

Manifestations systémiques des syndromes myélodysplasiques

Olivier Fain

Arsène Mekinian

service de médecine interne

Hôpital Saint Antoine (AP-HP)

Sorbonne Université

olivier.fain@aphp.fr

SMD classification (OMS)

Type OMS	Cytopénie Blastes sanguins	Dyplasie moelle	Blastes moelle
Anémie Réfractaire simple RA	Anémie Blastes <1%	Dyserythropoïse Sidéroblastes moelle <15%	<5%
Anémie réfractaire sidéroblastique RARS	Anémie <1%	Dyserythropoïse Sidéroblastes moelle >15%	<1%
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée RCMD	Bi- ou pancytopénie <1%	Au moins 2 lignées	<5%
Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos 1 AREB-1	Cytopénies <5%	1 ou plusieurs lignées	5-9%
Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos 2 AREB-2	Cytopénies 5-19%	1 ou plusieurs lignées	10-19%
Syndrome Myélodysplasique non classé MDS-U	Cytopénies <5%	1 seule lignée	<5%
Myélodysplasie associée à une del(5q) isolée	Anémie Plaquettes normales ou augmentées	Mégacaryocytes à noyau hypolobé	0
LMCM	Monocytose >1500		

SMD: facteurs pronostiques

Score IPSS - R associant:

- Pourcentage de blastes médullaires
 - Nombre de cytopénies
 - Caryotype médullaire

Nouveau score cytogénétique

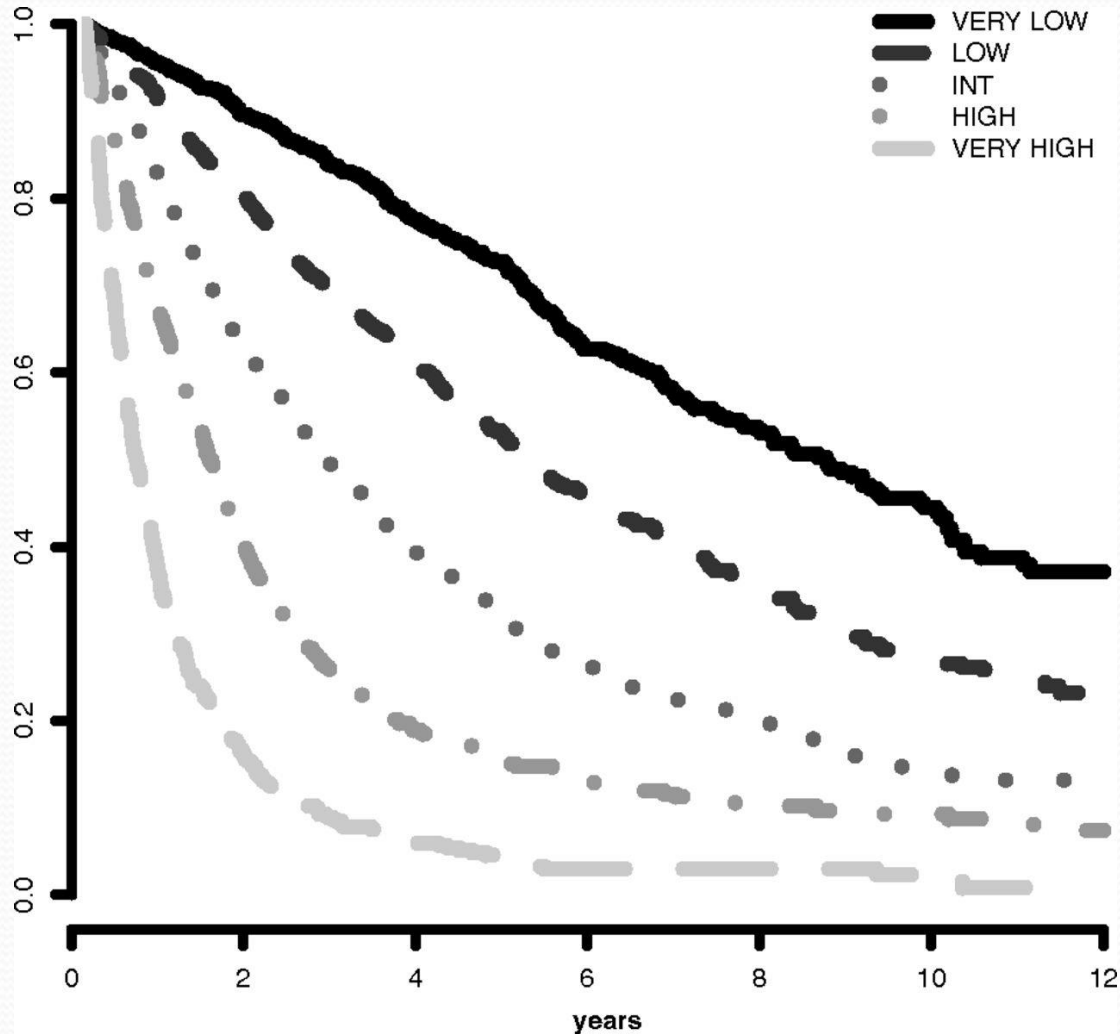
Très Bon (3,9% des patients)	Bon (65,7% des patients)	Intermédiaire (19,2% des patients)	Mauvais (5,4% des patients)	Très mauvais (5,8% des patients)
Del (13q) -Y	Caryotype normal <i>Anomalies cytogénétiques isolées :</i> Del (5q) Del (20q) Del (12p) <i>Anomalies cytogénétiques doubles :</i> Une anomalie cytogénétique associée à une Del (5q)	<i>Anomalies cytogénétiques isolées</i> Del (7q) +8 i(17q) +19 Toutes les autres anomalies cytogénétiques non citées ailleurs <i>Anomalies cytogénétiques doubles:</i> Toutes les anomalies cytogénétiques doubles non citées ailleurs	<i>Anomalies cytogénétiques isolées</i> -7 Der(3q) <i>Anomalies cytogénétiques doubles:</i> Une anomalie cytogénétique associée à del(7q) ou -7 Caryotype complexe avec 3 anomalies cytogénétiques	Caryotype complexe avec plus de 3 anomalies cytogénétiques
60,8 mois (HR 0,5)	48,6 mois (HR 1,0)	26,1 mois (HR 1,6)	15,8 mois (HR 2,6)	5,9 mois (HR 4,2)

Score IPSS-R

	0 point	2 Points	4 Points	6 Points	8 Points
Score cytogénétique	Très bon	Bon	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
% de blastes médullaires	<5%	5-10%	11-20%	21-30%	
Taux d'hémoglobine	≥10	< 10			
Taux de PNN	> 0,8	≤ 0,8			
Taux de plaquettes	≥ 100	< 100			

Groupe pronostique	Points	Survie Globale médiane	Transformation leucémique (25%)
Très bon	0-2	9 ans	NA
Bon	3-5	5,5 ans	10,7 ans
Intermédiaire	6-7	2,9 ans	3,8 ans
Mauvais	8-9	1,7 ans	1,4 an
Très mauvais	>9	0,7 an	0,7 an

Survival based on IPSS-R prognostic risk-based categories



MDS / TRAITEMENTS

SMD FAIBLE RISQUE

- Supports transfusionnels
- EPO +/- G-CSF
- Autres : Lénalidomide (del 5q), Thalidomide, chélateurs du fer

SMD HAUT RISQUE

- Allogreffe chez patients « jeunes »
- Chimiothérapie : anthracyclines / cytarabine
- Agents hypométhylants : 5-Azacitidine (VIDAZA)
Décitabine (5 aza 2 deoxycytidine)

Manifestations systémiques et SMD

- Fréquence SMD > population générale
23% versus 4%
- Fréquence SMD > hémopathie lymphoïde
23% versus 5%

SMD	Berthier	Castro	Okamoto	George	Enright
Nombre	60	162	153	28	221
% maladies systémiques	23%	10%	10.5%	28.6%	13.6%
AREB	86%	56.2%		25%	23.3%
AR	7%	18.7%		38%	50%
AS	7%	12.5%		12%	10%
Vascularite	42.8%	43.7%	0		60%
Polyarthrite	21.4%	43.7%	0	100%	6.7%
Lupus ou sd	0	18.7%	12.5%		0
Sweet	0	0	31.2%		0
Neuropathie	0	18.7%	0		10%
FAN		50%			46.7%

128 manifestations systémiques au cours des SMD

RHEUMATOLOGY

Original article

Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study

Arsène Mekinian¹, Eric Grignano¹, Thorsten Braun², Olivier Decaux³, Eric Liozon⁴, Nathalie Costedoat-Chalumeau⁵, Jean-Emmanuel Kahn⁶, Mohammed Hamidou⁷, Sophie Park⁸, Xavier Puéchal⁵, Eric Toussirot⁹, Géraldine Falgarone¹⁰, David Launay¹¹, Nathalie Morel⁵, Sébastien Trouiller¹², Alexis Mathian¹³, Bruno Gombert¹⁴, Yoland Schoindre⁶, Bertrand Lioger¹⁵, Benoit De Wazieres¹⁶, Zahir Amoura¹³, Anne-Laure Buchdau¹⁷, Sophie Georgin-Lavialle¹⁸, Jérémie Dion⁵, Serge Madaule¹⁹, Loïc Raffray²⁰, Pascal Cathebras²¹, Jean Charles Piette⁵, Christian Rose²², Jean Marc Ziza²³, Olivier Lortholary²⁴, Francois Montestruc²⁵, Mohammed Omouri²⁶, Guillaume Denis²⁷, Julien Rossignol²⁸, Stanislas Nimubona²⁹, Lionel Adès³⁰, Claude Gardin², Pierre Fenaux^{30,*} and Olivier Fain^{1,*}

Rheumatology 2016;55:291-300
doi:10.1093/rheumatology/kev294
Advance Access publication 8 September 2015

Vascularites
Polychondrites
Pathologies
neutrophiliques
Rhumatismes
inflammatoires

		Type
Vascularites	39 (32%)	PAN (12) Horton (9) Behcet (6) Cryo (3) Wegener (1) Inclassée (8)
Connectivites	31 (25%)	PCA (18) Lupus (8) SAPL primaire (4) Myosite (3) Sjogren (2)
Pathologies neutrophiliques	12 (10%)	Abcès aseptique Sweet (9) Pyoderma (2)
Rhumatismes inflammatoire	28 (23%)	PPR (10) PR (4) RS3PE (4) Indéterminés (10)
Inclassés	13 (11%)	-

Systemic and Immune Manifestations in Myelodysplasia: A Multicenter Retrospective Study

A. DE HOLLANDA,¹ A. BEUCHER,¹ D. HENRION,² A. GHALI,¹ C. LAVIGNE,¹ H. LÉVESQUE,³
M. HAMIDOU,⁴ J. F. SUBRA,¹ N. IFRAH,¹ AND C. BELIZNA⁵

46 SMD avec manifestations systémiques/189 SMD (19,5%)

Fièvre 13%

Manifestations articulaires 13%

Manifestations cutanées 67%

Polychondrite n=1

Vascularites n=3; GPA, MPA, Churg et Strauss

Cryoglobuline n=4

FAN n=13 (28%) ANCA n=2 FR n=4

TABLE 1 Baseline characteristics of patients with MDS/CMML-associated SIADs and MDS/CMML without SIADs

Characteristic	MDS/CMML with SIAD (n = 123)	MDS/CMML without SIAD (n = 665)
Age, mean (s.d.), years	70 (13)	73 (11)*
Female/male, n (%)	41/82 (50%)	291/374 (78%)*
Karyotype, n (%)		
Favourable	62 (75)	386 (69)
Intermediate	8 (10)	111 (20)*
Poor	13 (16)	64 (11)*
Bone marrow blasts, n (%)	6.5 (9)	4 (5)*
Peripheral blasts, n (%)	1.1 (4)	1.2 (5)
IPSS, n (%)		
Low	18 (23)	190 (34)*
Intermediate-1	39 (49)	181 (33)*
Intermediate-2	15 (19)	107 (19)
Poor	7 (9)	76 (14)
RCUD, n (%)	11 (9)	73 (11)
RARS, n (%)	1 (1)	57 (9)*
RAEB-1, n (%)	18 (15)	130 (20)
RAEB-2, n (%)	10 (8)	116 (17)*
CMML-1/2, n (%)	19(16)/5 (4)	96 (14)/7 (1)
5q syndrome, n (%)	6 (5)	25 (4)
RCMD, n (%)	31 (26)	136 (20)
MDS-U, n (%)	11 (9)	22 (3)
Progression to acute leukaemia, n (%)	26 (22)	83 (21)
Survival, median (IQR), months	72 (59–105)	75 (48–300)
Number of deaths, n (%)	43 (44)	154 (47)
Follow-up, median (IQR), months	25 (12–58)	25 (12–46)

Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study

Arsène Mekinian¹, Eric Grignano¹, Thorsten Braun², Olivier Decaux³, Eric Liozon⁴, Nathalie Costedoat-Chalumeau⁵, Jean-Emmanuel Kahn⁶, Mohammed Hamidou⁷, Sophie Park⁸, Xavier Puéchal⁹, Eric Toussiro¹⁰, Géraldine Falgarone¹⁰, David Launay¹¹, Nathalie Morel⁹, Sébastien Trouiller¹², Alexis Mathian¹³, Bruno Gombert¹⁴, Yolande Schoindre⁹, Bertrand Lioger¹⁵, Benoit De Wazieres¹⁶, Zahir Amoura¹³, Anne-Laure Buchdau¹⁷, Sophie Georjin-Lavialle¹⁸, Jérémie Dion⁵, Serge Madaule¹⁹, Loïc Raffray²⁰, Pascal Cathelbras²¹, Jean Charles Piette⁵, Christian Rose²², Jean Marc Ziza²³, Olivier Lortholary²⁴, Francois Montestruc²⁵, Mohammed Omouri²⁶, Guillaume Denis²⁷, Julien Rossignol²⁸, Stanislas Nimubona²⁹, Lionel Adès³⁰, Claude Gardin², Pierre Fenaux^{30,*} and Olivier Fain^{1,*}

SMD avec manifestations systémiques plus souvent

Hommes

IPSS bas ou intermédiaire

Caryotype favorable

plus rarement

RARS or AREB 2

Comparaison manifestations systémiques

LMMC et autres SMD

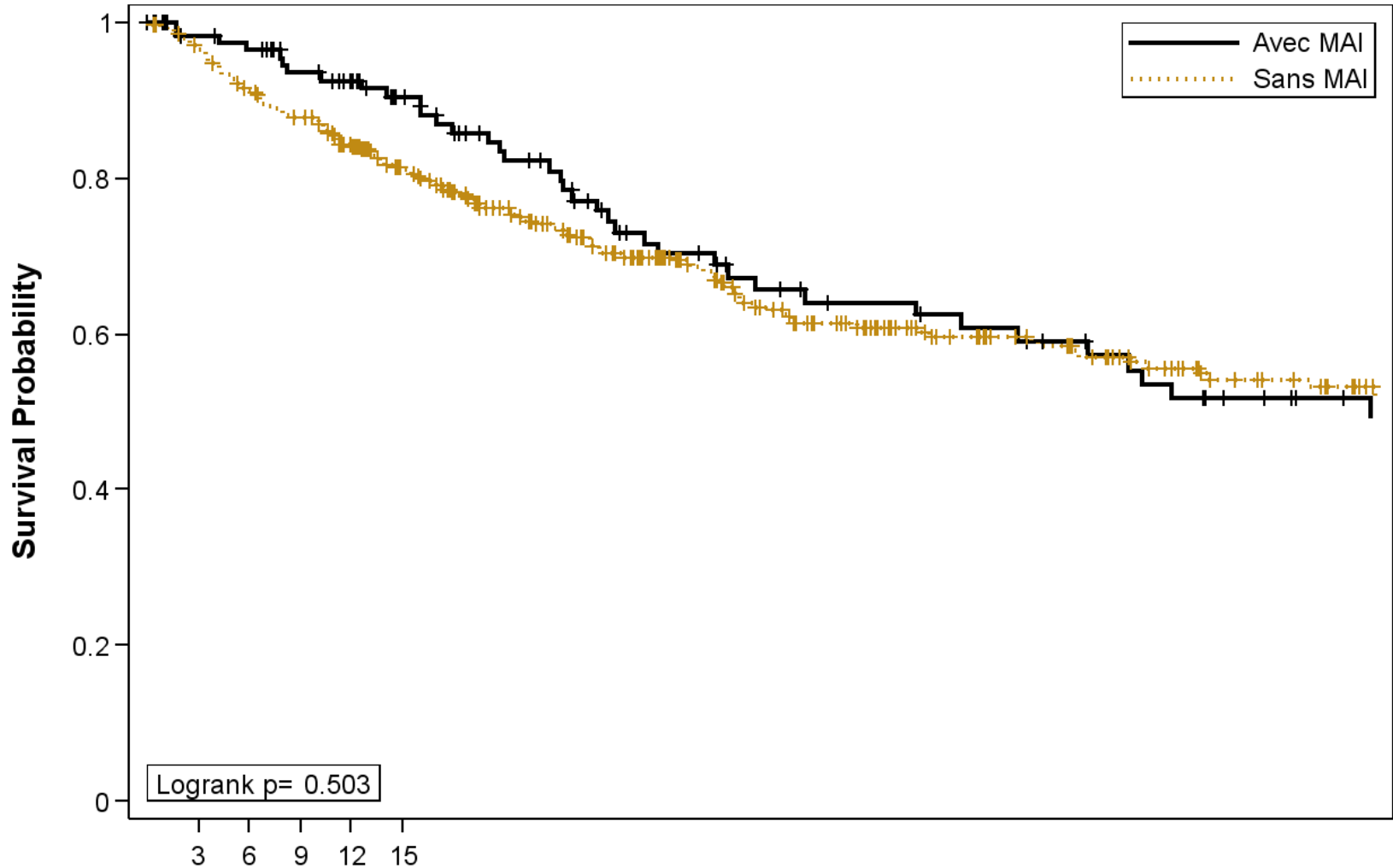


Autoimmune and inflammatory diseases associated with chronic myelomonocytic leukemia: A series of 26 cases and literature review 

Eric Grignano^{a,1}, Arsene Mekinian^{a,1,1}, Thorsten Braun^b, Eric Liozon^c, Mohamed Hamidou^d, Olivier Decaux^e, Xavier Puéchal^f, Jean Emmanuel Kahn^g, Yolande Schoindre^h, Julien Rossignol^h, Olivier Lortholaryⁱ, Bertrand Lioger^j, Olivier Hermine^k, Sophie Park^l, Lionel ADES^m, François Montestruc^l, Laure Ricard^o, Claude Gardin^o, Pierre Fenaux^{m,1}, Olivier Fain^{a,1}, on behalf of GFM, SNFMI and CRI

	CMML with SAID n= 24	MDS with SAID n=99
Age	69 (15)	70 (13)
Sex (male)	70 (71%)	12 (50%)*
SAID characteristics		
Connective tissue diseases	2 (16.3%)	29 (29.3%)*
Neutrophilic diseases	2 (8.3%)	10 (10.1%)
Systemic vasculitis	13 (54.2%)	26 (26.3%)*
Inflammatory arthritis	4 (16.7%)	24 (24.2%)
SAID first line treatment response	20 (91%)	74 (81%)
Steroids dependency at M24	7 (29%)	35 (36%)
MDS diagnosis before SAID	11 (46%)	28 (28%)
Concomitant	7 (29%)	31 (31%)
MDS diagnosis after SAID	6 (25%)	40 (40%)
Follow-up (months)	31 [15-62]	25 [12-58]

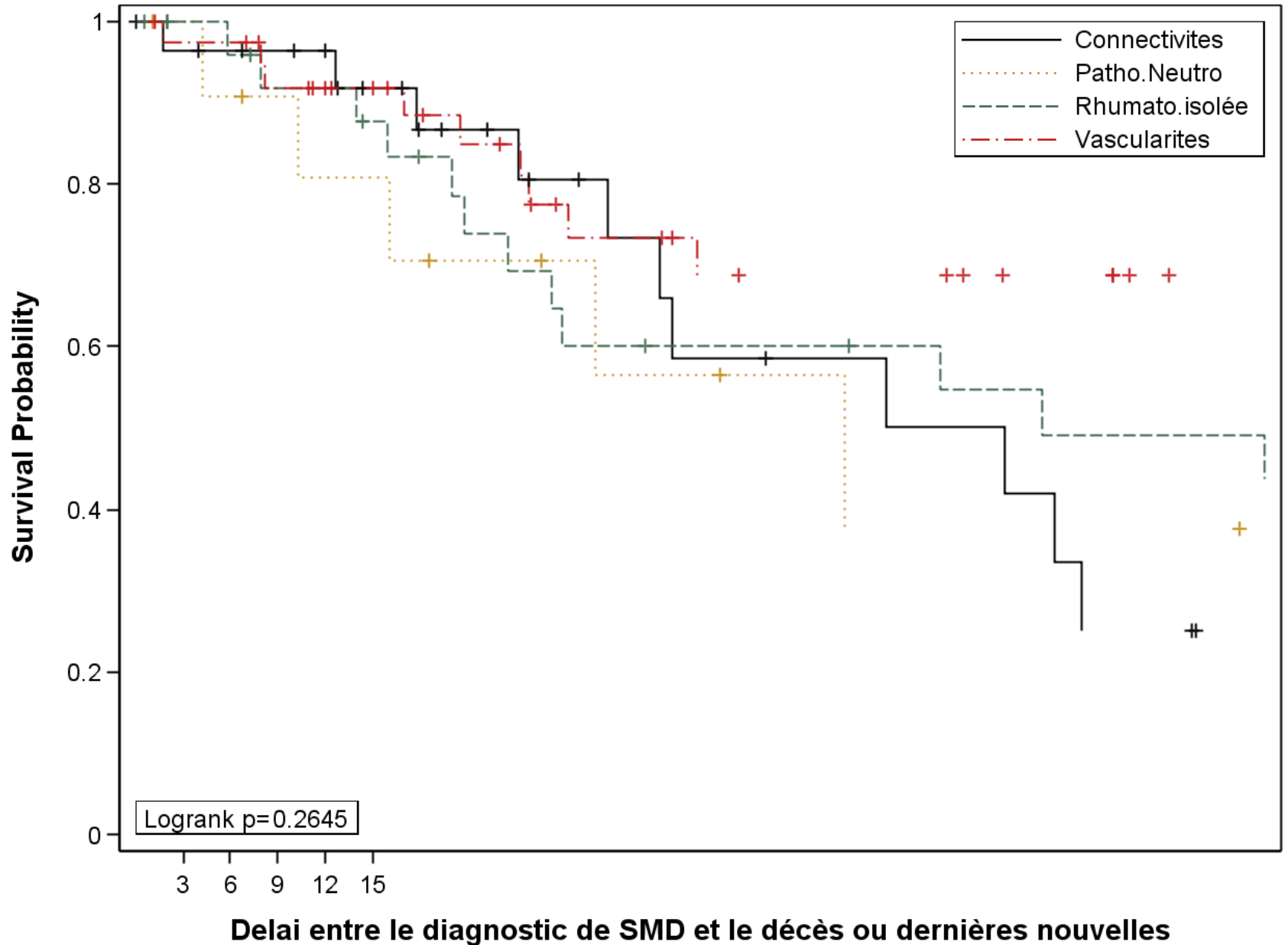
Présence MAI ne modifie pas la survie ni délai vers LA



Delai entre le diagnostic de SMD et le décès ou dernières nouvelles

	No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95% CL)
Avec MAI	119	35% (42)	65% (77)	71.6 (47.7 ; 336)
Sans MAI	419	37% (153)	63% (266)	74.5 (58.5 ; 105)

Survie selon le type de MAI



Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome

A Retrospective Cohort Study

Sang Jin Lee, Jin Kyun Park, Eun Young Lee, Sang Hyun Joo, Kyeong Cheon Jung, Eun Bong Lee, Yeong Wook Song, and Sing-Soo Yoon, MD, PhD

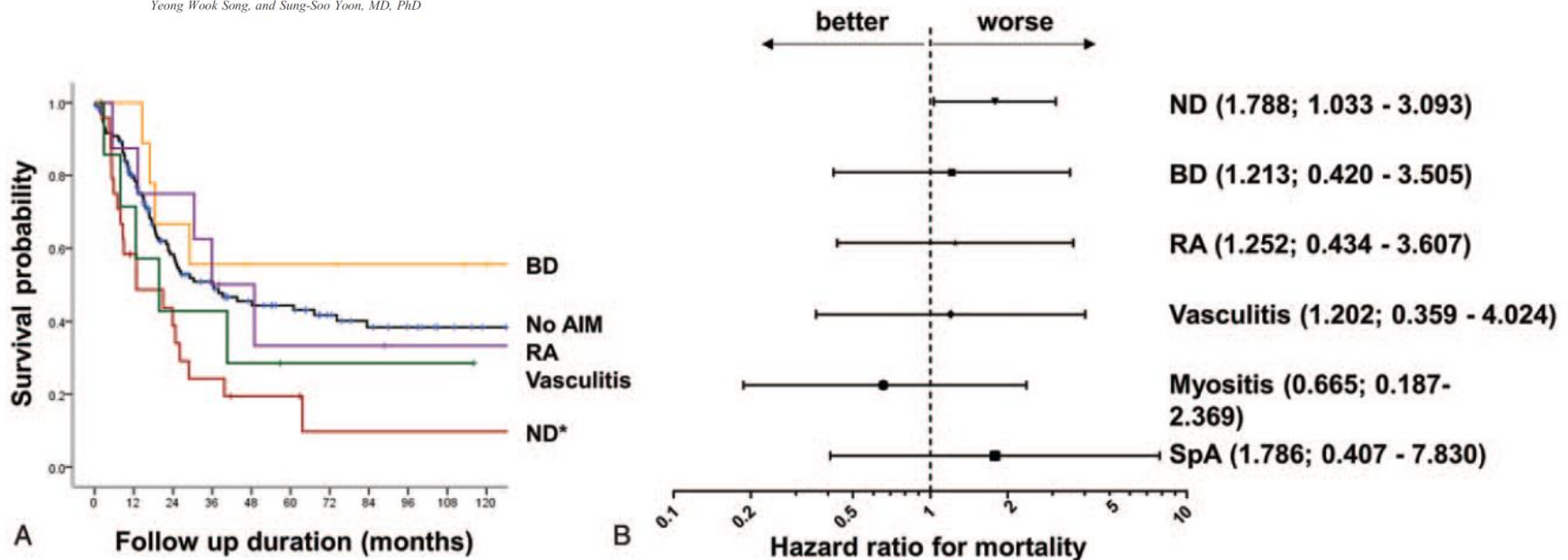


FIGURE 3. Survival of MDS patients with different AIMs. (A) Kaplan-Meier survival curves. * $P=0.003$ denotes the difference in survival between MDS patients with neutrophilic dermatosis (ND) and MDS patients with no AIMs. (B) Cox hazard ratio for mortality after adjusting for age, sex, and IPSS. Hazard ratios and 95% confidence intervals are shown in brackets (B). BD=Behcet disease, ND=neutrophilic dermatosis, RA=rheumatoid arthritis, SpA=spondyloarthropathy, SLE=systemic lupus erythematosus, IPSS=The International Prognostic Scoring System.

Neutrophilic dermatosis was associated with a 1.8 fold increase in mortality adjusting for age, sex and IPSS risk

OPEN

Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome

A Retrospective Cohort Study

Sang Jin Lee, Jin Kyun Park, Eun Young Lee, Sang Hyun Joo, Kyeong Cheon Jung, Eun Bong Lee, Yeong Wook Song, and Sung-Soo Yoon, MD, PhD

Lee et al

Medicine • Volume 95, Number 13, April 2016

67 MDS with SAIM
134 age-and sex
matched MDS without
SAIM

Karyotype normal 40%
(49% in MDS without
SAIM)

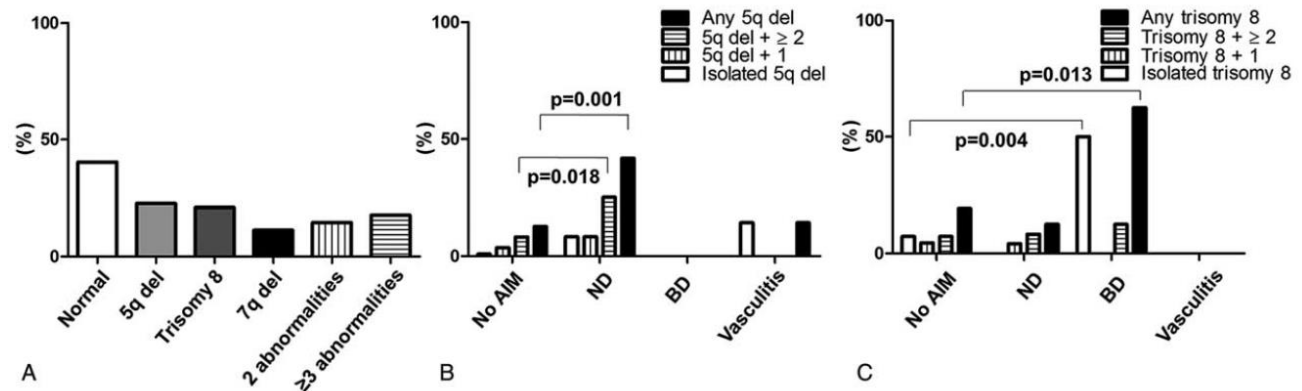


FIGURE 2. Comparison of karyotypes in MDS patients with and without AIMs. (A) Distribution of chromosomal abnormalities in MDS patients with AIMs. (B) Comparison between MDS patients with and without AIMs in terms of 5q deletion (B) or trisomy 8 (C), either alone or in conjunction with additional karyotypic abnormalities. AIMs = autoimmune manifestations, BD = Behcet disease, Del = deletion, ND = neutrophilic dermatosis.

No current data
available about NGS
in MDS associated
SAIM
Ongoing Studies

Deletion of 5q associated with Neutrophilic Dermatitis (p = 0,001)
combination with other chromosomal abnormalities in 85% of cases
Trisomy 8: associated with Behcet Disease (p = 0,015)

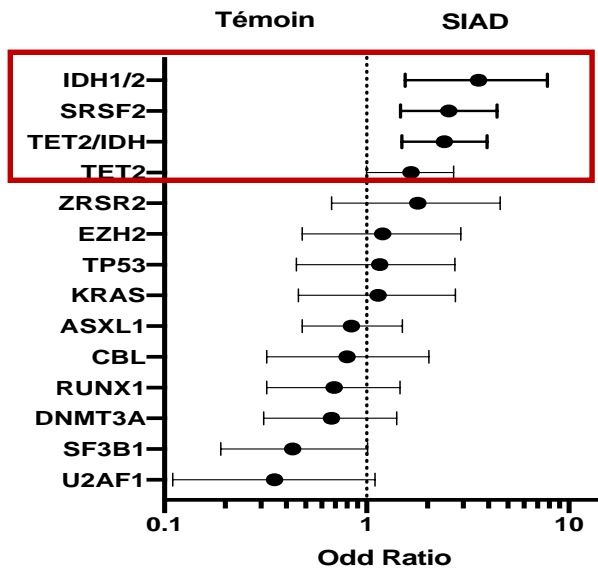
Paysage mutationnel SMD + MAI / SMD

Lin Pierre Zhao, Lionel ADES, Pierre Fenaux

- Intervalle médian entre le diagnostic de SMD/LMMC et le NGS (cohorte globale) : **2.9 mois**
- Nombre médian de mutations somatiques par patient : **2** (dans les 2 cohortes)

	SIAD cohort (n=85, %)	Control cohort (n=319, %)	P
<i>TET2</i>	39 (46)	108 (34)	0.04
<i>IDH1</i>	5 (6)	6 (2)	<0.01
<i>IDH2</i>	7 (8)	8 (3)	
<i>DNMT3A</i>	9 (11)	49 (15)	
<i>ASXL1</i>	17 (20)	73 (23)	
<i>EZH2</i>	6 (7)	19 (6)	
<i>SF3B1</i>	6 (7)	48 (15)	0.07
<i>SRSF2</i>	26 (31)	47 (15)	<0.01
<i>U2AF1</i>	3 (4)	30 (9)	
<i>ZRSR2</i>	6 (7)	14 (4)	
<i>CBL</i>	5 (6)	23 (7)	
<i>NRAS</i>	8 (9)	17 (5)	
<i>KRAS</i>	6 (7)	20 (6)	
<i>RUNX1</i>	8 (9)	42 (13)	
<i>CUX1</i>	2 (2)	13 (4)	
<i>TP53</i>	7 (8)	23 (7)	
no mutation	12 (14)	54 (17)	

Forest plot des mutations somatiques, régression logistique univariée



Régression logistique multivariée

Variables	OR	95% CI	pval
Neutrophiles au diagnostic	1.05	[0.99; 1.12]	0.12
Blastes médullaires (%)	0.86	[0.78; 0.93]	< 0.01
Mutations <i>TET2/IDH</i>	1.87	[1.08; 3.2]	0.02
Mutations <i>SRSF2</i>	2.21	[1.14; 4.28]	0.02

Vascularites et syndromes myelodysplasiques

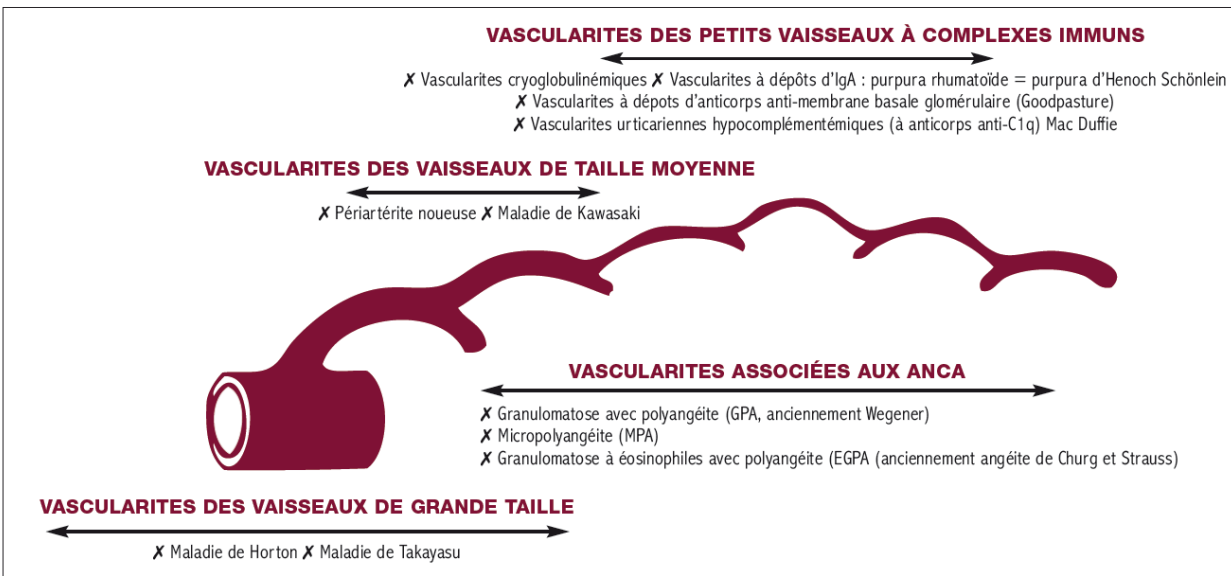


Vascularites et Syndromes myélodysplasiques

Vascularites leucocytoclasiques > 60 %
Périartérites noueuses

Micropolyangéites

GPA



AREB >70%

LMMC et PAN

(M Hamidou Sem Arthritis Rheum 2001)

Vascularites associées aux SMD

n=21

- Age médian 66+/-11,8 ans
 - Homme 80.9%
 - AREB 11
 - AR 3
- Périartérite noueuse 9
- Vascularite leucocytoclasique 9
- GPA 1
- Micropolyangeite 1
- Vascularite cutanée granulomateuse 1

Vasculitides Associated With Malignancies: Analysis of Sixty Patients

OLIVIER FAIN,¹ MOHAMED HAMIDOU,² PATRICE CACOUB,³ BERTRAND GODEAU,⁴
BERTRAND WECHSLER,³ JACQUES PARIÈS,¹ JÉRÔME STIRNEMANN,¹ ANNE-SOPHIE MORIN,¹
MARC GATFOSSE,⁵ THOMAS HANSLIK,⁶ NADIA BELMATOUG,⁷ OLIVIER BLÉTRY,⁸
RAMIRO CEVALLOS,⁹ ISABELLE DELEVAUX,¹⁰ EVELYNE FISHER,¹¹ GILLES HAYEM,¹²
GÉRARD KAPLAN,¹⁰ CLAIRE LE HELLO,¹³ LUC MOUTHON,¹⁴ CLAIRE LARROCHE,¹⁵ VÉRA LEMAIRE,¹⁶
ANNE-MARIE PIETTE,⁵ JEAN-CHARLES PIETTE,³ THIERRY PONGE,² XAVIER PUECHAL,¹⁷
JÉRÔME ROSSERT,¹¹ FRANÇOISE SARROT-REYNAULD,¹⁸ DIDIER SICARD,¹⁴ JEAN-MARC ZIZA,¹⁹
MARCEL-FRANCIS KAHN,¹² AND LOÏC GUILLEVIN¹⁴

Vascularites associées aux SMD

- **Délai vascularite/SMD**

8 mois avant SMD (n:1)

Simultanée (n:12) ou après SMD (n:8)

Délai moyen 7.2 mois (0-50)

- **Evolution**

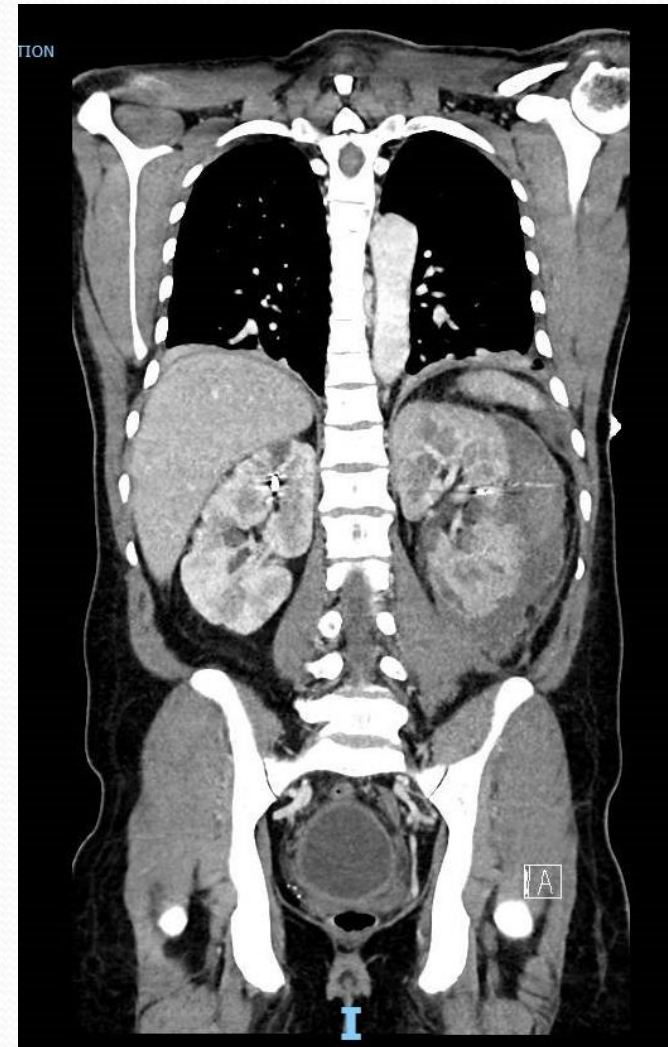
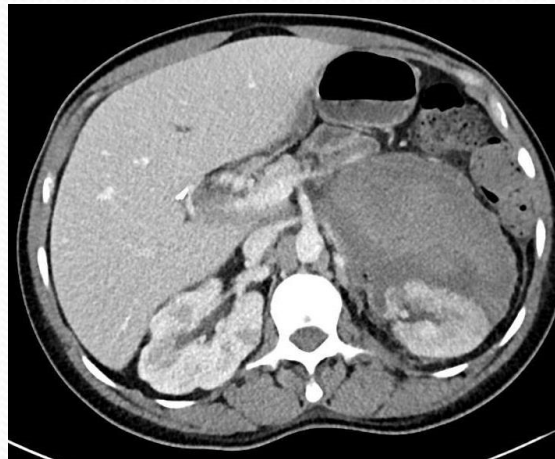
Transformation en leucémie aiguë (n:7)

Délai 2.5 mois (1-12) après vascularite

Cas n°1

- Homme 32 ans
- Drépanocytose SS sous hydroxycarbamide depuis 2013, Hb de base 9g/dL
 - Syndrome thoracique aigu en 2015, 2007, 2009, 2017
 - Poly transfusion; RAI négatives
 - Cholécystectomie en 2001
 - Erythroblastopénie en 1990
 - Ulcère malléolaire en 2018
- En octobre 2020, au décours d'un STA,
- blastose sanguine à 10 %, hémoglobine à 6,9 g/dl

- Fièvre 40°C
- Douleurs thoraciques et lombaires
- CRP 150 mg/l
- Hématomes rénaux bilatéraux
- sur rupture de microanévrismes



Périartérite noueuse

06/10: Douleur Thoracique Fièvre 40°

20/10: Choc hémorragique sur
rupture anévrismes rénaux

Reprise fièvre et sd inflammatoire

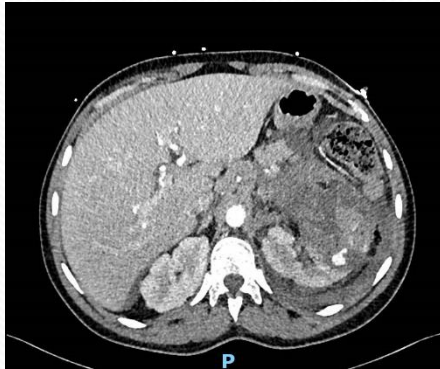
Hb 6,9 g/dL
blastose sanguine 10%

21/10 Bolus Solumédrol
23/10 Vidaza

01/11: Tocilizumab

20/11: 2ième injection Toci
23/11 C2 Vidaza

Cyclophosphamide

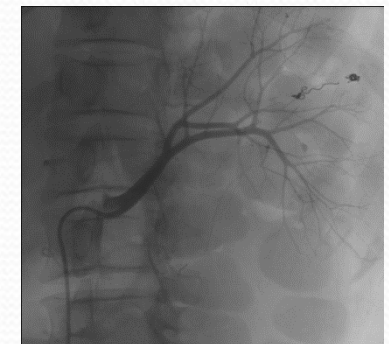


30/10: Apparition de 4
nouveaux anévrismes
hématome stable



- Myélogramme: 12% blastes.
- SMD-EB2 ou LMMC-2
- Caryotype complexe -5,-7, add (17p)
- Mutation CEBPA et TP53

- ANCA négatifs
- Vaccination hépatite B



- RCP : allogreffe de CSH, indiquée pour la drépanocytose, le SMD-EB2/LMMC à caryotype complexe avec mutations TP53 et CEBPA.
- Allogreffe haplo-identique (père) le 23.12.20. après conditionnement T1B2F
- Sortie d'aplasie le 07/01/21
- J30 :- Myélogramme : Moelle de richesse normale, érythroblastique (52%), avec mégacaryocytes présents et normaux. Absence d'excès de blastes (2%). pas de signes évidents de dysmyélopoïèse.
- Caryotype : normal
- HbS 11%

Systemic Medium-Sized Vessel Vasculitis Associated With Chronic Myelomonocytic Leukemia

Mohamed Amine Hamidou, Ali Boumalassa, Claire Larroche, Dominique El Kouri, Olivier Blétry, and Jean-Yves Grolleau

(*Sem Arthritis Rheum* 2001)

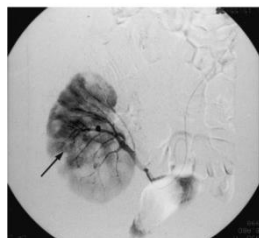


Fig 1. Right renal arteriogram showing microaneurysms (arrow).

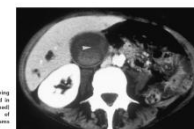


Fig 2. CT scan showing necrotic abscesses with fluid in gallbladder lumen and cholelithiasis related to hepatic microaneurysms and the Blau syndrome.

Table 1: Characteristics of 8 Patients With Chronic Myelomonocytic Leukemia and Systemic Medium-Sized Vessel Vasculitis

Patient	Age	Sex	Symptoms	Eosinophilia	Complications	Vasculitis Diagnosis	Treatment	Outcome
1	72	M	C, PMR, A, S, K	No	Myocardial infarction	Skin biopsy	CS	Death (myocardial infarction)
2	61	M	C, L, N, K	Yes		Renal angiogram	CS, CY, HA, VP16	Death (infection)
3	73	M	C, PMR, TA, K	No	Cerebral hemorrhage	TA biopsy (ANCA+)	CS, MTX	Death (CNS vasculitis?)
4	76	M	C, PMR, L, S, K	No		Renal angiogram	CS, CY	Death (nocardia)
5	66	M	C, A, L, E, G, K	Yes		ACR criteria	CS, MTX	Death (pneumocystosis)
6	57	F	C, PMR, G, E, K	Yes	Arterio-biliary fistula	Hepatic angiogram	CS, CY, VP16	Death (CNS vasculitis?)
7	67	F	C, PMR, S, A, G, K	Yes	Gastric arterial rupture	Necropsy	CS	Death (vasculitis)
8	58	M	C, N, K	No	Perirenal hematoma	Renal angiogram	CS, CY	Alive

Mauvais pronostic Complications

-infectieuses des traitements
-digestives et
renales de la vascularite

Abbreviations: C, constitutional symptoms; PMR, polymyalgia rheumatica; A, arthritis; S, skin; K, kidney; CS, corticosteroids; L, lung; N, nerve; CY, cyclophosphamide; HA, hydroxyurea; VP16, etoposide; TA, temporal artery; MTX, methotrexate; E, ear; G, gut.



Fig 3. Selective left hepatic angiogram showing multiple small aneurysms (arrows).



Fig 4. CT scan showing a large perirenal hematoma (arrow).

Systemic vasculitis with bilateral perirenal haemorrhage in chronic myelomonocytic leukaemia

Elisabeth Aslangul-Castier, Thomas Papo, Zahir Amoura, Olivier Baud, Véronique Leblond, Frédéric Charlotte, François Bricaire, Laurent Degos, Jean-Charles Piette



Figure 2 Abdomen computed tomographic scan showing massive bilateral perirenal blood collection.



Figure 3 Selective renal angiography showing intraparenchymatous microaneurysms.

LETTER TO THE EDITOR

Allogeneic stem cell transplantation in a patient with myelodysplastic syndrome and polyarteritis nodosa: a case report and systematic review

Mirte Stavenga^{1,3} · Helen L. Leavis¹ · Theo M. de Witte² · Reinier A. P. Raymakers³

Table 1 Characteristics of patients receiving SCT for PAN or for MDS-associated vasculitis

Pt. No.	Age/sex	Indication for SCT	Type of vasculitis	Treatment for vasculitis before SCT	Conditioning	Type of SCT	Clinical response	Ref.
1	24/M	1st aplastic anemia 2nd PAN	PAN	NR	2. CYC, ATG, ATG	PB identical sibling Allo	CR Limited skin GvHD	[3]
2	41/M	PAN: skin, heart, brain, kidney, ESR 60 mm/h	PAN	CYC	Melphalan	Auto	CR (died)	[4]
3	22/F	Pediatric onset PAN, increasingly unresponsive to immunosuppression	PAN	CS, CYC, colchicine, IVIg, plasmapheresis	Campath, fludarabine, CYC	Auto	PR New autoimmune hyperthyroidism, ITP and cutaneous	[5]
15	49/M	Low-risk RCMD MDS to treat severe PAN	PAN	CYC, CS	Fludarabine, 2 Gy TBI	Allo HLA-identical match	in remission) CR Skin GvHD gr 2 GvHD in liver and colon	Current case

Cas n°2

Homme 51 ans

LMMC 2008 traitée par Vidaza 5 cures entre mai et octobre 2009

Tuméfaction inflammatoire face et nez en avril 2009 traitée par corticoïdes

Fin septembre 2009:

Fièvre , arthralgies , myalgies pendant 1 mois

Bactério – CRP 142mg/l 7500monocytes /mm³

Traitement ATB inefficaces

Puis



Tazocilline pas de modification

Gêne laryngée, dysphonie

Polychondrite atrophiante



Corticoïdes

Efficacité chondrites, fièvre ,
arthralgies

corticodépendance >20mg/j

allogreffe

Décès

Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

	Michet 1986	Hebbar 1995	Frances 2001
Syndromes myélodysplasiques	112	750	
Polychondrite	5.4%	0.7%	
Polychondrite		18	200
Syndromes myélodysplasiques		28%	11%

Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

Hebbar, Rev Med Interne 1995 ;16 :897-904)

Roy-Peaud Presse Med 2003;32:538-43

- prédominance masculine >80%
- âge début polychondrite plus élevé chez sujets avec myélodysplasie : 60.8/40.7 ans $p < 0.01$
- **40% des sujets de plus de 60 ans présentant une polychondrite ont une myélodysplasie**
(*Piette JC, Papo T, J Rheumatol 1995 ;22 :1208*)
- apparition concomitante 50%



Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

Frances C Medicine 2001;80:173-9

200 polychondrites	Polychondrite + SMD n=22	Polychondrite sans autres maladies associées n=127	p
Sex ratio	18M/4F	44M/83F	< 0,0001
Age 1ère chondrite	63.3 +/- 14	41.4 +/- 17	< 0,0002
Manifestations cutanées: aphtes, purpura, livedo, urticaire, nodules	91%	35,4%	< 0,0001

Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

Hebbar, Rev Med Interne 1995 ;16 :897-904

- **Anémie réfractaire 60%**
- Anémie réfractaire avec excès de blastes 17%
 - AREBt 8%
 - Anémie sidéroblastique 8%
- Leucémie Myélomonocytaire Chronique 8%

Polychondrites atrophiantes associées SMD

	Overall (n = 142)	Cluster 1 (hematologic phenotype) (n = 12)	Cluster 2 (respiratory phenotype) (n = 37)	Cluster 3 (mild phenotype) (n = 93)	<i>P</i>
% of total	100	9	26	65	-
No. of manifestations					
1-3	22 (15.5)	0 (0)	1 (3)	21 (23)	<0.0001
4-7	92 (65)	2 (17)	24 (65)	66 (71)	
≥8	28 (19)	10 (83)	12 (32)	6 (6.5)	
General symptoms	62 (44)	10 (83)	17 (46)	35 (37.6)	0.01
Auricular chondritis	127 (89)	12 (100)	29 (78)	86 (92.5)	0.03
Nasal chondritis	89 (63)	9 (75)	29 (78)	51 (55)	0.03
Rheumatologic	98 (69)	10 (83)	26 (70)	62 (67)	0.49
Laryngeal involvement	61 (43)	2 (17)	25 (67.5)	34 (37)	0.001
Tracheobronchial involvement	32 (22.5)	1 (8)	28 (76)	3 (3)	<0.0001
Abnormal functional respiratory test results	29 (20)	2 (17)	21 (57)	6 (6.5)	<0.001
Audiovestibular involvement	48 (34)	6 (50)	15 (40.5)	27 (29)	0.21
Ophthalmologic involvement	80 (56)	11 (92)	18 (49)	51 (55)	0.029
Cutaneous involvement	40 (28)	11 (91.7)	6 (16)	23 (25)	<0.0001
Cardiac involvement	38 (27)	7 (58)	9 (24)	22 (24)	0.03
CNS involvement	11 (8)	0 (0)	1 (3)	10 (11)	0.456
PNS involvement	6 (4)	4 (33)	1 (3)	1 (1)	<0.0001
Deep vein thrombosis	15 (10.5)	3 (25)	6 (16)	6 (6.5)	0.06

Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

- Traitement polychondrite
corticoïdes, dapsons,
immunosuppresseurs peu efficace
Mauvais pronostic
- Infections respiratoires
 - Biothérapies?
 - Azacytidine?



Cas n°3

- Homme 50 ans
- ATCD 0
- 2 Juin : Syndrome douloureux abdominal
- Fièvre 39°C
- 19000 GB/mm³, Hb 8,6g/dl CRP 120mg/l

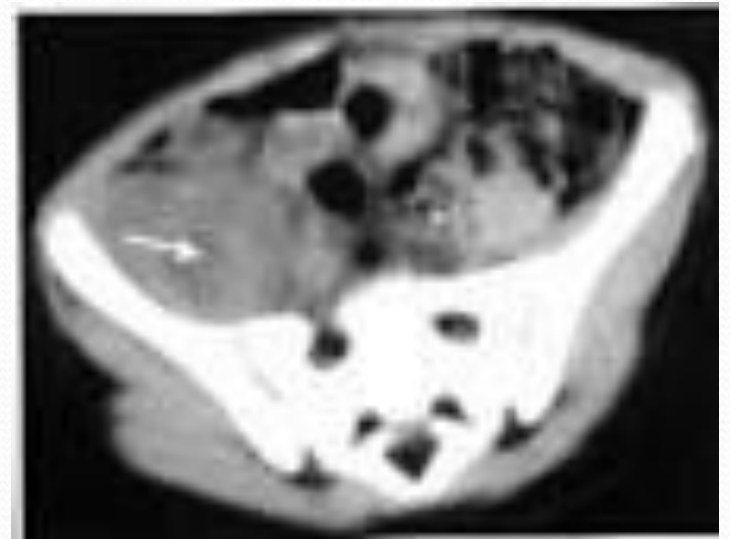
- Laparotomie: ileite terminale . Ileocoliectomie
- Pancolite non spécifique
- Infiltrat massif de PNN/ bactério –
- Fièvre persistance malgré ATB

- 
- Quel est votre diagnostic ?

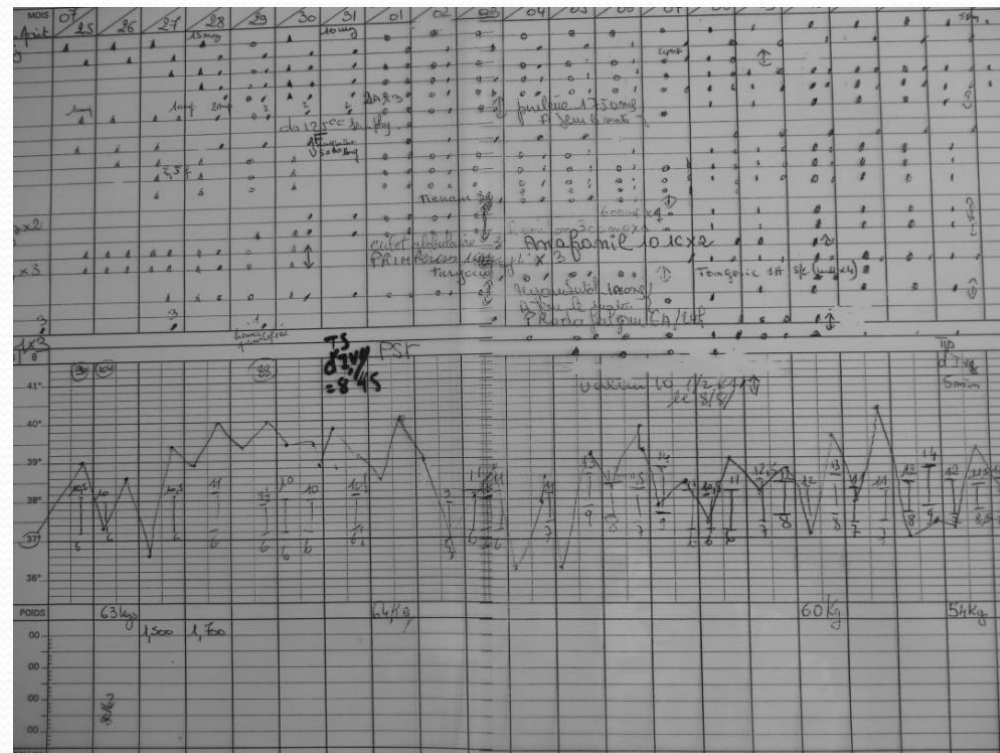
- Crohn?
- Prednisone 1mg/kg/j
- Apyrexie en 12 heures
- 81 000 GB/mm³ VS 130

- 17 juillet asymptomatique sous 20 mg Prednisone/j
- 5870 GB/mm³ VS 30
- 3% blastes circulants
- Myélogramme AREB 19% blastes

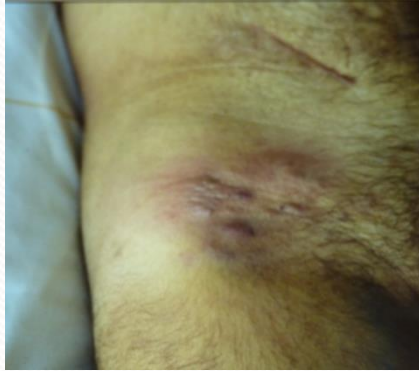
- 24 juillet
- Fièvre 40°C
- Lombosciatalgie tronquée D
- TDM: abcès psoas iliaque



- Ponction – Biopsie infiltrat PNN Bacterio -
- Fortum Amiklin Flagyl
- Oflocet Rifampicine
- Tienam Targocid
- Antituberculeux
- Fièvre persistante



- Lésions cutanées infiltrées inguinales droites, paravertébrale D , points ponctions



- Biopsie infiltrat dermique de PNN
- Microbio-
- Methylprednisolone 1mg/kg
- Disparition lésions cutanées apyrexie

- 1 semaine plus tard
 - Arthrite genou D et cheville G
 - Récidive Sweet et purpura vasculaire
 - MP 500mg/j J1J2J3 puis 1mg/kg/j
 - Apyrétique
 - 1 semaine plus tard
 - Récidive cutanée Fièvre 40°C
-
- 60 700 GB 18% blastes circulants
 - Myélogramme 70% blastes
 - LAM 2



- Aracytine + Idarubicine
- Disparition lésions cutanées et fièvre en 15 jours
- Reprise symptômes
- Allogreffe amélioration
- Rechute LAM et Sweet
- Décès

Intestinal involvement in Sweet's syndrome

Olivier Fain, MD,^a Emmanuel Mathieu, MD,^a Nathalie Feton, MD,^a Mathilde Sibony, MD,^b Muriel Sitbon, MD,^a Françoise Lejeune, MD,^c and Michel Thomas, PhD^a *Bondy, France*

Journal of the American Academy of Dermatology
Volume 35, Number 6

J Am Acad Dermatol. 1996 ;35(6):989-90.

- **Syndrome de Sweet**
- Atteinte cutanée, digestive, musculaire
- + arthrite
- + Vascularite

- Satellite de la transformation d'une AREB en LAM (délai 3 mois)



Pathologies neutrophiliques

Dermatoses neutrophiliques

Syndrôme de Sweet





Syndrome de Sweet

- 10 à 15 % des cas associés à des néoplasies

(Cohen Am J Med 1987;82:1220-1226) 39 cas

- 33 hémopathies 84.6 %

- 17 LAM 43.6 %

- **5 syndromes myelodysplasiques 12.8 %**

- 5 syndromes myeloprolifératifs

- 2 leucémies à tricholeucocytes

- 2 myélomes 1LLC 1LNH T

- 5 tumeurs solides 12.8% ovaire testicule prostate rectum

Syndrome de Sweet et hémopathies

Type of malignancy	No. of patients (%) (N = 27 [27/77; 35%])
Hematologic malignancy/disorders	21/27 (78)
Acute myelogenous leukemia	3/21 (14)
Chronic myelogenous leukemia	1/21 (5)
Chronic lymphocytic leukemia	3/21 (14)
Non-Hodgkin lymphoma	2/21 (10)
Multiple myeloma	3/21 (14)
MPD	3/21 (14)
MDS	6/21 (29)
Solid	6/27 (22)
Prostate	2/6 (33)
Colon	1/6 (17)
Renal	1/6 (17)
Lung	1/6 (17)
Squamous cell carcinoma	1/6 (17)

Syndrome de Sweet et syndrome myelodysplasique

- SMD et Sweet 20^{aine} observations
- 13 en 1989 (*Sotti Br J Haematol 1989 ;73 :43-47*)
- 69.2% évolution SMD vers LA
- délai moyen de 6 mois (1-15)
- 69.2% hommes
- 69.2% pas d'hyperleucocytose

Syndrome de Sweet et syndrome myelodysplasique

Physiopathologie

Rôle des cytokines

(Reuss-Borst Br J Haematol 1993 ;84:356-358)

- Anémie sidéroblastique et Sweet
IL 6 et GCSF très élevés
- GCSF hyperleucocytose et dermatose neutrophilique
- IL6 Fièvre et douleurs

Traitements

**Sharpe GR, Leggat HM. Br J Dermatol. 1992 Nov;127(5):538-9.
A case of Sweet's syndrome and myelodysplasia: response to cyclosporin.**

- Corticoïdes
- Ciclosporine
- Cyclophosphamide
- Thalidomide
- Infliximab
- Anakinra
- Tocilizumab

**Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, Bessis D.
. Efficacy of anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret®)
in a case of refractory Sweet's syndrome.
Dermatology. 2011;222(2):123-7**

**Browning CE, Dixon JE, Malone JC, Callen JP.
Thalidomide in the treatment of recalcitrant Sweet's
syndrome
associated with myelodysplasia.
J Am Acad Dermatol. 2005 Aug;53(2 Suppl 1):S135-8.**

Complete response of deep neutrophilic dermatosis associated with myelodysplastic syndrome to 5-azacytidine

K. Raj, A. Ho, J.D. Creamer,* A.W.P. du Vivier,* J.R. Salisbury† and G.J. Mufti

Departments of Haematological Medicine, *Dermatology, and †Histopathology, King's College London and King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, U.K.

Summary

Cutaneous manifestations of myelodysplastic syndromes (MDS) may predict disease progression and a poorer prognosis. We describe a patient in whom a deep neutrophilic dermatosis preceded evolution of disease from refractory anaemia to RAEB (refractory anaemia with excess blasts) and resolved completely on treating the disease with 5-azacytidine. The dermatological response was accompanied by complete bone marrow remission and trilineage haematological improvement. We suggest that 5-azacytidine should be considered in the treatment of immune mediated cutaneous manifestations of MDS.

Correspondence

Ghulam J. Mufti.

E-mail: ghulam.mufti@kcl.ac.uk

Accepted for publication

11 November 2006

Key words

5-azacytidine, myelodysplastic syndromes, neutrophilic dermatosis

Conflicts of interest

Pyoderma gangrenosum



- Association néoplasie (7%)
- LAM ou LMC
- exceptionnellement SMD
- 9 cas dont 8 associés à AREB
- décès délai moyen 6 mois
- volontiers bulleux
évolution ulcéro-nécrotique

Cas n° 4

- Homme 68 ans
- Mai 2010 : Leucémie aigue myeloblastique FABo avec trisomie 8

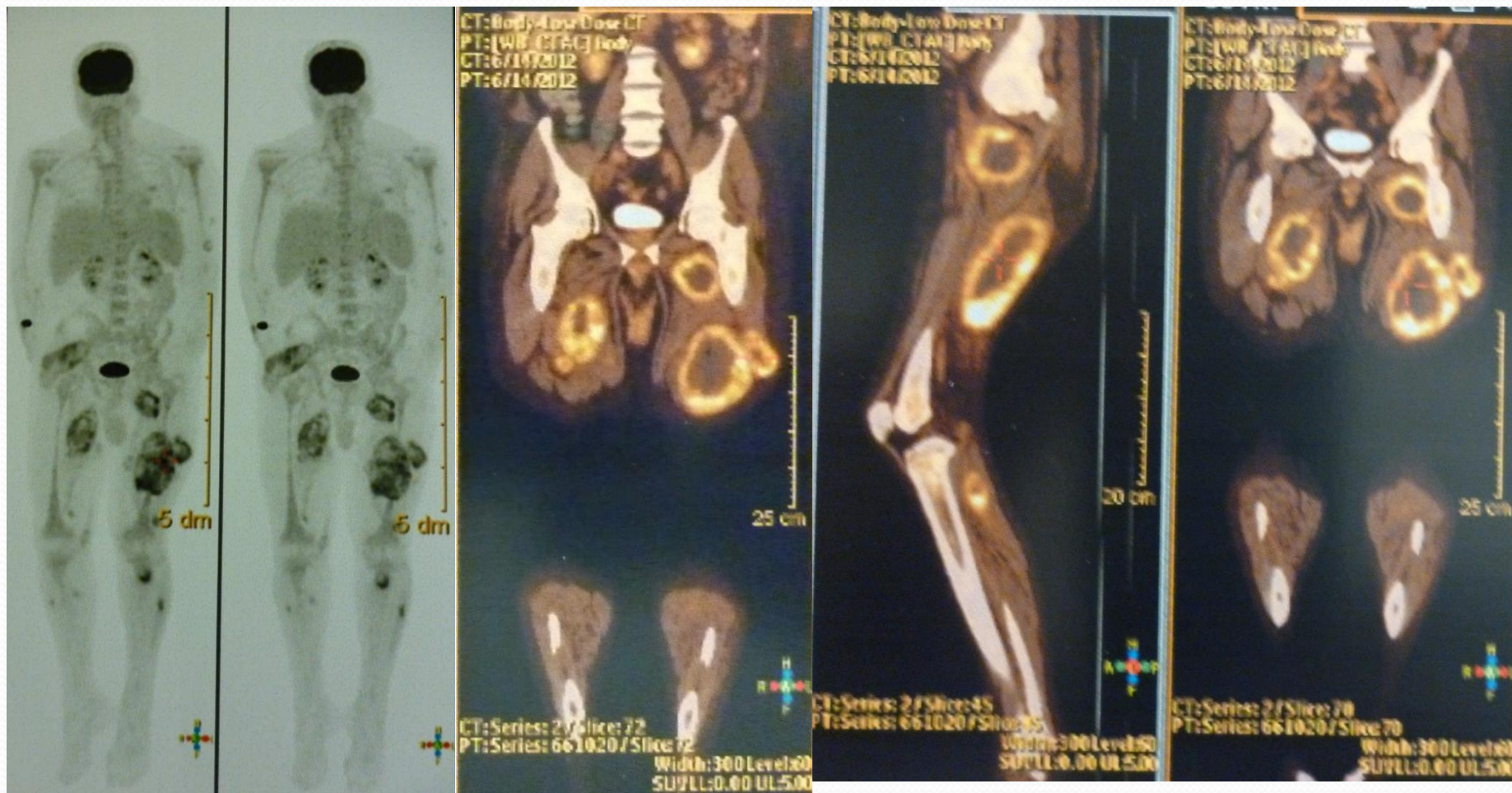
induction DOXORUBICINE + ARACYTINE


- CICLOSPORINE juillet à novembre 2010
- rémission

- Sept. 2011 : cytopénies + polyarthralgies
- Myélogramme : SMD: cytopénies avec dysplasies multilignées , trisomie 8, 12% blastose médullaire
- Bilan immunologique négatif
- Radiographies normales, ferritine 3980µg/L
- TTT par AZACYTIDINE 75 mg/m²
- 1 cure/mois
- Régression polyarthralgies

- Après 4ème cure azacytidine
- Fièvre
- Aplasie (Hb 7,1g/dL, plaquettes 17G/L et leucocytes 0,1G/L)
- Prélèvements bactériologiques négatifs
- Piperacilline/tazobactam, amikacine, teicoplanine puis imipénème
- G-CSF (filgrastim).
- Arrêt Azacytidine

- J3 du GCSF:
 - abcès du membre supérieur gauche et des cuisses
 - nodules sous-cutanés douloureux
 - multiples abcès musculaires mesurant jusqu'à 13cm
- TEP-TDM



- 
- Ponctions: 2 - pus sans germe (1staph MR)
 - Biopsie: infiltrat de polynucléaires neutrophiles (PNN) et nécrose
 - ARN 16s négative

- Céfotaxime et fosfomycine pendant 6 semaines: aucune amélioration.
- CRP 55 mg/L ,PNN à 13G/L
- Prednisone: 1mg/kg/jour.
- apyrexie
- disparition abcès et nodules en quelques jours
- normalisation CRP 48 h
- Reprise azacytidine
- Dégression corticoïdes
- Pneumocystose

- A 6 mois (prednisonne 10mg/j) et 9 cures d'azacytidine,
- rémission hématologique
- Myélogramme : aspect de moelle riche avec dysplasie multilignée et blastose de 5%

- collection de la cuisse gauche résiduelle
- exérèse chirurgicale /gêne fonctionnelle
- paroi abcès nombreux PNN foyers de nécrose. Aucun agent pathogène



Inflammatory Arthritis in Patients With Myelodysplastic Syndromes

A Multicenter Retrospective Study and Literature Review of 68 Cases

Arsène Mekinian, MD, Thorsten Braun, MD, Olivier Decaux, MD, Géraldine Falgarone, PhD, Eric Toussiro, PhD, Loïc Raffray, MD, Mohamed Omouri, MD, Bruno Gombert, MD, Benoit De Wazieres, PhD, Anne-Laure Buchdau, MD, Jean-Marc Ziza, PhD, David Launay, PhD, Guillaume Denis, MD, Serge Madaule, MD, Christian Rose, MD, Eric Grignano, MD, Pierre Fenaux, PhD, and Olivier Fain, MD, on behalf of the Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), and Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)

(Medicine 2014;93: 1–10)

Rhumatismes inflammatoires et SMD

- 4 types
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - PPR
 - Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)
 - Polyarthrite inclassée
- Rarement érosives
- Anti CCP et FR rarement présents
- Efficacité des corticoïdes mais difficultés à décroître doses
- Methotrexate peu utilisé (toxicité hématologique)
- Intérêt des biothérapies?

Maladie de Behçet

(Kimura S Leuk Lymphoma 2001;42:115-121)

- Littérature : 12 SMD associés à un Behçet : trisomie 8 présente dans tous les cas
- 5/12 multiples ulcérations intestinales
- Pas d'atteinte neurologique ou ophtalmologique



Maladie de Behçet

(Kimura S Leuk Lymphoma 2001;42:115-121)

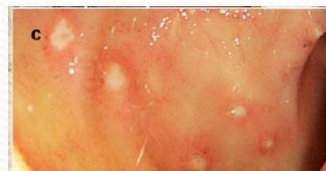
- 46 SMD sur 10 ans
- 8 trisomies 8
- 3/8 ulcérations intestinales et thromboses
- 2/8 thromboses isolées
- 38 SMD sans trisomie 8 asymptomatiques
- GCSF aggravation des symptômes digestifs
(2/3 ulcérations intestinales)

SHORT COMMUNICATION

Behçet's Disease-like Symptoms Associated with Myelodysplastic Syndrome with Trisomy 8: A Case Report and Review of the Literature

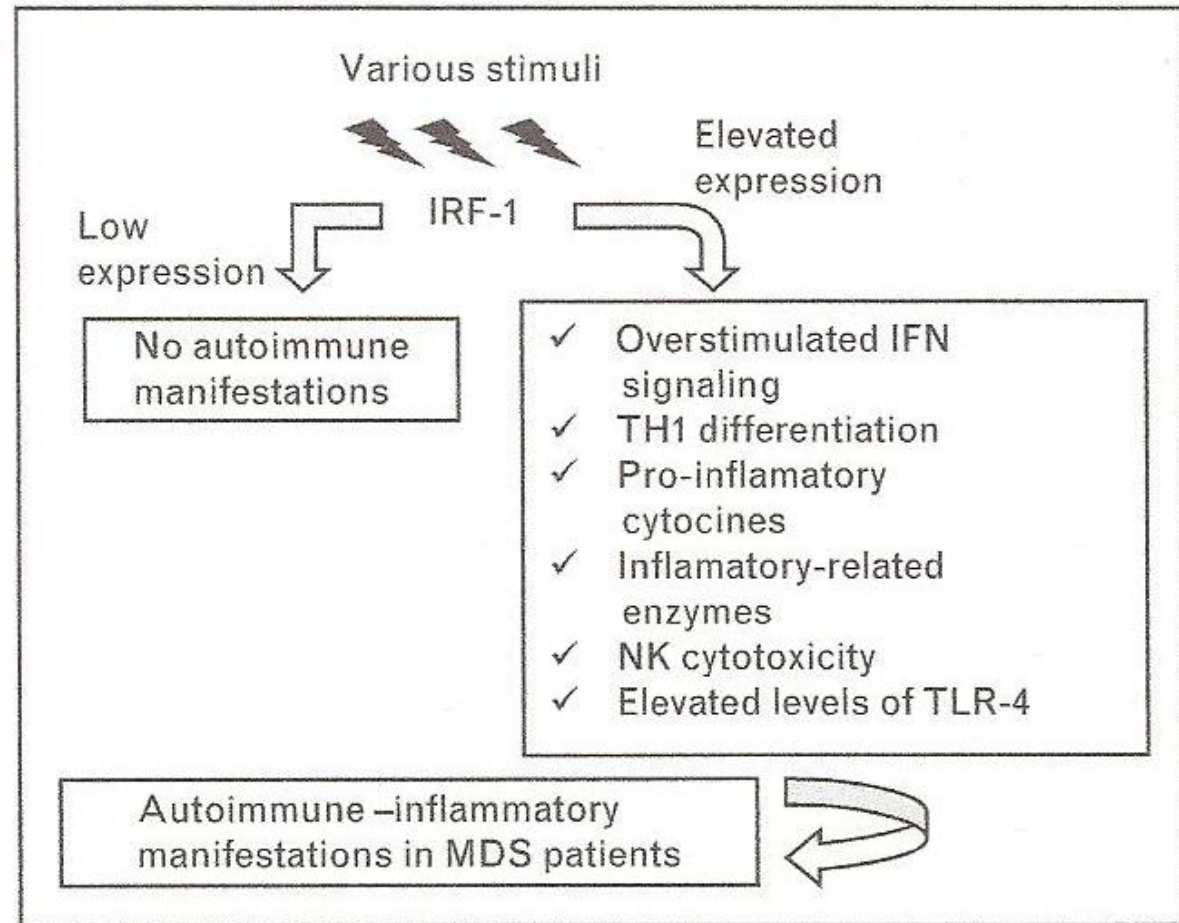
Hanako Koguchi-Yoshioka¹, Daisuke Inokuma¹, Masatoshi Kanda², Makoto Kondo², Kazuhiro Kikuchi¹ and Satoko Shimizu¹*Table I. Results of 31 reported cases of Behçet's disease-like symptoms associated with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8*

	<i>n</i> (%)
Sex	
Male	12 (39)
Female	19 (61)
Symptoms ^a	
Recurrent oral aphthae	27 (87)
Recurrent genital aphthae	23 (74)
Eye lesions	3 (10)
Skin lesions	17 (55)
Erythema nodosum	11 (35)
Papulopustular lesions or acneform nodules	6 (19)
Positive pathergy test	8/15 (53)
Other symptoms	
High fever	17 (55)
Gastrointestinal ulcerations	22 (71)
Arthritis	2 (7)
Vascular disease	3 (10)
HLA-B51, positive	2/13 (15)

^aMeeting the International Study Group criteria of BD.

- Risque SMD et Behçet
 - augmenté trisomie 8 constitutionnelle (syndrome malformatif).
- GCSF aggrave symptômes digestifs
 - ulcérations intestinales
 - Thalidomide (100mg/j) efficace sur aphtose et ralentissement SMD?
- Allogreffe de moelle AREB et Behçet
 - guérison des 2 affections

- Interferon regulatory factor 1 (IRF1) higher in MDS and SAIM than in MDS
- TNF increases medullary apoptosis in MDS and induces systemic manifestations
- Lymphocytes T reg
- More frequent autoinflammatory diseases (Neutrophilic dermatosis) than autoimmune diseases (SLE)
- Role of innate immunity rather than adaptive immunity
- IL1, IL 6, IL 17, neutrophilic diseases



Dysrégulation immunitaire

Low risk MDS

- B diminution fonction
- T CD8 cytotoxique ↗
- Treg ↘
- Th17 ↗
- LT $\gamma\lambda$ ↘
- NK dysfonctionnel ↗

High risk MDS

- B diminution fonction
- T CD8 cytotoxique ↘
- Treg augmentés ↗
- Th17 ↘
- LT gammadelta ↘
- NK ↘

Traitement des manifestations systémiques des SMD

- Corticoïdes
 - Et après ?
 - Corticodépendance fréquente
- Risques hématologiques et infectieux des immunosuppresseurs « classiques »
 - Cyclophosphamide
 - Azathioprine
 - Methotrexate

Efficacité des biothérapies dans manifestations systémiques des SMD

N=120 lines	Steroids N=25	DMARDs N=26	Biologics N=42	Rituximab N=12	Azacytidine N=10
SAID response	20/24 (83%)	8/21 (43%)	13/36(36%)	7/12 (58%)	5/7 (68%)
Duration (months)	2 (1-72)	5 (1-41)	9 (1-125)	5 (1-42)	8 (2-25)
CRP before/at the end	90 (48-117) 15 (4-85)*	53 (40-115) 19 (3-95)	57 (21-89) / 48 (11-87)*	18 (5-50) 12 (5-50)	44 (24-71) 3 (3-20)*

Réponse globale 54%

Corticoides
Rituximab
plus efficaces
DMARDs
biologics (p<0.05).

Meilleure réponse :

Rituximab/ vascularites
anti TNF- α / arthrites

Sylvain Pilorge¹

Luc Moulouguet Doleris²

François Dreyfus¹

Sophie Park¹

bjh correspondence

The autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome respond to 5-azacytidine: a report on three cases

S Pilorge BJH 2011;153,664-665

Cas 1 Homme 69 ans Polyarthrite + Sweet
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée
corticoïdes, colchicine, thalidomide =0
5 Azacytidine Rémission SMD et manifestations systémiques

Cas 2 Homme 66 ans Polyarthrite , pneumopathie, TINU, Sweet
SMD/SMP hyperplasie lignée granuleuse
Corticoides, methotrexate, rituximab, azathioprine
Corticodépendant 30mg/j
5 Azacytidine remission

Cas 3 Homme 64 ans
Polyarthrite Sweet
AREB 1
Corticoides Thalidomide
Corticodépendance
5 Azacytidine rémission

5 azacytidine
Action sur cellules souches
multipotentes
Effet immunomodulateur?

Azacitidine dans les manifestations auto immunes associées aux syndromes myélodysplasiques

- MAI systémiques réfractaires ou corticodépendantes : N=21

- Sweet (n=4)
- Behçet (n=4)
- PCA (n=3)
- PPR (n=3; 13%), maladie de Horton (n=2) Vascularite (n=2)
- Lupus (n=2)
- Sjögren avec SAPL (n=1)

Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia

Jean-Baptiste Fraison^{a,*1}, Arsène Mekinian^{b,1}, Eric Grignano^c, Jean-Emmanuel Kahn^d, Jean-Benoit Arlet^e, Olivier Decaux^f, Guillaume Denis^g, Anne-Laure Buchdahl^h, Mohamed Omouriⁱ, Gwenola Maigne^l, Achille Aouba^l, Nathalie Leon^k, Sabine Berthier^l, Eric Liozon^m, Sophie Parkⁿ, Claude Gardin^o, Olivier Lortholary^p, Julien Rossignol^e, Pierre Fenaux^q, Olivier Fain^{b,1}, Thorsten Braun^{o,1}

Fraison et al *Leukemia Res* 2016

- Suivi après AZA : 9 mois (6-14)

	Avant AZA	Après AZA	p
Poussée MAI	50%	15%	0.04
Rémission MAI	15%	50%	0.04
Dose Corticoïdes	17 (10-40)	8 (0-13)	0.007
Autre IS	50%	25%	0.2

Fraison et al submitted

Traitement en fonction présentation clinique:

- Rhumatismes inflammatoires:
 - intérêt des biothérapies?
- Vascularites :
 - intérêt de l'azacytidine ?
- Pathologies neutrophiliques
 - Anti IL1? Anti IL6? Azacytidine?

Rhumatisme inflammatoire

Vascularite

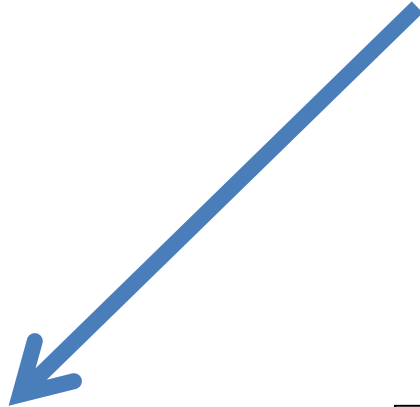
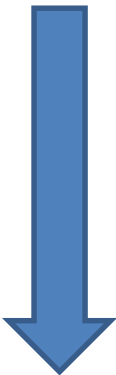
Pathologie neutrophilique



Corticoïdes
HCQ

Corticoïdes
Anti CD20

Corticoïdes
Anti IL 1
Anti IL6



Anti TNF
Anti IL 6
Anti CD 20

azacytidine

Behcet
trisomie 8

SMD bas risque
+manifestations
systémiques

SMD haut risque
+ Manifestations
systémiques



Que retenir?

- Association non fortuite entre SMD et manifestations systémiques
- Rechercher SMD devant manifestations systémiques sujet âgé
 - Vascularite
 - Polychondrite
 - Sweet et pathologies neutrophiliques

Et aussi tableaux inclassables: fièvre, polyarthrite, éruption cutanée
- Signes prémonitoires acutisation

Que retenir?

- Efficacité des Corticoïdes mais corticodépendance
- Intérêt limité des immunosuppresseurs et biothérapies
- Le traitement le plus efficace est très probablement le traitement du SMD (agents hypométhylants,...) même en l'absence d'indication hématologique de ces traitements

Dr Vincent GROBOST
Praticien Hospitalier (partage CH Mont-Dore)
vgrobost@chu-clermontferrand.fr

Dr Anne-Sophie RESSEGUIER
Assistante-Chef de clinique
asressequier@chu-clermontferrand.fr

Dr Anne LEMAIRE
Assistante (partagée CHU)
alemaire@chu-clermontferrand.fr

Dr Sylvie MONTCOUQUOIOL
« Mucoviscidose Adultes »
smontcouquioliol@chu-clermontferrand.fr

Dr Laurène ARNAUD CHARRA
Endocrino-Diabétologie
lcharra@chu-clermontferrand.fr

Pr Pierre PHILIPPE
Consultant
pphilippe@chu-clermontferrand.fr

Médecin attaché

Dr Valérie TOURNILHAC
Médecine Générale

COMPTE-RENDU DE CONSULTATION

Cher Confrère,

J'ai vu en consultation, le 02/02/2018, **Monsieur** [REDACTED] né le [REDACTED]

Motif : suivi PCA associé à myélodysplasie sous VIDAZA actuellement, C31.

Résumé : Polychondrite atrophiante : chondrite (2012) des 2 oreilles et du nez + lésions cutanées avant-bras + tronc.

Diagnostic de J1 corticothérapie 10/04/2012 à 40 mg.

Octobre 2012 sous 10 mg de prednisone: lésions cutanées douloureuses noueuses avant-bras et jambes d'allure sweetoïde.

COLCHICINE octobre 2012 : cytolysé (2N maxi prédominant sur les ASAT, sérologies virales négatives VHC, VHB, VIH. Arrêt COLCHICINE avril 2013. Amélioration du bilan hépatique à 8 semaines. Reprise COLCHICINE validé en staff. Nouvelle cytolysé : arrêt COLCHICINE.

DISULONE septembre 2013 : intolérance + inefficacité (myoglobulinurie, asthénie++). Augmentation corticothérapie 40 mg puis décroissance progressive.

IMUREL le 13.12.13. CRP entre 13 et 42

Mars 2014 : chondrite bilatérale: switch pour **KINERET**. Efficacité ++ diminution CORTANCYL 10 mg/j mais réaction au point d'injection majeure. augmentation CT 60mg/j. **Biopsie cutanée** : Infiltration neutrophilique.

C1 **HUMIRA** mai 2014 : réaction locale+++ inflammatoire 10 j après l'injection. Arrêt HUMIRA malgré une nette amélioration des lésions cutanées par ailleurs permettant la décroissance des CTC.

C1 **REMICADE** 21/05/14. CTC 20mg. Reprise d'arthralgies.

C2 **REMICADE** le 04/06/14: augmentation CTC à 30mg/j. 10 juin : éruption + arthralgies avec dérouillage majeur : CTC 60 mg puis décroissance. Adjonction **MTX** (mi-juin 2014) 5mg/semaine, augmenté jusqu'à 10mg/semaine. Ostéodensitométrie juillet 2014 : normale

Echec traitement par C4 REMICADE (donc espacement tous les 2 mois) **+MTX 10mg/semaine et CT 25mg/semaine** considéré en échec sur CRP 60mg/l sans signes cliniques d'activité

CYCLOPHOSPHAMIDE schéma vasculaire. C1. Atteinte oculaire épisclérite G et œdème périorbitaire à C4 EDX et CT 20 mg/j

21/11/14 C1 **ORENCIA 750 mg** A C3 CRP100, arthralgie + chondrite cortico-dépendante à 25 mg, C5 le 13/02/15 : 20 mg de CT, récurrence peau, CRP80

CHU ESTAING – MEDECINE INTERNE – 2^{ème} étage

Secrétariat
Consultations
Tél. 04 73 750 065

Secrétariat
Hospitalisation
Tél. 04 73 750 085
Fax 04 73 750 361

Secrétariat
Chef de Service
Tél. 04 73 750 086

Salle de soins
Hospitalisation complète
Tél. 04 73 750 088

Salle de soins
Hôpital de Jour
Tél. 04 73 750 202

Compte tenu de la bonne efficacité sous KINERET en mars 2014 mais qui arrêté du fait de lésions cutanées au point d'injection à type de demo-hypodermite) chez patient en échec de COLCHICINE, DISULONE, IMUREL, ENDOXAN, HUMIRA, REMICADE ; ORENCIA associé à du METHOTREXATE

RCP médecine interne : essai CANAKINUMAB 150 mg en SC toutes les 8 semaines, plutôt que TOCILIZUMAB car risque important de sigmoïdite chez ce patient.

C1 **CANAKINUMAB** 150 mg SC le 13/03 : CT 20 mg. CRP 60 mg

C2 **CANAKINUMAB** 150 mg le 07/05

RCP médecine Interne juin 2015 : reprendre 12,5 mg/j de cortisone avec décroissance 1 mg/mois + ressayer DISULONE 100mg/j car avait eu 200mg en 2013. C3 **CANAKINUMAB** et intro DISULONE 100mg le 3/07/15

C3 **CANAKINUMAB**

22/07/15 : rechute cutanée sévère et syndrome inflammatoire majeure sous CANAKINUMAB à M6 du début et M1 DISULONE. Ascension CT, poursuite DISULONE bien supportée à 100mg/j, arrêt CANAKINUMAB et switch pour **TOCILIZUMAB**. Patient refusant DISULONE. « Mal supporté » non observé

17/8/15 : 1^{ère} perfusion **TOCILIZUMAB** 800 mg.

A J7 éruption évocatrice de **toxicémie**, bonne évolution sous dermocorticoïdes, biopsie cutanée : compatible avec toxicémie, vasculite leucocytoplasmique sans atteinte des parois vasculaires

15/09 : révéloue, donc pas de TOCILIZUMAB. TDM : Vasculite mésentérique: essai **Ig IV 2 gr/kg**

02/10 : échec IgIV avec nouvelle **poussée PCA** sous SOLUPRED 25 mg/jour avec **atteinte cutanée** et **syndrome cochléo-vestibulaire G avec surdité G brutale et vertige et CRP 190mg/l**. Bolus SOLUMEDROL 3 jour puis relai CORTANCYL 60 mg/j et ajout **CELLCEPT 3g/j**. Amélioration cutanée. Persistance surdité perception gauche. **Novembre 2015** : RAS sous CORTANCYL.

Février 2016 RAS: CORTANCYL 25 mg. **CELLCEPT 3 g**. CRP 8 mg. Lombo cruralgies L3-L4 droites mécaniques. Aggravation cytopénies malgré correction inflammation. Myélogrammes **myélodysplasie** avec **IFSS** bas pouvant expliquer PCA réfractaire

Fin Fév 2016 : **rechute cutanée dermatose neutrophilique au passage CT à 22,5mg** donc **réascension à 25 mg** + ajout **EPO Aranesp** 300µg/pour myélodysplasie. **Décision RCP hémat** : ok **VIDAZA** car **PCA** réfractaire en échec des traitements antérieurs satellite myélodysplasie. Maintien CT 25mg/j jusqu'à 4ème cycle Vidaza inclus car **PCA sévère réfractaire**, bénéfice Vidaza attendu après C4

08/2016 : **RCP Hemato et Médecine Interne: Efficacité complète VIDAZA pendant 3 semaines** (clinique et bio a posologie cortancyl stable 30mg/j) mais échappe après J21, donc rapprochement VIDAZA tous les 21j à 100mg/j. **Arrêt cellcept car pas d'intérêt dans épargne cortisonique. Début C7 VIDAZA**

10/2016 : **Arrêt EPO** grâce au Vidaza, OMI sur insuff veineuse (contention efficace)

11/2016 : C10 Vidaza CT 25mg/j, petite rechute dermatose neutrophilique (DN)J4 avant la cure.

01/2016 C13 VIDAZA. CT 6mg rechute cutanée DN a minima la veille vidaza, rhinite et laryngite d'allure virale

07/2017 : **C22 vidaza CT 11mg PCA en remission, sweet 48h avant vidaza**, echo abdo : pas de CHC dysmorphie; echec myelo

09/2017 **sweet rechutant la veille du VIDAZA** sous 9 mg de CORTISONE, pas d'autre signe par ailleurs. **Ajout TRULICITY** pour HbA1c 7,5%, **pas de syndrome inflammatoire ou de symptôme entre 2 cures**. baisse CT progressivement jusqu'à 6 mg sur 3 mois puis prendre uniquement 20 mg la veille si rechute cutanée du sweet.

12/ 2017 C28 VIDAZA, CT 6mg, en rémission. Echo abdominale : dysmorphie hépatique sans CHC. Stéatose HBA1C 7.4. CRP négative.

02/2018 : **CT 5mg en rémission à maintenir au long cours**

Antécédents :

Médicaux : OH chronique non sévère - cirrhose (NASH + OH ; PBH en novembre 2013 : **NASH avec fibrose focalement nodulaire et cirrhogène**, **METAVIR F3F4** Refus FOGD de surveillance même sous AG. Pangastrite atrophique sans VO (FOGD 2013). Echo et alphaFP/6mois -HBP - sigmoïdite - hyperplasie surrénalienne - goutte - hyperlipidémie mixte - HTA - OMI sur insuff veineuse 2016

bas de contention - diabète cortico-induit

Chirurgicaux : appendicectomie

Vaccins : PneuMo 23+ ActHib mars 2014. ACLASTA 07/2015

Habitudes toxiques : OH avec diminution consommation importante (1/2 bouteille de 75 cl de vin/jour), tabac sévré.

Mode de vie : célibataire sans enfants, 1 chien 1 chatte. Ancien technicien en informatique. Une sœur en bonne santé = personne la + proche.

Traitement actuel : CORTANCYL 5 mg depuis deux mois, VIDAZA 100mg/jour toutes les 3 semaines, BACTRIM faible, CACIT D3, METFORMINE, NOVONORM, ZELITREX, PRAVASTATINE, LAROXYL, SPECIAFOLDINE, IRBESARTAN, AMLODIPINE TRULICITY 1,5 mg par semaine.

Anamnèse récente :

Depuis deux mois il est sous 5 mg de cortisone. Il n'a eu aucune rechute des signes de Sweet, ni de chondrite, ni d'arthrite. Pas de récurrence de la fièvre.

Corrélation biologique avec le 23/01/18 avant sa nouvelle cure : **Hb 13.3, VGM 87, PNN 1900**, lymphocytes 1400, éosinophiles 123/mm3, plaquettes 147 Giga/L. Créat 99 µmol/L, ionogramme sanguin normal. ASAT 45 n inférieur à 37, ALAT normales, Gamma GT, phosphatases alcalines normales. **CRP 3.9mg**

Il garde juste une **surdité et une discrète instabilité quand le terrain est irrégulier, suite à l'atteinte cochléo-vestibulaire gauche**.



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

3

Monsieur Jean SERVIER

Examen de leur : poids 92 kg, pression artérielle à 150/90mmHg saturation 96% en air ambiant. Minimes œdèmes prenant le godet au niveau des cretes iliales. Pas de reflux. Abdomen pléiotroque, pas d'organomégalie, pas d'ascite. Dermatofolie du tronc. Pas de lésion de Sweet, pas de chondrite. Articulation périphériques sèches. Poids perçus symétriques. Bruits du cœur réguliers, pas de souffle, pas d'insuffisance cardiaque. Examen pulmonaire normal.

Conclusion : PCA associée à myélodysplasie de faible risque sous VIDAZA, en rémission sous corticoïde 5 mg que l'on maintient au long cours compte tenu de cette posologie jamais atteinte dans sa maladie avec tous les autres immunosuppresseurs ou biothérapie. Patient ayant une corticothérapie prolongée à risque d'insuffisance surrénalienne. Doublée cette posologie en situation de stress, chirurgie et infection. On prévoit au printemps 2018 une nouvelle perfusion d'ACLASTA, myélogramme et caryotype. Mise à jour du vaccin PREVENAR 13, PNEUMOVAX. Echographie abdominale pour dépistage CHC.

Bien confraternellement.

Docteur Vincent GROBOST

- 
- Et quoi de neuf en 2021 ?

Observation 1

- Homme 68 ans
- TVP + EP 2016, bilan de thrombophilie négatif
- 2014 : SMD
Bicytopénie avec Hb 7-8 g/dL, plaquettes 30-50 G/L, monocytose
Transfusions itératives, surcharge martiale sous EXJADE
Myélogramme 2015 : pas d'excès de blastes, caryotype normal,
NGS négative



2009-2010 : rash cutané, photosensibilité

1^{ère} biopsie cutanée : histologie compatible avec lupus ou érythème polymorphe

2014 : chondrite des oreilles + polyarthrite + lésions cutanées

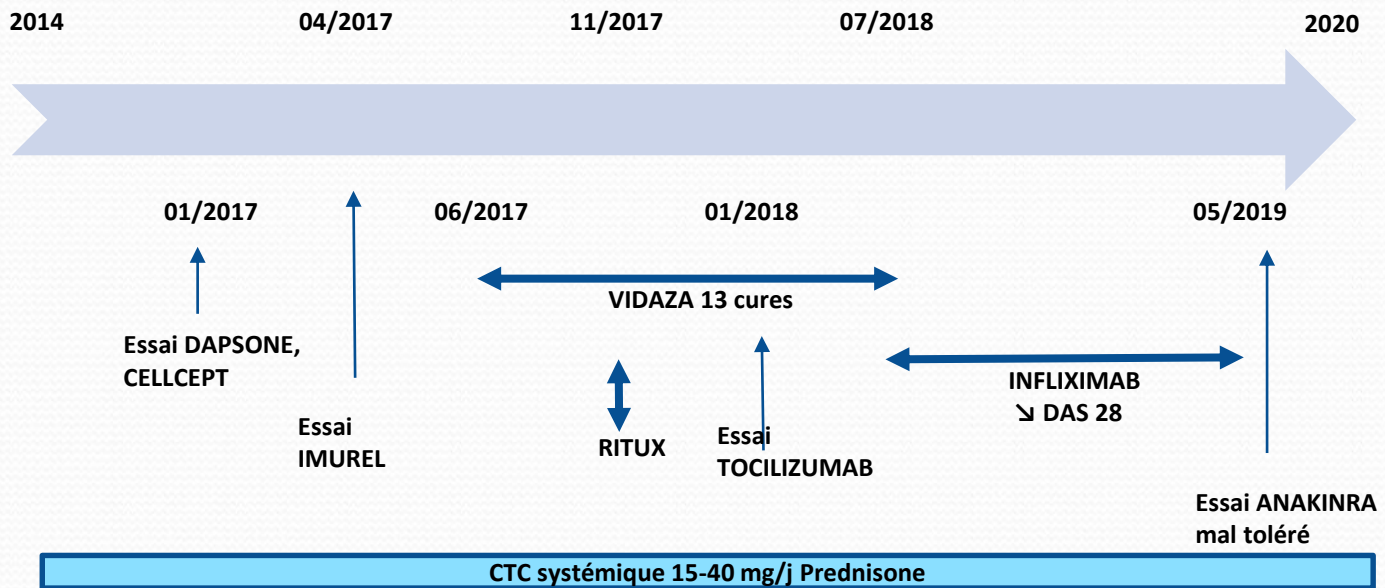
2^{ème} biopsie cutanée : dermatose neutrophilique ou lupus

2020 : livedo racemosa, Polyarthrite non destructrice des mains , Syndrome inflammatoire biologique

Bilan immuno négatif

corticodépendance > 20 mg/j PREDNISONNE

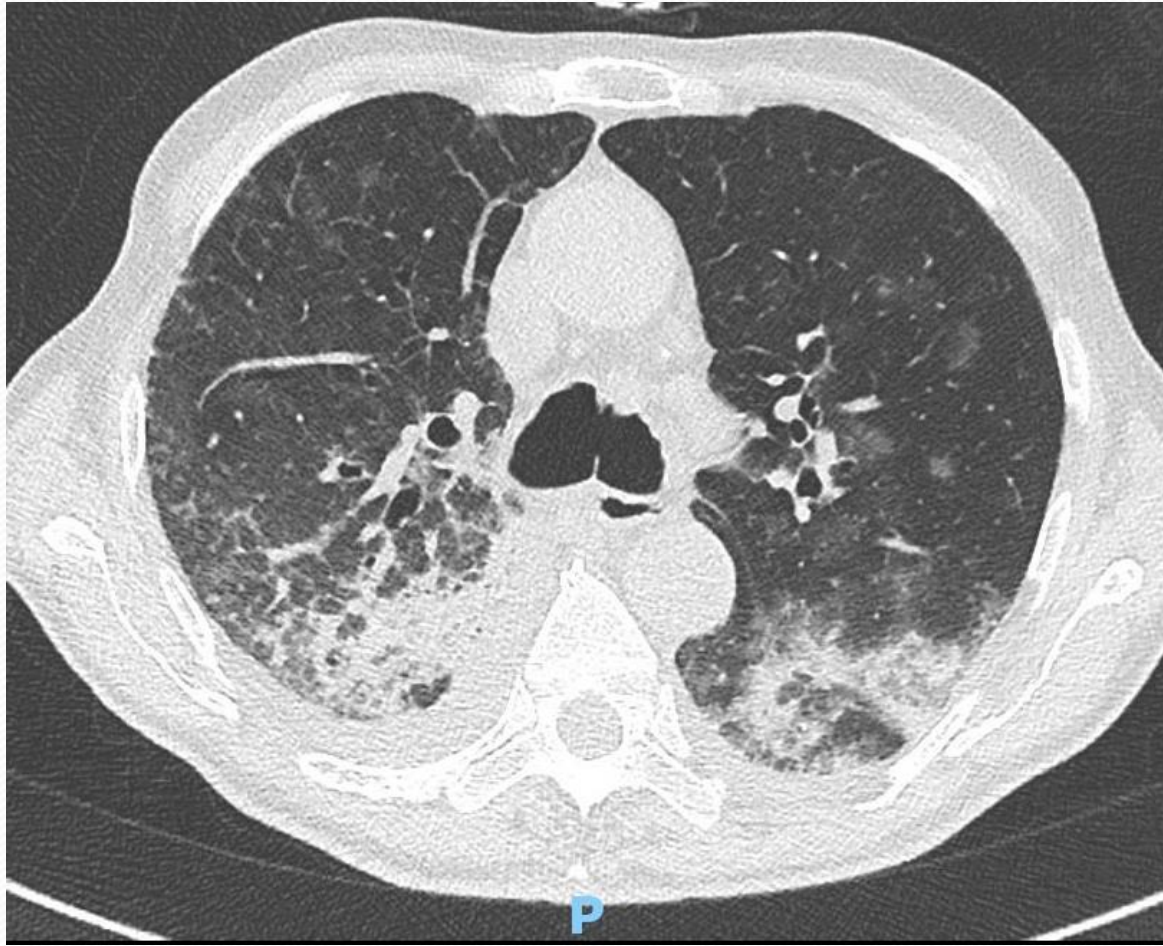
Traitements



Observation 2

- Homme 76 ans
- Aout 2020 : Fièvre 39° C , CRP 260 mg/l
- Cytolyse hépatique 2 N cholestase 1.5 N
- Anémie arégénérative 10 g/dl

- TDM TAP du 04/09 : multiples opacités en verre dépoli bilatérales.
- ETT normale
- fibro + LBA *Serratia ficaria* *Staphylococcus haemolyticus*
- CEFEPIME (2 g x 3/j) du 10 au 18/09 et LINEZOLIDE (600 mg x 2/jour) du 11 au 18/09.
- Apyrexie durable à partir du 16/09/2020. CRP 80mg/l
- Scanner 20/9: majoration des lésions pulmonaires

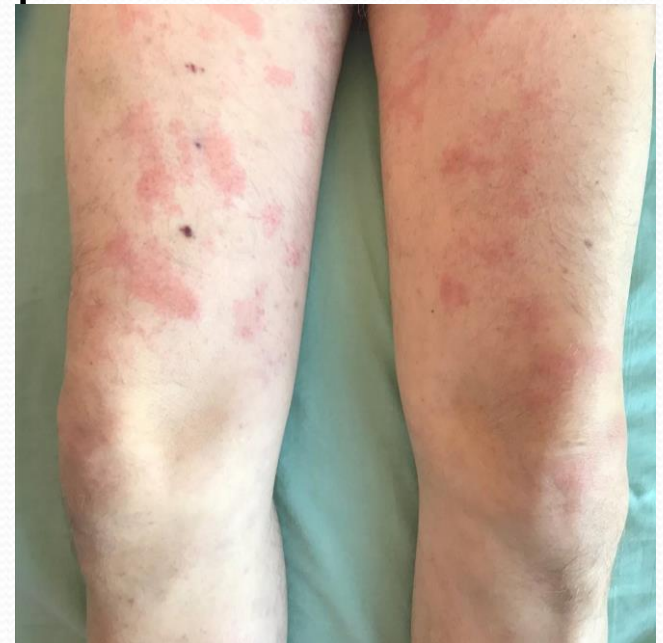


- 29/09 fièvre
- lésions cutanées des cuisses et du thorax non prurigineuses.

- Myélogramme 08/10 sans anomalies, caryotype N
- NGS mutations DNMT3A et EP300
- Biopsie cutanée le 02/10 : discrets infiltrats inflammatoires dermiques superficiels non spécifiques.
- Bilan infectieux négatif
- Bilan immunologique/inflammatoire : Ac anti-tissus négatifs, ferritine glycosylée normale

- Octobre 2020
- -purpura des membres inférieurs prédominant aux pieds
- arthralgies et synovites poignets , mains
- -CRP à 117 mg/L le 06/11/2020

- récurrence fièvre à 39°C le 24/11 CRP 150mg/l
- - Prélèvements infectieux négatifs.
- éruption pseudo-urticarienne prurigineuse
- - Biopsies cutanées :Infiltrats dermique
- superficiels non spécifiques.



Maladie auto inflammatoire : Schnitzler ?

- fièvre récurrente par poussées (24h /5 jours)
- syndrome inflammatoire fluctuant, IgM monoclonale
- lésions urticariennes, arthralgies
- Anakinra 100mg/j 27/11
- J6 : récurrence de la fièvre et majoration du syndrome inflammatoire.
- corticothérapie 02/12 1 mg/kg/j
- Corticodépendance + Légionellose

Observation 3

- Homme 72 ans
- 2017 fièvre 40 °C polyarthralgies, lésions urticariennes
- IgM monoclonale à faible taux

- Schnitzler en octobre 2017?
- - Pas d'argument pour une hémopathie à la BOM, biopsie cutanée, adénectomie ou médiastinoscopie

- Cytopénies : myélogramme mai 2018 dysmyélopoïèse sur les trois lignées (2 % de blastes, phénotypage médullaire normal avec caryotype normal mais mutation de TET2 (VAF 3%) en NGS
- Bilan infectieux et immuno négatif

Observation 3

- ANAKINRA 10/2017 avec efficacité sur la fièvre, les arthralgies et l'éruption cutanée.
- ANAKINRA à 200 mg/jour en juin 2018 + corticothérapie à 0.5 mg/kg/jour devant une recrudescence des symptômes.
- Décroissance progressive de la corticothérapie
- aout 2018 Légionellose

- - Août 2019 : corticodépendance
- > > C6 VIDAZA du 20 au 28/01/2020
- Décroissance corticothérapie
- - Myélogramme le 25/02 : moelle riche avec présence de mégacaryocytes. Absence de dysplasie sur les lignées myéloïdes. Absence d'excès de blastes.
- - Mars 2020 : lésions cutanées membres inférieurs
- biopsie cutanée : localisation myélodysplasie
- Corticodépendance 20mg/j Prednisone
- Après 12 cycles, arrêt VIDAZA.

- 
- Qu' y a -t-il de commun entre ces 3 observations ?

Indication : VEXAS

Méthode d'analyse :

Gène étudié : *UBA1* (NM_153280.3)

Région analysées : Exon 3

Méthode : Séquençage d'ADN sur produit PCR par la technique de Sanger

Résultat :

VARIANT(S) IDENTIFIE(S):

Gène	Région de gène	Nomenclature nucléotidique	Nomenclature protéique
<i>UBA1</i>	Exon 03	c.118-1G>C	p.?

Commentaires et conclusion :

Présence d'une mutation du site d'épissage précédent l'exon 3 et conduisant à une perte de la méthionine 41.

Date de Compte Rendu: 10 février 2021

Docteur Mehdi HAGE-SLEIMAN

Dr Pierre HIRSCH

VEXAS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

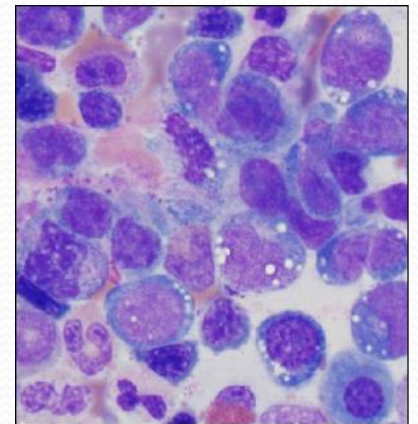
D.B. Beck, M.A. Ferrada, K.A. Sikora, A.K. Ombrello, J.C. Collins, W. Pei, N. Balanda, D.L. Ross, D. Ospina Cardona, Z. Wu, B. Patel, K. Manthiram, E.M. Groarke, F. Gutierrez-Rodrigues, P. Hoffmann, S. Rosenzweig, S. Nakabo, L.W. Dillon, C.S. Hourigan, W.L. Tsai, S. Gupta, C. Carmona-Rivera, A.J. Asmar, L. Xu, H. Oda, W. Goodspeed, K.S. Barron, M. Nehrebecky, A. Jones, R.S. Laird, N. Deutch, D. Rowczenio, E. R... N ENGL J MED 383;27 NEJM.ORG DECEMBER 31, 2020 in, G. Wigerblad, : 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

VEXAS Syndrome

Mutations somatiques postzygotiques (mosaïque) exprimées dans la lignée myéloïde (neutrophiles et monocytes) sur codon 41 de *UBA1* (localisé sur le chromosome X)

Le variant muté de *UBA1* conduit à une isoforme de l'enzyme dont la fonction dans le cytoplasme est diminuée avec une réduction de l'ubiquitinylation des protéines (perte de fonction de l'enzyme)

- **V**acuoles
- **E**nzyme A1 activatrice de l'ubiquitine
- **X** lié à l' X
- **A**uto-inflammatoire
- **S**omatique



We identified 25 men with somatic mutations affecting methionine-41 (p.Met41) in UBA1, the major E1 enzyme that initiates ubiquitylation. (The gene *UBA1* lies on the X chromosome.) In such patients, an often fatal, treatment-refractory inflammatory syndrome develops in late adulthood, with fevers, cytopenias, characteristic vacuoles in myeloid and erythroid precursor cells, dysplastic bone marrow, neutrophilic cutaneous and pulmonary inflammation, chondritis, and vasculitis. Most of these 25 patients met clinical criteria for an inflammatory syndrome (relapsing polychondritis, Sweet's syndrome, polyarteritis nodosa, or giant-cell arteritis) or a hematologic condition (myelodysplastic syndrome or multiple myeloma) or

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

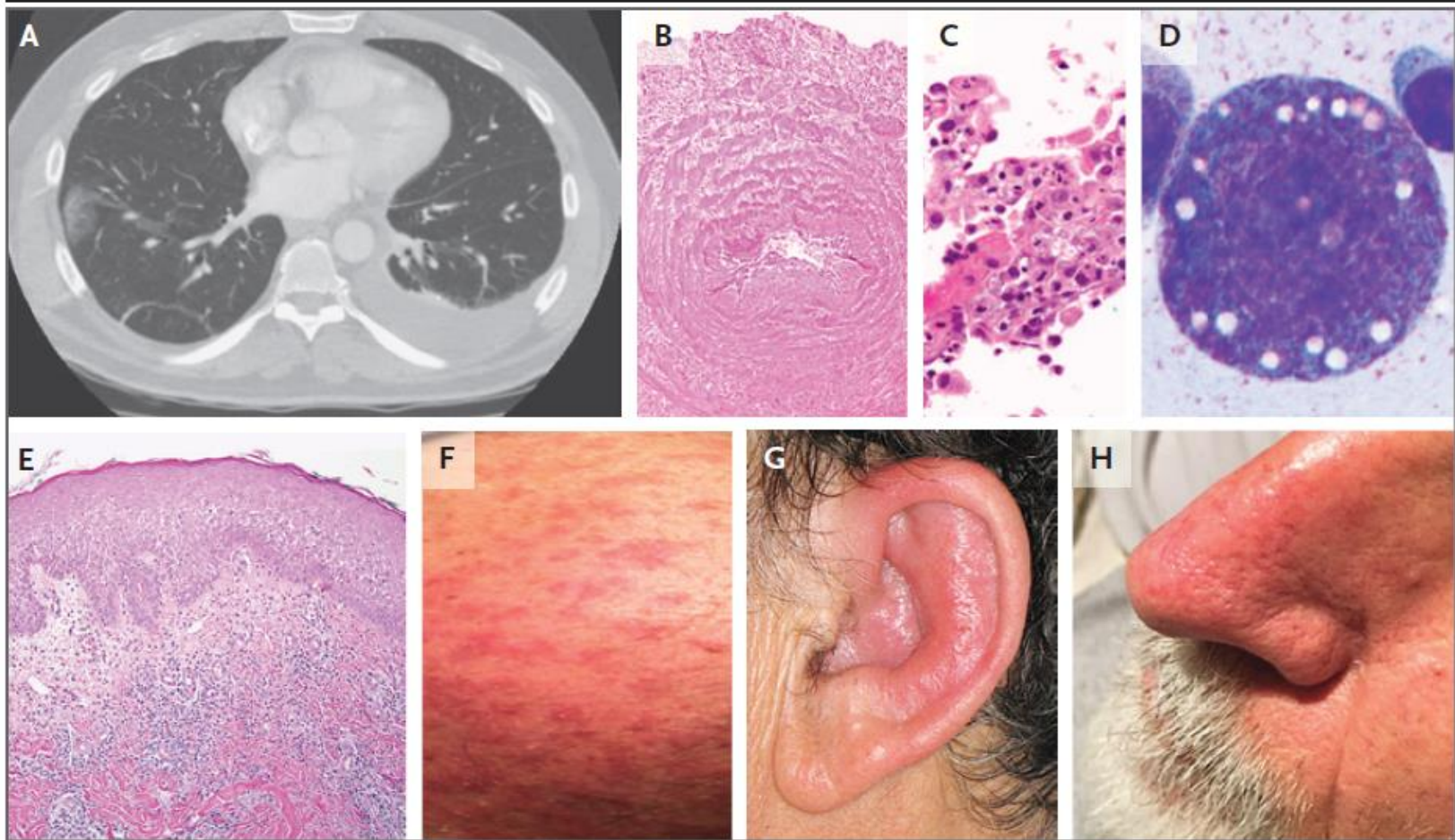
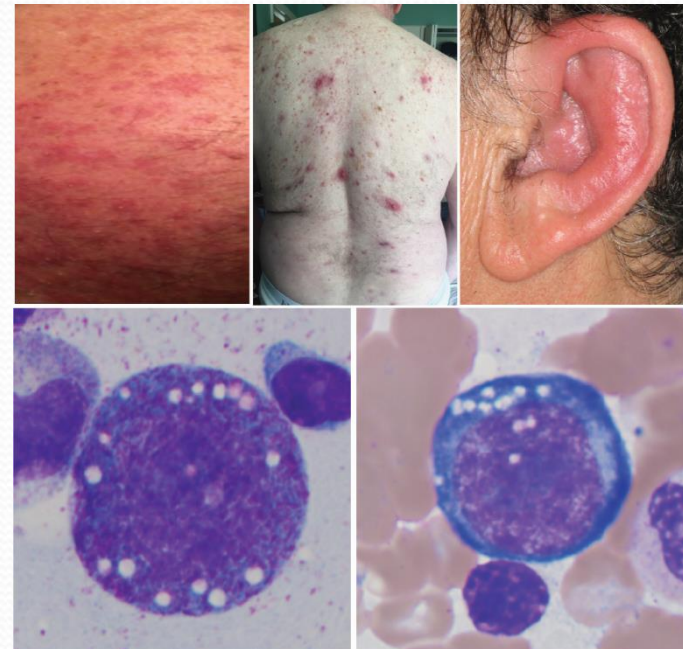


Figure 2. Clinical Manifestations of the VEXAS Syndrome.

Lung involvement included pulmonary infiltrates and pleural effusions (Panel A), vasculitis of medium-sized bronchial arteries (Panel B), and neutrophilic alveolitis (Panel C). Characteristic vacuoles were present in myeloid precursor cells from bone marrow aspirates (Panel D). Cutaneous manifestations included neutrophilic dermatosis with small- to medium-vessel vasculitis (Panel E) and tender plaques (Panel F). Cartilaginous involvement included auricular chondritis (Panel G) and nasal chondritis (Panel H), which were sometimes associated with periorbital inflammation. Hematoxylin and eosin staining was used in Panels B, C, and E, and Wright–Giemsa staining was used in Panel D.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Participants with the VEXAS Syndrome.*

Characteristic	Participants (N = 25)
Demographic characteristics	
Male sex — no. (%)	25 (100)
Median age at onset (range) — yr	64 (45–80)
Died before the current study — no. (%)	10 (40)
Genetic characteristics	
Somatic <i>UBA1</i> (NM_003334.3) variant (p.Met41) — no. (%)	25 (100)
p.Met41Thr (c.122T→C)	15 (60)
p.Met41Val (c.121A→G)	5 (20)
p.Met41Leu (c.121A→C)	5 (20)
Key clinical features	
Fever — no. (%)	23 (92)
Skin involvement — no. (%)†	22 (88)
Pulmonary infiltrate — no. (%)	18 (72)
Ear and nose chondritis — no. (%)	16 (64)
Venous thromboembolism — no. (%)	11 (44)
Macrocytic anemia — no. (%)	24 (96)
Bone marrow vacuoles — no./total no. (%)	18/18 (100)
Laboratory findings	
Median C-reactive protein (IQR) — mg/liter	73 (18–128)
Median ESR (IQR) — mm/hr	97 (64–124)
Current or past treatment	
Glucocorticoids — no. (%)	25 (100)
Median no. of synthetic DMARDs (IQR)	2 (1–3)
Median no. of biologic or target synthetic DMARDs (IQR)	2 (0.5–3)
Diagnostic or classification criteria that were met — no. (%)	
Relapsing polychondritis	15 (60)
Sweet's syndrome	8 (32)
Myelodysplastic syndrome	6 (24)
Multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance	5 (20)
Polyarteritis nodosa	3 (12)
Giant-cell arteritis	1 (4)



Neutrophilic dermatoses, leukocytoclastic vasculitis, and ear chondritis (top row: left to right). Characteristic vacuoles found in myeloid (left) and erythroid (right) precursor cells from bone marrow from VEXAS patients.

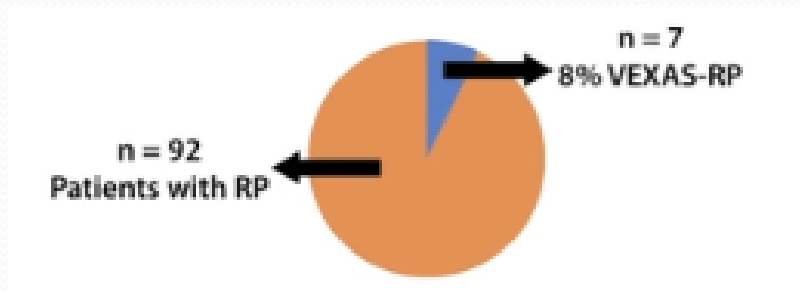
VEXAS

- 25 hommes sur 25
- 64 ans
- Pas de transformation en AREB ou LAM
- CRP >70mg/l
- Macrocytose 24/25
- Vacuoles médullaires précurseurs myéloïdes et erythroïdes 100%
- Corticoïdes efficaces à fortes doses
- Inefficacité des DMARDs et biothérapies

VEXAS Syndrome

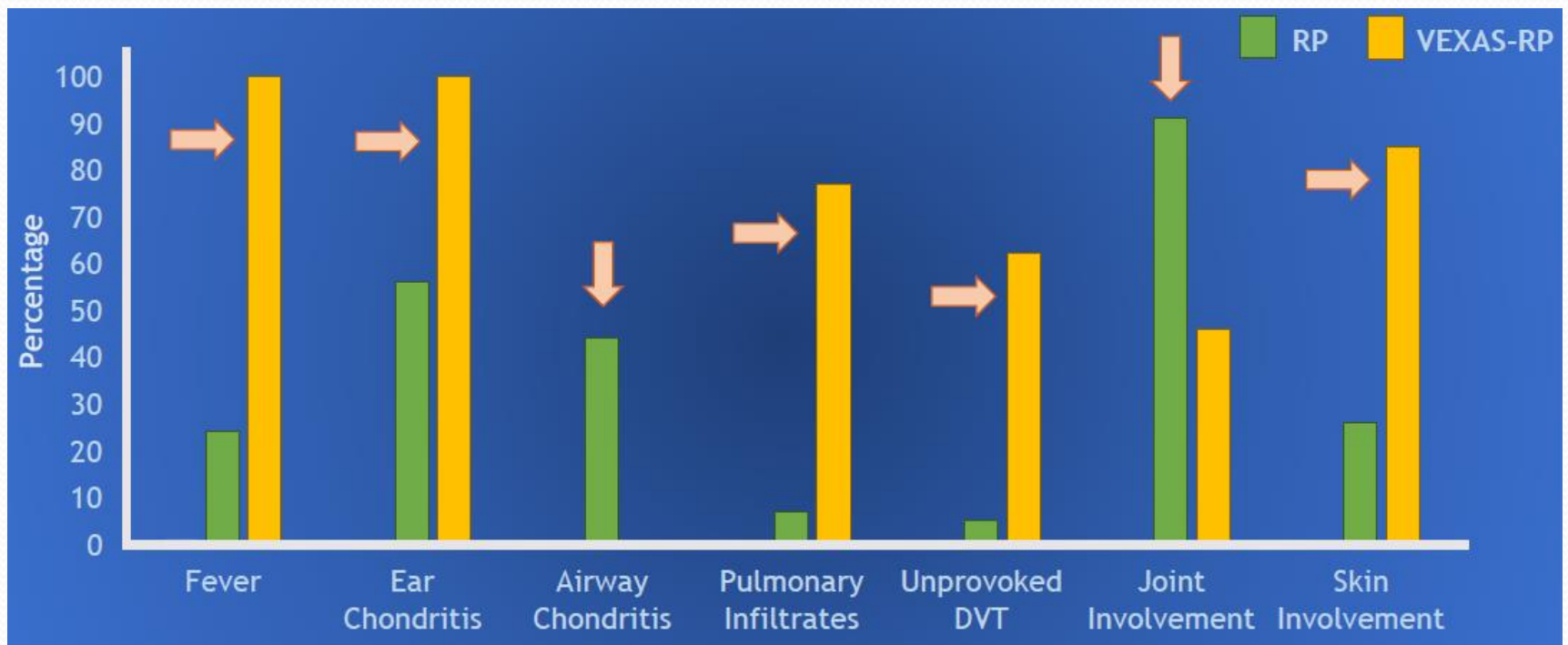
Cohorte de patients ayant une polychondrite

M Ferrada et al

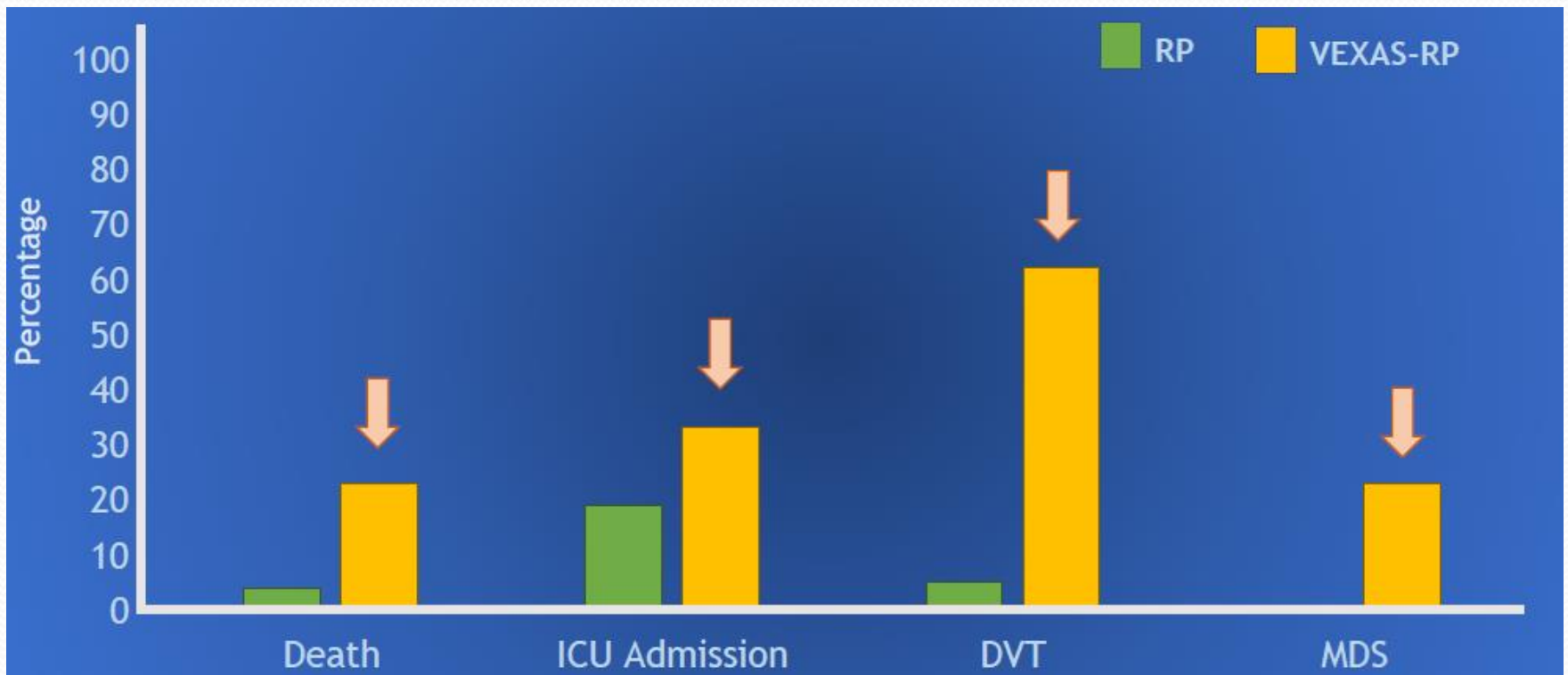


	RP n=85	VEXAS-RP n=13	p value
Sex, Male n (%)	13 (15)	13 (100)	<0.001
Age, Symptom onset, years, Median (range)	32 (12-74)	56 (45-80)	<0.001

VEXAS Syndrome



VEXAS Syndrome



VEXAS Syndrome

A patient with ear and nose chondritis...

- Male or Age more than 50 years old
- MCV >100 or
- Platelets <200



100 % Sensitivity
96 % Specificity

Cohorte VEXAS

- La cohorte VEXAS syndrome progresse sous égide de la filière FAI2r en collaboration GFEV (B Terrier), CEREMAI (S Georgan Laviaille) et MINHEMON (A Mekinian)
-
- **Vous souhaitez tester un patient suspect de VEXAS,**
- Montpellier laboratoire de génétique (Guillaume Sarrabay)
- Cochin laboratoire hémato (Olivier Kosmider)
- Saint Antoine (Pierre Hirsch)

- Et merci de nous signaler vos cas mutés ou non mutés suspects pour intégrer dans la base
- arsene.mekinian@aphp.fr
- olivier.fain@aphp.fr

https://is.gd/vexas

Taux de patients mutés UBA1 :

- SAT : 18 positifs sur 63 testés
- St Louis : 7 positifs sur 71 testés

Cohorte française VEXAS-VEXAS like: inclusion d'un patient

Resize font: 

Merci de votre participation à la cohorte VEXAS Française

Pour inclure votre malade merci de remplir ce questionnaire. N'oubliez pas de cliquer sur submit pour valider l'inclusion. Cela déclenchera l'activation du questionnaire suivant.

Un mail permettant de réaccéder à la fiche de votre patient vous sera envoyé par la suite.

1) Centre de suivi du patient: préciser le nom de l'hôpital, le service et la ville

Expand

2) Nom de famille de l'investigateur

Expand

3) Email de l'investigateur

4) Non opposition du patient

- Yes
 No

reset

5) Date de la remise ou de l'envoi de la notice d'information au patient

  Today D-M-Y

6) Personne qui a été informée de ce registre

- Patient
 Parents
 Représentant légal

Remerciements

- **Arsène Mekinian**
- **Pierre Fenaux et le GFM**
- la SNFMI et ses membres
- les malades et leurs familles