

## **Cas Anatomico-clinique**

### **Titres**

Découverte fortuite d'une atteinte hépatique d'amylose à Leukocyte chemotactic factor 2

### **Title**

Incidental finding of Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2-Associated Amyloidosis in a liver

Jean-Baptiste Gibier<sup>1</sup>, Janet Gilbertson<sup>2</sup>, Romain Perbet<sup>1</sup>, William Leriche<sup>1</sup>, Stéphanie Truant<sup>3</sup>,  
Emmanuelle Leteurtre<sup>1</sup>, Julian D. Gillmore<sup>2</sup>, Viviane Gnemmi<sup>1</sup>

1: Univ. Lille, CHU Lille, Institut de Pathologie, Centre de Biologie Pathologie, Inserm UMR-S 1172,  
F-59000, Lille, France

2: National Amyloidosis Centre, University College London, Royal Free Hospital, London, UK.

3: Univ. Lille, Service de Chirurgie digestive et Transplantation, CHU Lille, F-59000, Lille, France

## **Résumé**

L'amylose associée à la protéine Leukocyte Cell–Derived Chemotaxin 2 (ALECT2) a été identifiée aux Etats-Unis en 2007. Cette forme systémique d'amylose est associée avec certaines ethnies et a principalement été rapportée aux Etats-Unis et au Moyen-Orient. L'ALECT2 est le plus souvent diagnostiquée sur une ponction biopsie rénale au cours du bilan d'une insuffisance rénale chronique lentement progressive mais peut également être découverte fortuitement sur un prélèvement hépatique. Nous rapportons ici le cas d'un patient d'origine syrienne ayant bénéficié d'une hépatectomie partielle pour la prise en charge de métastases multiples d'un adénocarcinome colorectal. L'examen microscopique de la pièce d'exérèse a permis la mise en évidence d'abondants dépôts amyloïdes dont le typage de routine n'était pas en faveur d'une forme usuelle d'amylose. Certaines caractéristiques morphologiques des dépôts étaient évocatrices d'une ALECT2. Ce diagnostic a été confirmé par immunohistochimie et par étude en spectrométrie de masse.

## **Summary**

Leukocyte Cell–Derived Chemotaxin 2-associated amyloidosis (ALECT2) is a recently described of amyloidosis described in the United States in 2007. It is a systemic disease that is predominantly associated with some ethnics groups. ALECT2 is usually diagnosed on a kidney biopsy performed in the context of slowly progressive chronic renal disease but can also be found incidentally on a liver sample. We report the case of a Syrian patient who benefited from a partial hepatectomy for the treatment of multiple metastasis of a colorectal adenocarcinoma. Microscopic analysis of the surgical specimen revealed numerous amyloid deposits that did not match any of the usual forms of liver amyloidosis after immunohistochemistry typing. Some morphologic features of the deposits were highly suggestive of ALECT2. Complementary immunohistochemical study and mass spectrometry confirmed the diagnosis.

## Description du cas

Nous rapportons ici le cas d'un patient de 80 ans adressé au CHU de Lille pour prise en charge chirurgicale de métastases hépatiques multiples métachrones d'un adénocarcinome sigmoïdien. Ce patient originaire de Syrie et résidant en France métropolitaine était suivi pour insuffisance rénale chronique à un stade pré-terminal sur polykystose rénale. Il présentait par ailleurs une hypertension artérielle, un asthme et une allergie à la Pénicilline. Son histoire oncologique a débuté en 2017 par la découverte d'une lésion colorectale au cours d'un bilan de rectorragies. L'analyse histopathologique concluait à un adénocarcinome lieberkühnien de stade pT3N1bM0. Du fait des antécédents et de l'âge du patient, il n'a pas été retenu d'indication de chimiothérapie adjuvante. Au cours de la surveillance en 2018, une élévation du taux d'ACE faisait craindre une rechute, confirmée par la réalisation d'un TEP Scanner permettant la mise en évidence de plusieurs métastases hépatiques. Les lésions étant résécables, il a été proposé une prise en charge chirurgicale encadrée de chimiothérapie préopératoire.

L'analyse des pièces d'exérèses chirurgicales confirmait les localisations hépatiques multiples d'un adénocarcinome lieberkühnien (FigI-A). La lésion la plus volumineuse mesurait 32 mm. Le grade de régression post-chimiothérapie selon la classification proposée par Rubbia Brandt *et coll.* était évalué à TRG4 (tumeur résiduelle plus abondante que la fibrose). Au sein de la tumeur, il existait plusieurs globules éosinophiles situés dans le stroma et parfois au contact des cellules tumorales (FigI-B). Après coloration par le Rouge Congo, ces globules étaient rouges intenses en lumière blanche et présentaient une biréfringence vert-jaune en lumière polarisée (FigI- C et D). L'étude de la coloration du Rouge Congo en lumière fluorescente avec le filtre Texas Red (pic d'excitation de 596 nm et maximum d'émission vers 620 nm) permettait de mieux apprécier la topographie et l'abondance des dépôts. De manière intéressante, les dépôts semblaient plus abondants dans les zones où le stroma était inflammatoire ainsi qu'au niveau du front d'invasion de la tumeur.

L'analyse du parenchyme hépatique non tumoral mettait également en évidence de nombreux dépôts amyloïdes, globulaires (préférentiellement au niveau des espaces portes) ou non (au niveau des parois artérielles) (FigII- A à D). Dans les sinusoides hépatiques, les dépôts n'étaient pas uniquement de forme globulaire (FigII- E à G). Par ailleurs, à distance de la tumeur, les espaces portes étaient le siège d'une légère fibrose sans septa fibreux sur la coloration du rouge Sirius. Au sein des lobules, il n'était pas mis en évidence de stéatose ni de cholestase. Sur la coloration de Perls, on observait une surcharge hémossidérinique mésenchymateuse d'intensité modérée.

En l'absence de prélèvement cryoconservé, le typage de l'amylose a été effectué par étude immunohistochimique avec le panel utilisé en routine pour le diagnostic des types les plus fréquents d'amylose : amylose à chaînes légères d'immunoglobulines (anticorps anti-kappa, anti-lambda), amylose AA (anticorps anti-SAA) et amylose associée à la transthyrétine (anticorps anti-transthyrétine). Il n'y avait pas de marquage significatif avec les anticorps anti-kappa, anti-lambda, anti-SAA et anti-transthyrétine. Au total, l'origine ethnique du patient, la présence de dépôts amyloïdes hépatiques d'aspect globulaire et l'absence d'arguments immunohistochimiques pour une amylose AL, AA ou ATTR faisaient suspecter le diagnostic d'amylose ALECT2. Une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-LECT2 était ainsi réalisée (Royal Free Hospital, Londres), objectivant un marquage fortement positif des dépôts (Fig III- E et F). La confirmation formelle du diagnostic d'ALECT2 était apportée par l'analyse protéomique par spectrométrie de masse (Royal Free

Hospital, Londres) qui mettait en évidence la présence majoritaire de la protéine LECT-2 au sein des dépôts.

En l'absence de point d'appel clinique, il n'a pas été recherché de localisation extra-hépatique de cette amylose. Le patient n'a notamment pas eu de biopsie de glandes salivaires accessoires ou de biopsie de graisse abdominale. Une localisation rénale d'ALECT2 a été suspectée chez ce patient mais une ponction biopsie rénale n'a pas été réalisée en raison de l'antécédent connu de polykystose rénale contre indiquant le geste.

## **Discussion**

Au cours des dernières années, l'utilisation de la spectrométrie de masse pour le typage tissulaire de l'amylose a permis d'identifier de nouvelles protéines responsables d'amylose, notamment la protéine Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) [1]. L'amylose associée à la LECT2 (ALECT2) est maintenant reconnue comme une cause relativement fréquente d'amylose rénale et hépatique dans le monde [2]. Aux Etats-Unis, l'ALECT2 représente entre 2,5 et 10% des cas d'amylose rénale [3-6] ce qui en fait le deuxième type le plus fréquent d'amylose rénale, derrière l'amylose AL et devant l'amylose AA, dans certaines séries [Larsen 2014]. Au niveau hépatique, elle représente jusqu'à 25% des cas d'amylose [7] ; elle est particulièrement fréquente dans les populations mexicaines dans le Sud et du Sud-ouest des Etats-Unis [3]. Au Nouveau Mexique, la prévalence de l'ALECT2 est évaluée à 3,1% chez les patients mexicains contre 0,7% pour les autres ethnies [8]. La prévalence de l'ALECT2 reste difficile à estimer précisément car elle varie considérablement selon les régions en raison d'une forte association de la maladie avec certaines ethnies. Depuis les premières descriptions aux Etats-Unis, une prévalence élevée de la maladie a également été rapportée en Inde/Pakistan, en Egypte/Soudan et chez les peuples autochtones au Canada [2-4, 9]. En Europe, dans une série rétrospective conduite en Angleterre, l'ALECT2 représentait 0.36% de l'ensemble des cas d'amylose diagnostiqués entre 1994 et 2015 et 1.3% des cas d'amylose rénale documentés histologiquement [9]. Dans cette étude, aucun cas d'ALECT2 n'a été observé chez des patients d'origine caucasienne.

Les études autopsiques ont permis de confirmer qu'il s'agit d'une forme systémique d'amylose touchant essentiellement le rein, le foie, le poumon, la rate, les surrénales et de manière exceptionnelle le cœur [2,5]. En pratique clinique, le diagnostic d'ALECT2 est généralement fait sur une ponction biopsie rénale réalisée dans le cadre du bilan d'une insuffisance rénale chronique lentement progressive. Actuellement, il n'existe pas de données sur l'intérêt de la biopsie de glandes salivaires accessoires pour faire le diagnostic. A l'instar du cas que nous rapportons ici, le diagnostic est plus rarement porté de manière fortuite sur une biopsie hépatique ou sur une pièce d'hépatectomie [7]. Les dépôts rénaux sont responsables d'une insuffisance rénale chronique lentement progressive dont l'âge moyen de découverte est 74 ans [5]. La dégradation de la fonction rénale s'accompagne généralement d'une protéinurie isolée de faible abondance dont l'origine est souvent imputée à tort à une autre cause de néphropathie. Les études par scintigraphie au composant sérique amyloïde P (SAP) ont montré que 50% des patients avec une ALECT2 rénale avaient également une localisation hépatique sans qu'elle soit symptomatique ou responsable d'anomalie du bilan hépatique [7]. Néanmoins, il a été rapporté un cas d'ALECT2 hépatique responsable d'hypertension portale compliquée de saignements au niveau de varices œsophagiennes [10].

Comme pour la majorité des amyloses, le diagnostic positif nécessite un prélèvement histologique. Les dépôts sont colorés en rouge brique sur la coloration du rouge Congo. Lorsque cette dernière est étudiée en lumière polarisée, la biréfringence jaune-verte des dépôts permet de retenir le diagnostic d'amylose. Une étude au microscope à fluorescence avec le filtre Texas Red (pic d'excitation de 596 nm et maximum d'émission vers 620 nm) de la lame colorée au rouge Congo permet une meilleure sensibilité de détection des dépôts. Par la suite, la mise en évidence de la protéine LECT2 dans les dépôts peut se faire par technique d'immunohistochimie avec des anticorps commerciaux anti-LECT2 ou par spectrométrie de masse à partir du prélèvement inclus en paraffine [9]. Depuis quelques années, la spectrométrie de masse est devenue la méthode de référence pour le typage des cas d'amylose mais elle reste onéreuse et difficile d'accès dans certains pays [1].

Les particularités morphologiques de l'atteinte rénale et hépatique de l'ALECT2 sont importantes à connaître car elles permettent d'évoquer le diagnostic et d'orienter le typage. En effet, même s'il n'existe pas de traitement spécifique de l'ALECT2, il est capital de ne pas la confondre avec une amylose AL qui exposerait le patient à des traitements inutiles. Concernant la localisation rénale de l'ALECT2, l'atteinte du compartiment interstitiel prédomine sur celle des compartiments glomérulaire et vasculaire contrairement aux autres types les plus fréquents d'amylose rénale (en particulier les amyloses AL et AA) [5]. L'absence de dépôt dans la médullaire permet par ailleurs de distinguer l'ALECT2 de certaines formes rares d'amyloses héréditaires. L'atteinte hépatique de l'ALECT2 est également quasiment pathognomonique de la maladie. Comme nous le rapportons ici, elle se caractérise par la présence de dépôts amyloïdes globulaires localisés à proximité des espaces portes et dans les sinusoides hépatiques [10]. Au cours de l'amylose AL, il est possible d'observer de rares dépôts globulaires mais ils sont minoritaires par rapport à l'atteinte linéaire péricapillaire. De plus, les dépôts globulaires décrits au cours de l'AL ne prédominent pas au pourtour des espaces portes comme dans l'ALECT2 [10]. Le mécanisme exact à l'origine de ces dépôts globulaires est inconnu et pourrait impliquer un défaut de sécrétion des hépatocytes ou bien de phagocytose des cellules de Küpffer.

La physiopathologie de l'ALECT2 est encore largement méconnue. La protéine Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 est une protéine de 133 acides aminés codée par un gène situé sur le chromosome 5q31.1-32 et synthétisée dans le foie [5]. Elle agit comme une chemokine pour les polynucléaires neutrophiles et comme un facteur de croissance pour les ostéoblastes et les chondrocytes [3]. Son expression est augmentée en réponse à une agression des hépatocytes (de nature tumorale ou non) et ce mécanisme jouerait un rôle anti-tumoral et dans la réparation tissulaire [7]. Il n'a pas été mis en évidence de mutation au niveau des séquences codantes pour la protéine. Toutefois l'association forte avec certaines ethnies et la description de rares cas chez des jumeaux homozygotes suggèrent une part génétique dans la survenue de la maladie [5]. D'ailleurs tous les patients atteints d'ALECT2 sont porteurs homozygotes d'un polymorphisme du gène *LECT2* avec un changement du codon ATC (allèle A) en GTC (allèle G) à la position 172 (SNP rs31517). Toutefois, ce polymorphisme est très commun au sein de la population générale (fréquence globale dans la population Européenne : 0,477) et n'explique donc pas à lui seul la maladie [5]. Actuellement, plusieurs auteurs suggèrent que les patients porteurs de ce polymorphisme auraient une protéine LECT2 plus amyloïdogène et susceptible de s'agréger lors d'une agression hépatique d'origine tumorale ou non.

Au total, le cas que nous rapportons ici est intéressant à plusieurs égards. Tout d'abord, il s'agit à notre connaissance de la première description en France d'une amylose associée à la protéine LECT2.

Etant donné la forte prévalence d'ALECT2 dans les populations arabes en Egypte et au Soudan, il est probable que la prévalence de la maladie soit également élevée chez les patients d'origine syrienne. Deuxièmement, la mise en évidence de l'ALECT2 chez ce patient est concomitante d'une chirurgie réalisée pour résections de métastases hépatiques d'un adénocarcinome lieberkühnien d'origine colique. La surexpression locale de LECT2 dans le parenchyme hépatique en réponse à l'envahissement tumoral a pu jouer un rôle dans la genèse de l'ALECT2. La présence d'une plus grande quantité de dépôts dans les zones inflammatoires du stroma et sur le front d'invasion tumorale est en faveur de cette hypothèse. Enfin, cette observation illustre le fait que le mode de déposition de l'amylose dans le foie peut permettre d'orienter le typage, comme il l'a été rapporté dans d'autres tissus (biopsies rénales, biopsies de glandes salivaires, biopsies ostéomédullaires).

#### **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Légendes

### Figure I

A: (Coloration HES, grossissement x50) Adénocarcinome avec des massifs cribriformes disposés au sein d'un stroma fibreux B : (Coloration HES, grossissement x200) Les cellules tumorales sont cylindriques et présentent des atypies cytonucléaires modérées. On note la présence de globules éosinophiles au sein du stroma tumoral C: (Coloration Rouge Congo, grossissement x200) De multiples globules colorés en rouge sont visibles au contact des cellules tumorales et dans le stroma. D: (Coloration Rouge Congo en lumière polarisée, grossissement x200) Présence d'une biréfringence jaune-verte des dépôts amyloïdes.

### Figure I

*A: (HES stain, magnification x50) Adenocarcinoma with a cribriform glandular architecture within a fibrous stroma. B: (HES stain, magnification x200) Epithelial tumoral cells were cylindrical with moderate nuclear atypia. Notice the presence of eosinophilic globoid structures within the stroma. C: (Congo red stain, magnification x200) The numerous globoid deposits appear red and could be observed within the tumoral stroma and near the neoplastic cells. D: (Congo red stain studied with polarized light, magnification x200) amyloid deposits exhibit yellow green birefringence.*

### Figure II

A: (Coloration Rouge Congo, grossissement x100) Au pourtour des espaces portes, les dépôts sont plus abondants et ont essentiellement une forme globulaire. On met également en évidence de volumineux dépôts au sein des parois vasculaires dans les espaces portes.

B, C et D: (Respectivement coloration HES, rouge Congo en lumière blanche et en lumière polarisée grossissement x400) Dépôts amyloïdes de forme globulaire, en périphérie des espaces portes, avec biréfringence jaune-verte en lumière polarisée.

E: (Coloration Rouge Congo, grossissement x100) Au sein des lobules hépatiques, les dépôts sont retrouvés dans les sinusoides hépatiques et peuvent être de forme globulaire. F, G et H: (Respectivement coloration HES, rouge Congo en lumière blanche et en lumière polarisée grossissement x400) Dépôts amyloïdes de forme non globulaire au sein des sinusoides hépatiques avec biréfringence jaune-verte en lumière polarisée.

### Figure II

*A: (Congo red stain, magnification x100) Surrounding the portal tracts, amyloid deposits are more abundant and are almost exclusively globoid. Massive deposits could also be observed within the vascular walls in the portal tracts.*

*B, C and D: (Respectively HES stain, Congo red by light microscopy or polarized light, magnification x400) Globoid amyloid deposits, surrounding portal tract, with yellow-green birefringence by polarized light*

*E: (Congo red stain, magnification x100) Inside the hepatic lobules, amyloid deposits could be observed within the hepatic sinusoids and could have a globoid appearance.*

*F, G and H: (Respectively HES stain, Congo red by light microscopy or polarized light, magnification x400) Non-globoid amyloid deposits within hepatic sinusoids with yellow-green birefringence by polarized light*

### Figure III

Résultats du typage de l'amylose par technique immunohistochimique avec les anticorps anti-SAA (A), anti-Transthyréline (B), anti-lambda (C), anti-kappa (D) et anti-LECT2 (E et F). Les dépôts amyloïdes sont intensément marqués avec l'anticorps anti-LECT2 permettant de retenir le diagnostic d'amylose associée à la protéine Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2.

### Figure III

*Typing of amyloid deposits by immunohistochemistry with antibodies against SAA (A), transthyretine (B), lambda (C), kappa (D) and LECT2 (E et F). Amyloid deposits exhibit an intense staining with anti-LECT2 antibodies which confirm the diagnosis of Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2 associated amyloidosis.*



## **Références**

- [1] Dogan A. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annu Rev Pathol.* 24 janv 2017;12:277-304.
- [2] Nasr SH, Dogan A, Larsen CP. Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2-Associated Amyloidosis: A Recently Recognized Disease with Distinct Clinicopathologic Characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6 nov 2015;10(11):2084-93.
- [3] Picken MM. Alect2 amyloidosis: primum non nocere (first, do no harm). *Kidney Int.* août 2014;86(2):229-32..
- [4] Said SM, Sethi S, Valeri AM, Chang A, Nast CC, Krahl L, et al. Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. *Kidney Int.* août 2014;86(2):370-7.
- [5] Larsen CP, Kossmann RJ, Beggs ML, Solomon A, Walker PD. Clinical, morphologic, and genetic features of renal leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. *Kidney Int.* août 2014;86(2):378-82.
- [6] Larsen CP, Walker PD, Weiss DT, Solomon A. Prevalence and morphology of leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloid in renal biopsies. *Kidney Int.* mai 2010;77(9):816-9.
- [7] Mereuta OM, Theis JD, Vrana JA, Law ME, Grogg KL, Dasari S, et al. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2)-associated amyloidosis is a frequent cause of hepatic amyloidosis in the United States. *Blood.* 6 mars 2014;123(10):1479-82.
- [8] Larsen CP, Beggs ML, Wilson JD, Lathrop SL. Prevalence and organ distribution of leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) among decedents in New Mexico. *Amyloid.* juin 2016;23(2):119-23.
- [9] Rezk T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Bass P, Lachmann HJ, Wechalekar AD, et al. Diagnosis, pathogenesis and outcome in leucocyte chemotactic factor 2 (ALECT2) amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 févr 2018;33(2):241-7.
- [10] Chandan VS, Shah SS, Lam-Himlin DM, Petris GD, Mereuta OM, Dogan A, et al. Globular hepatic amyloid is highly sensitive and specific for LECT2 amyloidosis. *Am J Surg Pathol.* avr 2015;39(4):558-64.