec une fréquence allélique (*VAF - Variant Allele Frequency*) à 41%. D'autres mutations somatiques étaient également identifiées sur le NGS myéloïde : IDH1 (VAF 41%), DNMT3A (VAF 39%), STAG1 (VAF 38%) and EP300 (VAF 49%).

Le caryotype médullaire **ne montrait pas de monosomie X** et l'analyse FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) sur le chromosome X n'identifiait que 5% de cellules avec perte du chromosome X, probablement lié à l'âge. L'analyse de la variation du nombre de copies (en NGS) retrouvait bien **deux copies du chromosome X sur le locus UBA1**.

Un traitement hypométhylant par **Azacitidine** était débuté, ainsi qu'une **corticothérapie systémique** (1mg/kg/jour), permettant une amélioration rapide de l'état général.



**Frottis médullaire :**  
présence de vacuoles dans  
les progéniteurs myéloïdes

**Table 1 – Détails du NGS médullaire**

Gène	Nomenclature nucléotidique	Nomenclature protéique	Variant Allele Frequency (%)
<b>UBA1</b>	<b>c.121A&gt;G</b>	<b>p.Met41Val</b>	<b>42</b>
IDH1	c.394C>G	p.Arg132Gly	41
DNMT3A	c.2645G>A	p.Arg882His	39
STAG1	c.442A>G	p.(Ile148Val)	38
EP300	c.6773A>T	p.(Gln225Leu)	49

## Discussion

Le diagnostic de VEXAS est ici confirmé par la présence de vacuoles dans les progéniteurs myéloïdes, la mutation d'UBA1 et le syndrome inflammatoire prolongé. Notre patiente ne présentait que de la fièvre, sans lésion cutanée, chondrite, ou infiltrat pulmonaire, qui sont des atteintes habituellement observées.[1] Les patients VEXAS avec une mutation p.(Met41Val) sont par ailleurs plus susceptibles de présenter un syndrome inflammatoire indifférencié avec un SMD et ont un taux de survie plus faible.[2] Le pronostic cytogénétique défavorable de notre patiente a conduit au choix thérapeutique de l'Azacitidine, déjà utilisé dans les VEXAS associés aux SMDs.

Diagnostiquer un syndrome VEXAS chez une femme reste inhabituel. P.Met41 est une **mutation perte de fonction**, ce qui explique que le syndrome VEXAS a été décrit chez des hommes hémizygotés ou chez des femmes avec monosomie X. UBA1 **échapperait à l'inactivation du X** [3] : l'allèle muté ne s'exprimerait pas chez les femmes présentant une paire de chromosome X. Enfin, d'autres mécanismes additionnels pourraient conduire au développement d'un syndrome VEXAS chez notre patiente. On peut hypothétiser que la mutation retrouvée sur STAG1, une protéine appartenant à la cohésine (un complexe impliqué dans la régulation de la transcription), pourrait altérer la transcription de l'enzyme E1.

**Le spectre des maladies auto-inflammatoires associées aux syndromes myélodysplasiques ne cesse de s'étendre et le diagnostic de syndrome VEXAS doit être envisagé devant un syndrome inflammatoire inexpliqué associé à un SMD, même chez une femme.**

## Références bibliographiques

- [1] Beck, D. B. et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *New England Journal of Medicine* 383, 2628–2638 (2020).
- [2] Georgin-Lavialle, S. et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol* 186, 564–574 (2022).
- [3] Machiela, M. J. et al. Female chromosome X mosaicism is age-related and preferentially affects the inactivated X chromosome. *Nat Commun* 7, 11843 (2016). z

