

Mastocytoses systémiques: aspects cytologiques et histologiques en hématologie

Danielle Canioni^a et Ludovic Lhermitte^b

RÉSUMÉ

Les mastocytoses représentent un groupe hétérogène d'affections rares, sporadiques ou familiales, liées à la prolifération clonale de mastocytes (MC) anormaux qui s'accumulent dans un ou plusieurs organes. Elles sont caractérisées par la présence multifocale d'agrégats compacts de MC anormaux dans les organes infiltrés. Leur physiopathologie est dominée par plusieurs mutations activatrices de *c-KIT* dont la plus fréquente est la mutation D816V. Le diagnostic des mastocytoses est basé sur l'identification de MC anormaux associée à des critères génétiques et moléculaires en utilisant la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008. Nous décrivons ici les principaux aspects cytologiques et histologiques des mastocytoses systémiques (MS) rencontrés en hématologie et en particulier, les formes « classiques » et plus atypiques des MS médullaires, les MS associées à des hémopathies non mastocytaires myéloïdes ou non myéloïdes, la leucémie mastocytaire, les aspects histologiques de l'envahissement ganglionnaire et splénique des MS et les sarcomes mastocytaires. Enfin, nous concluons sur la place respective du myélogramme et de la biopsie médullaire dans le diagnostic des mastocytoses médullaires.

classification mastocytose – mastocyte – mutation de c-Kit – cytologie – biopsie médullaire – ganglions – rate.

1. Introduction

La mastocytose est l'une des 8 sous catégories des néoplasies myéloprolifératives (NMP) classées par l'OMS en 2008 [1].

1.1. Définition

Les mastocytoses représentent un groupe hétérogène d'affections caractérisées par la prolifération clonale néoplasique de mastocytes (MC) anormaux morphologiquement et immuno-phénotypiquement qui s'accumulent dans un

a Laboratoire d'anatomo-pathologie

Hôpital Necker - Enfants Malades (APHP)
149, rue de Sèvres - 75015 Paris

b Laboratoire d'onco-hématologie

Hôpital Necker - Enfants Malades (APHP)
149, rue de Sèvres - 75015 Paris

c CEREMAST

Centre de référence des mastocytoses
Hôpital Necker - Enfants Malades (APHP)
149, rue de Sèvres - 75015 Paris

d Université Paris V Descartes Médecine

* Correspondance

ludovic.lhermitte@aphp.fr - danielle.canioni@aphp.fr

article reçu le 10 octobre, accepté le 19 octobre 2015

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Systemic mastocytosis: cytological and histological features in hematology.

Mastocytosis is a heterogeneous group of rare, sporadic or familial diseases, due to a clonal proliferation of abnormal mast cells (MC) that accumulate in one or more organs. It is characterized by the presence of multifocal compact aggregates of abnormal MC. Mastocytosis is frequently associated with somatic activating point mutations within KIT among which the most frequent is the D816V mutation. The diagnosis of mastocytosis is based on the identification of abnormal MC associated with molecular and genetic criteria using the 2008 OMS classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.

We describe the main cytological and histological features of systemic mastocytosis (SM) observed in hematology and in particular, the « classical » and more atypical features of bone marrow involvement in SM, the SM associated with hematological non-mast cell lineage diseases (SM-AHNMD) myeloid or non-myeloid, the mast cell leukemia, the involvement of lymph node and of spleen in MS and the mast cell sarcomas.

Finally, we conclude on the respective role of bone marrow aspirate and bone marrow biopsy in the diagnosis of mastocytosis.

mastocytosis classification – mast cell – Kit mutation – cytology – bone marrow biopsy – lymph nodes – spleen.

ou plusieurs organes. Elles se caractérisent par la présence multifocale de clusters compacts de MC anormaux [2].

1.2. Données épidémiologiques

Il s'agit d'une maladie rare (incidence de 2/300 000 patients/an) avec environ 400 nouveaux cas/an en France, sporadique et parfois familiale, atteignant surtout les Caucasiens. Elle peut survenir à n'importe quel âge avec des manifestations cliniques variées. Les enfants sont très souvent atteints (60-70 % des cas) avec des lésions cutanées survenant avant le 6^e mois de vie. La mastocytose de l'adulte est dominée en revanche par les formes systémiques [1].

2. Physiopathologie et génétique

2.1. Le récepteur c-KIT

Le développement du mastocyte est étroitement lié à l'expression du récepteur tyrosine kinase c-KIT (CD117) que le mastocyte exprime depuis les stades les plus précoces de différenciation. Le mastocyte représente ainsi la seule

cellule hématopoïétique mature à exprimer ce récepteur. La physiopathologie des mastocytoses est dominée par les mutations activatrices de *c-KIT*. Plusieurs mutations sont décrites, altérant tantôt le domaine catalytique tyrosine kinase (mutations ponctuelles essentiellement dont la plus fréquente est représentée par la mutation D816V), tantôt le domaine juxtamembranaire (JM) qui exerce une

contrainte auto-inhibitrice sur le domaine catalytique (mutations, insertions/délétions variables). Dans les deux cas, il en résulte une activité kinase constitutive de la protéine et des effets cellulaires oncogéniques (pro-prolifératifs, anti-apoptotiques). Le type de mutation diffère selon les formes de mastocytoses. Les mutations du domaine kinase sont caractéristiques de la forme adulte [3] tandis qu'elles ne sont présentes que dans 40 % des formes pédiatriques où l'on retrouve plus fréquemment les mutations de type juxta-membranaire [4]. Chez l'adulte, les formes indolentes portent généralement une mutation catalytique tandis que les formes agressives comportent soit une mutation catalytique, soit une mutation juxta-membranaire (JM) soit aucune mutation de *KIT* [5]. D'autres voies oncogéniques que la voie *KIT* sont alors impliquées dans l'oncogénèse mastocytaire, dépassant le cadre de cette revue [6]. La recherche de la mutation de *KIT* représente un élément important du diagnostic (critère mineur) [1]. La très grande majorité des laboratoires recherche la mutation catalytique D816 dont l'absence ne doit pas faire exclure le diagnostic de mastocytose. Un séquençage intégral de *KIT* et en particulier des exons 8-11 (domaine juxta-membranaire) s'impose alors à la recherche d'autres anomalies activatrices de *KIT* [5]. La très faible représentation de la population mastocytaire dans un prélèvement médullaire par exemple (< 1 %) et la présence de nombreux variants moléculaires ont conduit un groupe d'experts à formuler des recommandations précisant les modalités d'étude de *KIT* spécifiques aux mastocytoses [5]; les analyses moléculaires doivent par conséquent être réalisées de préférence en centre expert afin d'éviter de considérer à tort une fausse négativité devant l'absence de mutation D816V avec une technique de faible sensibilité. D'un point de vue clinique, l'identification des mutations de *c-KIT* est utile non seulement au diagnostic mais a également une valeur (théranostique) puisque les mutations catalytiques sont résistantes à l'imatinib alors que les mutations juxta-membranaires y sont sensibles. D'autres thérapies ciblées anti-tyrosine kinases sont néanmoins efficaces et en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques.

Tableau 1 – Classification OMS des mastocytoses (d'après OMS 2008) ¹

Classification des Mastocytoses	
Mastocytose cutanée (CM)	
Lésions cutanées montrant des aspects typiques (non décrite ici)	
Urticaire pigmentaire/mastocytose maculopapulaire	
Mastocytose cutanée diffuse	
Mastocytome solitaire	
Mastocytose systémique (SM)	
1. Mastocytose systémique indolente (ISM)	
Absence de C-findings	
Absence d'association à des pathologies hématologiques clonales non mastocytaires	
Généralement masse tumorale peu importante et les lésions cutanées presque toujours présentes	
2. Mastocytose Associée à une hémopathie non mastocytaire (SM-AHNMD)	
Critères de SM	
Néoplasie myéloproliférative, Syndrome myélodysplasique, LAM, Lymphome...	
3. Mastocytose Agressive (ASM)	
MS associée à 1 ou plusieurs C-findings	
Absence habituelle de lésions cutanées	
Association possible à des lésions ganglionnaires avec éosinophilie sanguine, hépatosplénomégalie (mastocytose lymphadénopathique avec éosinophilie)	
4. Leucémie à mastocytes (MCL)	
Absence habituelle de lésions cutanées	
Histologie médullaire: Infiltration diffuse de la moelle par des mastocytes atypiques immatures avec sur l'aspiration médullaire 20 % ou plus de mastocytes	
Cytologie médullaire: mastocytes représentent > 20 % des cellules médullaires	
Variant leucémique: mastocytes > 10 % des leucocytes circulants	
Variant aleucémique: mastocytes < 10 % des leucocytes circulants	
5. Sarcome mastocytaire (MCS)	
Tumeur mastocytaire focale sans critères de SM	
Histologie: Infiltration non destructrice	
Cytologie de haut grade (mastocytes anormaux très dystrophiques)	
6. Mastocytome extracutané	
Tumeur mastocytaire focale sans critère de SM	
Histologie: Infiltration non destructrice	
Cytologie de bas grade	
« C » Findings	
1. dysfonction médullaire se manifestant par 1 ou plus cytopénie, mais sans évidente maladie hématologique non mastocytaire	
2. Hépatomégalie palpable avec dysfonction hépatique ascite ou HTP	
3. Atteinte squelettique avec lésions ostéolytiques et/ou fractures pathologiques	
4. Splénomégalie palpable avec hypersplénisme	
5. Malabsorption avec perte de poids due à un envahissement du tube digestif par un infiltrat mastocytaire	
<i>(SM) systemic mastocytosis; (CM) Cutaneous mastocytosis; (ISM) Indolent systemic mastocytosis; (SM-AHNMD) Systemic Mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage disease; (MCL) Mast cell leukaemia; (MCS) Mast cell sarcoma</i>	

3. Diagnostic et classification des mastocytoses

Différentes entités sont distinguées dans la classification OMS selon le mode de présentation (OMS 2008) (**tableau 1**) [1]. Les mastocytoses cutanées sont l'apanage de la pédiatrie, et sont la plupart du temps spontanément résolutive au moment de la puberté, sans que la physiopathologie de l'extinction du clone mastocytaire ne soit clairement élucidée. Les mastocytoses systémiques à l'inverse sont d'évolution chronique persistante et atteignent l'adulte. La présentation très hétérogène s'étend sur un spectre clinique allant du simple préjudice esthétique à la mastocytose agressive pouvant mettre en jeu le pronostic vital à très court terme. Ceci justifie le démembrement en différentes sous-catégories nosologiques. La peau est atteinte dans 80 % des Mastocytoses, seule (mastocytose cutanée) ou associée à d'autres atteintes d'organes: mastocytose systémique (MS). Parfois les lésions cutanées

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7646697>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7646697>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)