Syndrome de VEXAS

Le rôle du laboratoire dans le diagnostic

Cytologie médullaire • Cytogénétique • Biologie moléculaire

Dr Arnaud Gauthier, Manon Perret, Mercedes Roumiguières
Laboratoire Eurofins Biomnis Lyon

1

Introduction

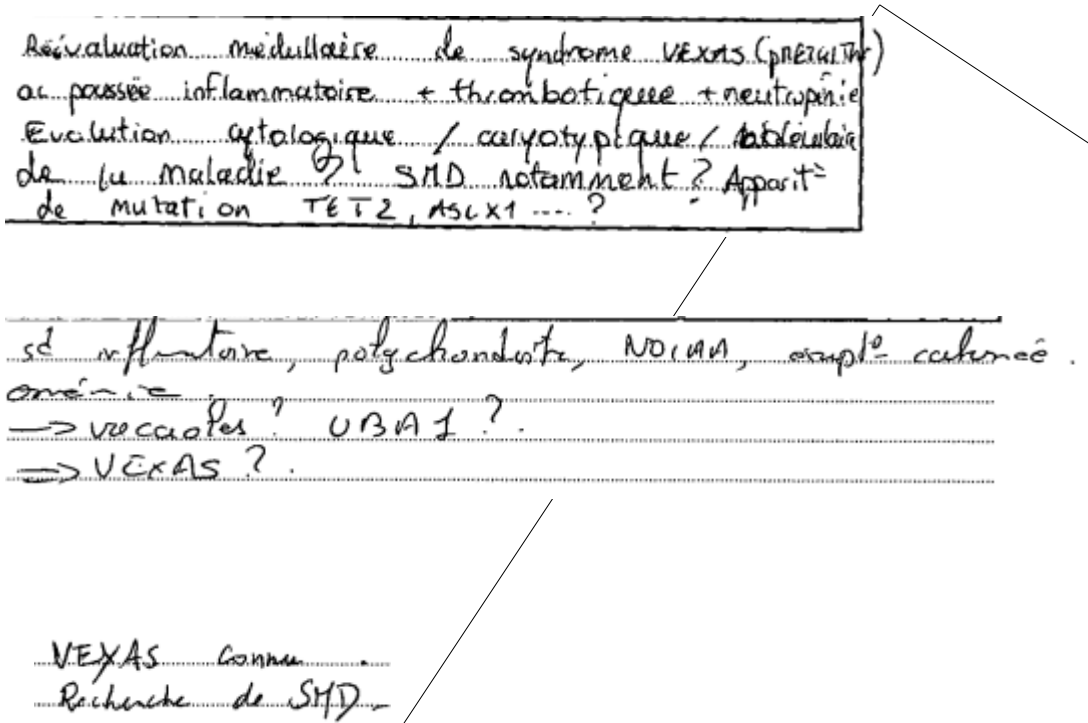
Pourquoi ce sujet ?

Sur BDD pour mise en culture en cytogénétique acquise:

- Anémie / neutropénie/ monocytopénie
- SMD/ LMMC

- recherche de Vexas / mutation UBA1
- NGS pour SMD

→ De plus en plus fréquent



VEXAS : cinq lettres, une maladie

V	E	X	A	S
Vacuoles	**Enzyme E1**	**Chromosome X**	**Auto-inflammation**	**Somatique**
Précurseurs myéloïdes et érythroïdes	Activation de l’ubiquitine	Localisation du gène UBA1	Manifestations systémiques	Variant acquis dans l’hématopoïèse

Vexas : définition

- Le VEXAS relie une anomalie génétique acquise de l'hématopoïèse à une maladie inflammatoire systémique
- Découverte récente (2020), méthodologie originale de type « génotype first »
- Dr D. Beck et ses collaborateurs des National Institutes of Health (NIH) se sont intéressés
  - à des patients adultes,

Vexas : définition

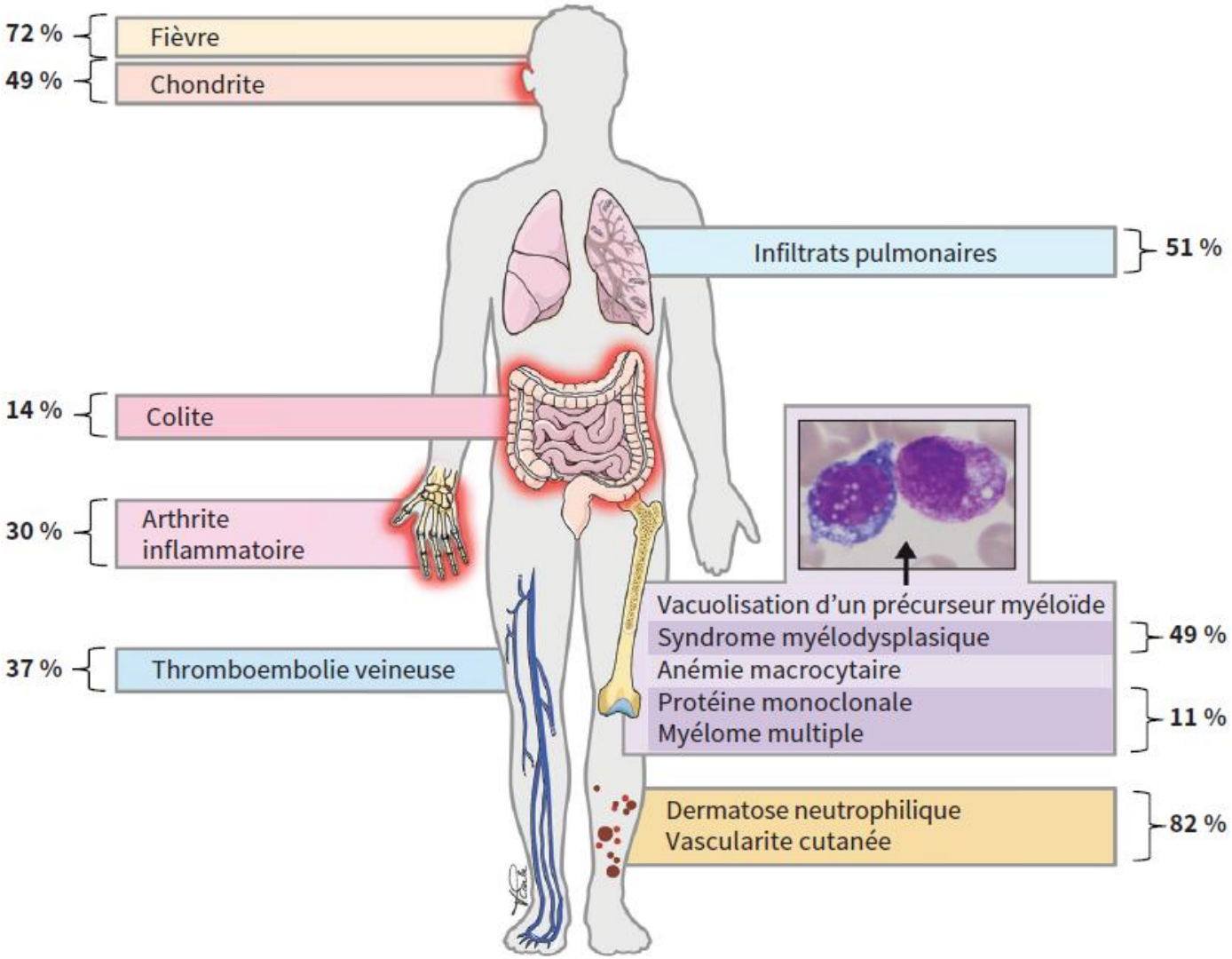
- Le VEXAS relie une anomalie génétique acquise de l'hématopoïèse à une maladie inflammatoire systémique

- Découverte récente (2020) et originale de type « génotype first »

- Dr D. Beck et ses collaborateurs des National Institutes of Health (NIH) se sont intéressés
  - à des patients adultes,
  - présentant des syndromes inflammatoires sévères
  - dont le diagnostic restait inexpliqué malgré des années de suivi.
    - inflammations de toutes sortes (vaisseaux, cartilage…)
    - syndrome de Sweet,
    - syndromes myélodysplasiques

→ recherche de variants somatiques liés à l'ubiquitination

Un spectre clinique multisystémique



Innovations en génomique pour les maladies non diagnostiquées : le syndrome VEXAS (vacuoles intracytoplasmiques dans les progéniteurs médullaires, E1 ubiquitine ligase, liée à l'X, syndrome auto-inflammatoire, mutation somatique) Ryan J. Stubbins MD MSc, Hannah Cherniawsky MD MSc, Luke Y. C. Chen MD, Thomas J. Nevill MD

recherche de variants somatiques liés à l'ubiquitination ??

- Un variant somatique est une mutation :

  - acquise au cours de la vie,
  - non présente à la naissance,
  - non transmissible à la descendance,
  - limitée à certaines populations cellulaires (par exemple les cellules hématopoïétiques).

UBA1 : le lien entre clone et inflammation

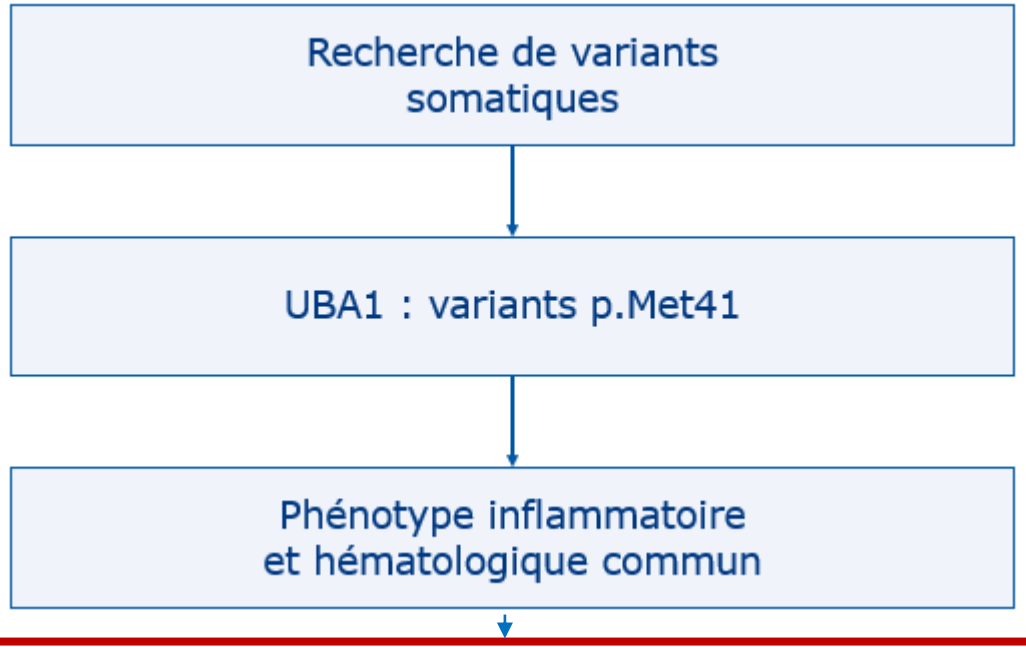
UBA1 code une enzyme E1 qui initie l'ubiquitination des protéines

Les variants p.Met41 altèrent l'expression de l'isoforme cytoplasmique UBA1b.
L'isoforme alternative UBA1c possède une activité enzymatique réduite.

Conséquences biologiques:

Perturbation de l'homéostasie protéique et activation inflammatoire
Hématopoïèse clonale, anomalies morphologiques et cytopénies

Etude princeps de beck *et al.*



Résultats :

- 25 / 2 500 patients porteurs d'une mutation UBA1 localisé sur le chromosome X
- Exclusivement des hommes âgés de + de 40 ans
- Mutation non héritée mais apparaissait au cours de la vie dans les cellules souches hématopoïétiques.

→ VEXAS, mutation d'UBA1, apparaîssant dans les cellules souches hématopoïétiques à l'âge adulte

RÉFÉRENCES
Beck et al. N Engl J Med. 2020;383:2628–2638. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834

Syndrome de Vexas

- Nouvelle entité clinique, associant :
  - inflammation systémique sévère,
  - anomalies hématologiques,
  - vacuoles des précurseurs myéloïdes et érythroïdes de la moelle osseuse,
  - mutation somatique d'UBA1

- Le syndrome de VEXAS est devenu l'exemple emblématique d'une maladie :
  - acquise et non héréditaire,
  - située à l'interface entre hématologie et auto-inflammation,
  - découverte grâce à la génomique avant d'être définie cliniquement.

2

Le rôle du laboratoire dans le diagnostic:

- Cytologie médullaire
- Cytogénétique
- Biologie moléculaire.16

Quand évoquer un VEXAS ?

CRP

→ Elévation persistante ou lors des poussées

Eléments	Lecture utile
Ferritine / VS	Marqueurs complémentaires, peu spécifiques
Cinétique de CRP	Confrontation aux symptômes et traitement
Corticodépendance	Information clinique à rechercher

Koster et al. Am J Hematol. 2024;99:284–299.
Georgin-Lavialle et al. Br J Dermatol. 2022;186:564–574

NFS : macrocytose comme signal d’alerte

Paramètre	Profil évocateur
VGM / hémoglobine	Macrocytose, souvent avec anémie
Plaquettes	Thrombopénie possible
Leucocytes	Lymphopénie et/ou monocytopénie possible
Interprétation	Confrontation à la CRP et au contexte clinique

Macrocytose inexpliquée + inflammation + signes cliniques aspécifiques: une association à transmettre

Koster et al. Am J Hematol. 2024;99:284–299.
Georgin-Lavialle et al. Br J Dermatol. 2022;186:564–574

Quand évoquer un VEXAS ?

Inflammation systémique inexpliquée

Macrocytose et/ou cytopénie

Profil typique : homme > 50 ans

Bilan médullaire selon le contexte, notamment en présence de cytopénies + Cytogénétique → SMD ?

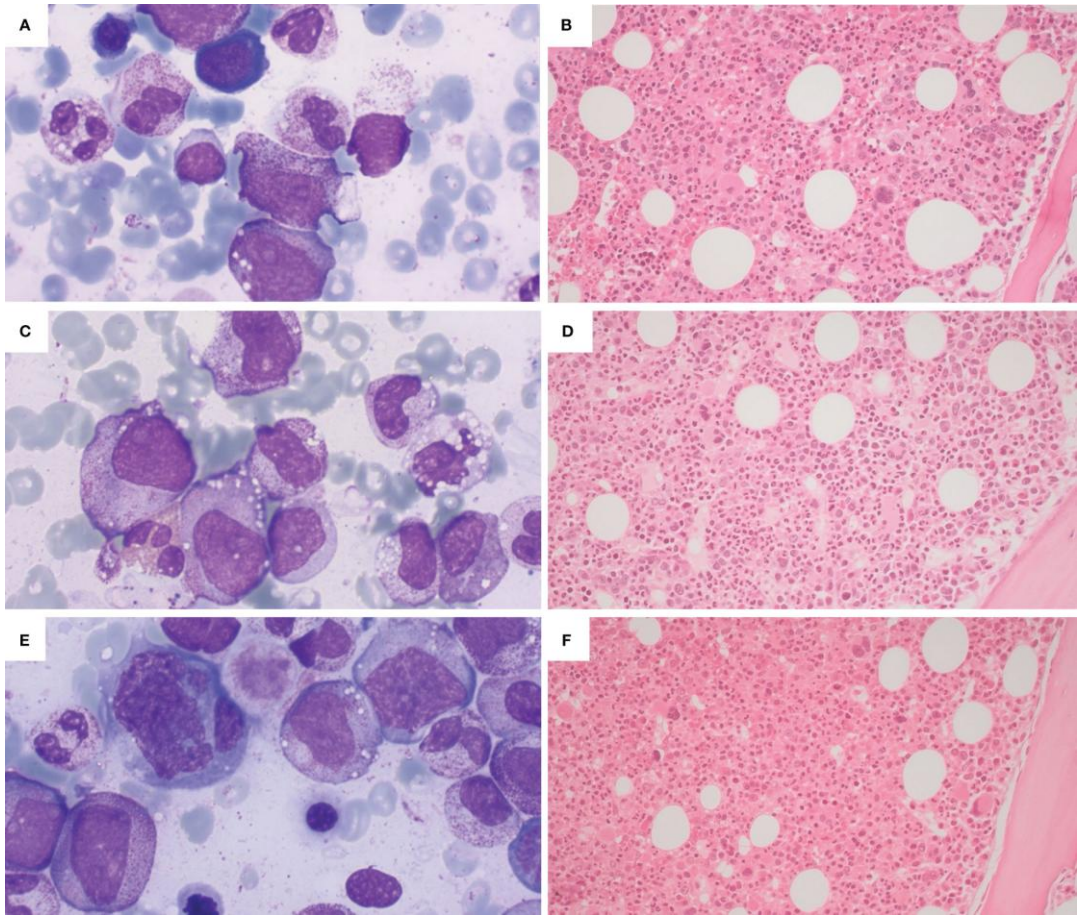
Suspicion de VEXAS (biologiste)

Recherche moléculaire UBA1 sur sang ou moelle

Hadjadj & Beck. GeneReviews. 2025.
Koster et al. Am J Hematol. 2024;99:284–299.

Myélogramme: lecture d’un ensemble

Cytologie Histologie



Cytologie, recherche de:

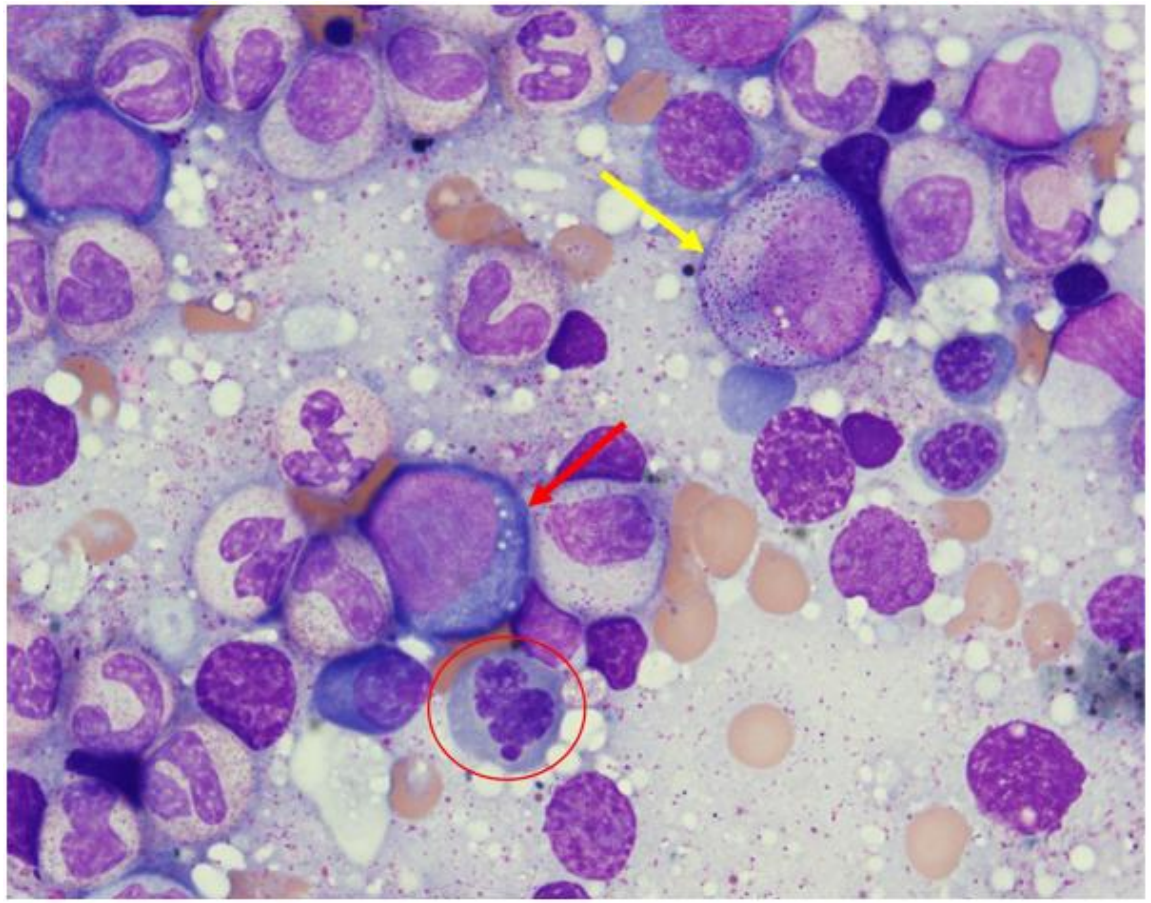
Précurseurs vacuolisés
Dysplasie à caractériser
Blastes à quantifier

Richesse souvent augmentée, mais variable

Histologie, si indiquée:
Cellularité et architecture

Une dysplasie isolée ne suffit pas à conclure à un SMD.

Vacuoles : un indice morphologique majeur



Précurseur myéloïde:
Flèche jaune

Précurseur érythroïde:
Flèche rouge

Vacuoles évocatrices,
→ confirmation moléculaire nécessaire
→ car souvent rencontrées dans des contextes réactionnels

eurofins | Biomnis

JAAD Case Rep. 2024. Fig. 2. PMCID: PMC11058719. Lacombe et al. Lancet Haematol. 2024;11:e160–e167

Cytologie : observer, documenter, alerter

Au microscope	Dans l'interprétation
Identifier les lignées concernées: → Lignée érythroïde / myéloïde	Confronter à la NFS et à l'inflammation
Documenter les champs représentatifs → Rechercher les vacuoles	Rechercher les causes de la présence de vacuoles
Signaler les anomalies associées	Cuivre/Zinc, alcool, toxiques, hémopathies

Une forte suspicion clinique reste pertinente même sans vacuoles

→ L'absence de vacuoles n'exclut pas un VEXAS.

Cytogénétique : rechercher une anomalie clonale associée

Examen/résultat	Ce qu'il apporte
Caryotype souvent normal	N'exclut ni un VEXAS ni un SMD
Anomalie chromosomique clonale (-Y,+8,del5q…)	Argument pour caractériser l'hémopathie associée → facteurs pronostics
FISH ciblée	Selon l'hémopathie suspectée et les pratiques du laboratoire → facteurs pronostics (ex: Tp53)
Monosomie X chez la femme	Contexte particulier à confronter à UBA1

Obiorah et al. Blood Adv. 2021;5:3203–3215. Diral et al. Front Immunol. 2024;15:1354130. Hadjadj & Beck. GeneReviews. 2025.

Cytogénétique : rechercher une anomalie clonale associée

Hémopathies retrouvées	Ce qu'il apporte
SMD → SMD uni ou multilignée, ou sidéroblastique → Mutations DNMT3A et TET2	20 à 50 % des cas de Vexas Rarement associés à un score pronostic sévère
Gammapathies monoclonales → MGUS, myélome	Étude française: → 10 % des patients présentaient un MGUS et tous avaient un SMD associé → Rares cas de myélomes → SLP B exceptionnels

Aspects cliniques diagnostiques et thérapeutiques du syndrome VEXAS *Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of VEXAS syndrome*Paul Breillata,b, Benjamin Terriera,b,∗.

Variants UBA1: aspects pratiques d’interprétation

Variant canonique*	Autres variants
p.Met41Thr p.Met41Val p.Met41Leu	Variants d’épissage Variants hors Met41 documentés
Altération de l’isoforme cytoplasmique	Mécanismes fonctionnels variables
Hotspot diagnostique majeur	Interprétation spécifique du variant

*un variant canonique désigne généralement le transcrit, l'isoforme ou la séquence de référence considérée comme la forme principale ou biologiquement la plus représentative d'un gène.

Beck et al. N Engl J Med. 2020;383:2628–2638. Leukemia. 2025. doi:10.1038/s41375-025-02775-4. Beck et al. JAMA. 2023;329:318–324.

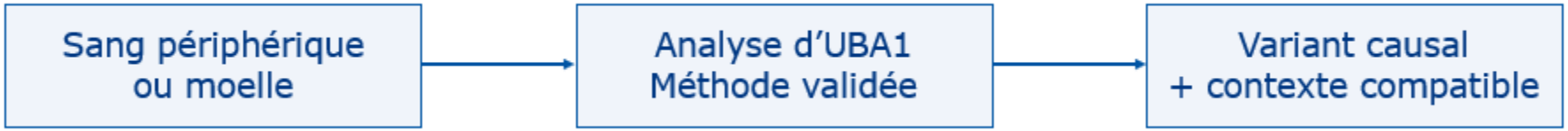
Spectre mutationnel de UBA1

M41	Non-M41
• Perte préférentielle UBA1b	• Atteinte variable des isoformes
• Mutation souvent isolée	• Plus de co-mutations
• Association VEXAS classique	• Phénotypes hétérogènes
• Profil plutôt myéloïde/SMD	• Spectre hématologique plus large

*

les variants non-M41 constitue un groupe biologiquement et cliniquement hétérogène

Confirmation moléculaire :recherche des variants UBA1



- La confirmation d'un variant UBA1 pose le diagnostic de Vexas

De l’échantillon au variant: recherche des variants d’UBA1 par NGS

1 Sang ou moëlle

→ **2 Extraction** de l’ADN génomique

→ **3 Préparation des librairies de NGS** (capture sur panel custom incluant UBA1)

→ **5 Séquençage:** MGI DNBSEQ-T1+

→ **6 Bio-informatique:** Alignement et appel des variants

→ **7 Analyse ciblée:** recherche des variants d’UBA1

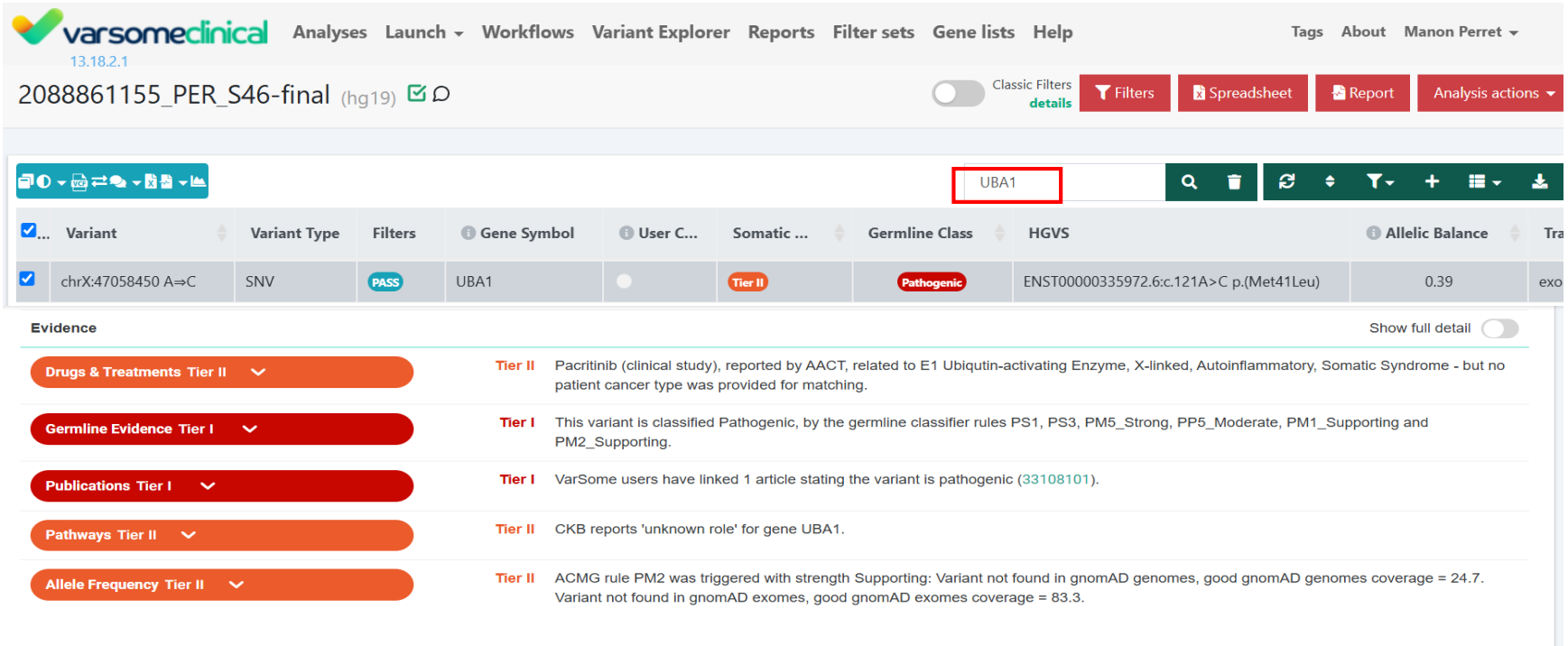
Contrôles qualité tout au long du parcours:

Qualité de l’ADN • couverture des régions ciblées • sensibilité de détection validée

eurofins | Biomnis

Du variant au compte-rendu

Filtrage UBA1: Qualité (QC du run) + VAF → VarSome: Annotation + preuves → Classification ACMG/AMP → Interprétation Contexte clinique → Compte rendu Validation biologique



Chez l'homme avec un seul X :
VAF ≈ fraction de cellules porteuses dans le prélèvement, sous conditions. Pas de multiplication systématique par deux
VUS*: variant de signification indéterminée, ne confirme pas le diagnostic
.

eurofins | Biomnis

3

Etude de cas

Cas n°1, 2088861136

- **Homme, 77 ans**

Cher confrere
Merci de lire le myelogramme et de realiser une cytogenetique et NGS sur moelle pour mr PI 24/02/49 qui presente une forte suspicion de syndrome VEXAS

Polyarthralgies, chondrites conjonctivites
Dermatose neutrophilique type SWEET
AEG
Anémie macrocytaire

cordialement

Cas n°1, 2088861136

Hémogramme

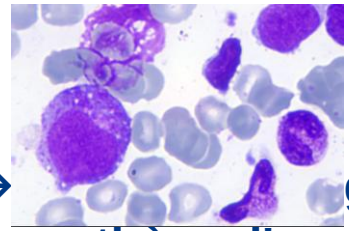
XN-3000 (Sysmex) : impédancemétrie, spectrophotométrie, cytométrie en flux.

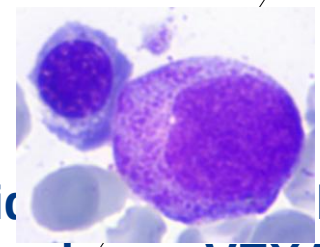
Numération globulaire			
Leucocytes	**3.29**	Giga/L	3.80-10.00
Hématies	**3.10**	Tera/L	4.08-5.60
Hémoglobine	103	g/L	129-167
Hématocrite	**0.30**	L/L	0.38-0.49
Volume globulaire moyen	96	fL	83-97
TCMH	33.2	pg	27.8-33.9
CCMH	347	g/L	323-361
IDR	13	%	11-16
Plaquettes			
Plaquettes	251	Giga/L	140-385
Volume plaquettaire moyen	10	fL	9-12
Formule leucocytaire			
XN-3000 (Sysmex)			
Polynucléaires neutrophiles	63.8	%	
Soit	2.10	Giga/L	1.60-5.90
Lymphocytes	23.7	%	
Soit	**0.78**	Giga/L	1.07-4.10
Monocytes	7.6	%	
Soit	0.25	Giga/L	0.23-0.71
Polynucléaires éosinophiles	4.6	%	
Soit	0.15	Giga/L	0.03-0.50
Polynucléaires basophiles	0.3	%	
Soit	0.01	Giga/L	<0.09

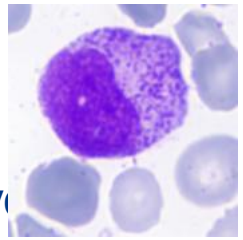
- **Résultat du myélogramme :**

- La lignée granuleuse neutrophile représente environ 70 à 75% de la cellularité avec présence de vacuoles dans la plupart des promyélocytes et assez rarement dans les stades plus matures. Absence de blastes,

→ conclusion : Sang médullaire dépourvu de grains mais sur lequel on retrouve présence de vacuoles dans les précurseurs granuleux neutrophiles (promyélocytes).







→ **gic le av l'hypothèse d'un syndrome VEXAS**. A confronter au reste du bilan et notamment à la **recherche de mutation UBA1**.

Cas n°1, 2088861136

- **Résultat du myélogramme :**

→ Aspect cytologique compatible avec l'hypothèse d'un syndrome VEXAS. A confronter au reste du bilan et notamment à la recherche de mutation UBA1.

- **Résultat du caryotype :**

→ 45,X,-Y[6]/46,XY[13] - anomalie physiologique ?
- clonale ? → pas associée à un pronostic péjoratif

Cas n°1

- **Résultat du NGS :**

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	NM_003334.4	Position génomique :	chrX:47058450
Exon :	3	Variation nucléotidique :	c.121A>C
Altération protéique :	p.(Met41Leu)	Fréquence allélique (VAF) :	39,00 %
Profondeur :	2206 x		

Cas n°1

Au niveau protéique

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	**NM_003334.4**
Exon :	**3**
Altération protéique :	**p.(Met41Leu)**
Profondeur :	**2206 x**

Position génomique :	**chrX:47058450**
Variation nucléotidique :	**c.121A>C**
Fréquence allélique (VAF) :	**39,00 %**

En position 41
méthionine→ leucine
(substitution physico-chimiquement conservatrice)

Mutations les + fréquentes:
p.Met41Val (M41V)
p.Met41Thr (M41T)
p.Met41Leu (M41L)

→ Diminution de la production de l'isoforme cytoplasmique normale d'UBA1 et sont considérées comme des variants pathogènes associées au Sd de Vexas

Cas n°1

Au niveau protéique

Au niveau ADN :

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	NM_003334.4
Exon :	3
Altération protéique :	p.(Met41Leu)
Profondeur :	2206 x

Position génomique :	chrX:47058450
Variation nucléotidique :	c.121A>C
Fréquence allélique (VAF) :	39,00 %

En position 121 du transcrit :
Adénine→ cytosine

En position 41
méthionine→ leucine
(substitution physico-chimiquement conservatrice)

Mutations les + fréquentes:
p.Met41Val (M41V)
p.Met41Thr (M41T)
p.Met41Leu (M41L)

→ Diminution de la production de l'isoforme cytoplasmique normale d'UBA1 et sont considérées comme des variants pathogènes associées au Sd de Vexas

Cas n°1

Au niveau protéique

Au niveau ADN :

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	NM_003334.4
Exon :	3
Altération protéique :	p.(Met41Leu)
Profondeur :	2206 x

Position génomique :	chrX:47058450
Variation nucléotidique :	c.121A>C
Fréquence allélique (VAF) :	39,00 %

En position 121 du transcrit :
Adénine→ cytosine

En position 41
méthionine→ leucine
(substitution physico-chimiquement conservatrice)

Taille du clone:

≈ 40 % des cellules nucléées analysées portent la mutation
→ clone hématopoïétique significatif

Mutations les + fréquentes:
p.Met41Val (M41V)
p.Met41Thr (M41T)
p.Met41Leu (M41L)

→ Diminution de la production de l'isoforme cytoplasmique normale d'UBA1 et sost considérées comme des variants pathogènes associées au Sd de Vexas

Cas n°1

Au niveau protéique

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	NM_003334.4
Exon :	3
Altération protéique :	p.(Met41Leu)
Profondeur :	2206 x

En position 41
méthionine→ leucine
(substitution physico-chimiquement conservatrice)

Mutations les + fréquentes:
p.Met41Val (M41V)
p.Met41Thr (M41T)
p.Met41Leu (M41L)

→ Diminution de la production de l'isoforme cytoplasmique normale d'UBA1 et sot considérée comme des variants pathogènes associées au Sd de Vexas

Au niveau ADN :

Position génomique :	chrX:47058450
Variation nucléotidique :	c.121A>C
Fréquence allélique (VAF) :	39,00 %

En position 121 du transcrit :
Adénine→ cytosine

Taille du clone:

≈ 40 % des cellules nucléées analysées portent la mutation
→ clone hématopoïétique significatif

Conclusion:

Variant somatique pathogène UBA1 c,121A>C,p.(Met41Leu) localisé au codon 41 de l'exon 3.
Mutation faux-sens entrainant le remplacement d'une méthionine par une leucine et fait partie des altérations récurrentes décrites dans le syndrome de Vexas.

VAF≈ 40% compatible avec un clone hématopoïétique significatif

Diagnostic posé avec cette mutation

eurofins | Biomnis

Cas n°1

- **Résultat du NGS :**

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	**NM_003334.4**	Position génomique :	**chrX:47058450**
Exon :	**3**	Variation nucléotidique :	**c.121A>C**
Altération protéique :	**p.(Met41Leu)**	Fréquence allélique (VAF) :	**39,00 %**
Profondeur :	**2206 x**		

→ La mutation UBA1 observée est une mutation hotspot et permet de **poser le diagnostic de syndrome VEXAS**

→ Une mutation TET2 a également été observée et est rapportée dans les hémopathies malignes.

Rappel du caryotype : 45,X,-Y[6]/46,XY[13]

- anomalie physiologique ?
- clonale → pas associée à un pronostic péjoratif

Cas n°2 2092425846

1ère demande 1/09/25

- Homme, 77 ans
- Pas de renseignements cliniques

- Suivi NGS
- SMD probable sous EPO,

CARYOTYPE MEDULLAIRE
FISH SUR MITOSES
TYPAGE MEDULLAIRE (MOELLE)

Cas n°2 2092425846

- 1ère demande 1/09/25

- Homme, 77 ans
- Pas de renseignements cliniques

- Suivi NGS
- SMD probable sous EPO,

CARYOTYPE MEDULLAIRE
FISH SUR MITOSES
TYPAGE MEDULLAIRE (MOELLE)

Résultat NFP

HEMOGRAMME

HEMATIES		* **3.35** M/mm3 *3.35 T/L*	(4.5 à 5.9) *(4.50 à 5.90)*	3.18 (07/08/25)
Hémoglobine		* **11.4** g/dL	(13.5 à 17.5)	10.8 (07/08/25)
Hématocrite		* **33.9** %	(40 à 52)	31.5 (07/08/25)
V.G.M		* **101** fL	(80 à 98)	99 (07/08/25)
T.C.M.H		* **34.0** pg	(26 à 32)	34.0 (07/08/25)
C.C.M.H		33.6 g/dL	(32 à 36)	34.3 (07/08/25)
Indice d'anisocytose		* **15.6** %	(12 à 14.5)	14.3 (07/08/25)
LEUCOCYTES		* **2370** /mm3 *2.37 G/L*	(4000 à 10000) *(4.00 à 10.00)*	2770 (07/08/25)
FORMULE LEUCOCYTAIRE				
Polynucléaires Neutrophiles	**50.6** %	* **1199** /mm3	(1700 à 7500)	1551 (07/08/25)
Polynucléaires Eosinophles	**1.3** %	* **31** /mm3	(40 à 500)	39 (07/08/25)
Polynucléaires Basophiles	0.0 %	0 /mm3	(< 60)	0 (07/08/25)
Lymphocytes	**43.0** %	* **1019** /mm3	(1500 à 4000)	1060 (07/08/25)
Monocytes	**5.1** %	* **121** /mm3	(150 à 900)	100 (07/08/25)
Résultat contrôlé sur frottis sanguin.				
NUMÉRATION PLAQUETTAIRE				
NUMERATION DES PLAQUETTES		* **110000** /mm3 *110.0 G/L*	(150000 à 400000) *(150.0 à 400.0)*	135000 (07/08/25)
Volume plaquettaire moyen		11.2 µ3	(7.4 à 11.7)	10.3 (07/08/25)

Résultat du myélogramme

** COMMENTAIRE EXAMEN **
Moelle de richesse subnormale, relativement équilibrée présentant une discrète dysgranulopoïèse sans anomalie morphologique majeure des autres lignées ni excès de blaste. A confirmer sur un nouveau myélogramme dans 3 à 6 mois.

Cas n°2 2092425846

1ère demande 1/09/25

- Homme, 77 ans
- Pas de renseignements cliniques

- Suivi NGS
- SMD probable sous EPO,

CARYOTYPE MEDULLAIRE
FISH SUR MITOSES
TYPAGE MEDULLAIRE (MOELLE)

Résultat du caryotype

Résultat (selon l'ISCN 2024) :

46,XY[20]

Conclusion :

Caryotype de type masculin à 46 chromosomes sans anomalies détectées sur vingt métaphases analysées.
A confronter à l'ensemble du bilan clinico-biologique.

Résultat de la cytométrie

Conclusion

Répartition normale des sous populations lymphocytaires T, B et NK.
Absence d'infiltration lymphoïde pathologique évidente sur ce prélèvement.

Présence d'environ 1% de cellules immatures CD45+ faible et/ou CD34+. A confronter au myélogramme.

Cas n°2 2092425846

2ème demande 20/03/2026

Homme, 77 ans
Pas de renseignements cliniques

SMD sous EPO

Echec EPO

Réévaluation

CARYOTYPE MEDULLAIRE
FISH SUR MITOSES
TYPAGE MEDULLAIRE (MOELLE)

EXAMENS DE MOELLE
NGS PANEL SMD MOELLE

Cas n°2 2092425846

2ème demande 20/03/2026

Homme, 77 ans
Pas de renseignements cliniques

SMD sous EPO

Echec EPO

Réévaluation

CARYOTYPE MEDULLAIRE
FISH SUR MITOSES
TYPAGE MEDULLAIRE (MOELLE)

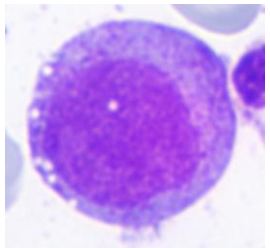
EXAMENS DE MOELLE
NGS PANEL SMD MOELLE

Résultat NFP

NUMERATION GLOBULAIRE (1)(SYSMEX - XR)(#)								
GLOBULES ROUGES	*	**2,67**	M/mm3	4,08	-	5,60	15/10/25	3,01
Hémoglobine	*	**9,3**	g/dl	12,9	-	16,7		10,4
Hématocrite	*	**29,3**	%	38,0	-	49,0		31,1
Volume Globulaire Moyen	*	**109,7**	fl	83,0	-	97,0		103,3
T.C.M.H.	*	**34,8**	pg	27,8	-	33,9		34,6
C.C.M.H.	*	**31,7**	g/dl	32,3	-	36,1		33,4
I.D.R. (RDW-CV)	*	**18,7**	%	INF. A	-	15,0		15,3
Morphologie des Hématies		Présence de dacryocytes						Macrocytose +
GLOBULES BLANCS	*	**2680**	/mm3	3800	-	10000		2810
FORMULE LEUCOCYTAIRE (1)(SYSMEX - XR)								
Polynucléaires neutrophiles	*	**37,0**	% 992 /mm3	1600	-	5900	15/10/25	51,9
Polynucléaires éosinophiles	*	**0,7**	% 19 /mm3	30	-	500		1,1
Polynucléaires basophiles		**0,4**	% 11 /mm3	INF. A	-	90		0,0
Lymphocytes		**56,3**	% 1509 /mm3	1070	-	4100		42,0
Monocytes	*	**3,7**	% 99 /mm3	230	-	710		5,0
Myélémie		**1,9**	% 51 /mm3					
**** COMMENTAIRE EXAMEN **** Présence de polynucléaires neutrophiles hyposegmentés.								
PLAQUETTES (1)(SYSMEX - XR)(#)								
Numération des Plaquettes	*	**97**	x1000/mm3	140	-	385	15/10/25	110
VMP des Plaquettes	*	**10,9**	fl	7,4	-	10,8		11,1

Résultat du myélogramme

**** COMMENTAIRE EXAMEN ****
Moelle de richesse augmentée relativement équilibrée, présentant une discrète dysgranulopoïèse : défaut de condensation de la chromatine, hypogranulation, présence de vacuoles dans quelques promyélocytes (Vexas syndome évoqué sur NGS?). Pas d'évolution majeure du SMD connu.



eurofins | Biomnis

Cas n°2 2092425846

2ème demande 20/03/2026

Homme, 77 ans
Pas de renseignements cliniques

SMD sous EPO

Echec EPO

Réévaluation

CARYOTYPE MEDULLAIRE
FISH SUR MITOSES
TYPAGE MEDULLAIRE (MOELLE)

Résultat de la cytométrie

Conclusion

Répartition normale des sous populations lymphocytaires T, B et NK.
Absence d'infiltration lymphoïde pathologique évidente sur ce prélèvement.

NB: merci d'accompagner toute demande d'immunophénotypage d'un frottis non coloré.

Résultat du caryotype

Résultat (selon l'ISCN 2024) :

46,XY[20]

Conclusion :

Caryotype de type masculin à 46 chromosomes sans anomalies détectées sur vingt métaphases analysées.
Absence d'évolution cytogénétique.
A confronter à l'ensemble du bilan clinico-biologique.

Cas n°2 2092425846

Résultat du NGS :

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	**NM_003334.4**
Exon :	**3**
Altération protéique :	**p.(Met41Thr)**
Profondeur :	**1564 x**

Position génomique :	**chrX:47058451**
Variation nucléotidique :	**c.122T>C**
Fréquence allélique (VAF) :	**68,00 %**

Cas n°2 2092425846

Résultat du NGS :

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	NM_003334.4	Position génomique :	chrX:47058451
Exon :	3	Variation nucléotidique :	c.122T>C
Altération protéique :	p.(Met41Thr)	Fréquence allélique (VAF) :	68,00 %
Profondeur :	1564 x		

→ **Profil différent du 1er patient**

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	NM_003334.4	Position génomique :	chrX:47058450
Exon :	3	Variation nucléotidique :	c.121A>C
Altération protéique :	p.(Met41Leu)	Fréquence allélique (VAF) :	39,00 %
Profondeur :	2206 x		

Cas n°2 2092425846

Résultat du NGS :

UBA1 :

Séquence génomique de référence :	**NM_003334.4**	Position génomique :	**chrX:47058451**
Exon :	**3**	Variation nucléotidique :	**c.122T>C**
Altération protéique :	**p.(Met41Thr)**	Fréquence allélique (VAF) :	**68,00 %**
Profondeur :	**1564 x**		

Conclusion:

La mutation UBA1 observée est une mutation hotspot des hémopathies malignes et permet de poser le diagnostic de syndrome de Vexas.
L'étude cytologique a-t-elle révélée des vacuoles ?
Existe-t-il des signes cliniques inflammatoires ?

Moelle de richesse augmentée relativement équilibrée, présentant une discrète dysgranulopoïèse : défaut de condensation de la chromatine, hypogranulation, présence de vacuoles dans quelques promyélocytes (Vexas syndome évoqué sur NGS?). Pas d'évolution majeure du SMD connu.

4

Traitements

Traitements

Pas encore standardisés, fonction:

- de la gravité des symptômes
- d'une hémopathie associée ou non, ex SMD, LMMC…

2 approches :

1- contrôle de l'inflammation:
corticoïde en 1ère ligne
ou thérapies ciblées : inhibiteurs de JAK, de l'interleukine-6

2- Prise en charge de l'hémopathie :
l'azacitidine pour Vexas et SMD → cible les cellules porteuses de la mutation UBA1
Allogreffe, seul traitement potentiellement curatif

4

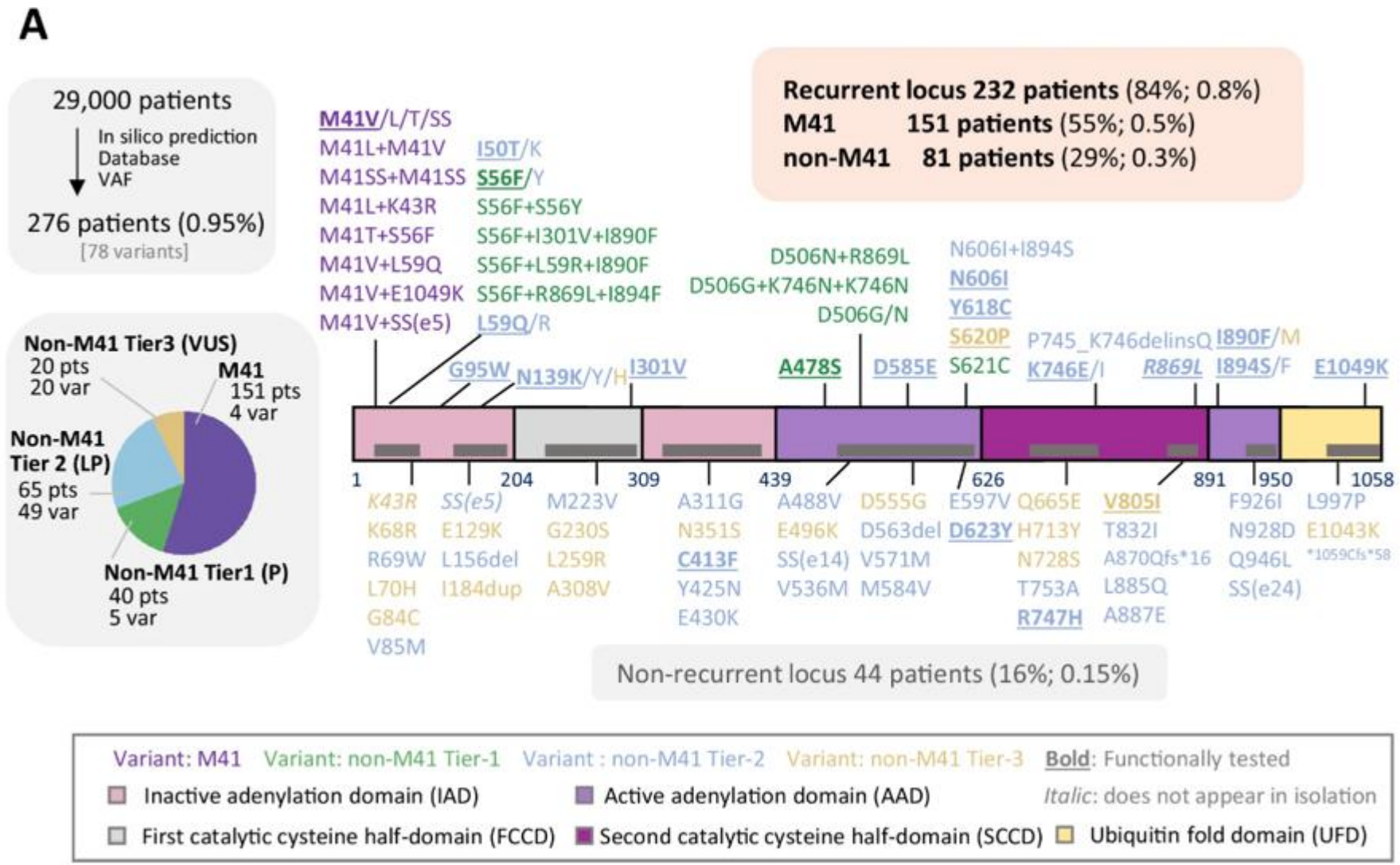
Conclusion et Perspectives

Conclusion générale

- Rôle du cytologiste
- Suspicion de Vexas sans passer par une cytologie → rôle du molécullariste
- Hémopathie → le cytologiste voit des vacuoles→ UBA1 ?
  SMD : diagnostic sur MO pour cytogénétique
- BM sang ou MO
- Pas vacuoles mais syndrome inflammatoire→ UBA1 ?
- Panel de gènes séquencés par pathologie, tous les exons sont étudiés

si Vexas → UBA1 (full exons)
si SMD : panel incluant UBA1 (full exons)

Confirmation moléculaire :2 profils mutationnels de UBA1



À mettre dans conclusion

*

Novel and recurrent UBA1 variants detected in a screen of 29 000 symptomatic patients

Distinct characteristics of VEXAS-causative *UBA1* M41 and recurrent functional non-M41 mutations

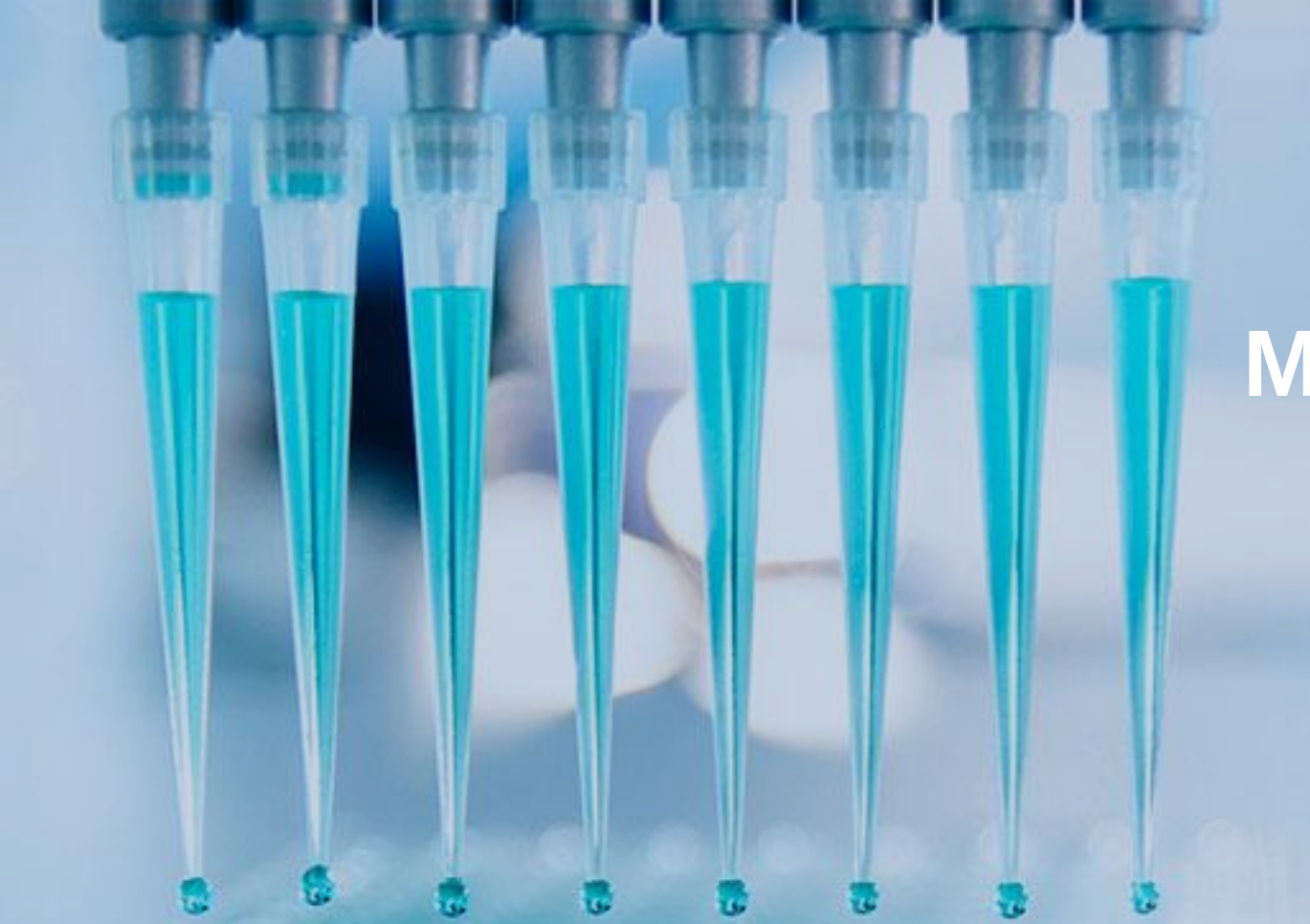
Perspectives

- Diversité de tableaux cliniques, de variants (pas qu'un seul type de mutation dans UBA1) et d'évolution de la maladie

- VAF du variant, marqueur de suivi de la maladie ?

- mieux caractériser les différents sous-groupes de maladies UBA1-associées, plutôt que de limiter le diagnostic au VEXAS « classique » (M41 + vacuoles).

→ Travail du Dr D. Beck et de ses collaborateurs, publication VEXAS Syndrome, Beck DB et al., Nat Rev Dis Primers, 2026



Merci pour votre attention

merci aux équipes du laboratoire
D’Hématologie cellulaire,
de Cytogénétique acquise et de
Biologie moléculaire