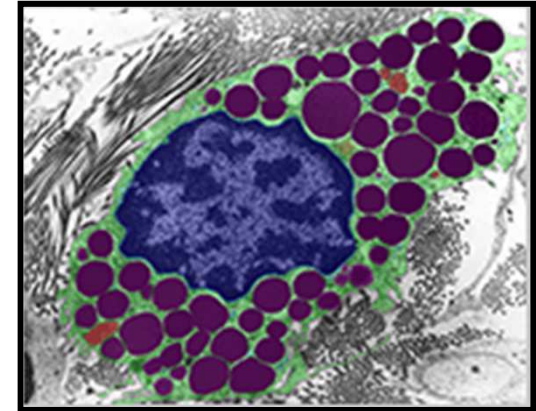
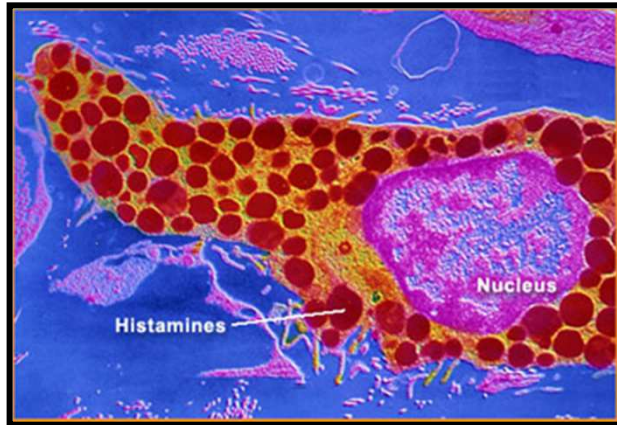


Diagnostic histologique des Mastocytoses



Danielle Canioni

Service de Pathologie

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Le Mastocyte

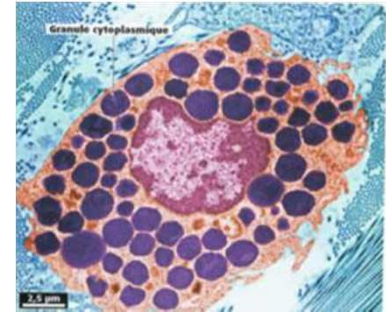


- Aspect normal des Mc en histologie:

cellule ronde
petit noyau rond
cytoplasme éosinophile
abondant,
Giemsa & Bleu Toluidine+
...mais parfois aussi cellule
fusiforme...

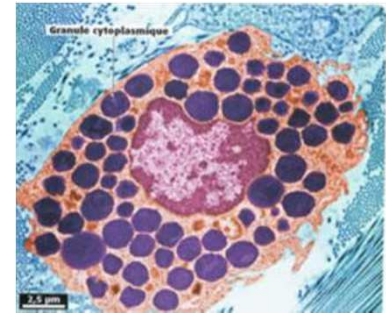


Marqueurs des Mc en immunohistochimie



- Mastocyte « normal »:
 - la tryptase,
 - CD117 (c-kit)
 - CD4, CD68
- Mastocyte pathologique:
 - ...+ CD25, CD2...CD30

Le diagnostic histologique des Mastocytoses



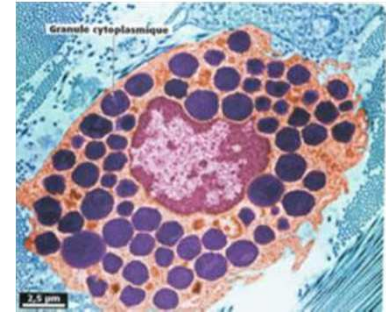
- **Biopsie cutanée ++:** atteinte cliniquement « isolée » ou dans le cadre d'autres signes cliniques de mastocytose systémique (MS)

Le diagnostic histologique des Mastocytoses



- Biopsie cutanée ++: atteinte isolée ou dans le cadre d'une mastocytose systémique (MS)
- Prélèvement médullaire++
 - Myélogramme
 - **Biopsie médullaire**

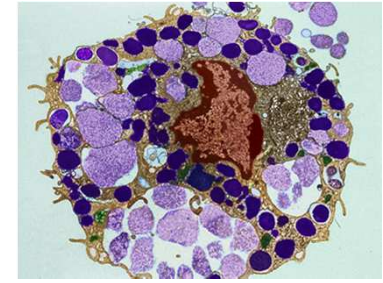
Le diagnostic histologique des Mastocytoses



- Biopsie cutanée ++: atteinte isolée ou dans le cadre d'une mastocytose systémique (MS)
- Prélèvement médullaire++
 - Myélogramme
 - Biopsie médullaire
- **Autres localisations:**
digestive, splénique, ganglionnaire, hépatique, ORL...

Critères diagnostiques des MS

Valent et al. Leuk Res 2001 & WHO 2008
Mastocytose systémique



Critère majeur

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

Critères mineurs

- a. plus de 25% de cellules fusiformes dans les sections de moelle ou d'organes extra-cutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur un étalement de moelle.
- b. mutation du codon 816 du 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 un critère majeur et un critère mineur ou trois critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu.

Critères diagnostiques des MS

Valent et al. Leuk Res 2001, WHO 2008
Mastocytose systémique

Critères majeurs

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

Critères mineurs

a. **plus de 25% de cellules fusiformes** dans les biopsies de moelle ou d'organes extra-cutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur un étalement de moelle.

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

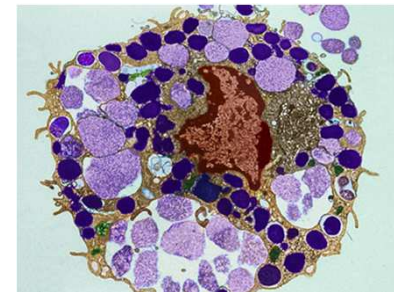
c. Détection de mastocytes cKit⁺ exprimant **CD2** et/ou **CD25**

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

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

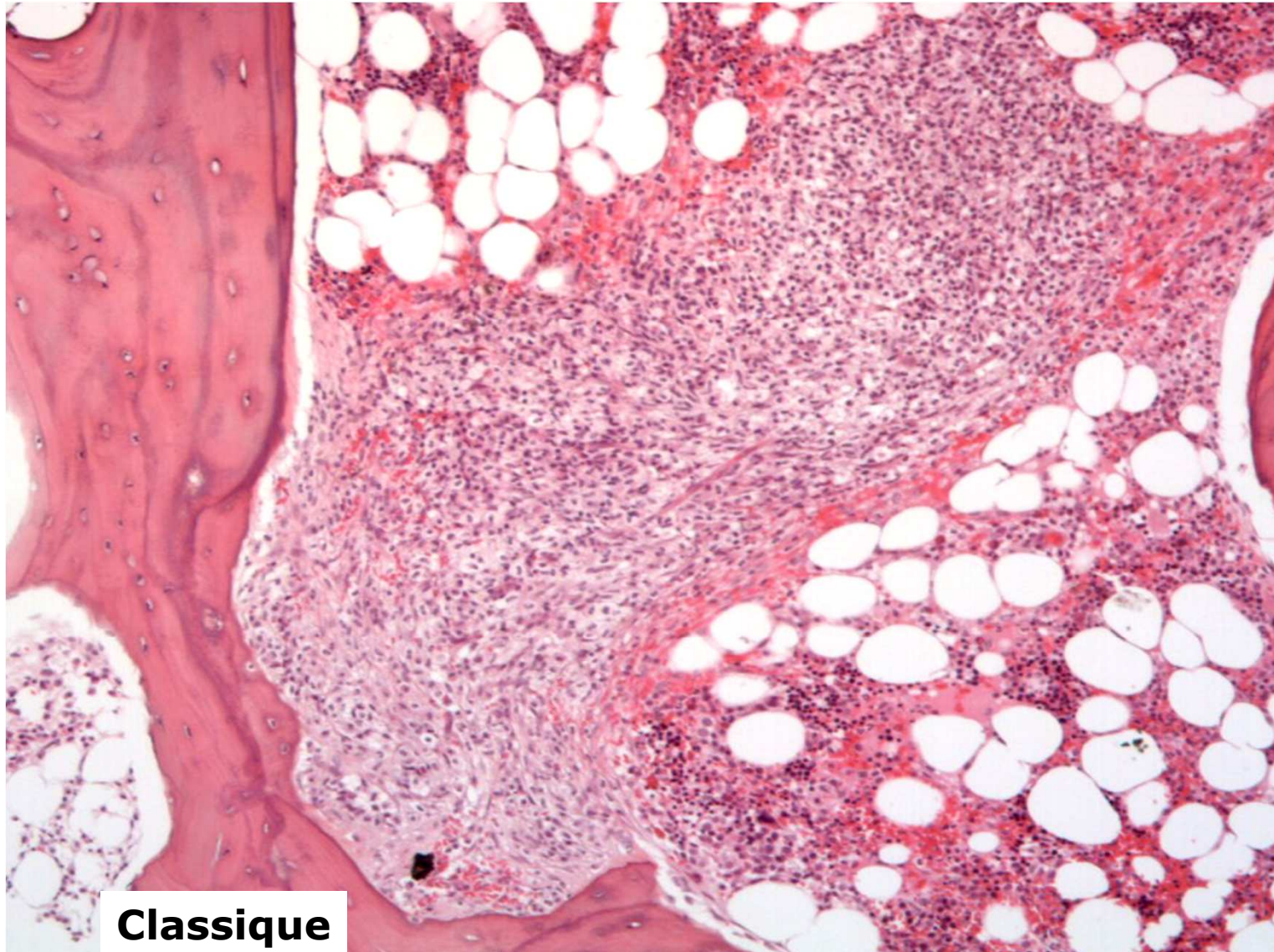
La Biopsie Médullaire dans les MS

- MS médullaires isolées
- MS associées à une néoplasie hématologique non mastocytaire (AHNMD → AHN*)
 - hémopathies myéloïdes++
 - hémopathies non myéloïdes

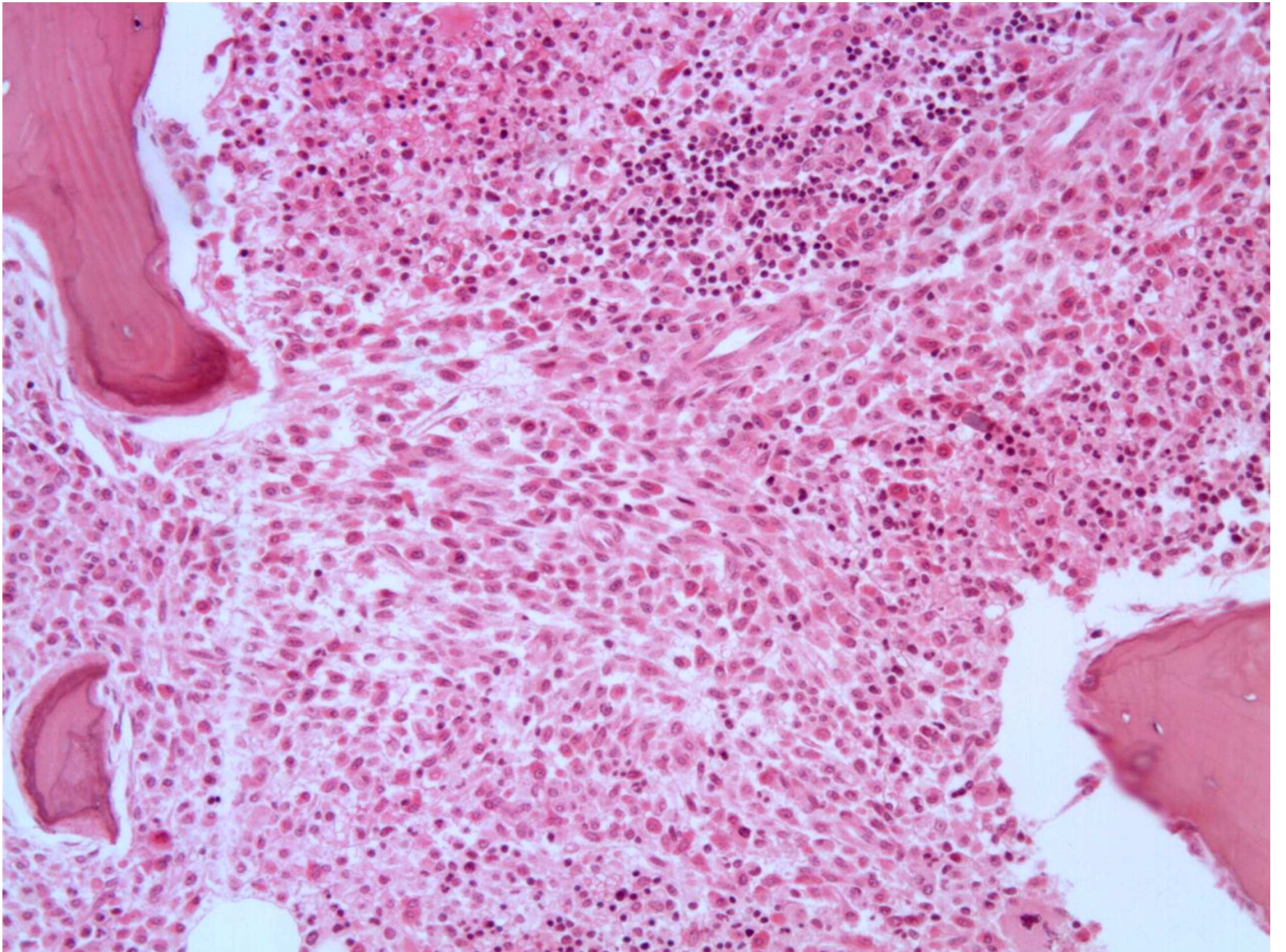


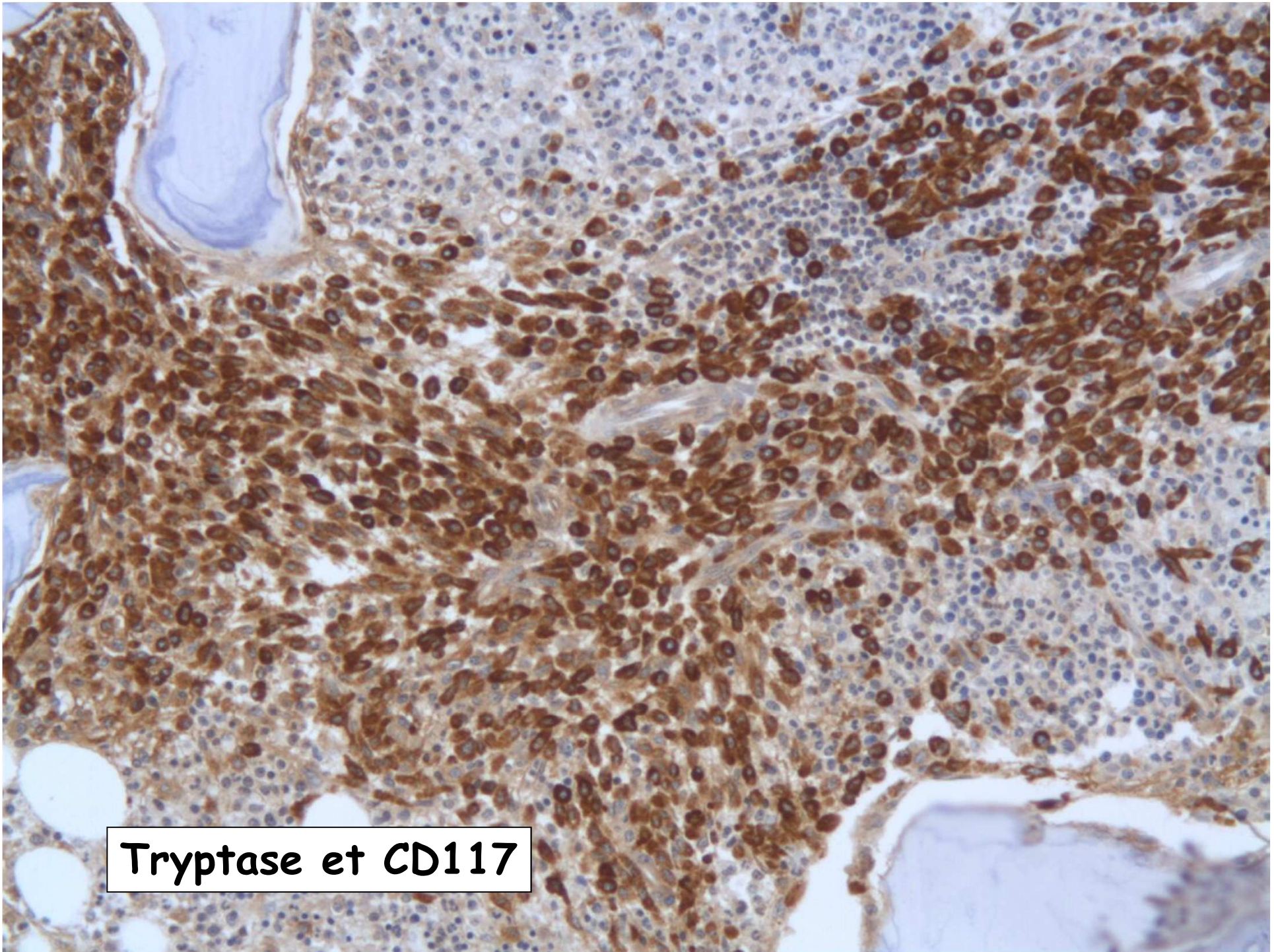
** Update of WHO Classification of Mastocytosis , 2016*

Formes typiques des MS isolées

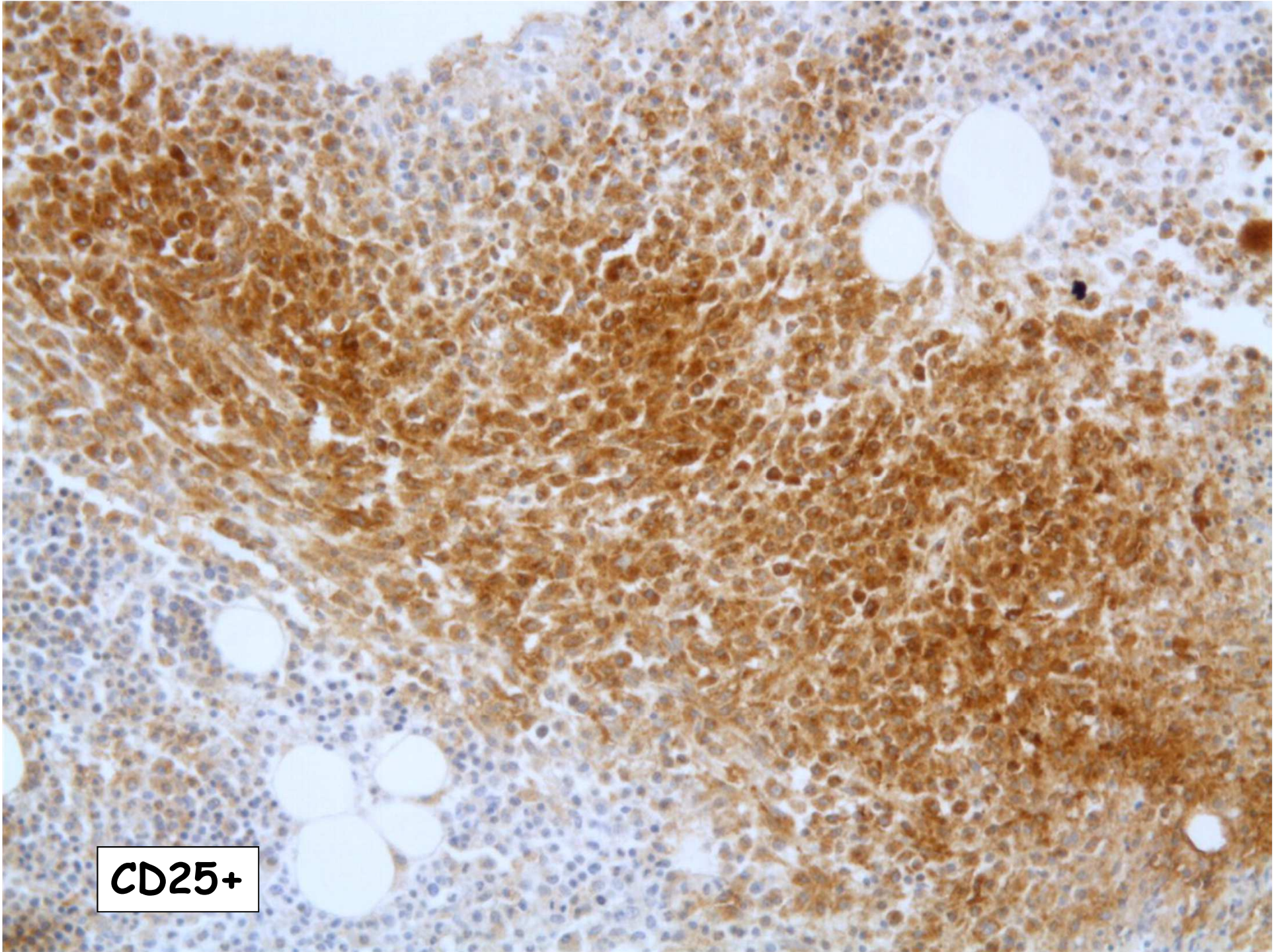


Classique

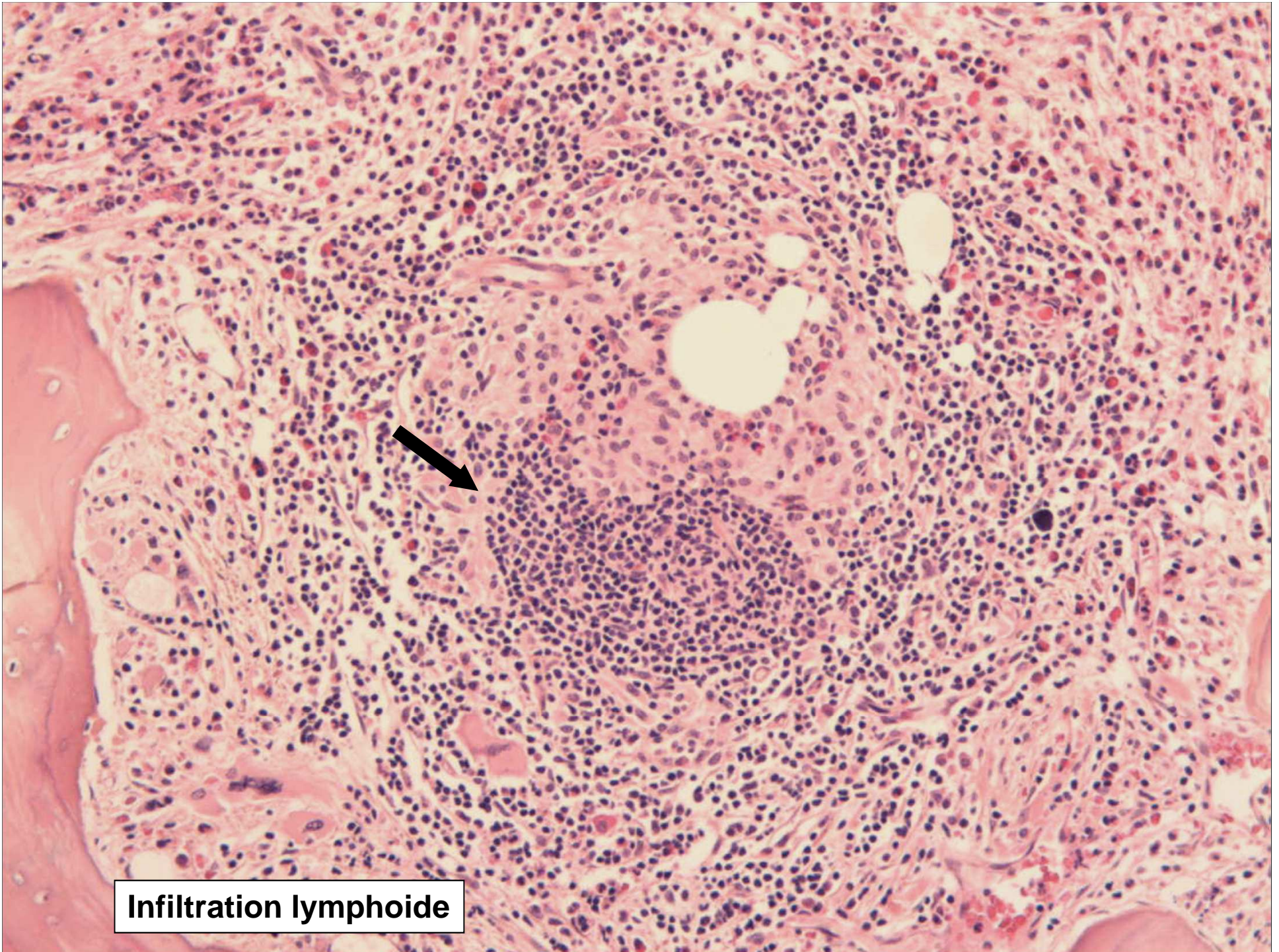




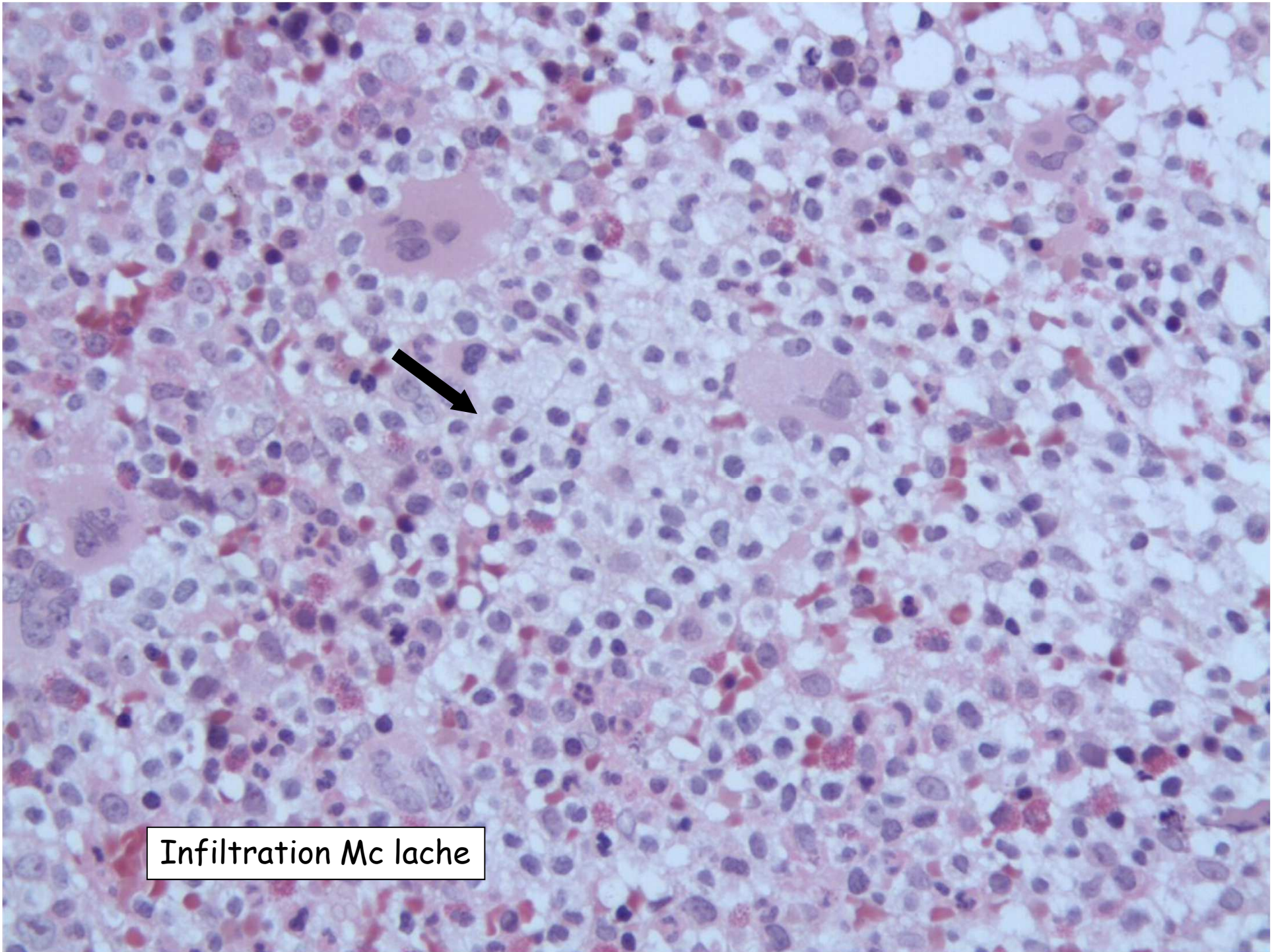
Tryptase et CD117



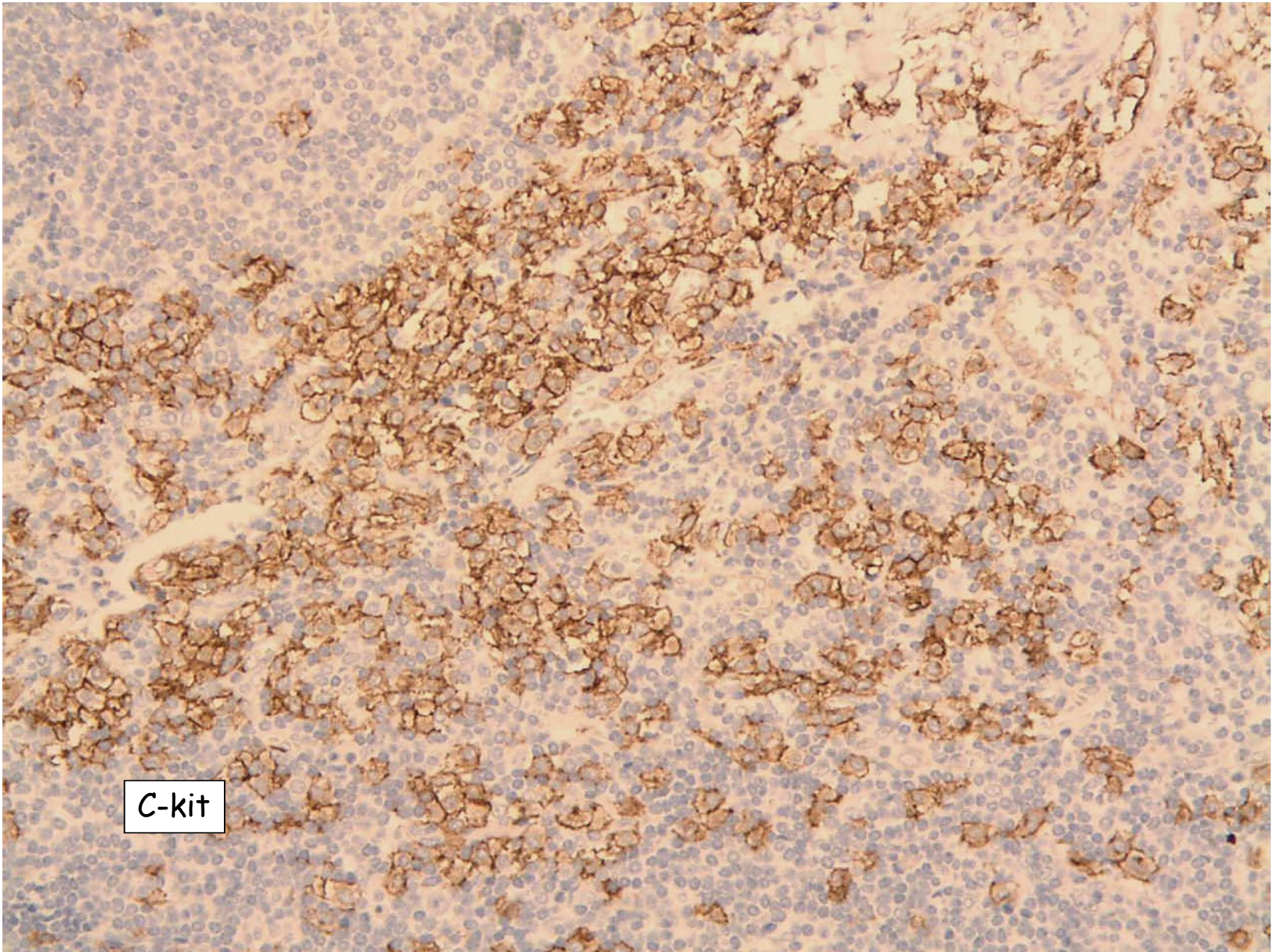
CD25+



Infiltration lymphoide



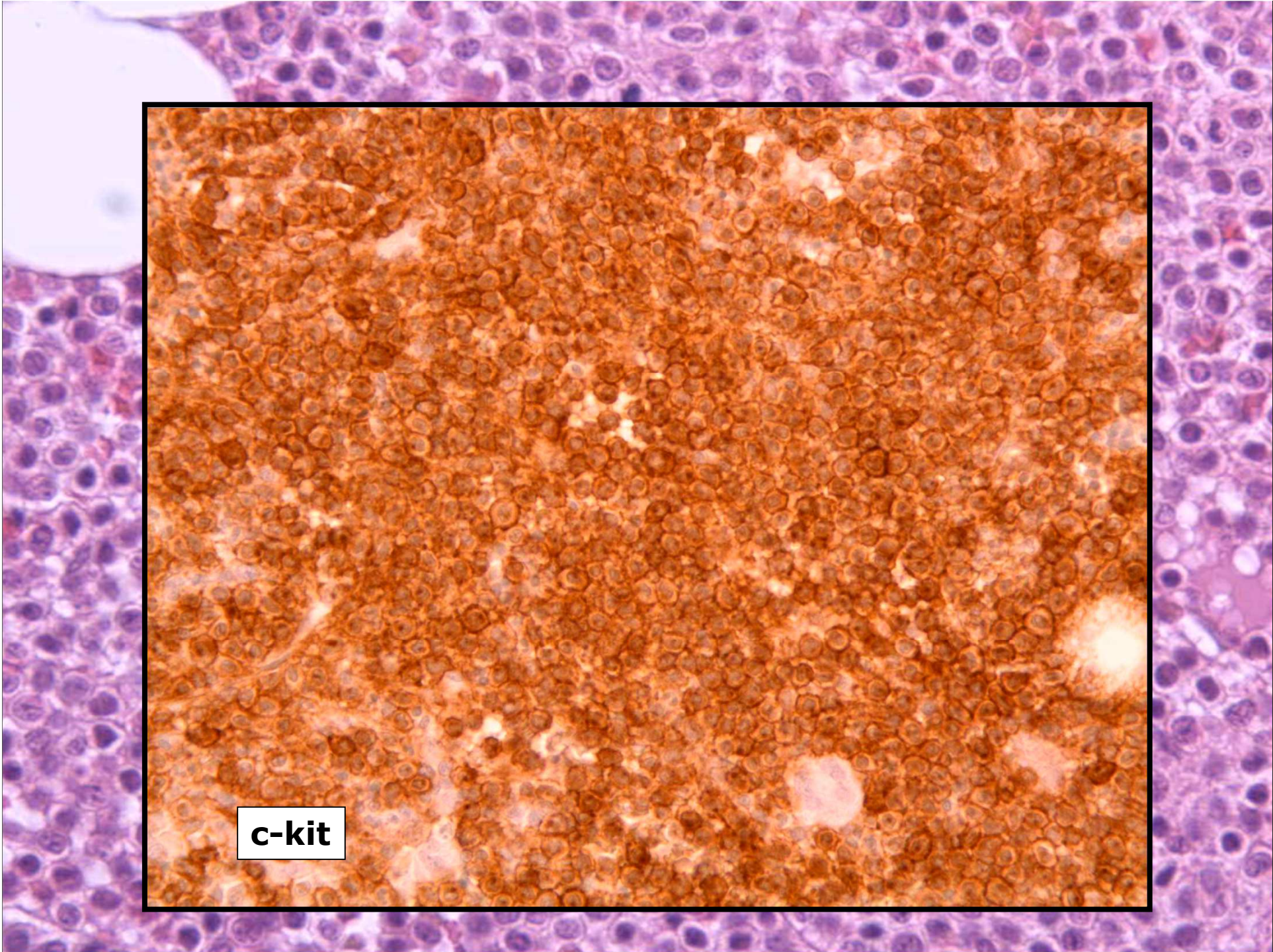
Infiltration Mc lache



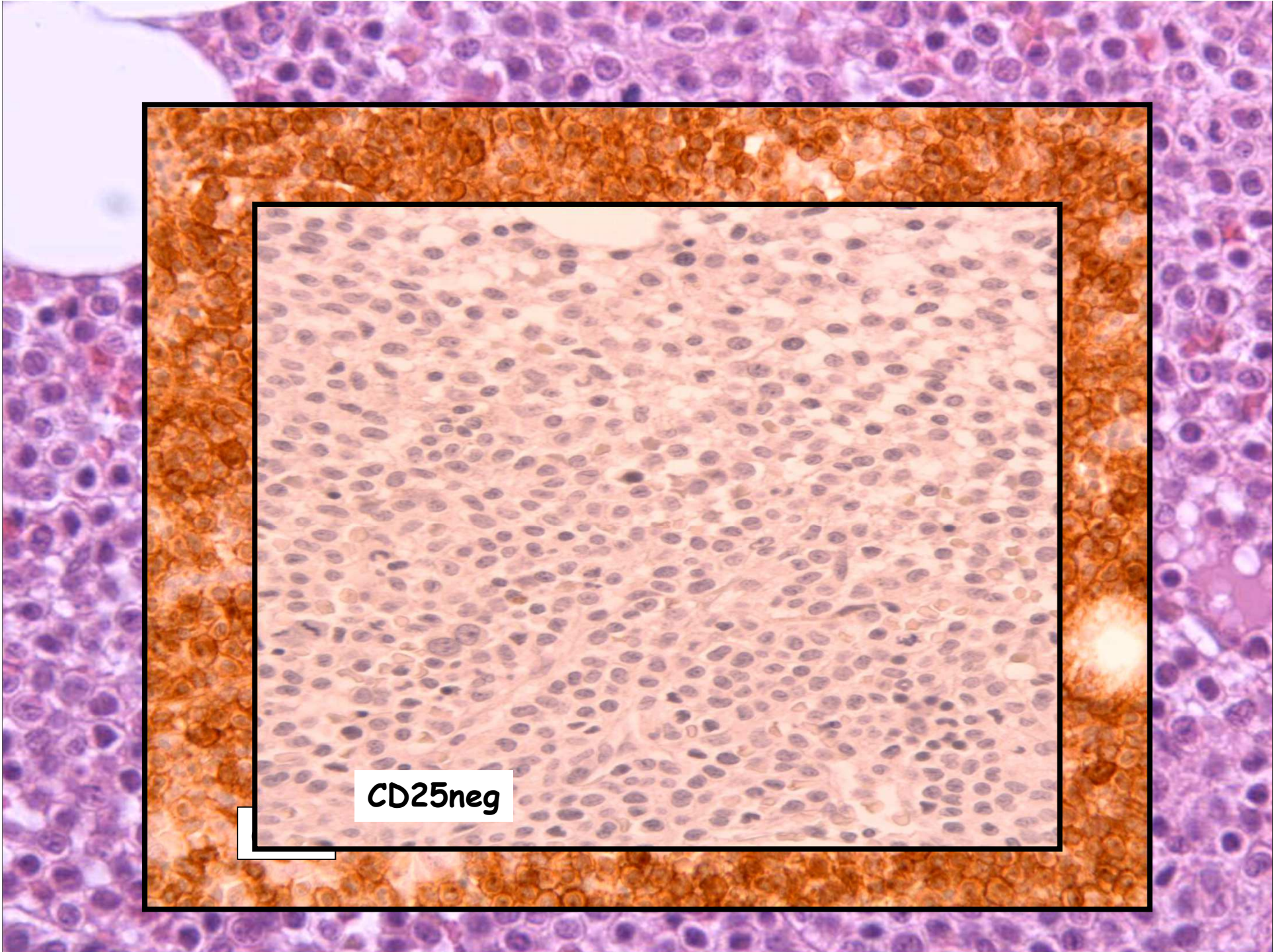


Infiltration mastocytaire diffuse

x400



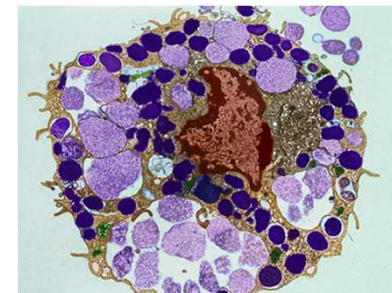
c-kit



CD25neg

Diagnostic de mastocytose médullaire peut être plus difficile...

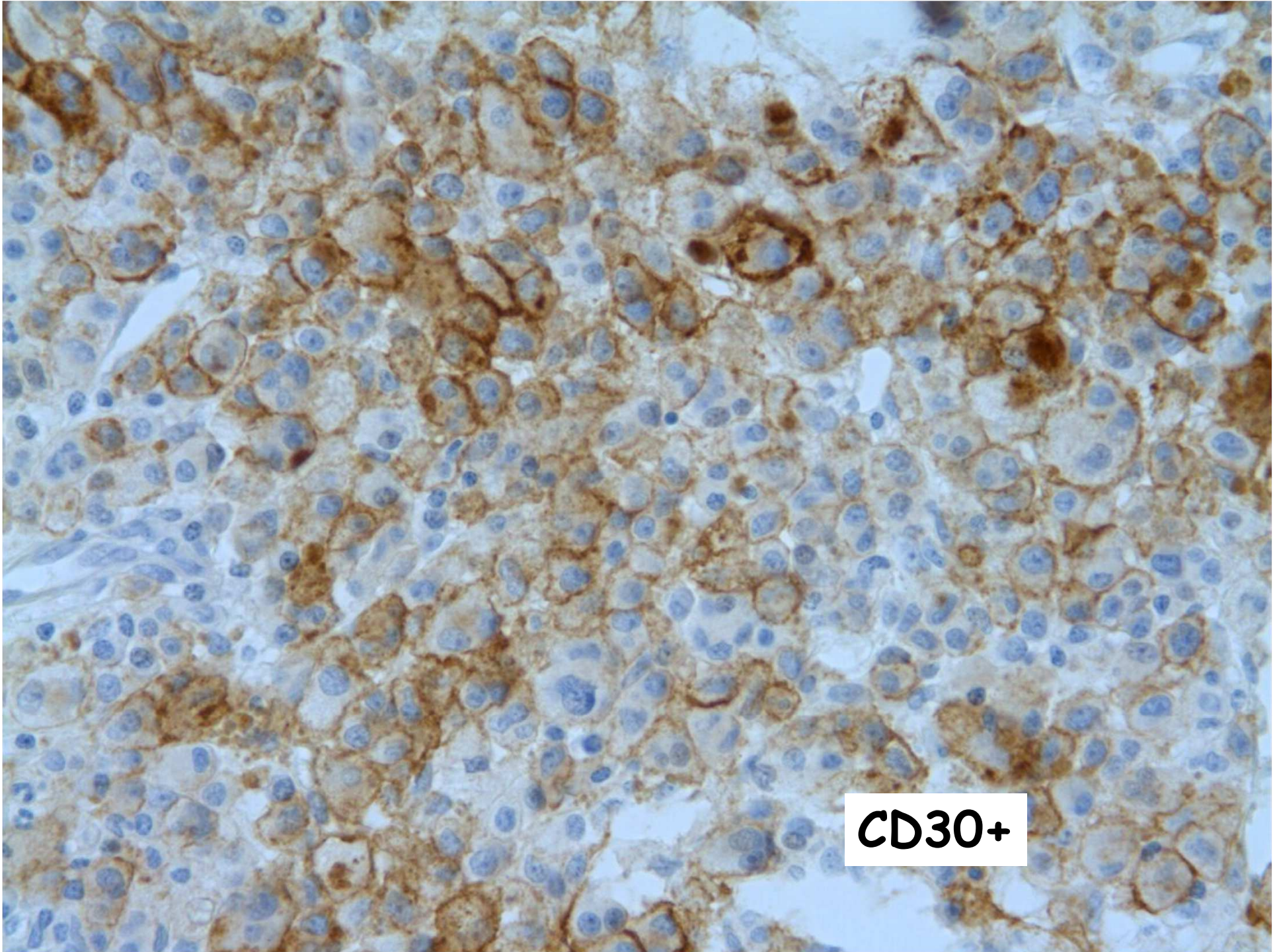
- à cause d'une morphologie atypique des mastocytes anormaux
- à cause des cellules associées aux mastocytes (éosinophiles++, infiltrat lymphoïde++)

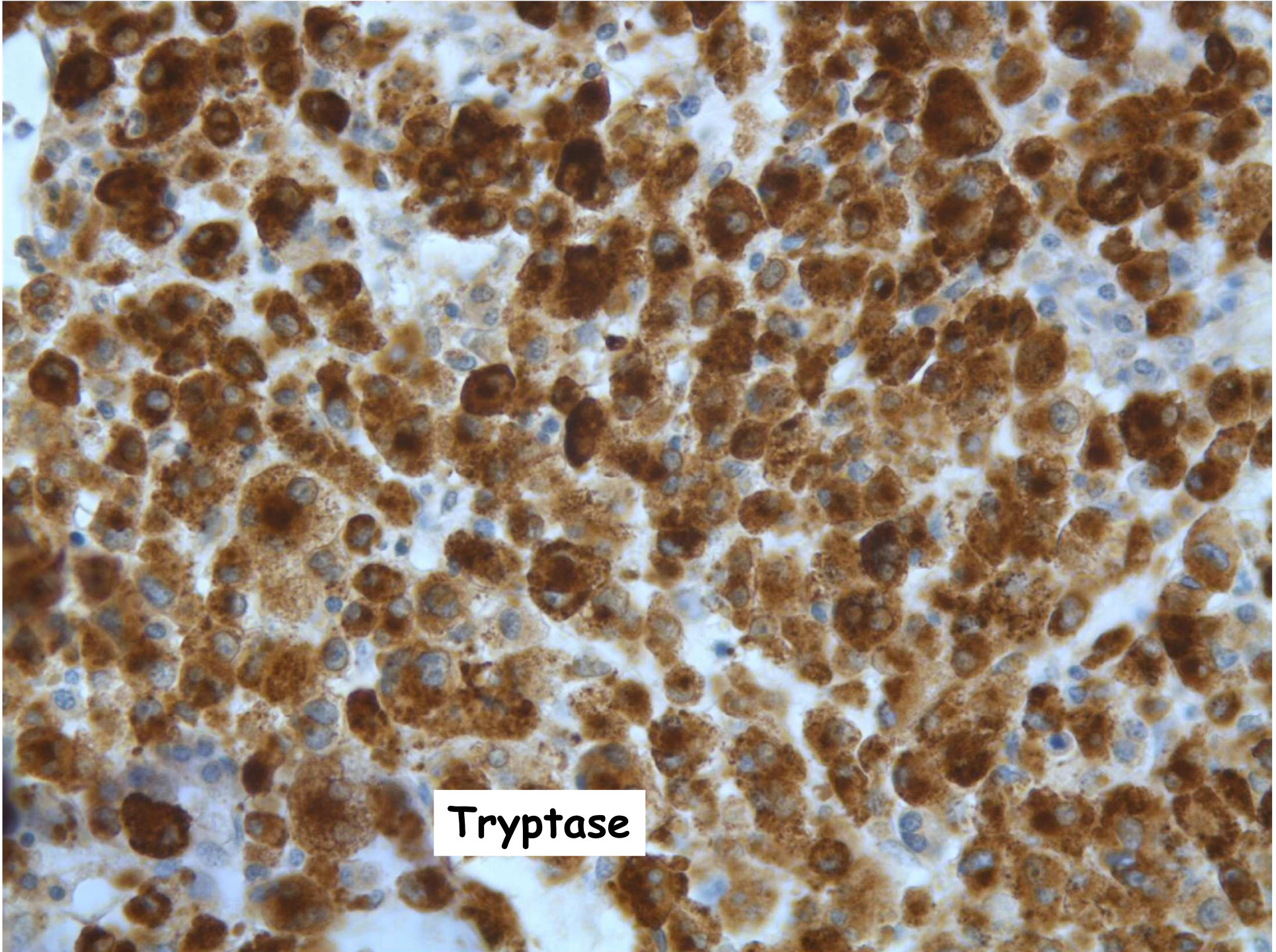




H 52 ans
ATCD K urothélial
HSM + Altération EG

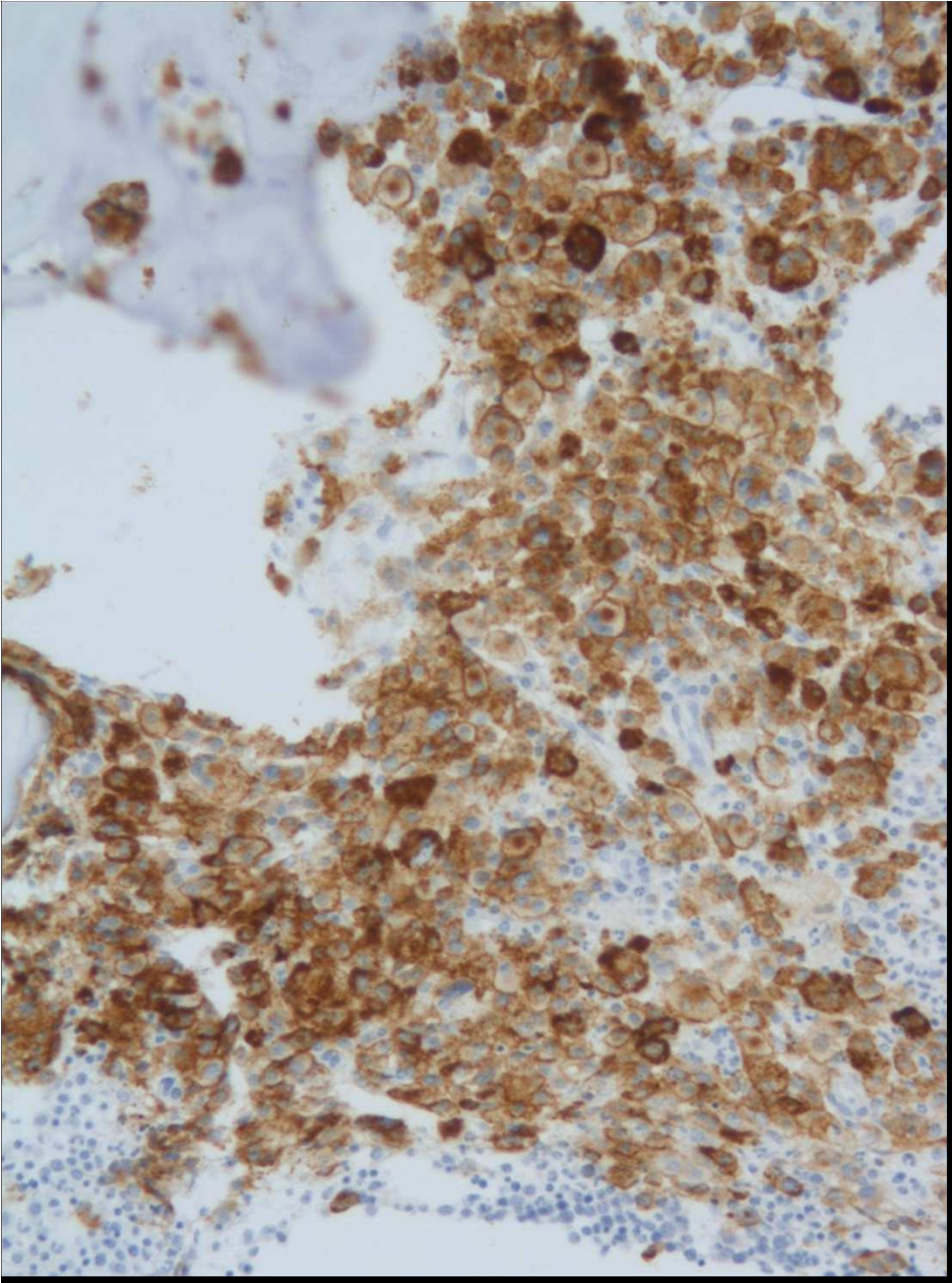
Métastase ? Cytokératines neg
Lymphome anaplasique ?



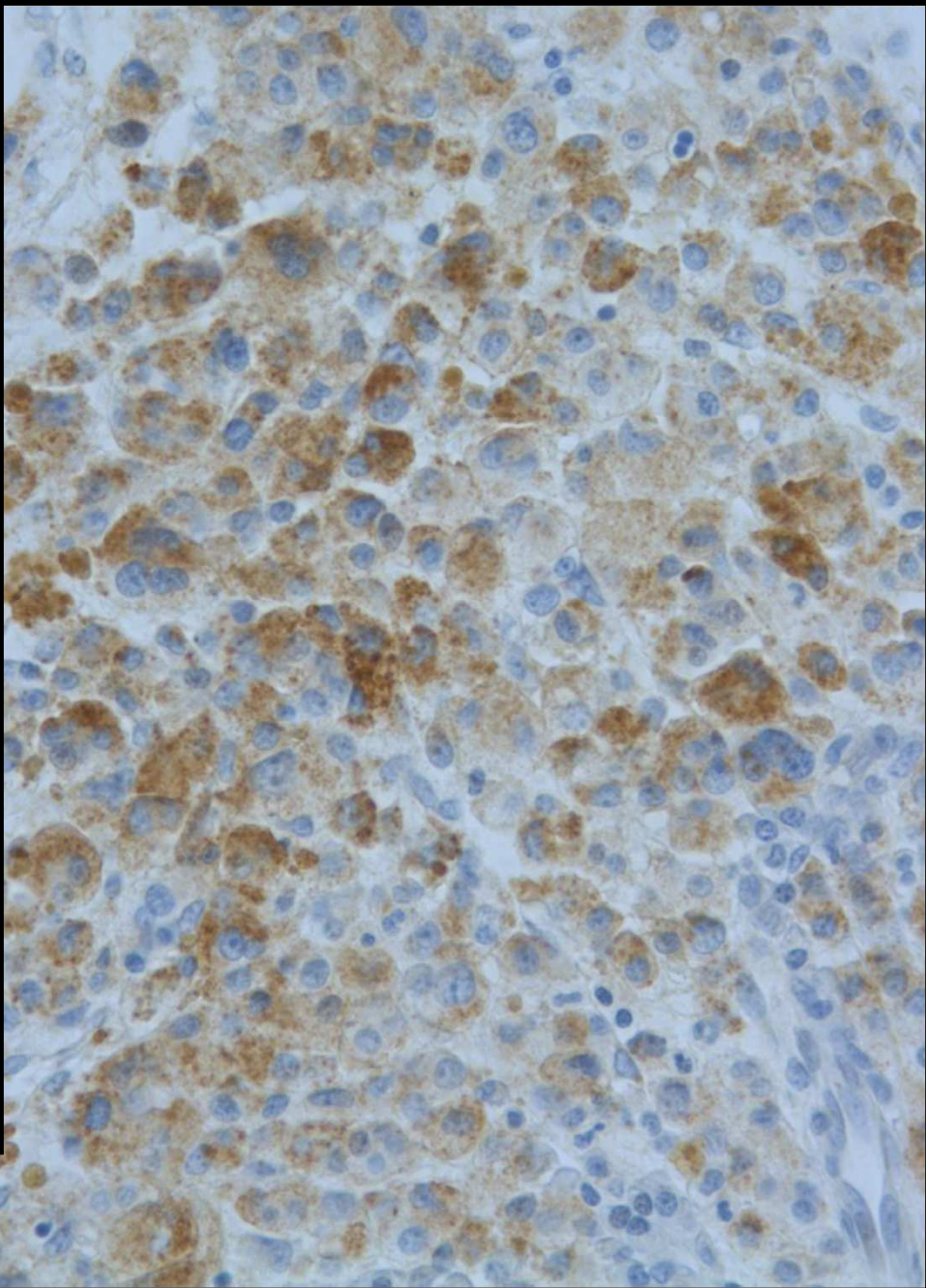


Tryptase

CD25



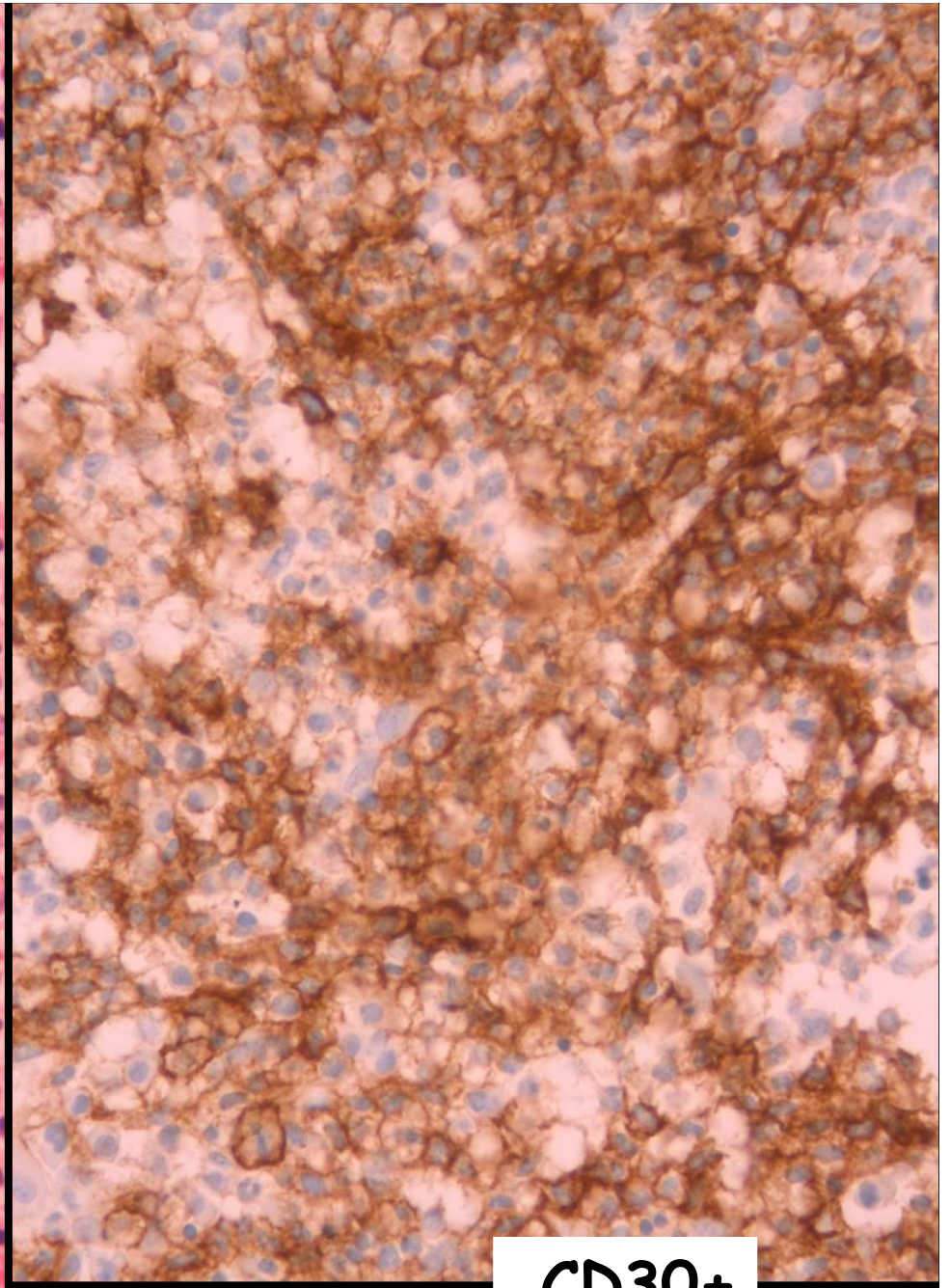
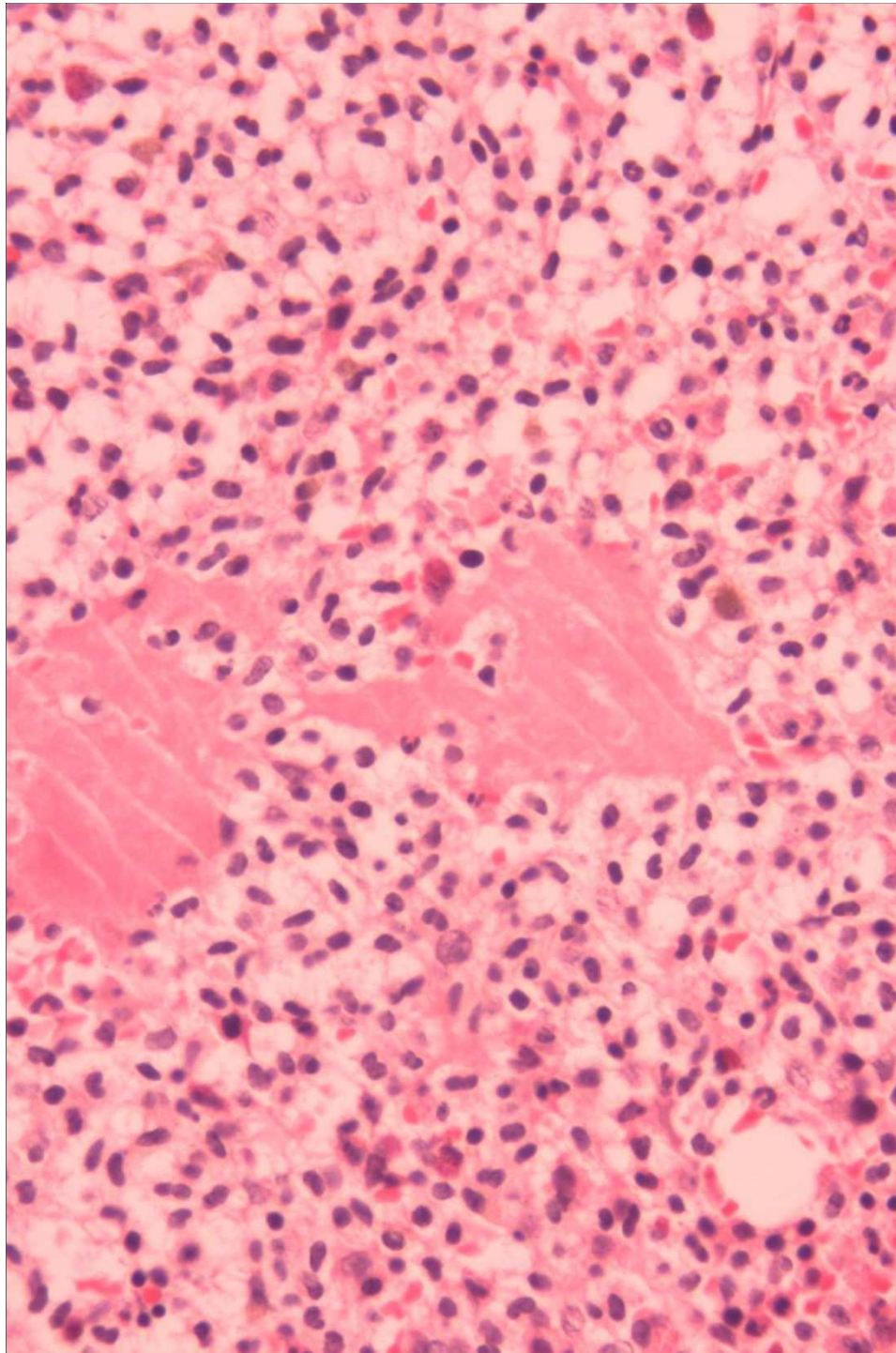
C-kit



- Localisation médullaire de MS agressive
- Mastocytes « très atypiques »
- Tryptase+, c-kit+, CD25+, **CD30++**

Expression du CD30 dans mastocytes associée à agressivité de la maladie... *même quand morphologie mastocytaire habituelle*

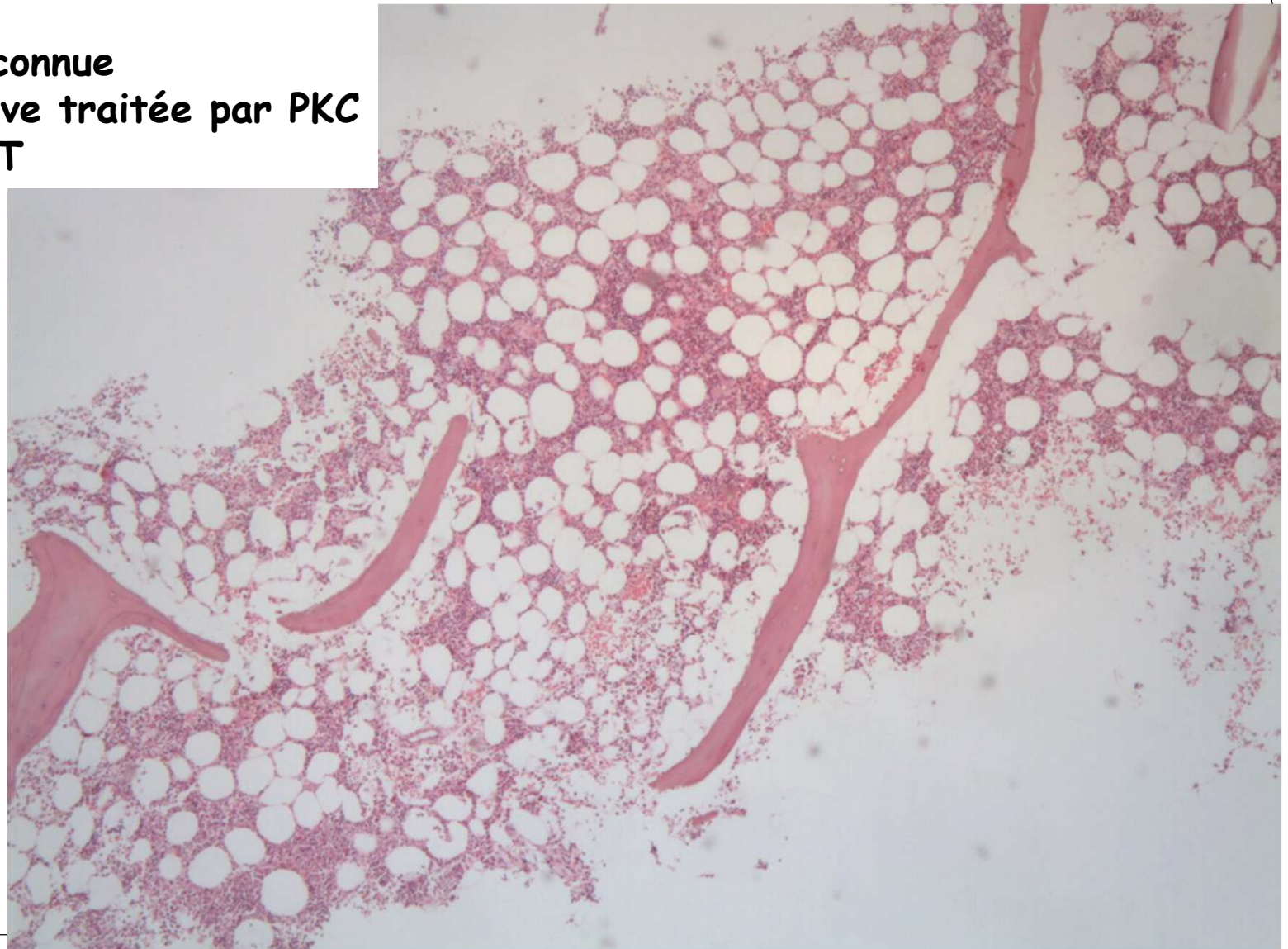
*Tantravahi SK, Leuk Lymphoma 2014
Valent & al, Leuk Lymphoma, 2011*

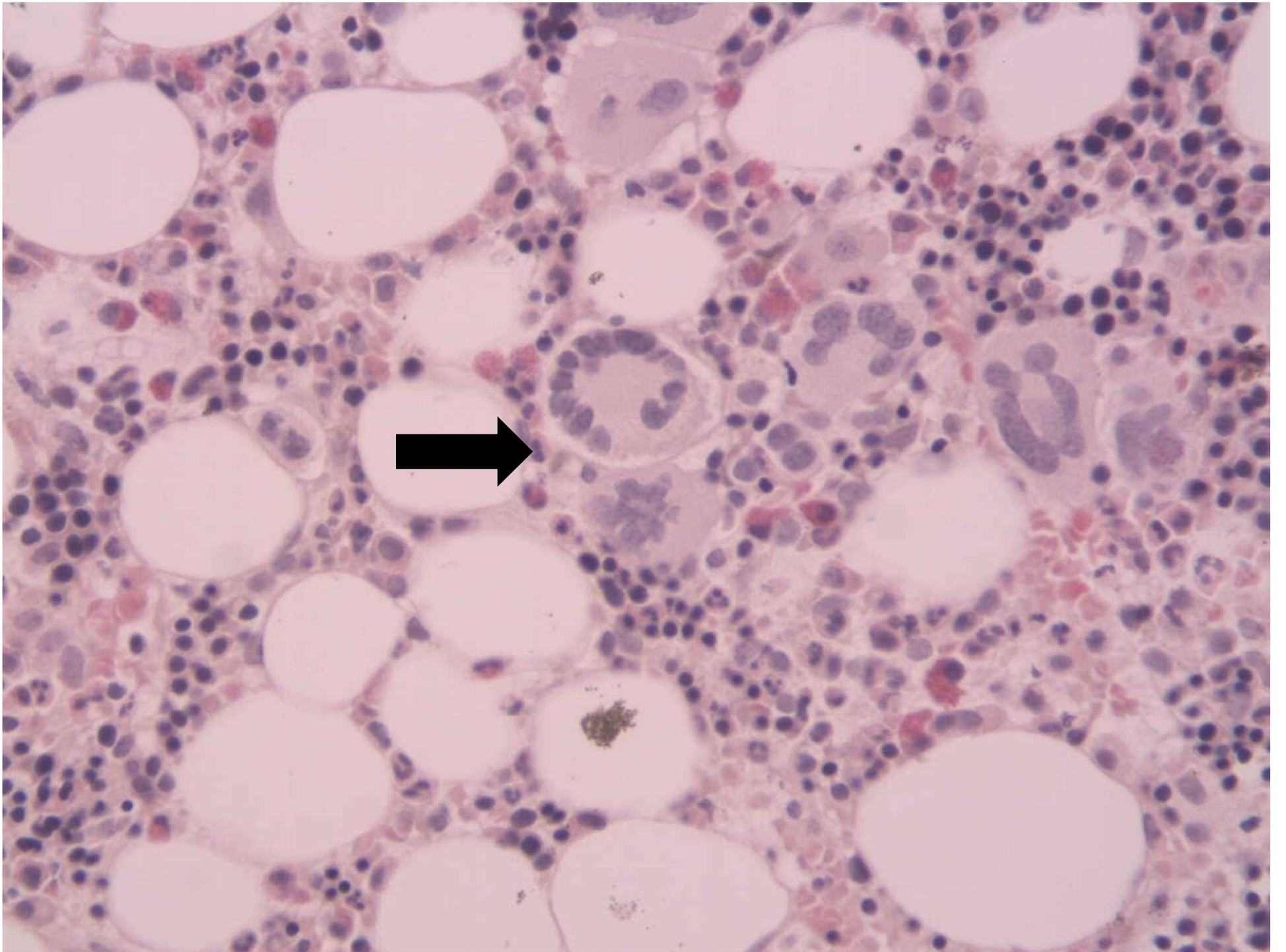


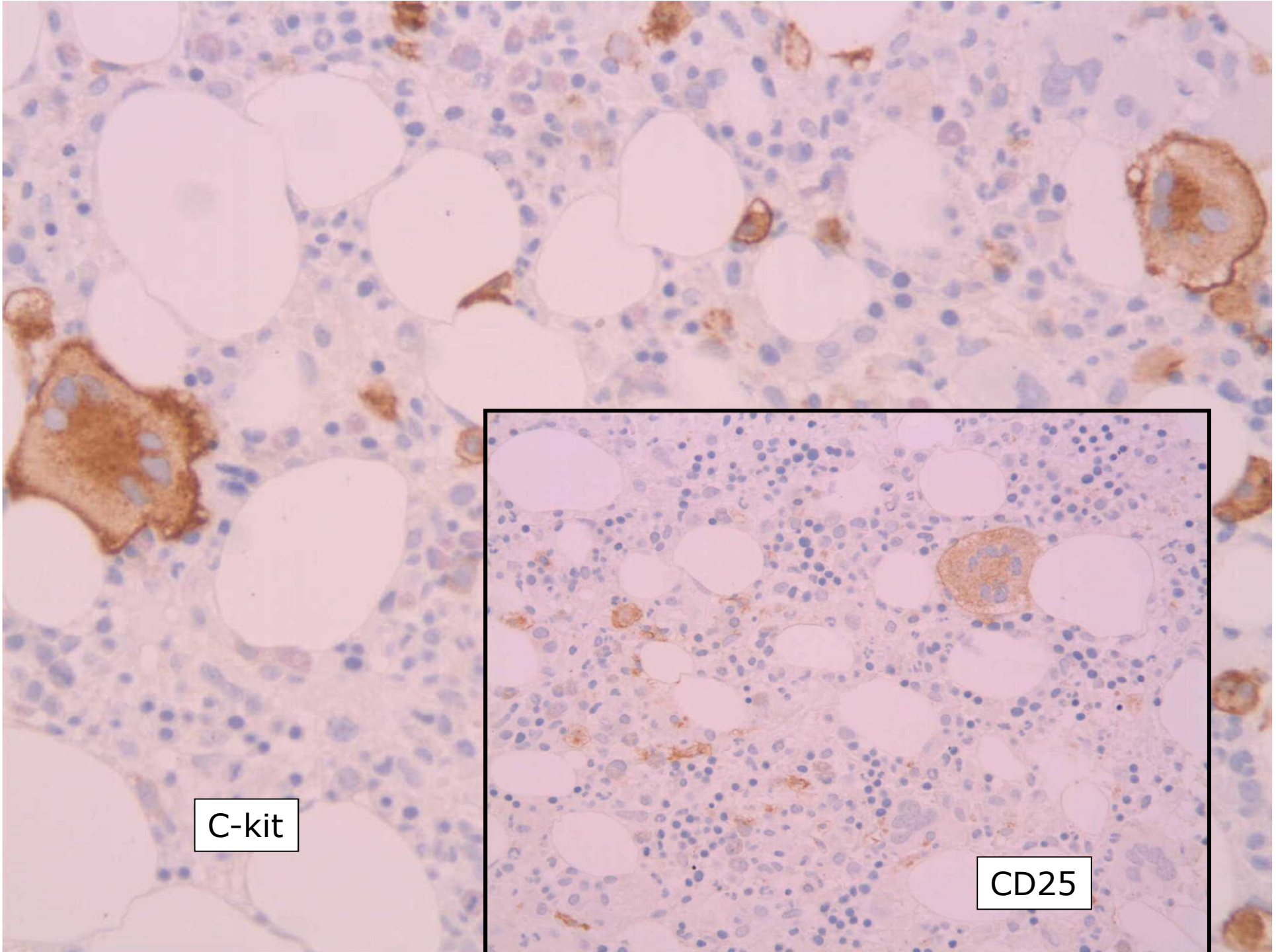
CD30+

Morphologie inhabituelle des Mastocytes

F de 60 ans
Mastocytose connue
Forme agressive traitée par PKC
Bilan post-TRT







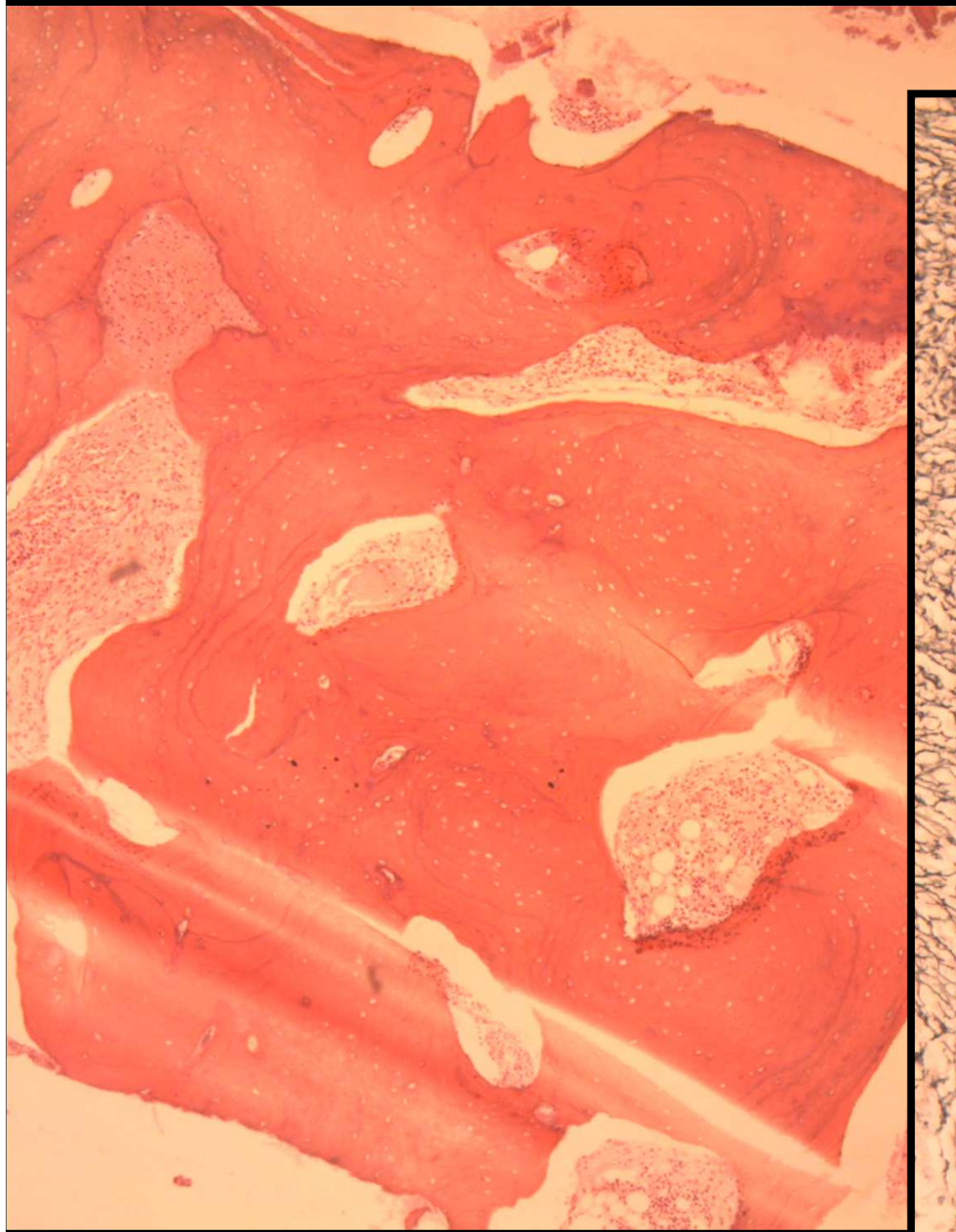
C-kit

CD25

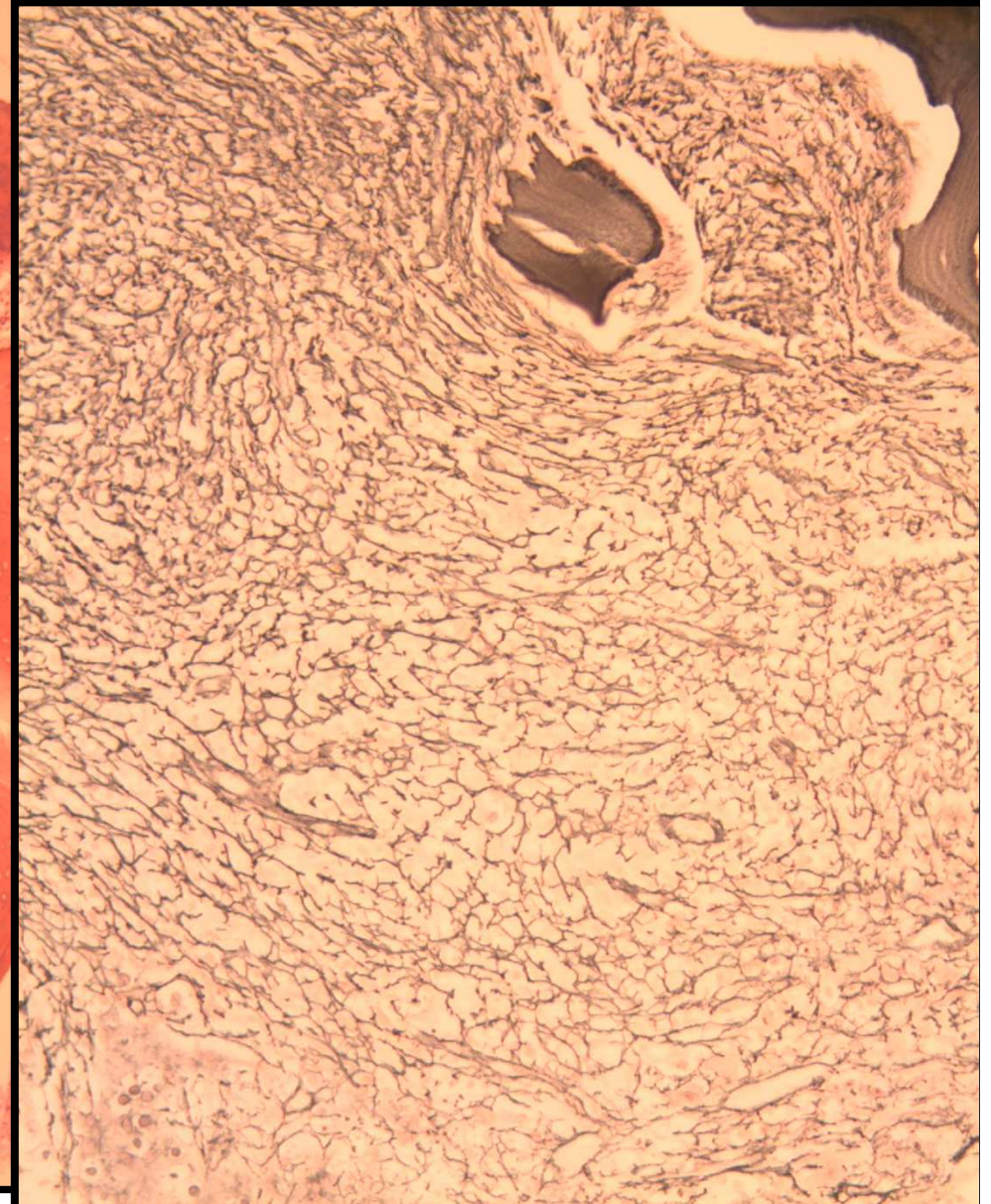
Lésions médullaires des MS en dehors des mastocytes

- **Richesse myéloïde augmentée avec dystrophies myéloïdes**
- **Travées osseuses épaissies**
- **Myélofibrose**

Travées osseuses épaissies



MF diffuse



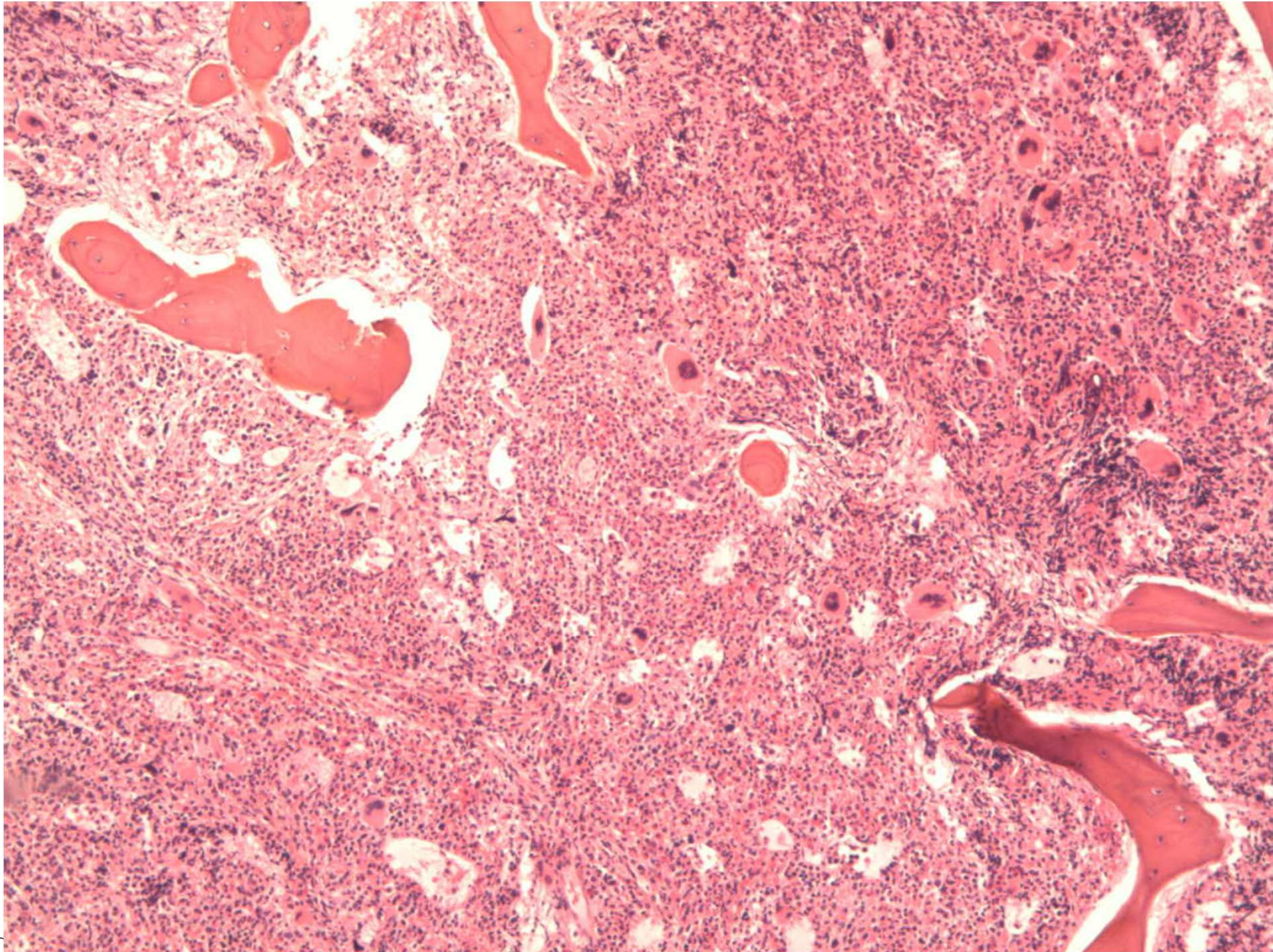
Mastocytoses associées à une autre hémopathie clonale: **SM-AHN** (25 à 30% MS)

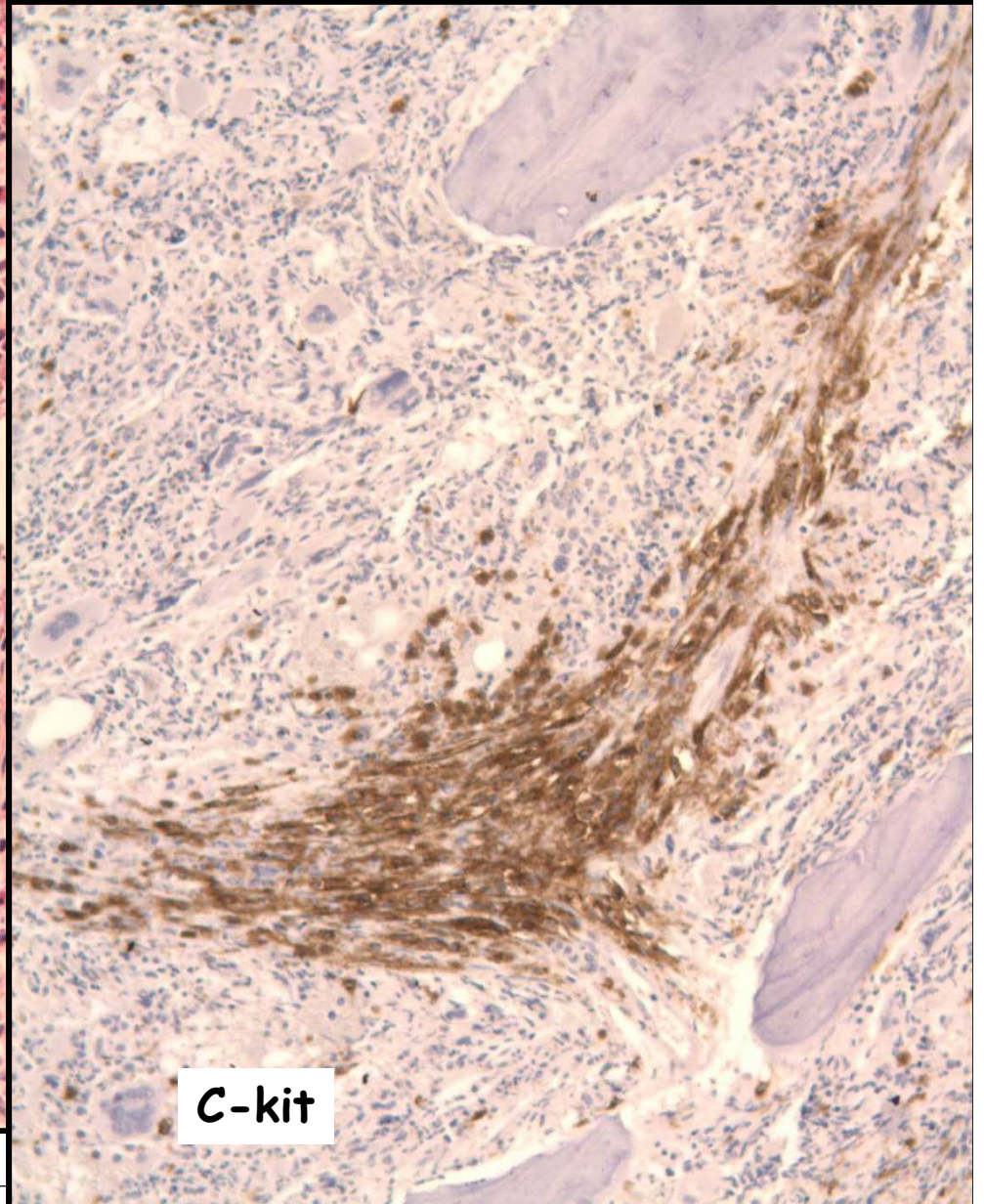
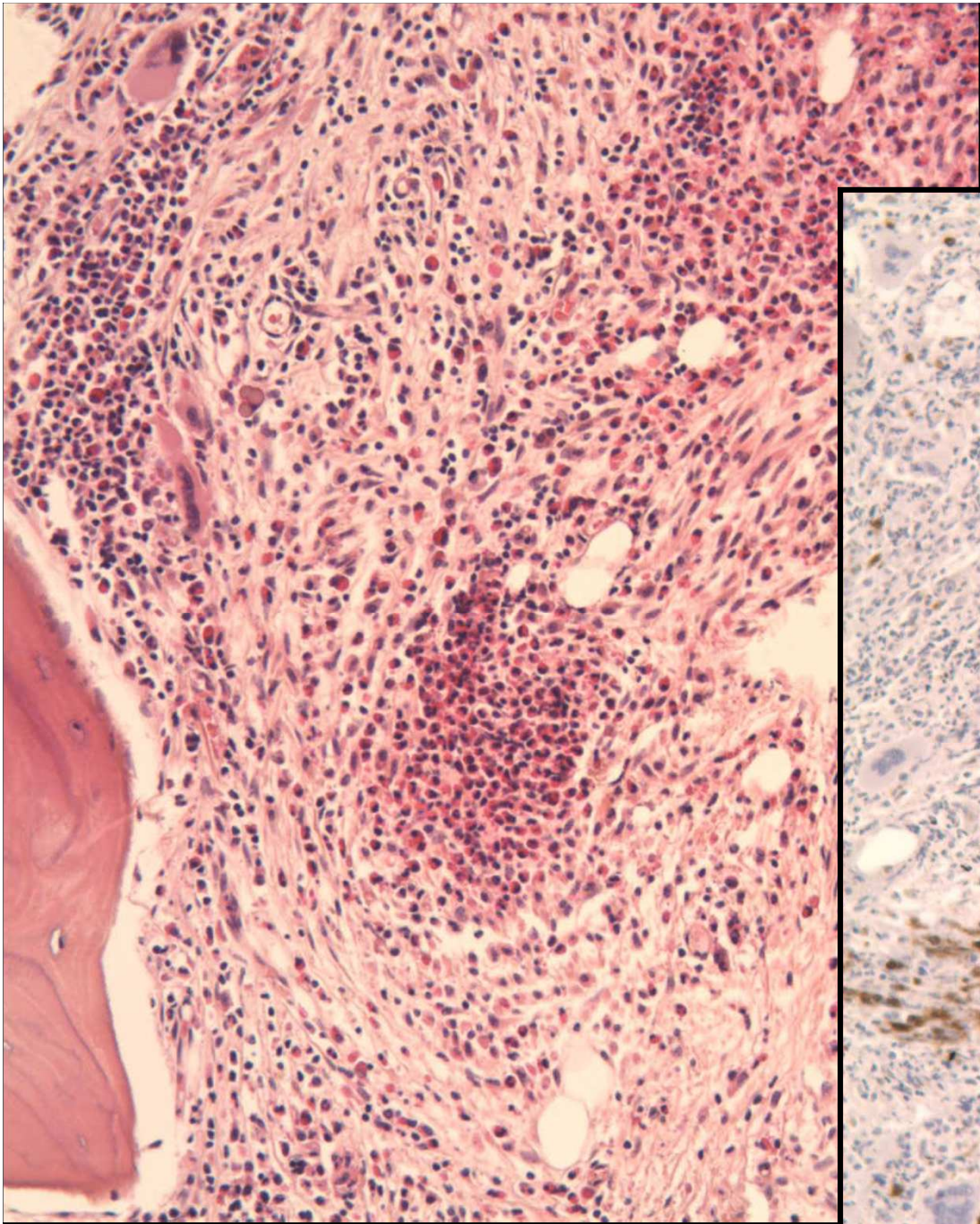
- Hémopathie myéloïde ++ (80 à 90%)
 - Syndrome myéloprolifératif (LMMC+)
 - Syndrome myélodysplasique
 - Leucémie aigue myéloblastique
- Hémopathie non myéloïde bcp +rare

Damaj G, Plos One 2014

Gadage VS, Indian Pathol Microbiol 2012

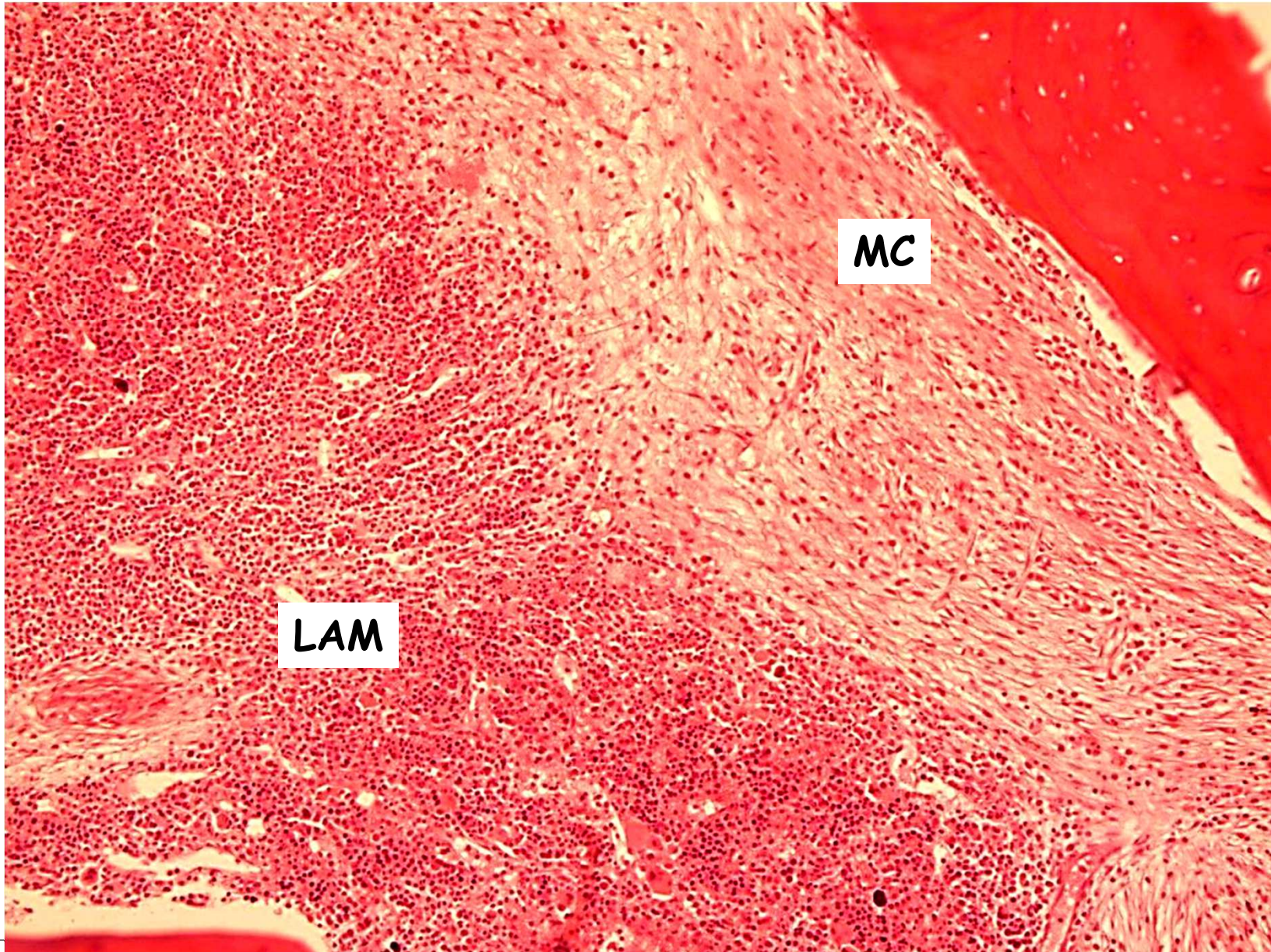
AHN type SMP





C-kit

AHN type LAM




AHN non myéloïdes

- Mastocytoses peuvent s'associer à des Lymphomes le plus souvent B et indolents (5%)

Fernández-Torres R et al Dermatol Res Pract. 2011
Schipper EM et al Neth J Med. 2011
Horny HP et al Pathobiology. 2010;77(4):169-80.

AHN non myéloïdes

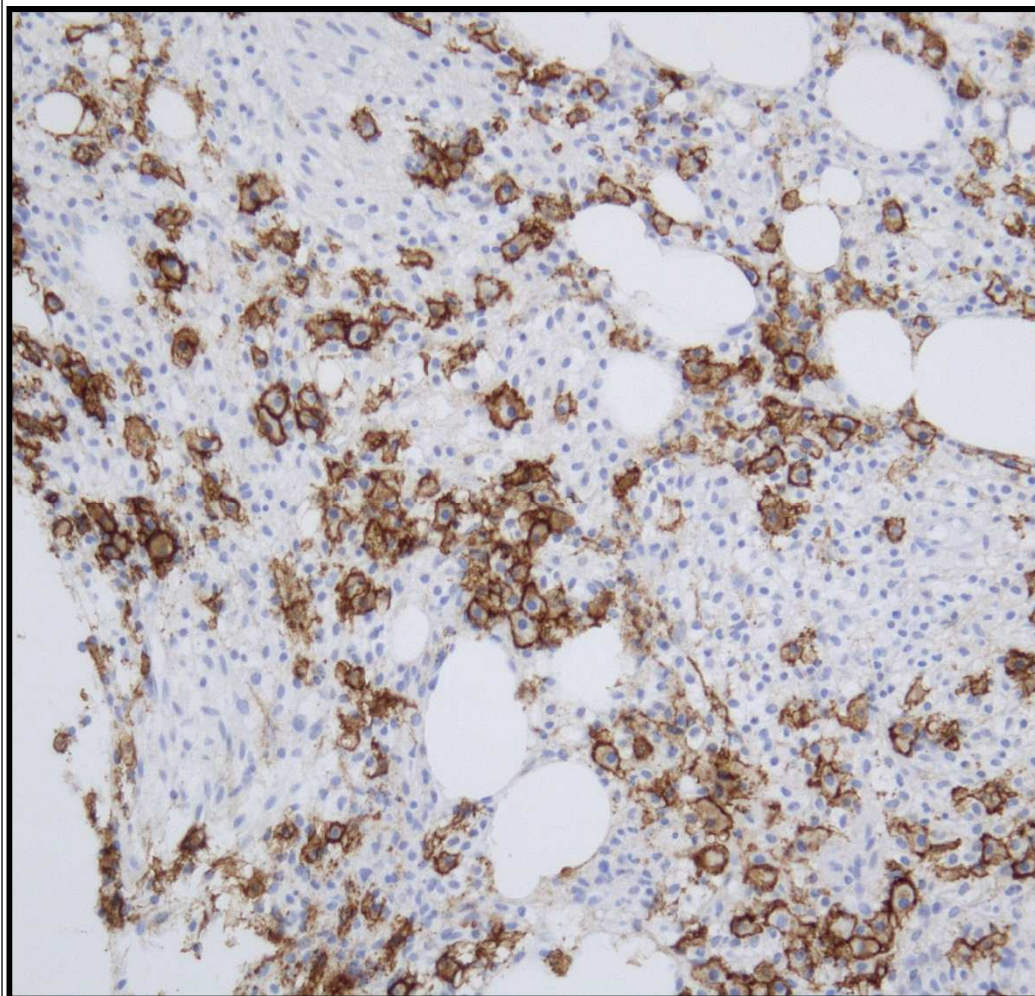
- Mastocytoses peuvent s'associer à des Lymphomes le plus souvent B et indolents
- Parfois à des dysglobulinémies monoclonales (IgG++) (10%)  myélomes
- Très rarement à d'autres types de lymphomes (Hodgkin ou lymphomes T)

Damaj G, Plos One 2014

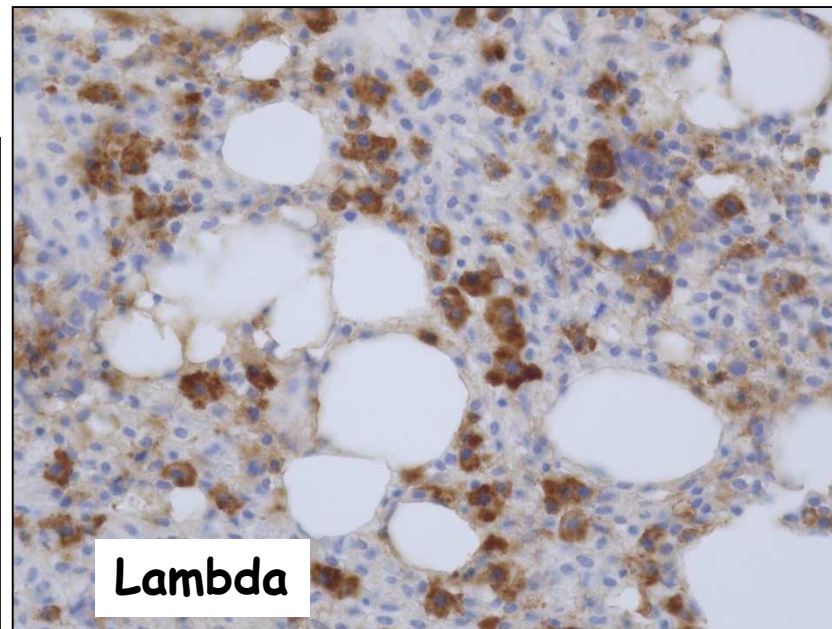
Papadopoulou V, Acta Haematol 2014

Motwani, Leuk Res 2009

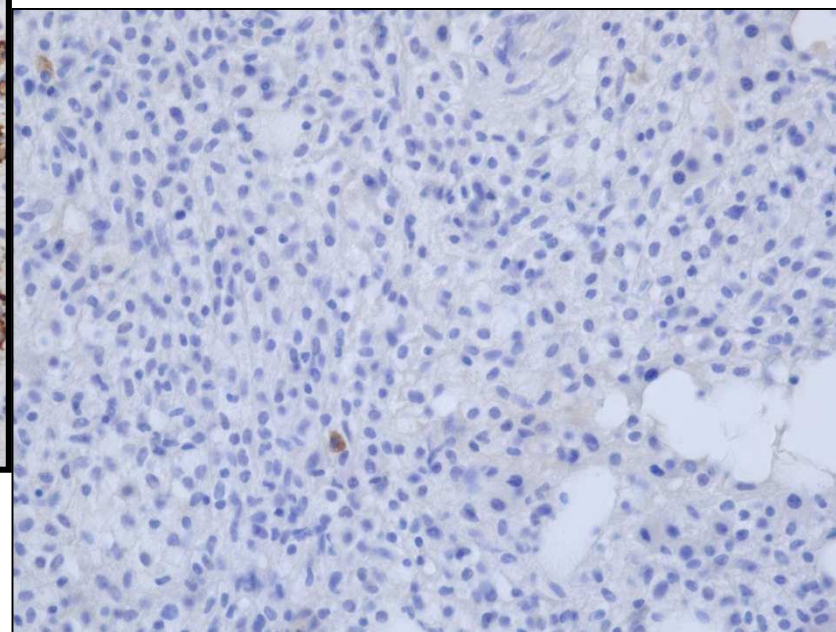
MS & Dysglobulinémie monoclonale



CD138



Lambda

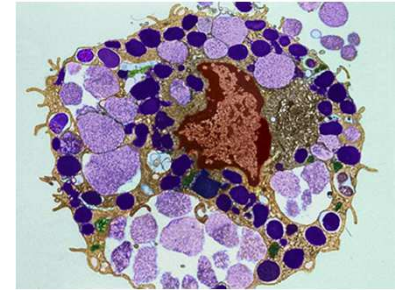


Kappa

Pourquoi diagnostiquer une Mc médullaire peut être difficile sur BOM ?

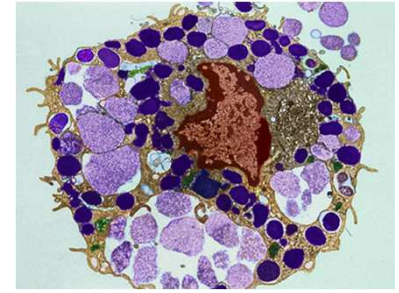
- Parce que le *nombre* de Mc peut être très variable (souvent sous-diagnostiquée)
- Parce que l'*aspect « classique » en foyers* n'est pas toujours présent (f. interstitielles « lâches »)
- Parce que l'*aspect cytologique* des Mc peut être atypique (p.e Mc « anaplasiques »)
- Parce que le critère **CD25+** 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++...)

Diagnostic des localisations extra-médullaires des MS



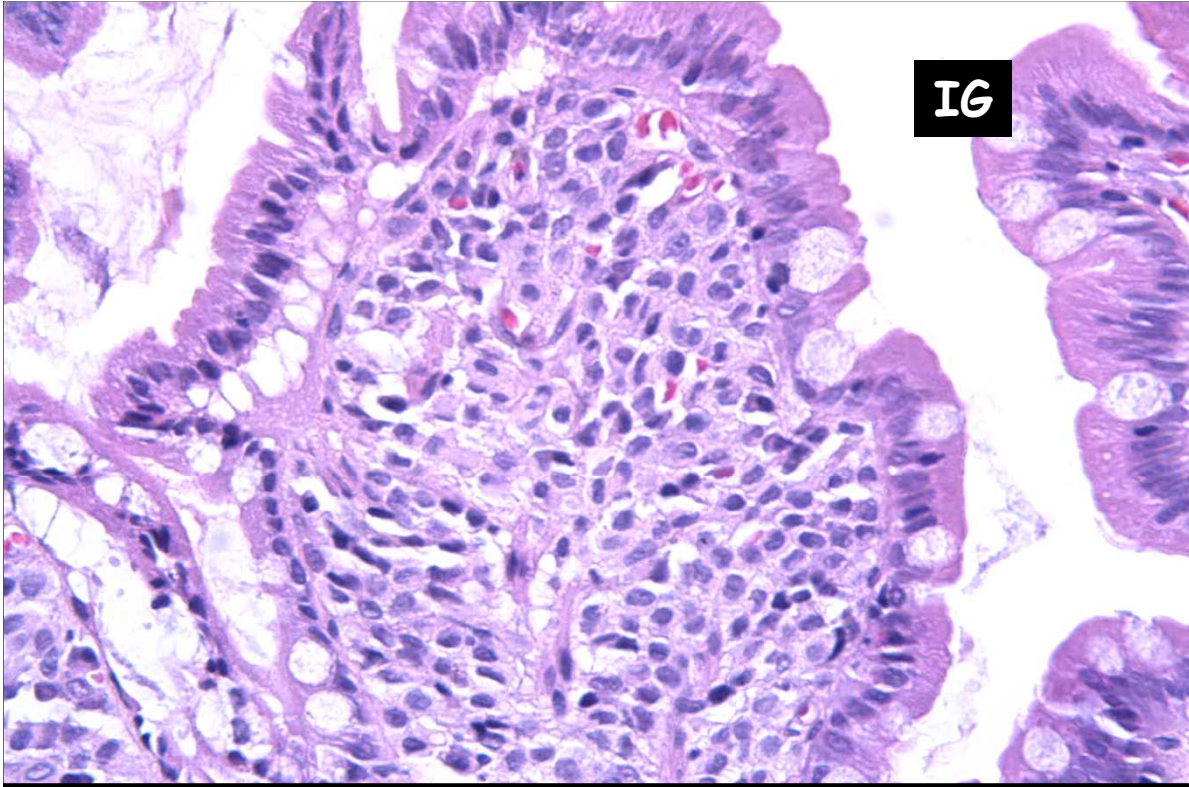
- Tube digestif
- Ganglion
- Rate
- Foie
- Poumon
- Voies urinaires
- Cœur
- Tumeurs Mc isolées (sarcome mastocytaire)...

Mastocytoses digestives



- Mastocytose connue ou découverte fortuite
- Clinique: ballonnement, douleurs abdominales, diarrhée, nausées
- Histologie: foyers Mc ou infiltration MC en bande sous épithéliale ou péri-cryptique + PE
- **Y penser même en l'absence d'histologie évidente et faire immuno systématique**

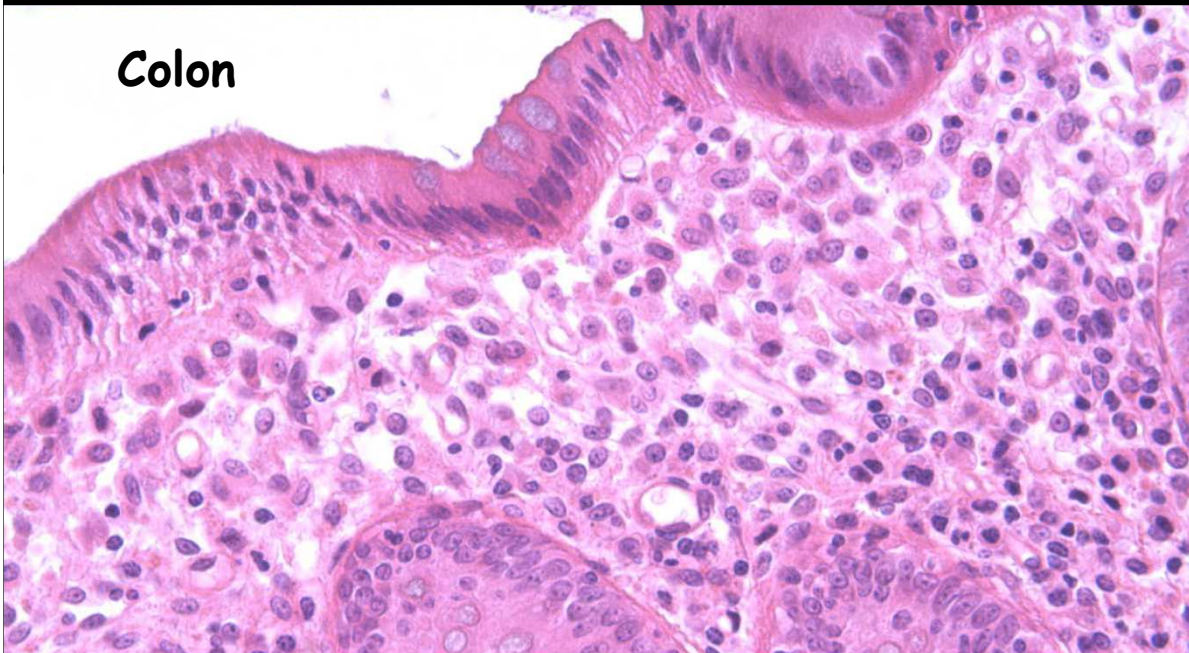
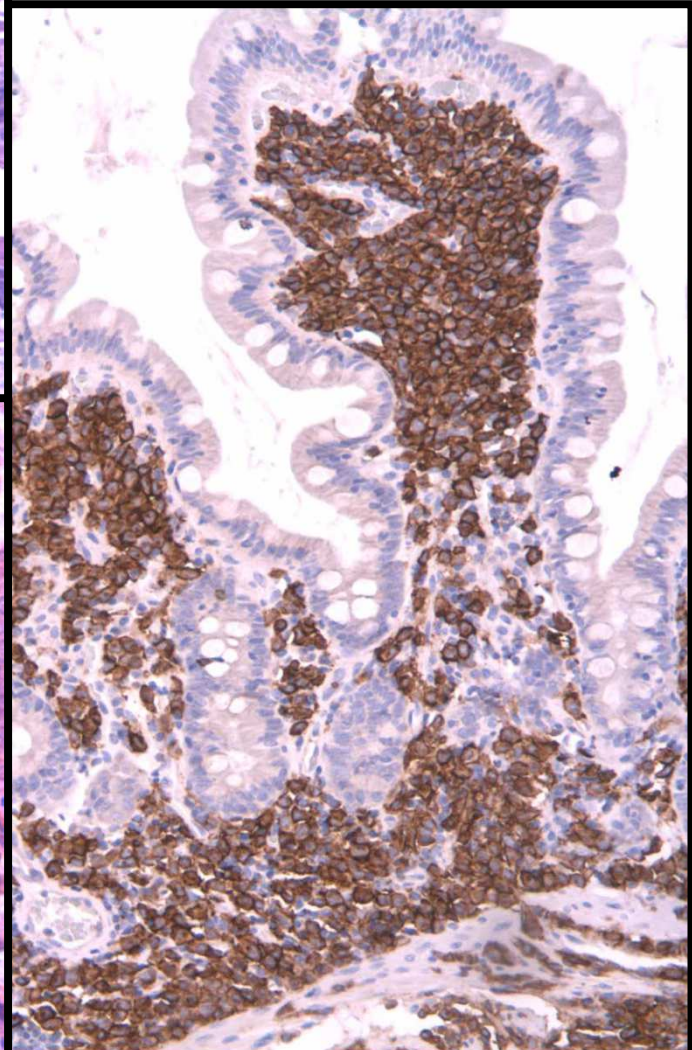
Sokol H, J Allergy Clin Immunol 2013



IG

Cas typique de MD
Infiltrat mastocytaire ++

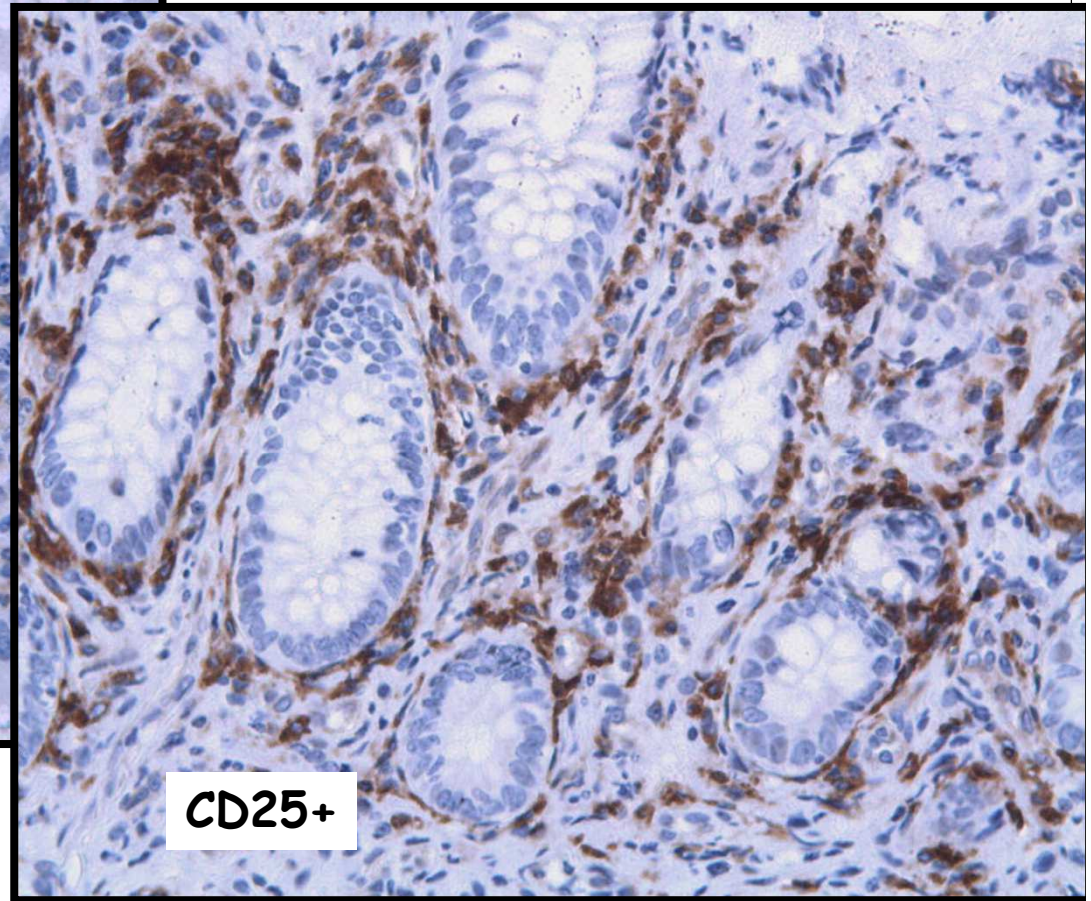
C-kit



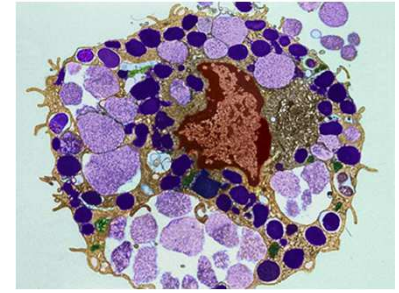
Colon

Infiltration mastocytaire
plus discrète

Colon



Diagnostic de MS non suspecté

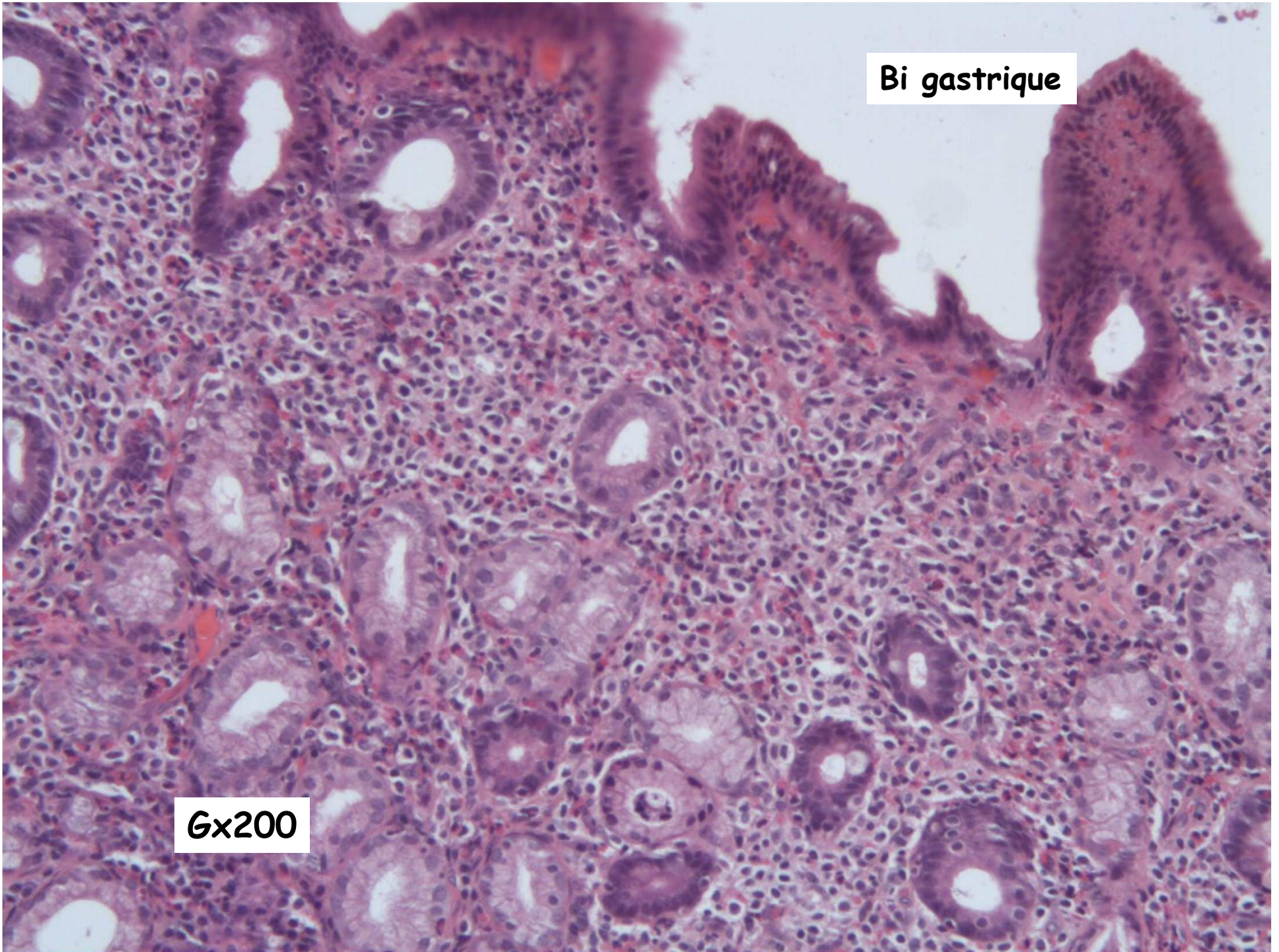


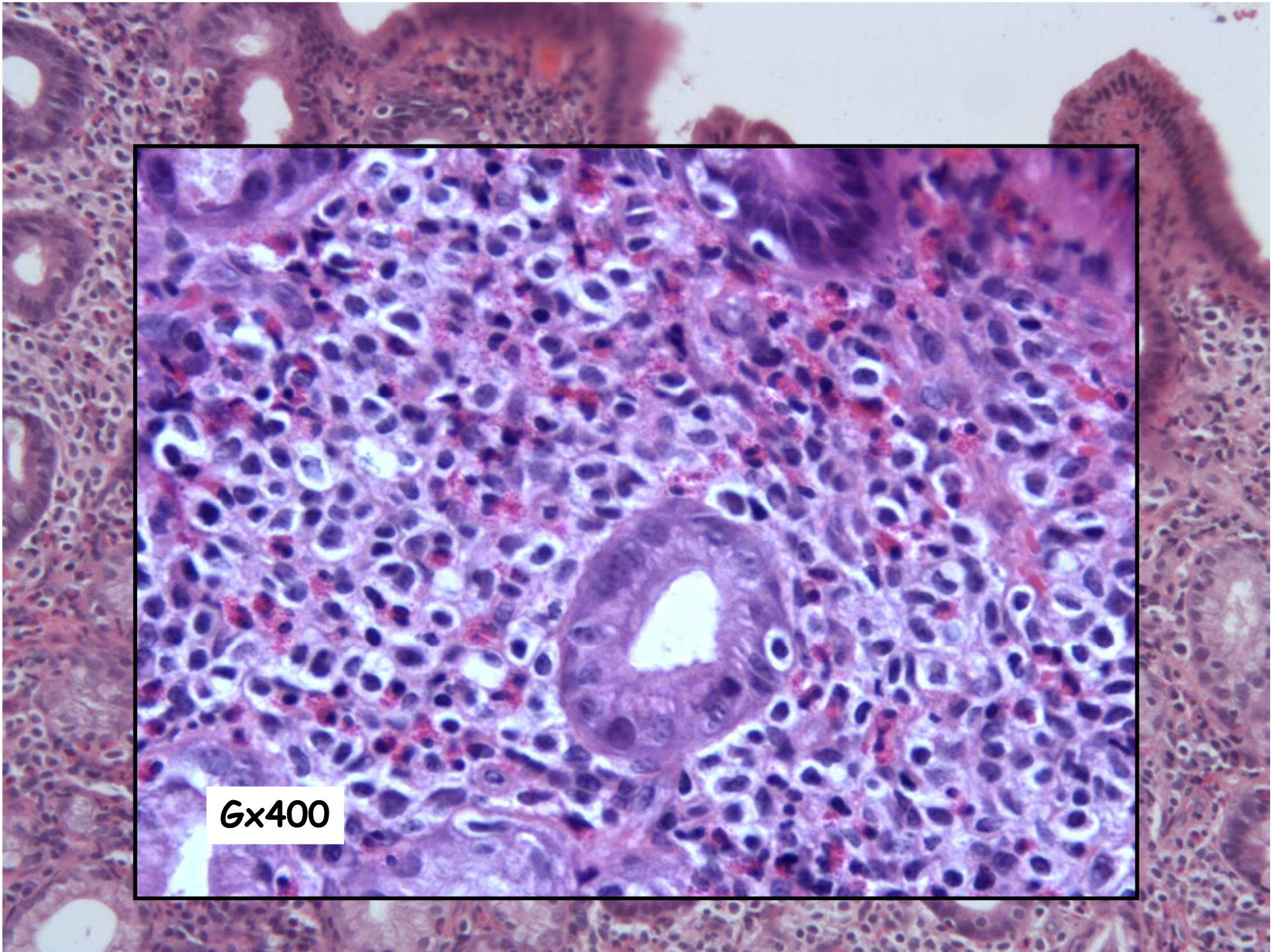
- Patient de 65 ans
- ATCD de LM de la zone marginale gg
- Depuis 6 mois: flushs et lésions cutanées
- **Diarrhée chronique**

- **Biopsies digestives**
 - Récidive LM du MALT/zone marginale ?
 - Entéropathie X ?

Bi gastrique

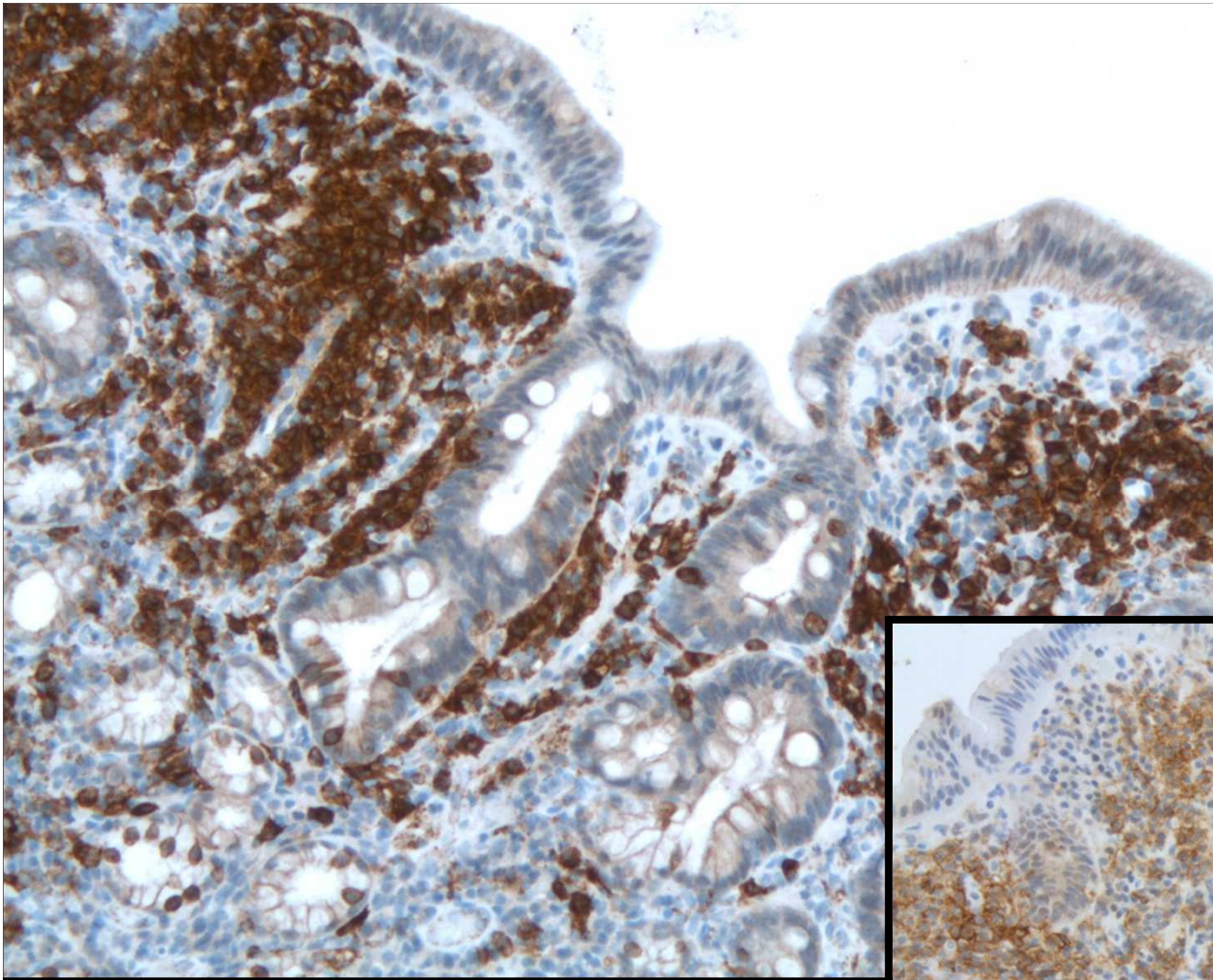
Gx200





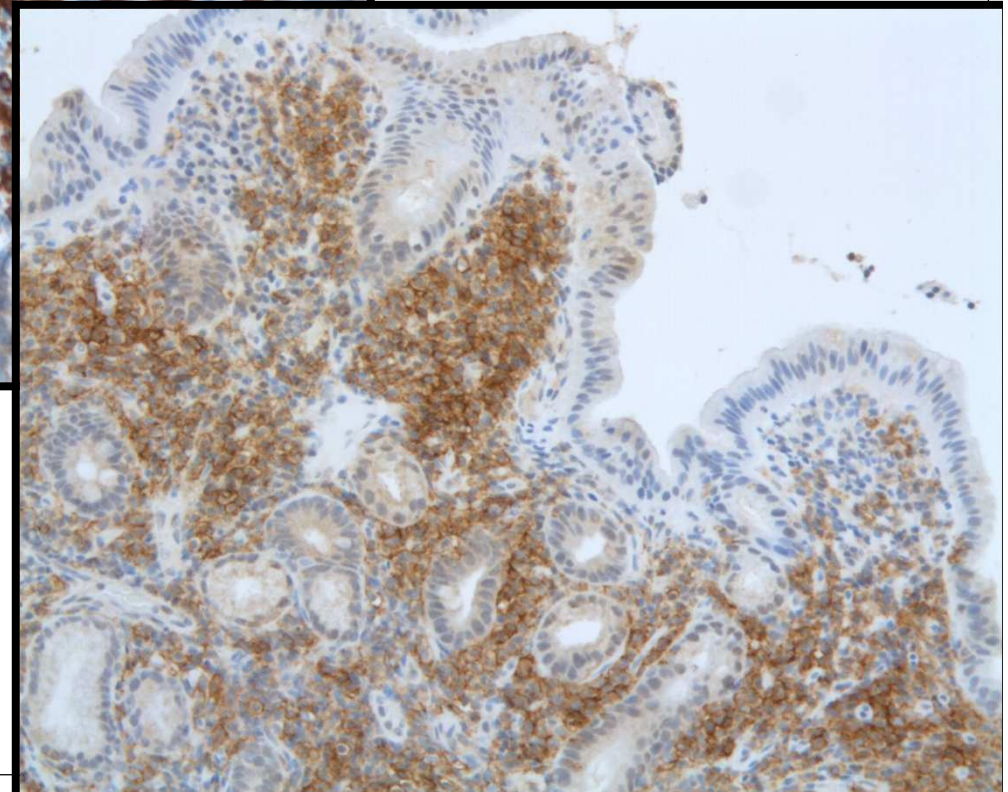
Gx400

C-kit

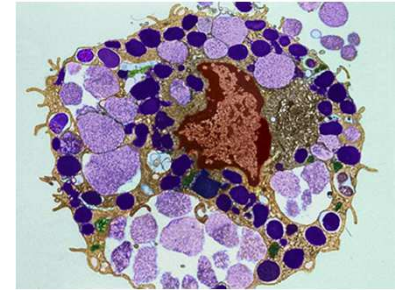


**Localisation digestive de
mastocytose systémique
Pas de LM (CD20-)**

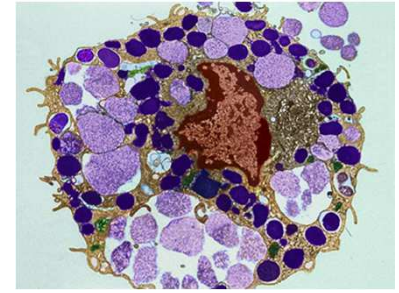
CD25



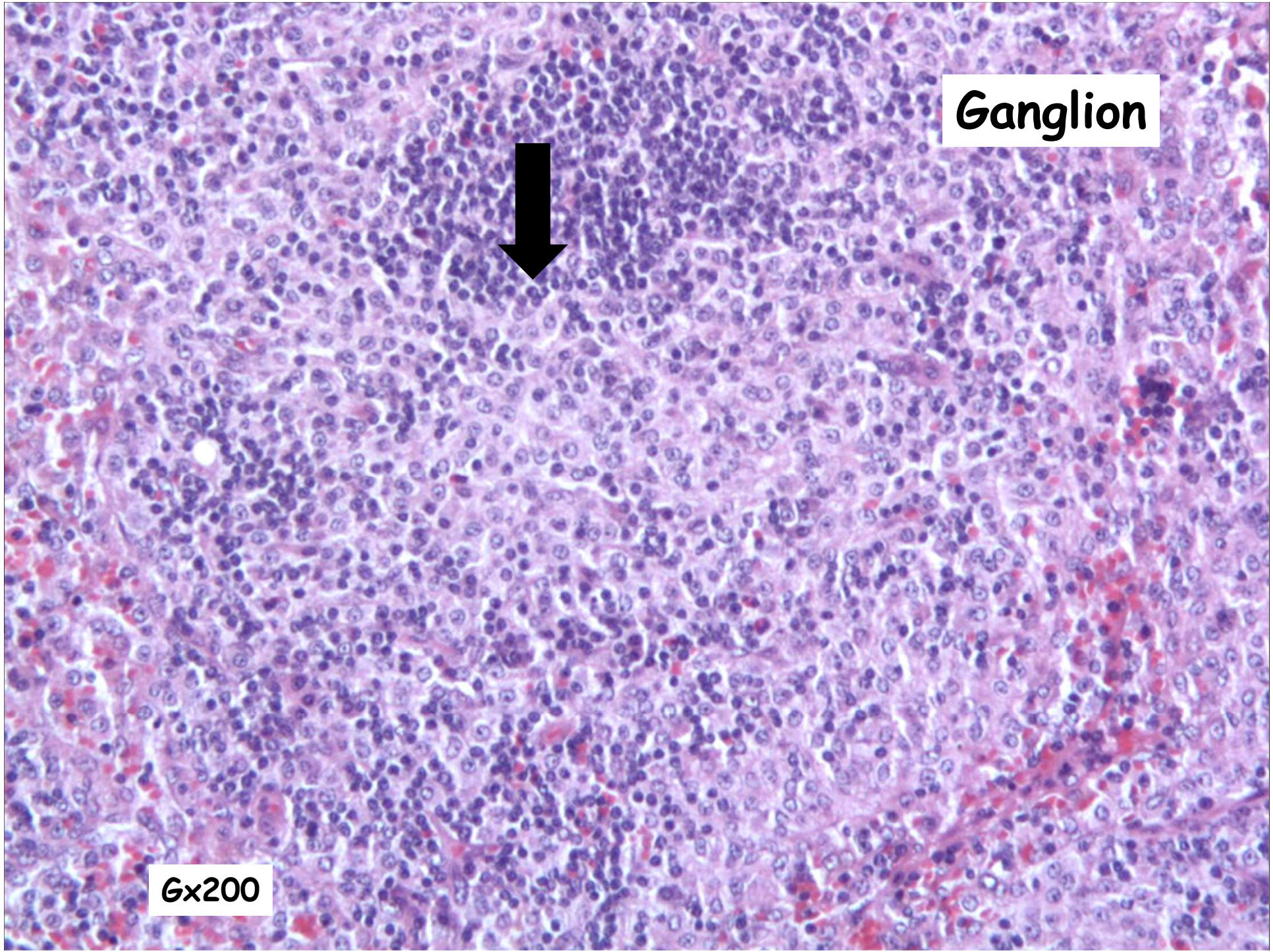
Mastocytose dans Ganglions et Rate



- Localisations rares
- Splénomégalie et/ou ADP
- Histologie: gglion: infiltration paracortex, rate: PB ou PR
- Diagnostic différentiel: lymphome ou autre pathologie hématologique
- Dg difficile si aucune orientation clinique
- **Faire marqueurs quand diagnostic non évident (c-kit, tryptase) ++**



- Patient de 70 ans
- Altération de l'EG
- Splénomégalie
- Polyadénopathies
 - Lymphome ??
 - Diagnostic proposé: *LM anaplasique à grandes cellules* vs « *histiocytose* » car cellules anormales CD68+ ??



Ganglion

Gx200

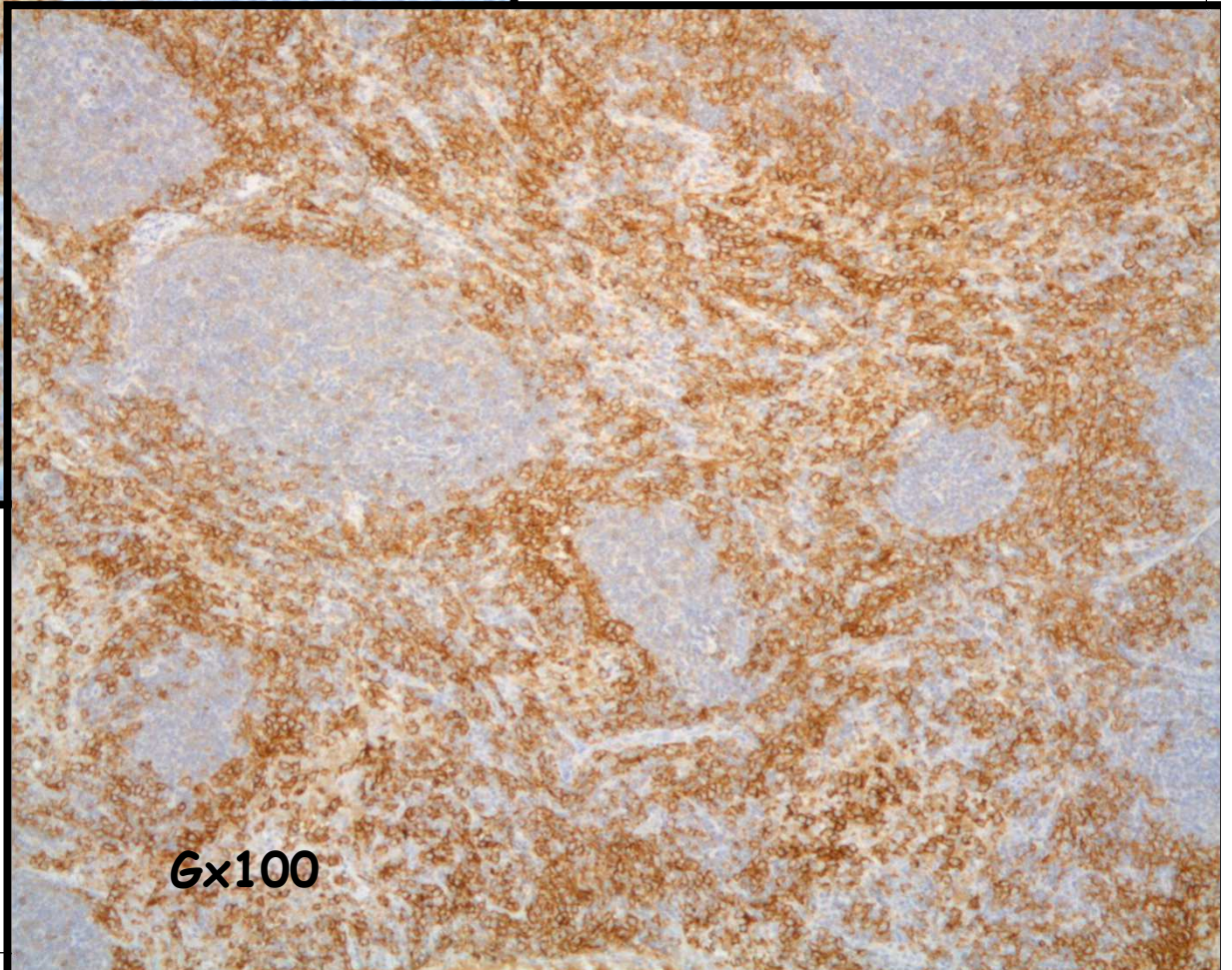
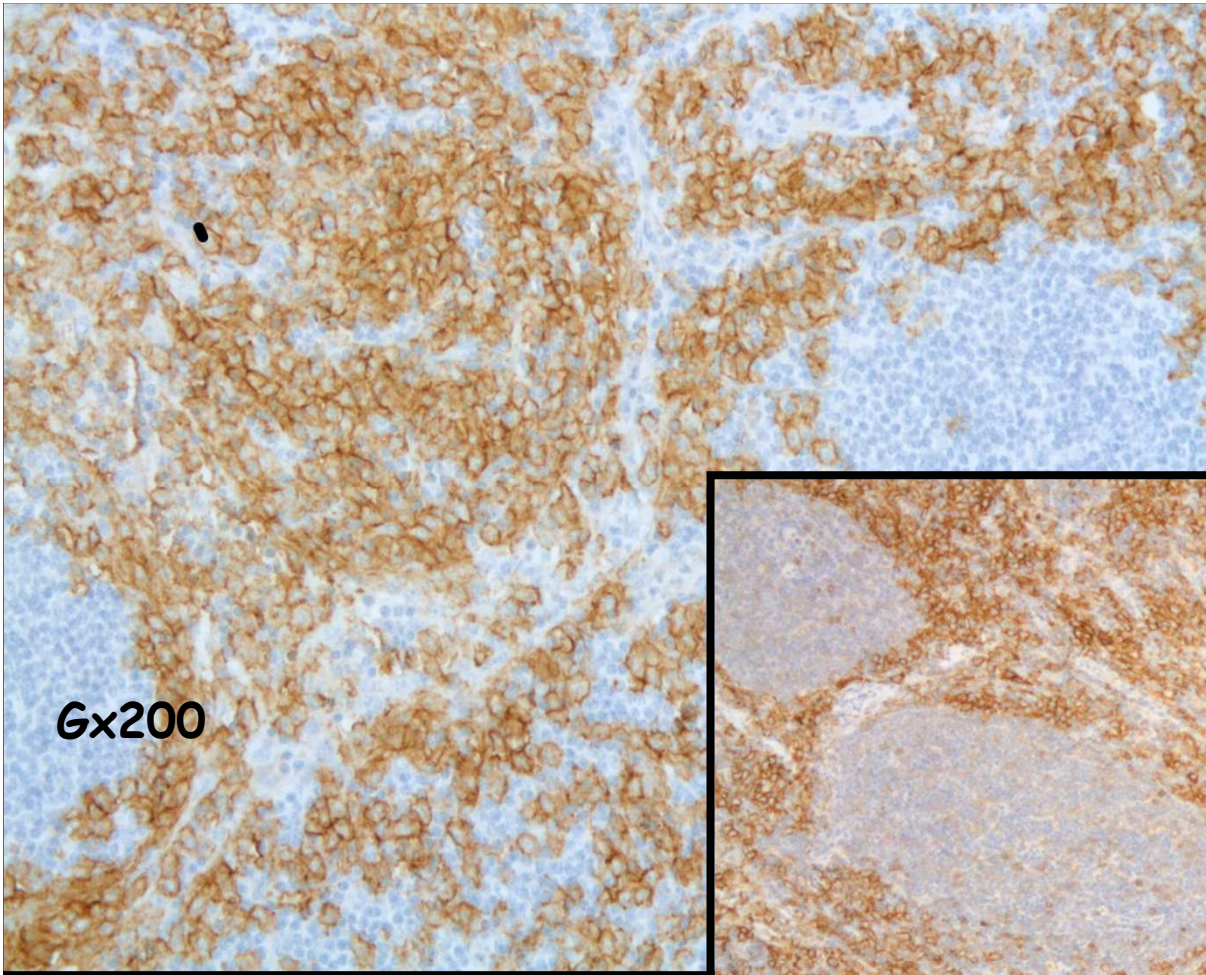
C-kit

Ganglion

Gx200

CD25

Gx100



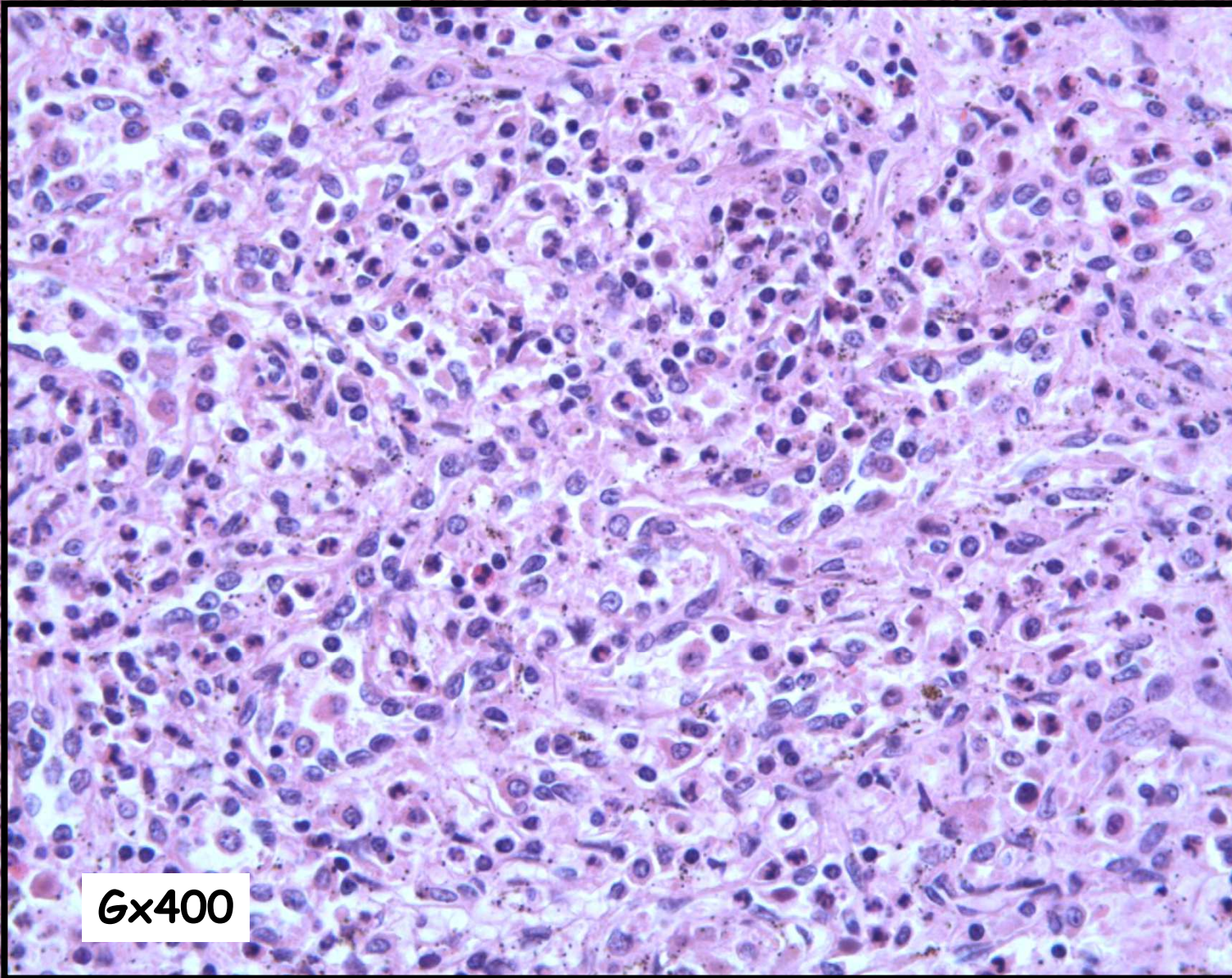


Rate

This histological slide shows a dense population of cells with a pinkish-purple hue. The tissue structure is complex, with numerous small, dark-stained nuclei scattered throughout. There are several prominent, lighter-colored, fibrous or connective tissue-like structures that appear to be separating or supporting the cellular mass. The overall appearance is that of a highly cellular, possibly inflamed or proliferative tissue. The label 'Rate' is positioned in the upper left quadrant of the image.

Gx100

This label is located in the bottom left corner of the image, indicating the magnification level of the micrograph. The text 'Gx100' is written in a bold, black font on a white rectangular background.



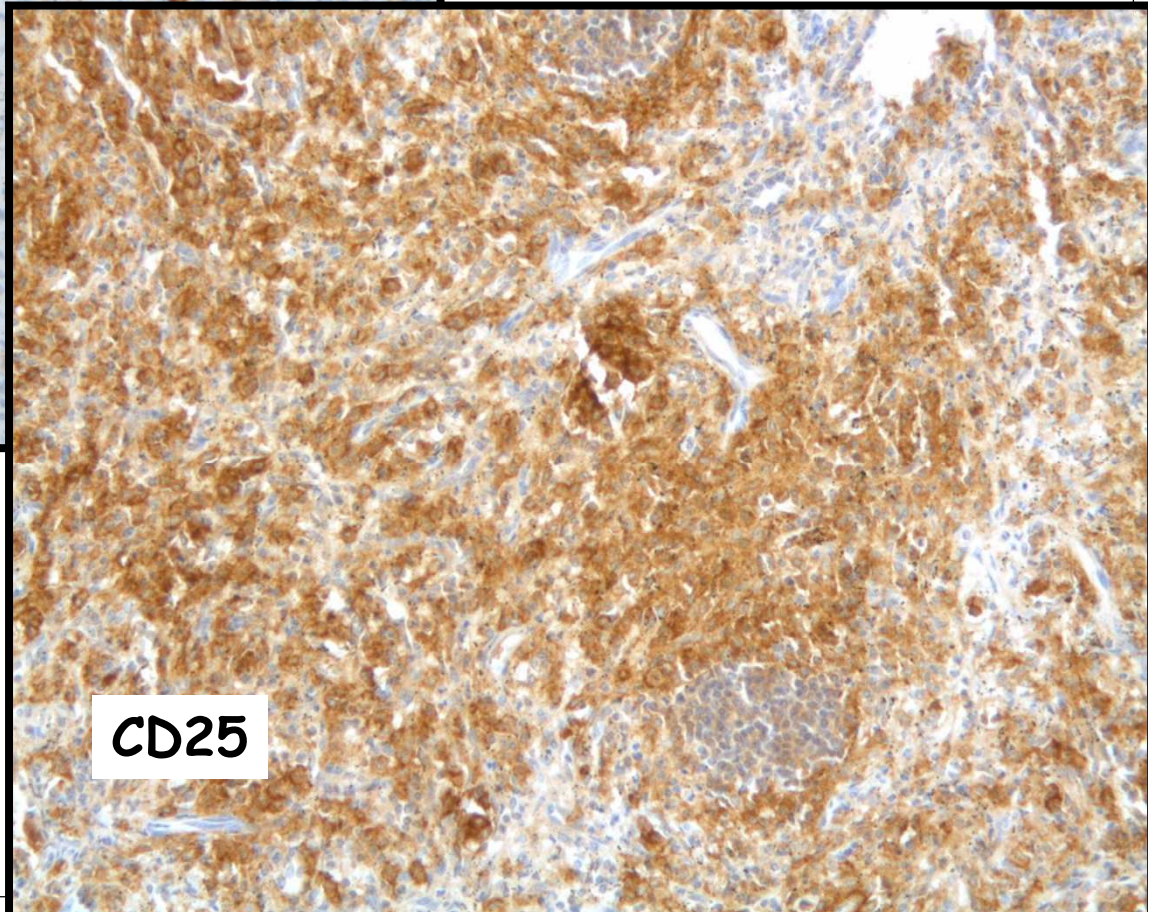
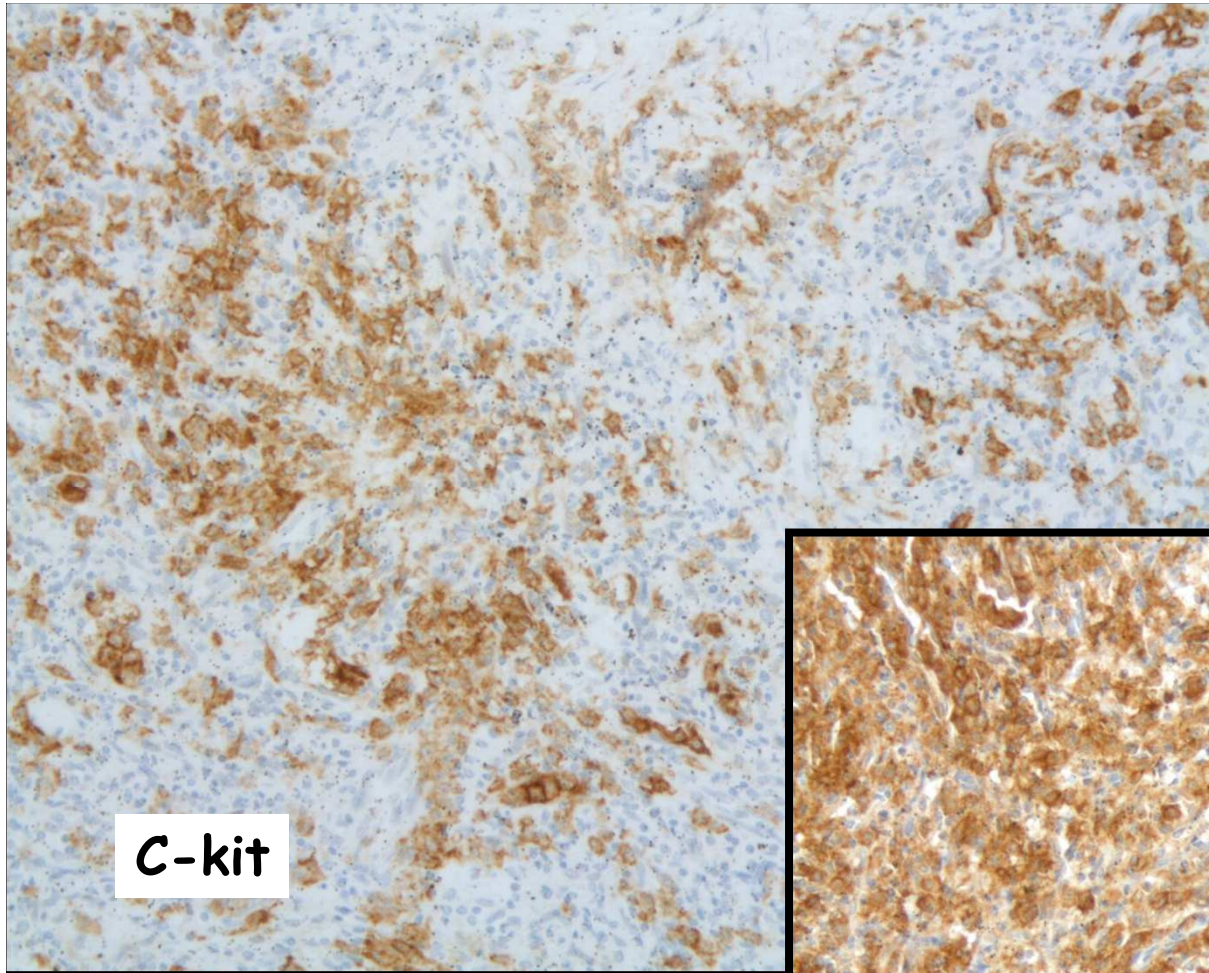
Gx400

Rate

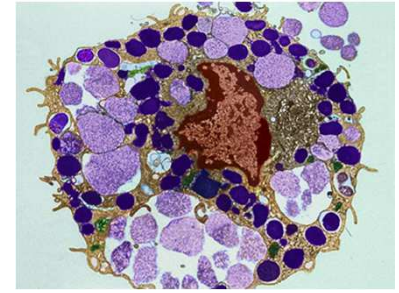
C-kit

**MS avec localisation
splénique et
ganglionnaire**

CD25



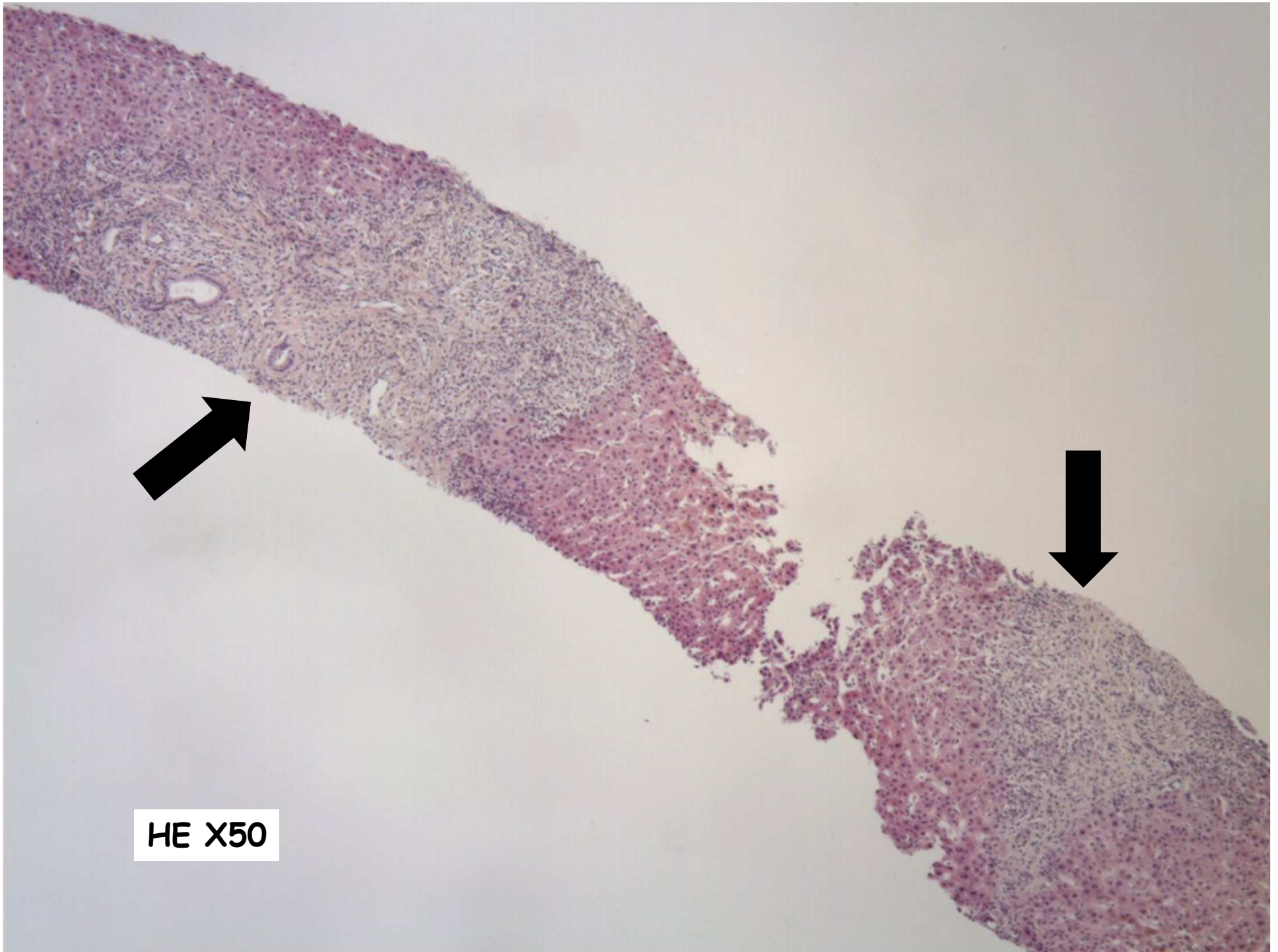
Mastocytoses hépatiques



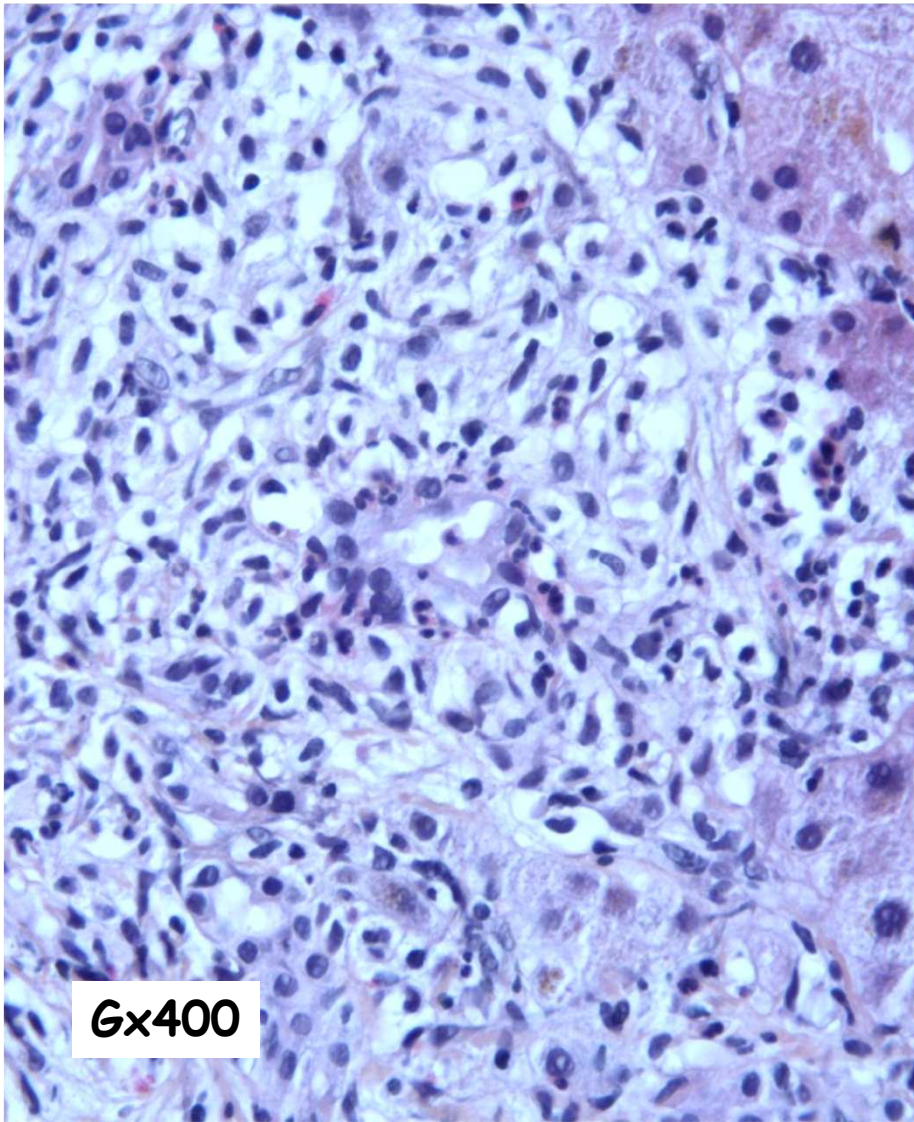
- Peu fréquentes
- Hépatomégalie
- Ascite, perte de poids, HTP
- Histologie:
 - foyers de Mc dans les EP et/ou Mc dispersés dans sinusoides
 - fibrose portale et péri-portale + septa fibreux
- Cirrhose exceptionnelle

Mican J M et al, Hepatology, 1995

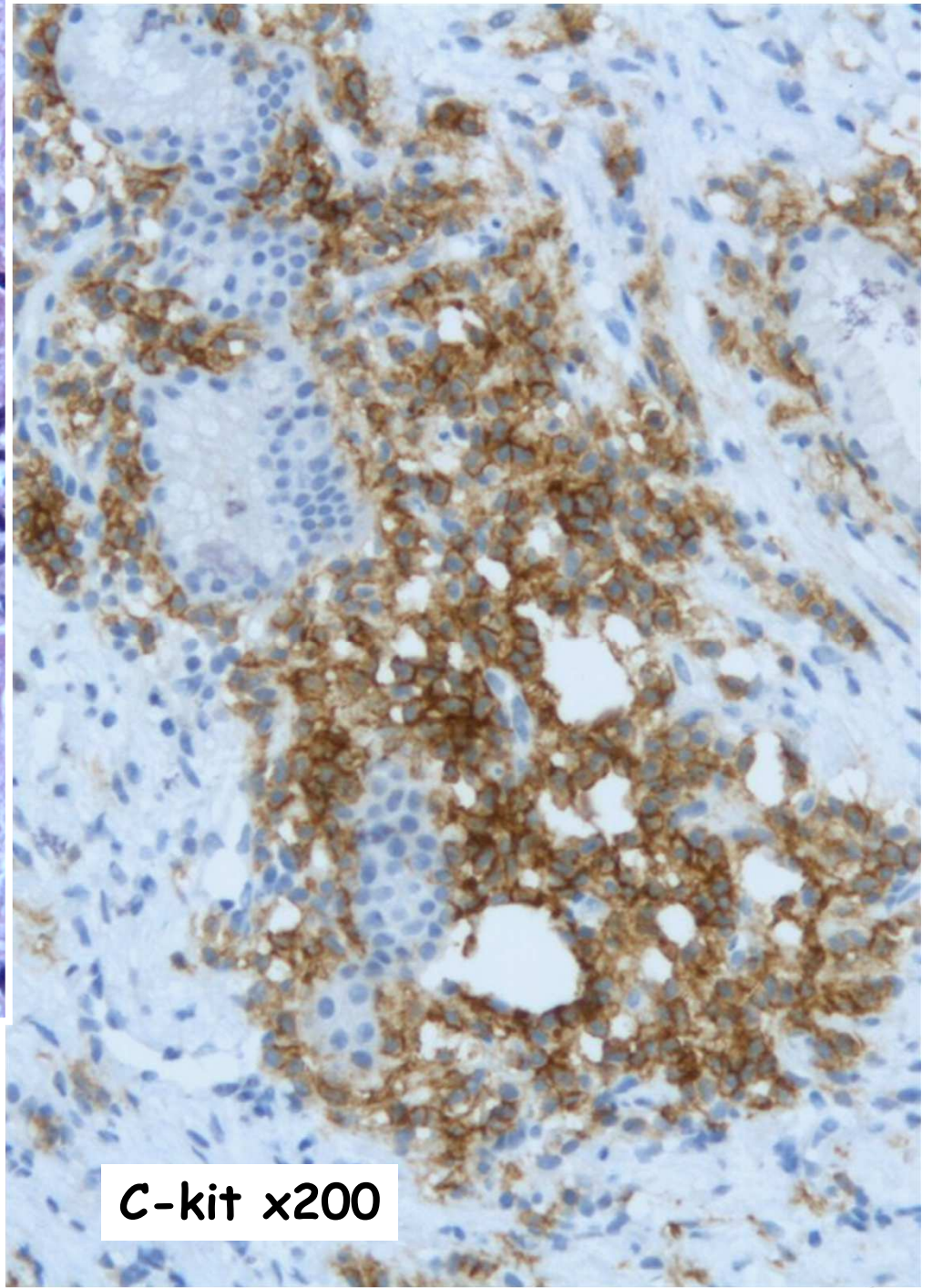
Ambrust T et al, Journal of Hepatology, 1997



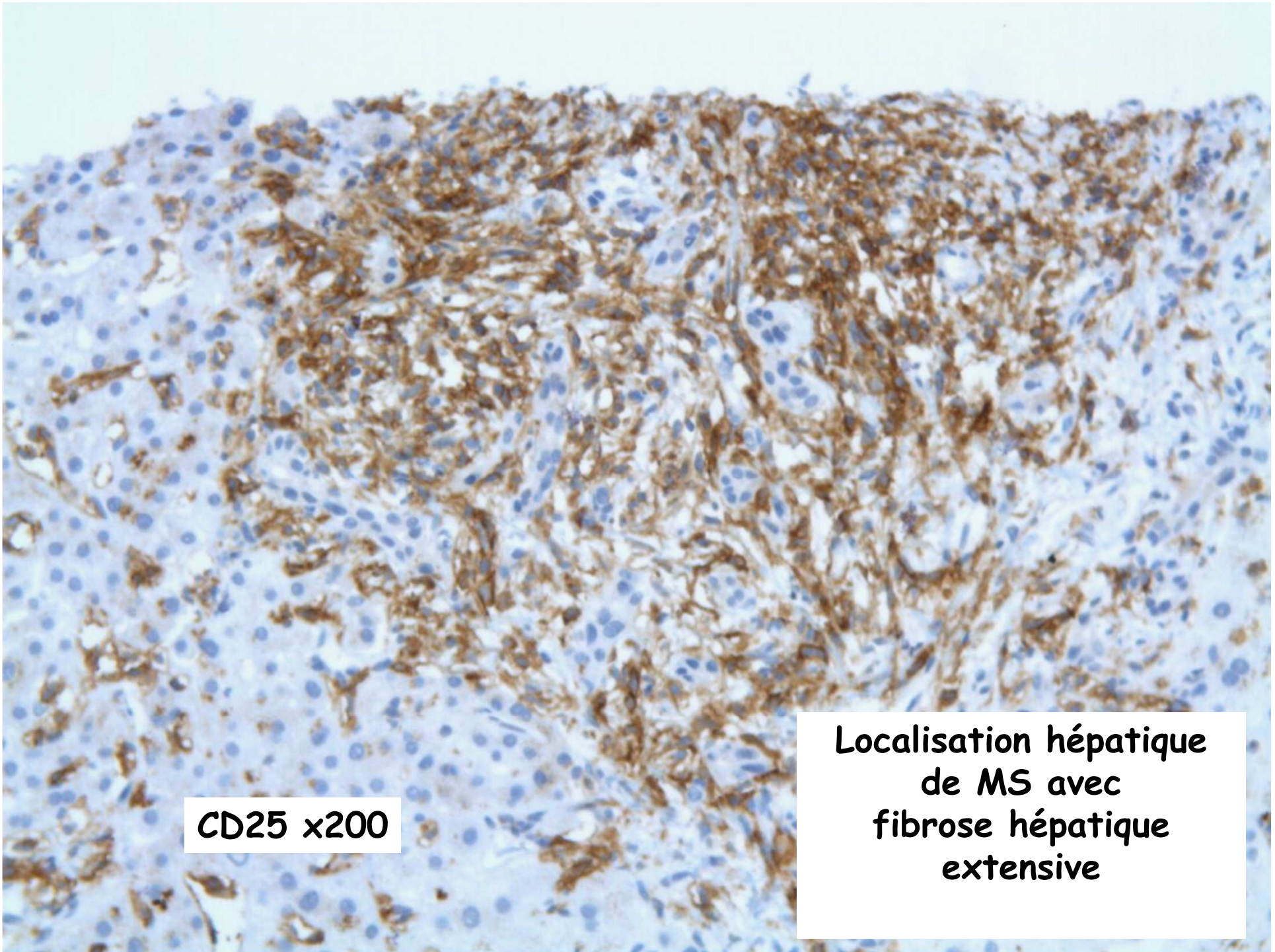
HE X50



Gx400



C-kit x200



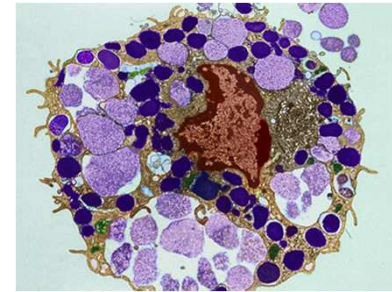
CD25 x200

**Localisation hépatique
de MS avec
fibrose hépatique
extensive**

Pourquoi le diagnostic histologique d'une Mc extra-médullaire peut être difficile ?

- Parce que les critères de la WHO 2008 ne conviennent pas toujours pour les localisations extra-médullaires (*l'aspect « classique » en foyers* n'est pas toujours présent)
- Parce que Mc souvent augmentés dans *d'autres pathologies* (lésions inflammatoires++)
- Parce que le *nombre* de Mc peut être très variable
➔ faire *rapport Mc/cellules inflammatoires* (Mc digestive souvent sous-diagnostiquée)

Sarcome Mastocytaire



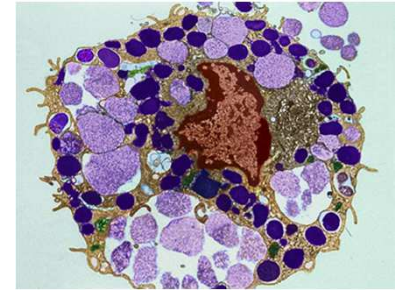
- Sous-type très rare de Mastocytose (0.1%)
- Ad ou enfants, âge médian: 40ans, F>H
- Prolifération **Mc tumorale localisée destructrice** évoquant un sarcome
- Sièges: peau, ganglions, os, rate, TD,...
- Anémie, thrombopénie, voire pancytopénie
- Tryptase très augmentée
- Formes **primitives** (>90%) ou 2nd à MS
- Evolution en leucémie mastocytaire (27 à 50%)
- Pronostic **très défavorable** (médiane survie < 1 an)

Georgin-Lavialle S JCO 2013

Auquit-Auckbur L AmjSurgPathol 2012

Bautista-Quach MA JPediatr Hematol Oncol 2013

Sarcome Mastocytaire (2)

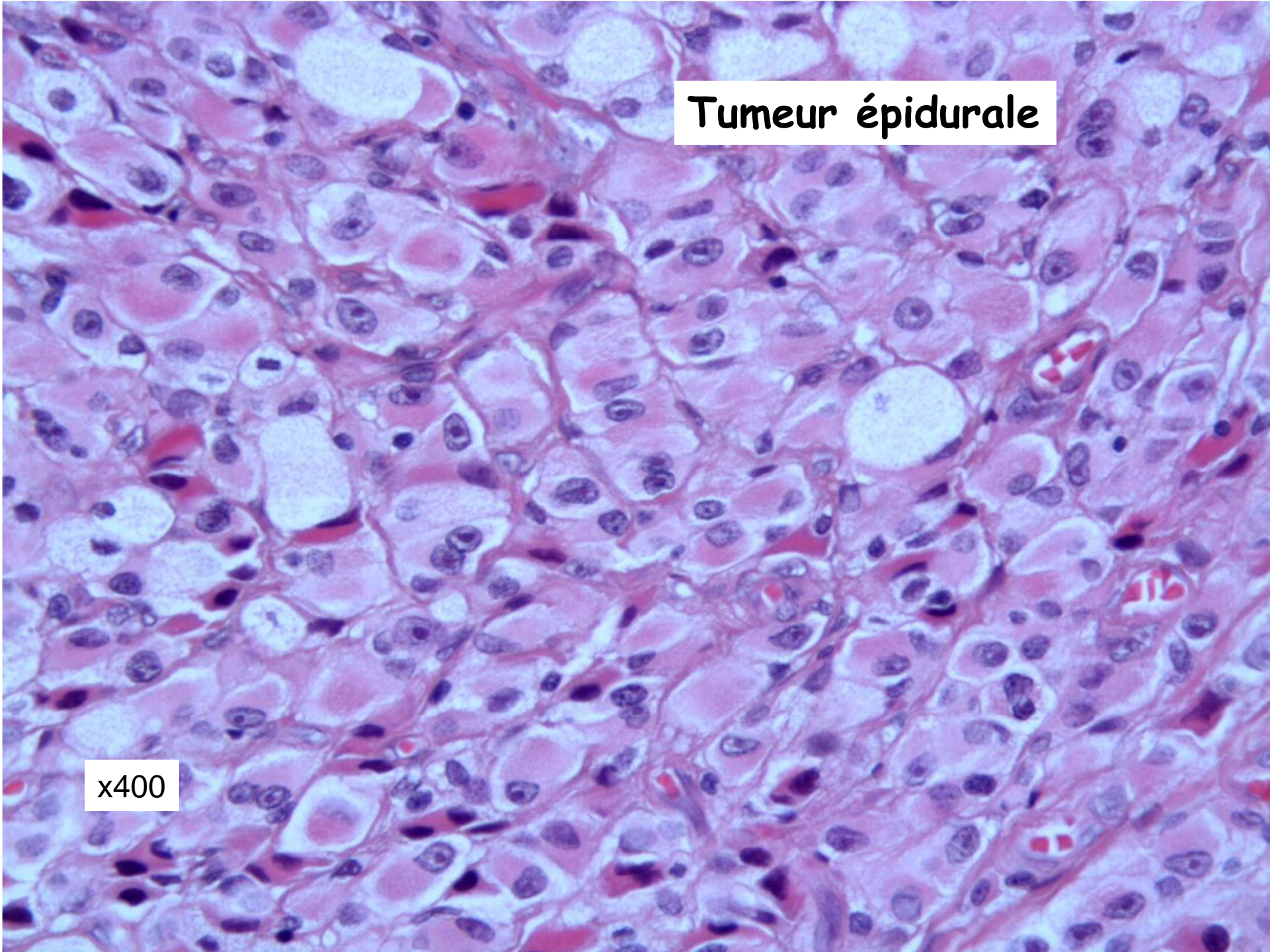


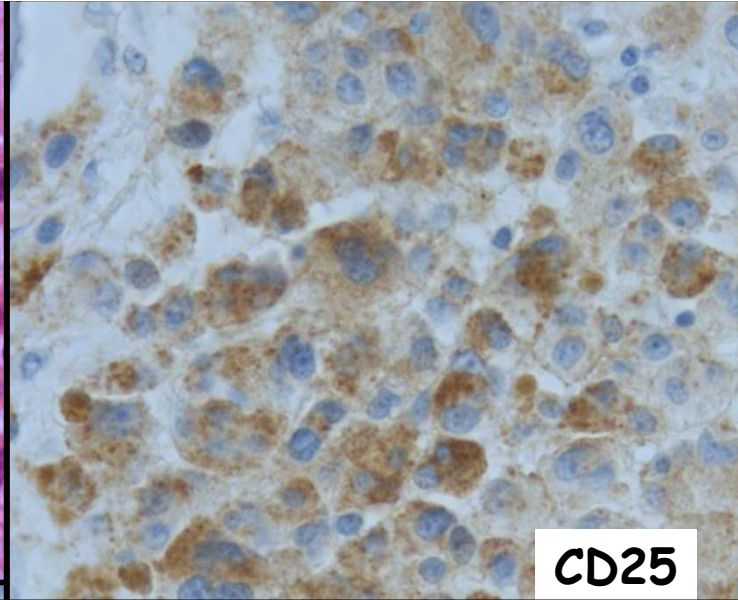
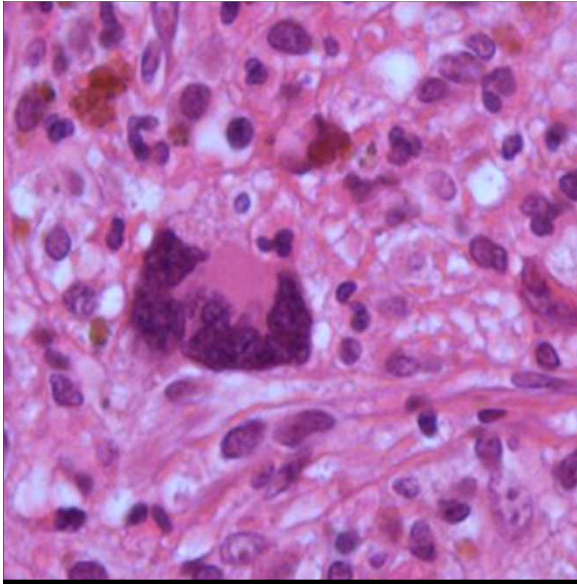
- Mc très atypiques, pseudo-K ou pseudo-LM
- IHC: Tryptase +, CD117+ ou dim, CD25&CD2+, CD25-(25%), CD2-(48%), ou CD25&CD2-(1/3), souvent CD30+, parfois phénotype immature CD34+, Ki67++, P53+
- Mutation D816 svt absente (WT ou mutation dans un autre exon (11+), mutation TET2+
➔ Penser à ce diagnostic rare ++

Chott A, AmJSurgPathol, 2003
Schwaab J, AnnHematol, 2014

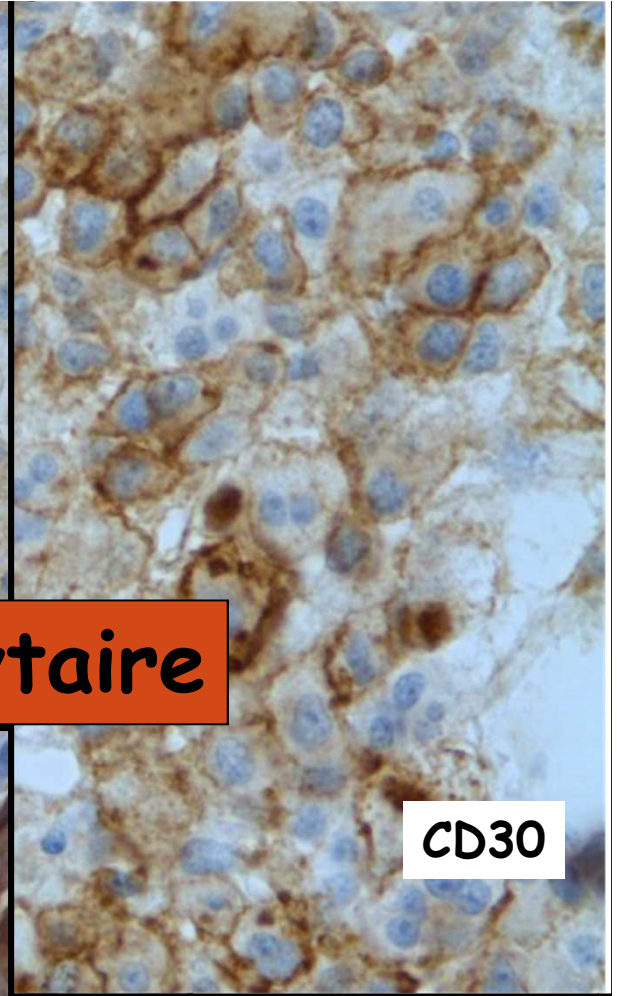
Tumeur épidurale

x400



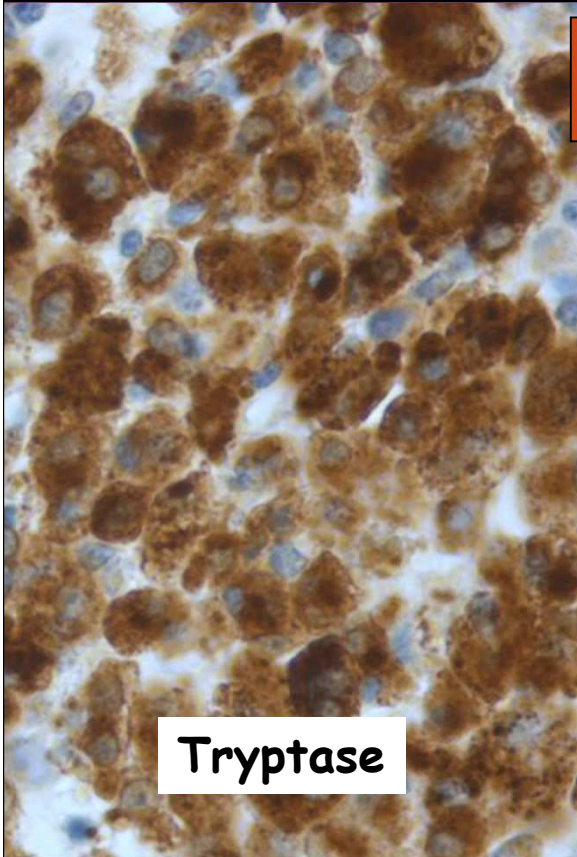


CD25

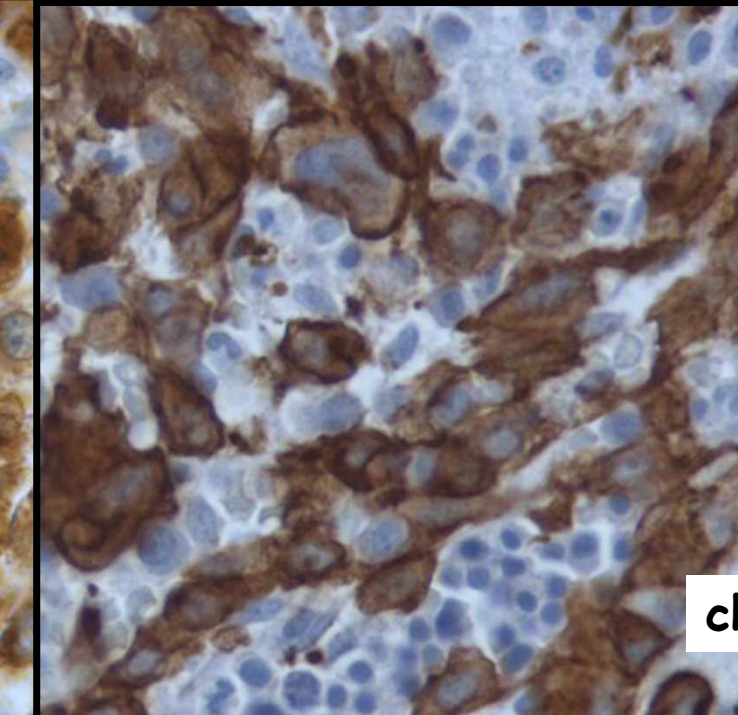


CD30

Sarcome Mastocytaire

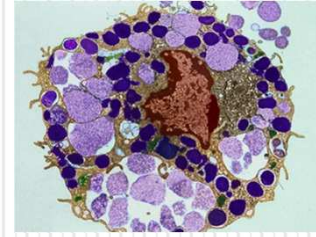


Tryptase

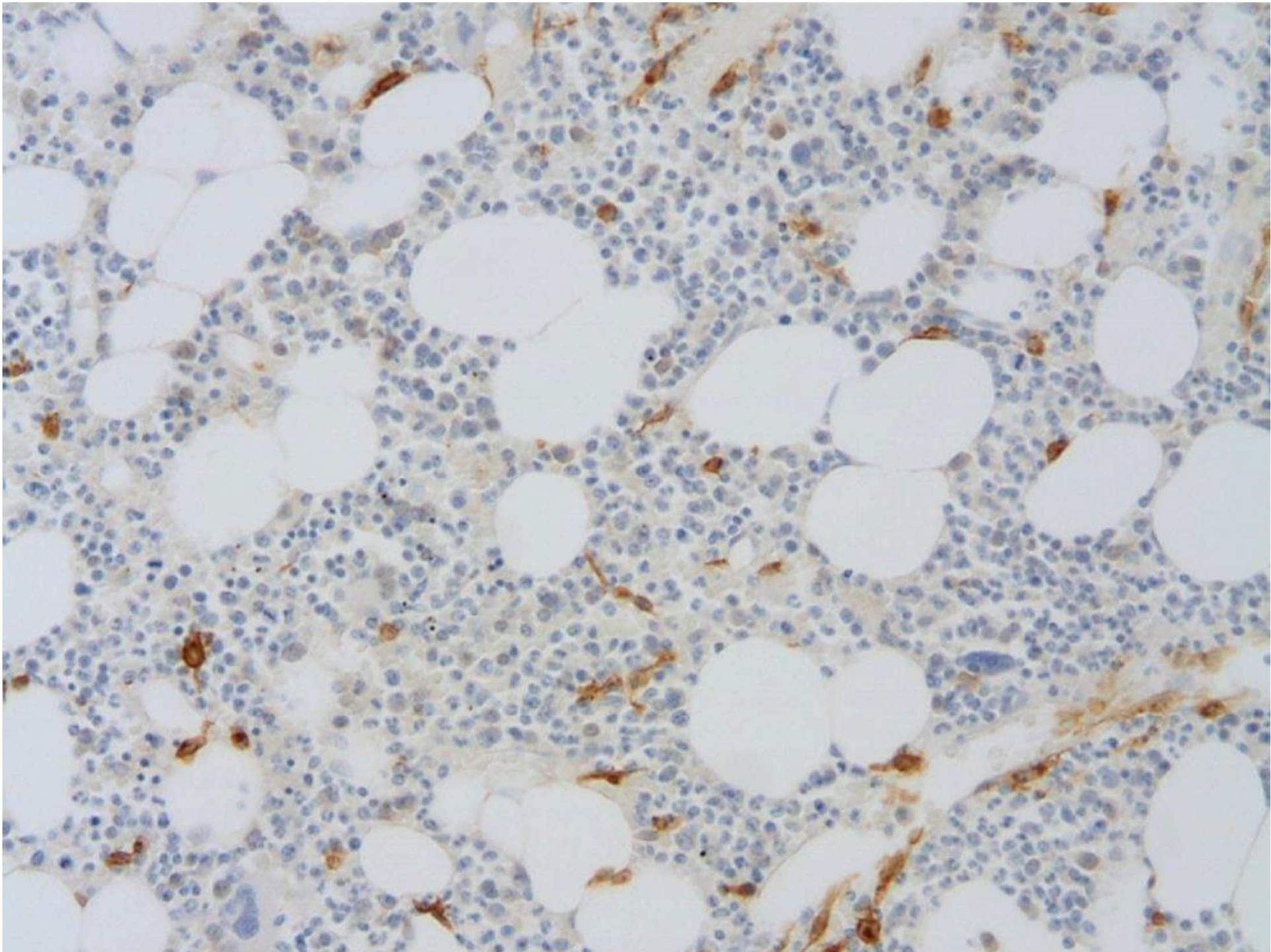


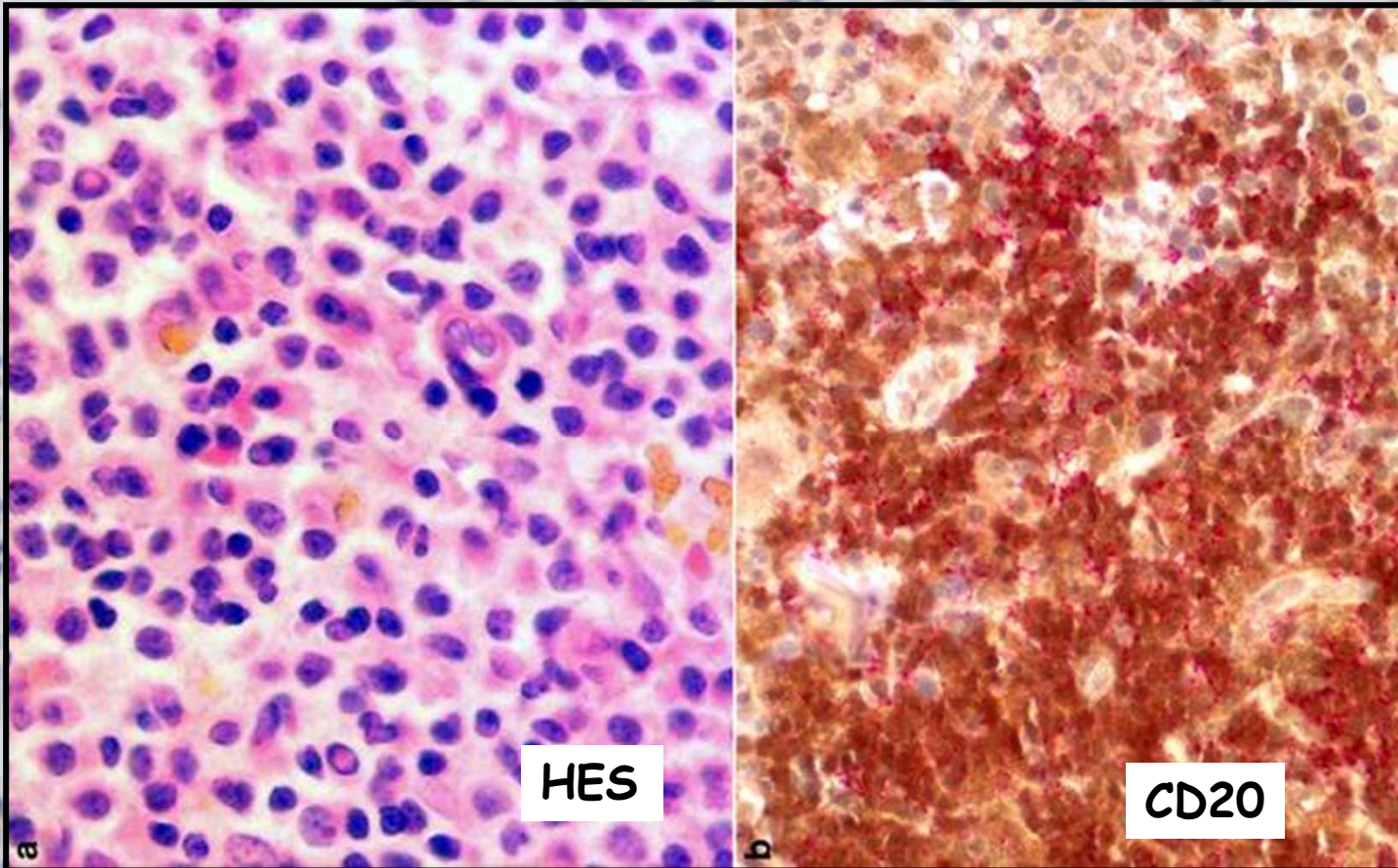
ckit





Présence de Mastocytes augmentés
en nombre dans BOM peut être ≠ de
Mastocytose Médullaire

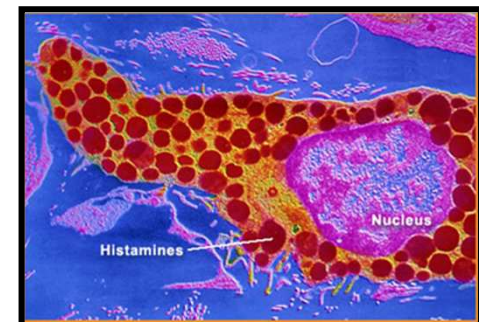




Lymphome lympho-plasmocytaire

Messages

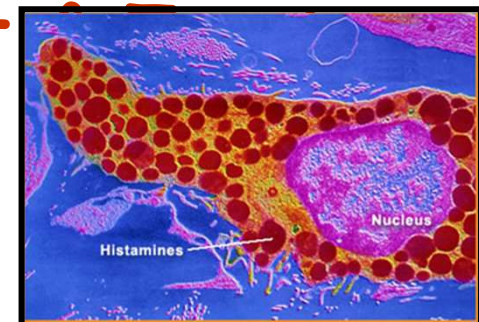
- Diagnostic de MS en histologie assez facile surtout sur BOM quand contexte de mastocytose connu et si infiltration mastocytaire ++
- ...sinon diagnostic peut être plus difficile



Messages

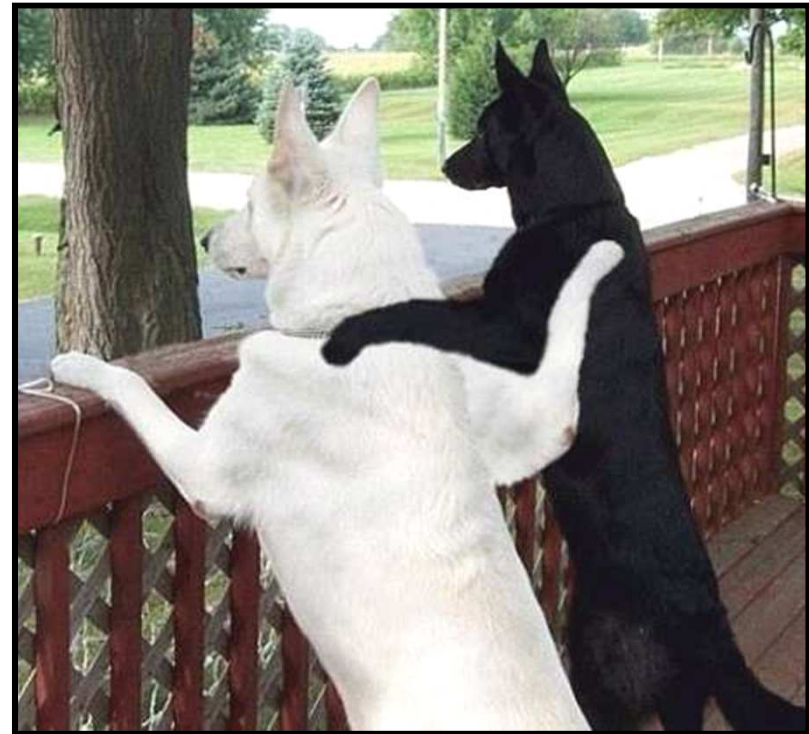
- Diagnostic de MS en histologie assez facile surtout sur BOM quand contexte de MS connu et infiltration mastocytaire ++
- ...sinon diagnostic peut être plus difficile +
- Pour les localisations extra-médullaires:
y penser quand SC sans diagnostic précis ou quand PE augmentés sur biopsies (TD++)

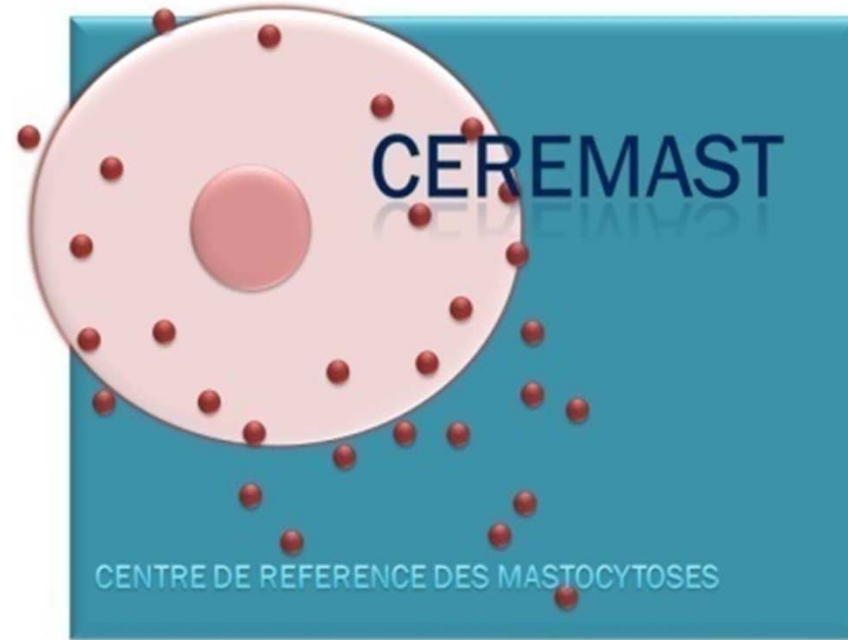
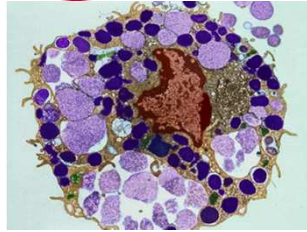
Toujours faire marquage c-kit en cas de doute...



Messages

**Collaboration entre
différentes équipes
(clinique, biologique,
hémato-bio & AP)
+++ pour diagnostic
des mastocytoses**





Merci de votre attention

