Avertissement: notes prises au vol... erreurs possibles... prudence!

HUG: Hôpital cantonal de Genève

Syndrome VEXAS

Dr Michele IUDICI, Rhumatologie

Qu'est-ce que VEXAS?

Il s'agit d'un syndrome récemment décrit, qui nécessite une approche multidisciplinaire évoluant rapidement. Défini en 2020 dans <u>cet article</u>, il s'agit d'une mutation somatique sur le gène UBA1, qui provoque une inflammation systémique et des atteintes hématologiques, dont la présentation et le pronostic sont hétérogènes.

Phénotypes décrits dans l'étude:

- 25 hommes blancs, avec un âge moyen au début de la maladie de 64 ans.
- Fièvre, manifestations cutanées, infiltrats pulmonaires, chondrite des oreilles et du nez (65%), anémie macrocytaire (96%).
- La majorité des patients remplissaient les critères pour d'autres maladies inflammatoires systémiques: polychondrite atrophiante, polyartérite noueuse, artérite à cellule géantes, syndrome myélodysplasique, MM ou MGUS...

VEXAS:

- Vacuole: présentes dans les précurseurs érythroïdes et myéloïdes
- E1-Enzyme: ↓ par la mutation, fait partie du cycle d'ubiquitination
- X-linked: UBA1 se trouve sur le chromosome X
- Auto Inflammatoire: inflammation sévère, dépendante au stéroïdes
- Somatique: mutation développée après la conception

L'ubiquitination

C'est un processus cytoplasmique qui permet aux cellules de dégrader les protéines. Des résidus d'ubiquitine sont accrochés aux protéines, puis dirigés vers le protéasome. Un défaut d'ubiquitination engendre un stress cellulaire, une inflammation avec relargage cytokinique.

L'Enzyme E1 est responsable de la première étape d'ubiquitination.

La plupart des mutations responsables d'un VEXAS (95%) surviennent sur le gène UBA1, causant une perte de UBA1b et l'apparition d'un nouvel isoforme, UBA1c.

La plupart des mutations touchent le codon Met41, mais il existe aussi des variantes touchant le site d'adénylation d'UBA1, réduisant la fonction catalytique de tous les isoformes.

Epidémiologie

L'âge moyen est de 67 ans (40-85 ans), principalement des hommes (quelques rares cas de femmes avec monosomie X).

La prévalence estimée est de 1/14'000 pour la population générale et de 1/4000 pour les hommes > 50 ans.

mardi 17 septembre 2024

Signes et symptômes cliniques

Peau

Touche 60-80% des cas. La première étude trouvait principalement des dermatoses neutrophilique, mais aujourd'hui il est acquis que l'atteinte dermatologique est plutôt aspécifique. →

ORL

Chondrite des oreilles et du nez : 60% des cas. DD: polychondrite atrophiante (jeunes, femmes, ↓ infl. ø hématologique)

Oculaires

30% des cas: uvéite, sclérite, épisclérite - aspécifique

Oedème orbital ou péri-orbital: 10-30% des cas, généralement unilatéral

Autres: panniculite intra-orbitaire, dacryoadénite...



~60% des cas → touche les grands, moyens et petits vaisseaux.

Indicateurs pour un vexas: réfractaire-rechutes, histologie atypique, 3 tailles de vaisseaux DD: artérite à /c géantes, polyartérite noueuse, à ANCA, Behçet...

Thrombose veineuse

40% des cas: thrombose veineuse superficielle ou profonde, principalement lors d'un état inflammatoire actif. épisodes récurrents chez 50% des patients.

Atteintes pulmonaires ~70% des cas

100% d'atteinte du parenchyme (infiltrats inflammatoires) et 46% d'atteinte pleurale. Répond très bien à la corticothérapie. Atteinte pulmonaire peu sévère.

Autres traits inflammatoires

Articulations: oligo-polyarthrite, arthralgies inflammatoires, rarement érosif, évolution et réponse au traitement peu étudié, bien que la corticothérapie semble bien fonctionner.

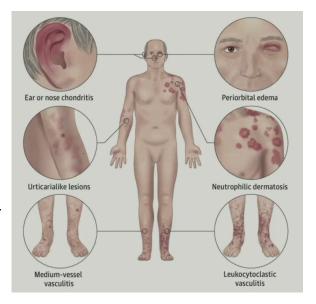
3-4% de Myocardite/péricardite et quelques cas de néphrite interstitielle.

Atteintes hématologiques

>95% d'anémie macrocytaire \rightarrow penser à vexas si inflammatoire et corticodépendance par exemple.

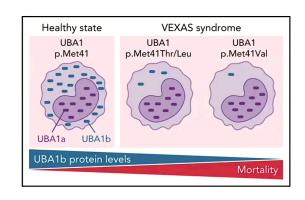
L'évolution est variable: thrombocytopénie, monocytopénie, neutropénie, syndrome myélodysplasique (30-50% des cas).

Signes d'hématopoïèse clonale chez plus de 50% des patients: associé à une moins bonne survie, même si les complications hématologiques sévères restent plutôt rares.



La présentation clinique varie selon le génotype...

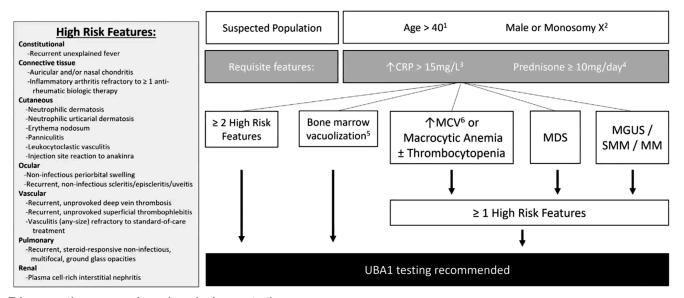
Pour les mutations Met \rightarrow Leu l'atteinte est moins sévère, et les mutations Met \rightarrow Val sont plus sévères, ce qui est corrélé à l'activité de l'enzyme E1.



Quand tester pour une mutation de UBA1?

- 612 hommes avec artérite à cellule géante: aucun cas de VEXAS
- Cytopénies d'origine indéterminée: < 1% de VEXAS
- syndrome myélodysplasique avec inflammation systémique: 12-33% de VEXAS
- vasculite réfractaire, chondrite, CRP>20mg/L, cytopénie, corticodépendance → 60% de cas de VEXAS

Il existe de nombreux algorithmes diagnostiques, le suivant peut aider (Koster et al):



Diagnostic par recherche de la mutation

- Sanger: rechercher la mutation au niveau d'un point connu sur le gène
- Next-generation: panel plus large...

Si le test revient positif, il est recommandé de tester pour une néoplasie myéloïde par NGS.

Traitement

Il n'y a pas encore d'étude randomisée pour le traitement.

C'est principalement les manifestations hématologiques qui guident le traitement, un contact étroit avec l'hématologue est essentiel.

En cas d'absence de syndrome myéloïde, l'inflammation est traitée par corticostéroïdes ou par traitement d'épargne cortisonique (Tocilizumab, iJAK comme Ruxolitinib, autres...)

La place de la greffe reste à être déterminée, bien que certains patients aient eu une bonne réponse.

A retenir

- Penser à VEXAS chez: homme avec inflammation, bonne réponse aux corticoïdes mais dépendance, et atteintes hématologiques.
- Maladie hétérogène
- Confirmation génétique pour poser le diagnostic
- La meilleure prise en charge est discutée en colloque multidisciplinaire.







Compte-rendu de Valentine Borcic valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD colloque@labomgd.ch