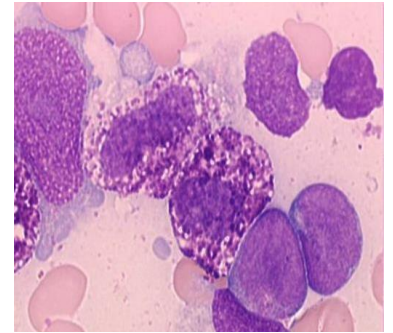


Mastocytosis Diagnosis

1. DARIER ' S SIGN FOR CUTANEOUS MASTOCYTOSIS
(Skin involvement is not required)

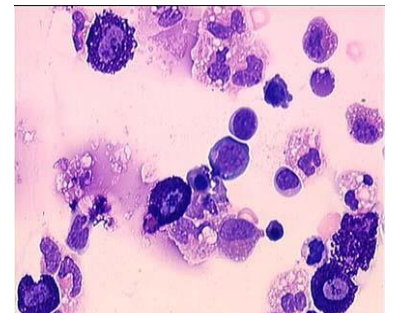
2. HISTOLOGY FOR CUTANEOUS AND/OR SYSTEMIC
MASTOCYTOSIS (required)

- Toluidine blue
- Anti-Tryptase staining
- CD117+, CD2+ and/or CD25+, CD15-



3. MAST CELL MEDIATORS

- Total tryptase > 20ng/ml
- Soluble C-kit level



Critères diagnostiques des MS reconnues par l'OMS

Valent et al. Leuk Res 2001; 25: 603-25

Critères majeurs

Infiltrat dense multifocal de mastocytes (>15 mastocytes agrégés) sur BOM et/ou sur autres organes atteints.

Critères mineurs

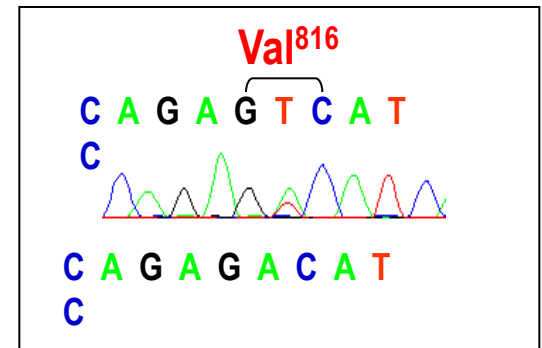
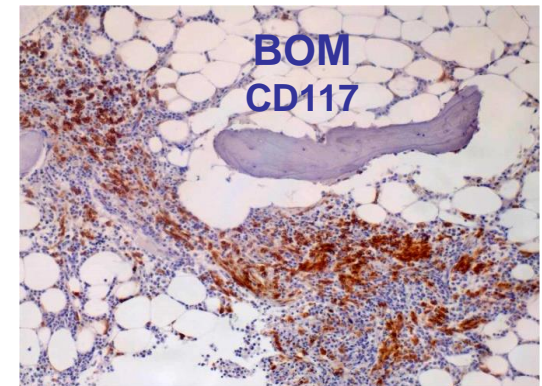
a. plus de 25% de cellules fusiformes dans BOM ou dans organes extra-cutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur myélogramme.

b. mutation du codon 816 du gène c-kit dans la moelle ou les autres organes extra-cutanés analysés

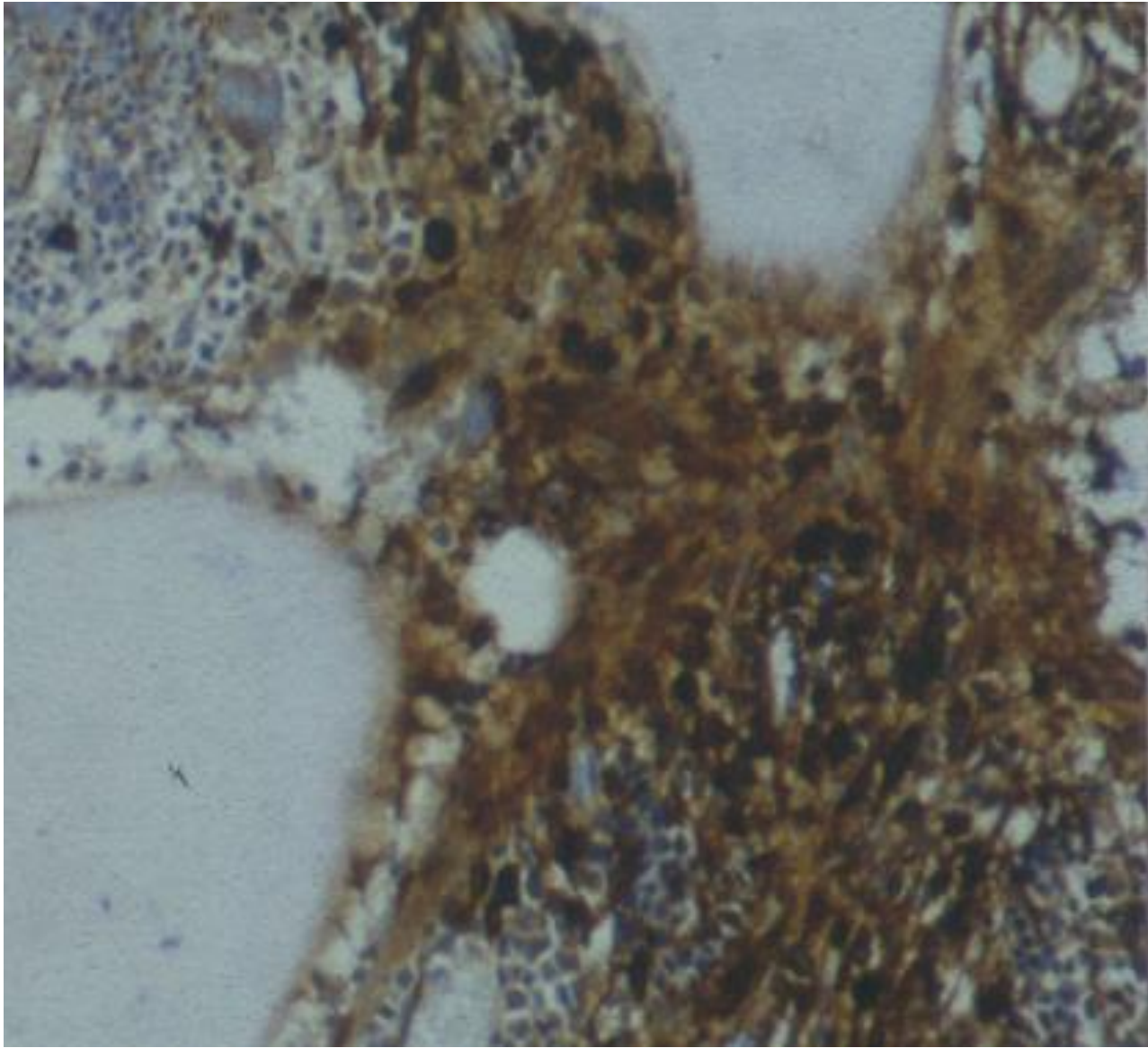
c. Détection de mastocytes Kit+ exprimant CD2 et/ou CD25

d. Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée.

Si 1 critère majeur et 1 critère mineur ou 3 critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu.



Séquence c-Kit mutée



Immunomarquage de la tryptase sur une biopsie médullaire au cours d'une MS: infiltration focale

Pourquoi le diagnostic d'une Mc médullaire peut être difficile sur BOM ?

- Parce que le *nombre* de Mc peut être très variable (souvent sous-diagnostiquée)
- Parce que *l'aspect* « classique » **en foyers** n'est pas toujours présent (f. interstitielles « lâches »)
- Parce que *l'aspect cytologique* des Mc peut être atypique (Mc « anaplasiques »)
- Parce que le critère **CD25+** comme signe de Mc *anormal* n'est pas toujours vrai (Mc CD25-)
- Parce que les Mc peuvent être augmentés en nombre dans *d'autres pathologies* (Lymphomes++...)

Aspects Immunophénotypiques

-- Place de la CMF --

Biopsie ostéomédullaire (BOM):

- souvent réalisée pour le diagnostic de mastocytose systémique
- mais examen
invasif,
parfois non contributif,
parfois difficile (moelle fibreuse),
avec contre indications relatives,
possible refus du patient (BOM itératives),
- pas toujours utile au malade
Forme cutanée
Forme systémique indolente

BOM pourrait être réservée aux situations suivantes :

- anomalies hémogramme,
- formes agressives
- maladie associée,
- doute diagnostique

Et dans autres situations, CMF pourrait être alternative suffisante

Classification des mastocytoses

• *Symptômes d'activation mastocytaire* = activation autonome et non régulée des mastocytes.

- Libération dans le sang circulant de divers médiateurs mastocytaires
- Leur intensité est variable mais présence possible quel que soit le type de mastocytose
- Syndrome d'activation mastocytaire (**SAMA**) clonal

• *Syndrome tumoral* = prolifération anormale avec infiltration d'organe

L'infiltration d'un organe ne génère pas systématiquement d'hypertrophie ni de dysfonction de cet organe.

Si hypertrophie d'organe et autres marqueurs de prolifération majorés = B-finding = MSS

Si dysfonction d'organe = C-finding (C pour Consider Cytoreduction) = MSA

• Dissociés ou le plus souvent associés mais avec un poids relatif et un impact très différents

• Permettent de classer la maladie en terme:

- De **handicap fonctionnel** induit par l'activation mastocytaire en l'absence de dysfonction d'organe = formes indolentes (80%)
- D'**agressivité** = infiltration tumorale avec dysfonction d'organe (B et C-Findings) engageant le pronostic vital = formes agressives (<20%)

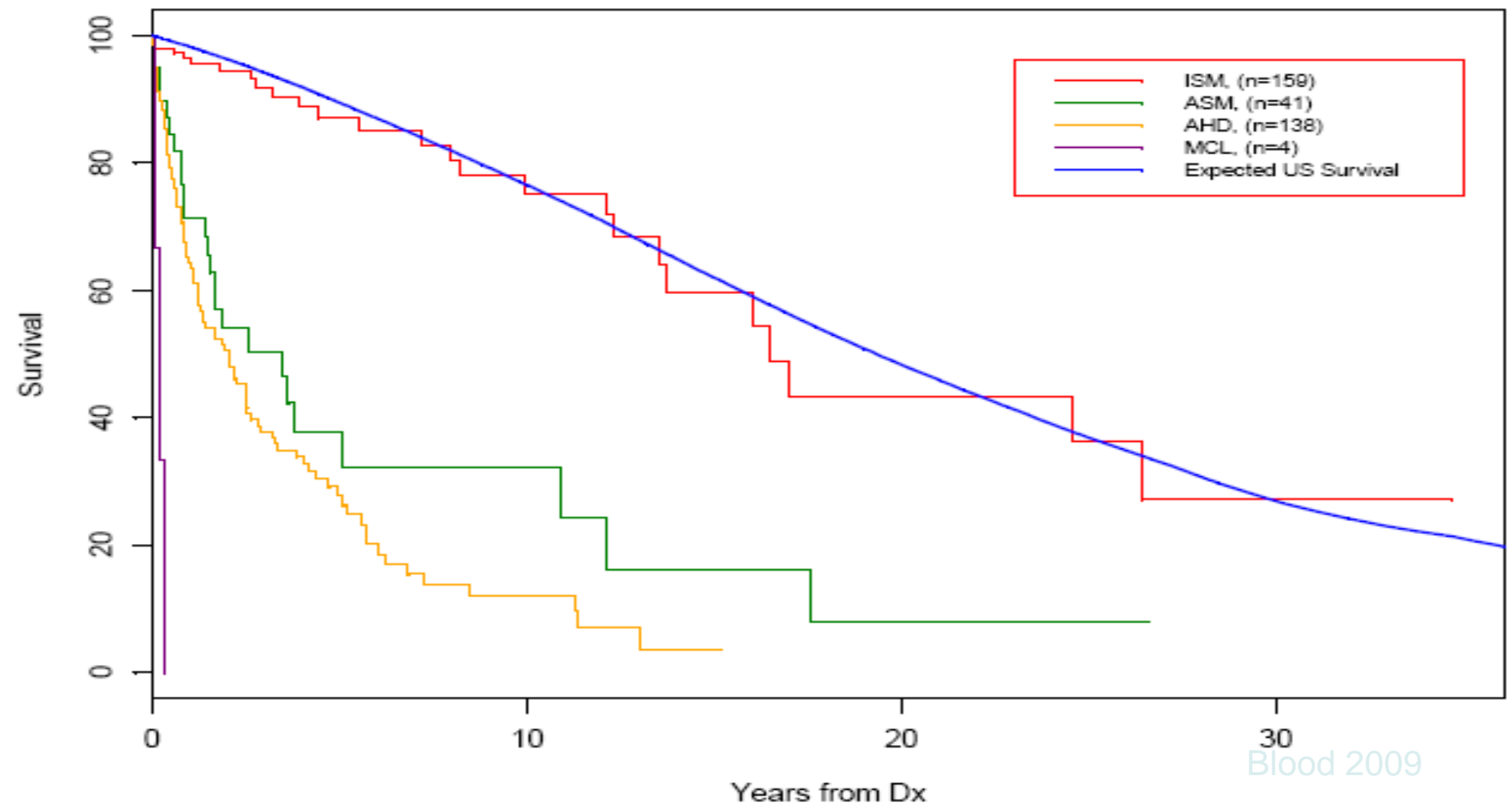
• *Association possible à diverses hémopathies*: AHNMD « Associated Hematologic Non-Mast cell Disease »

Pronostic

Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors

Ken-Hong Lim, Ayalew Tefferi, Terra L. Lasho, Christy Finke, Mirinal Patnaik, Joseph H. Butterfield, Rebecca F. McClure, Chin-Yang Li and Animesh Pardanani

Figure 1b: The observed Kaplan-Meier survival for systemic mastocytosis patients classified by disease type ISM (red), ASM (green), AHNMD (yellow) and MCL (purple) compared with the expected age and gender matched US Population's survival (blue) for the entire cohort.



Investigations diagnostiques et de retentissement de la maladie

- **Symptômes:** évaluation du **handicap fonctionnel**, scores d'asthénie, prurit, flush, dépression, diarrhée, pollakiurie, chocs
- **Clinique:** peau, poids-nutrition, syndrome tumoral (ADP, HSMG), HTP
- **Biologie:** NFS, BHC, Albumine, tryptase, IgE, PTH Vitamine D.
- **Documenter l'infiltration d'organe:** biopsie peau, autre (moelle osseuse, tube digestif, foie...)

Myélogramme avec phénotypage des mastocytes serait suffisant dans les ISM

- **Screening de la mutation de c-kit** (Marseille) sur un tissu infiltré ++ (pas en peau saine ni sur moelle non infiltrée)
- **Bilan osseux:** Rx os long, **ostéodensitométrie**.
- Bilan classique d'une **hémopathie associée** éventuelle

<p align="center">•Signes B</p> <p align="center">Infiltration mastocytaire sans dysfonction organique</p>	<p align="center">•Signes C</p> <p align="center">Dysfonction organique</p>	<p align="center">•Défaillance d'organe</p>
<p>➤ Importante infiltration mastocytaire : infiltration > 30% sur la BOM et taux de Tryptase sérique >200ng/ml</p>		
<p>➤ Dysmyélopoïèse : hypercellularité médullaire avec perte de cellules lipidiques. Discrets signes de myélodysplasie ou de myéloprolifération, mais NFS normale ou discrètement altérée sans aggravation progressive</p>	<p>➤ Atteinte médullaire avec PNN<1000/mm³ et/ou Hb<10g/dl et/ou Pq<100000/mm³</p>	<p>•Pancytopenie sévère et progressive : PNN<500/mm³ avec des infections récurrentes. Nécessité de transfusions. Pq<20000/mm³ avec syndrome hémorragique</p>
<p>➤ Organomégalie : hépatomégalie palpable sans ascite ou autre signe d'altération des fonctions hépatiques et/ou adénopathies palpables ou retrouvées à l'échographie ou au scanner et/ou SMG sans hypersplénisme</p>	<p>➤ Atteinte hépatique : hépatomégalie palpable avec ascite, perturbation du bilan hépatique et/ou hypertension portale</p>	<p>•Altération progressive des fonctions hépatiques, avec insuffisance hépatocellulaire jusqu'au coma</p>
	<p>➤ Atteinte splénique : splénomégalie palpable avec hypersplénisme</p>	
	<p>➤ Atteinte du tractus digestif : syndrome de malabsorption avec hypoalbuminémie et perte de poids</p>	
	<p>➤ Atteinte osseuse : ostéolyse et/ou ostéoporose sévère avec fractures pathologiques</p>	

Classification des mastocytoses selon l' OMS 2008

•Abréviations	•Items WHO ou OMS	•Diagnostic
•ISM	•MS indolente	•pas de critère B ou C
•SSM	•MS smouldering	•2 critères B minimum, pas de C
•SM-AHNMD	•MS associée à une hémopathie	•Autre maladie clonale hématologique associée
•ASM	•MS agressive	•Infiltrat BOM>5%, au moins un critère C
•MCL	•Leucémie	•Blastes>10% et/ou MC>20% sur frottis médullaire

AHNMD

- Fréquence 30%
- Physiopathologie: Mutation de TET2
- Pronostic habituellement mauvais
- **Hémopathie myéloïde: SMP, SMD, SMP/SMD**
 - **LMMC**: précurseur commun?, monocytes D816V, Mutation TET2 30%, évolution possible vers LAM
 - **LAM**: t(8;21) ++, présence SM souvent occulte et péjore le pronostic de la LAM. De même, présence LAM péjore pronostic de la MS
 - **LMC**: pas de BCR-Abl
 - **Hyper-éosinophilie** (<20%):
 - SHE, leucémie chronique à éosinophiles
 - FIP1-PDGFRa = imatinib
 - SM-eo: pas de retentissement habituel cardiaque ou pulmonaire
- **Hémopathie lymphoïde**: rare. NHL, gammopathie mc
- Si indiqué, traitement dissocié de l' une et l' autre pathologie et traiter l' hémopathie comme si elle était de novo.
- Pas d' effet des HD-CT sur la mastocytose

Classification des mastocytoses selon l'OMS 2008

•Abréviations	•Items WHO ou OMS	•Diagnostic
•ISM	•MS indolente	•pas de critère B ou C
•SSM	•MS smouldering	•2 critères B minimum, pas de C
•SM-AHNMD	•MS associée à une hémopathie	•Autre maladie clonale hématologique associée
•ASM	•MS agressive	•Infiltrat BOM > 5%, au moins un critère C
•MCL	•Leucémie	•Blastes > 10% et/ou MC > 20% sur frottis médullaire

Critères B: signes d'infiltration tumorale avec hypertrophie d'organes hématopoïétiques
Critères C: signes de dysfonction d'organe

Classification des mastocytoses selon l'OMS 2008

•Abréviations	•Items WHO ou OMS	•Diagnostic
•ISM	•MS indolente	•pas de critère B ou C

80%

« Handicap fonctionnel à relier à l'effet des médiateurs mastocytaires libérés lors de la dégranulation »

Pas de corrélation anatomo-fonctionnelle

Syndrome d'activation mastocytaire

Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management

Animesh Pardanani^{1,2*}

