

**DU Maladies Systémiques  
et Maladies Auto-immunes**

## **Amyloses**

# **Le diagnostic histopathologique et ses difficultés**

Dr David Buob

Service d'Anatomie Pathologique – Hôpital Tenon

[david.buob@aphp.fr](mailto:david.buob@aphp.fr)

# Introduction

- dépôts protéiques extra(intra)cellulaires
- feuillets  $\beta$ -plissés
- **diagnostic anatomo-pathologique**
  - Rouge Congo : coloration + biréfringence
  - organisation fibrillaire ultrastructurale
- **pathologies différentes +++**
  - classification en fonction protéine précurseur
  - formes systémiques / formes localisées

Table I. Amyloid fibril proteins and their precursors in human.

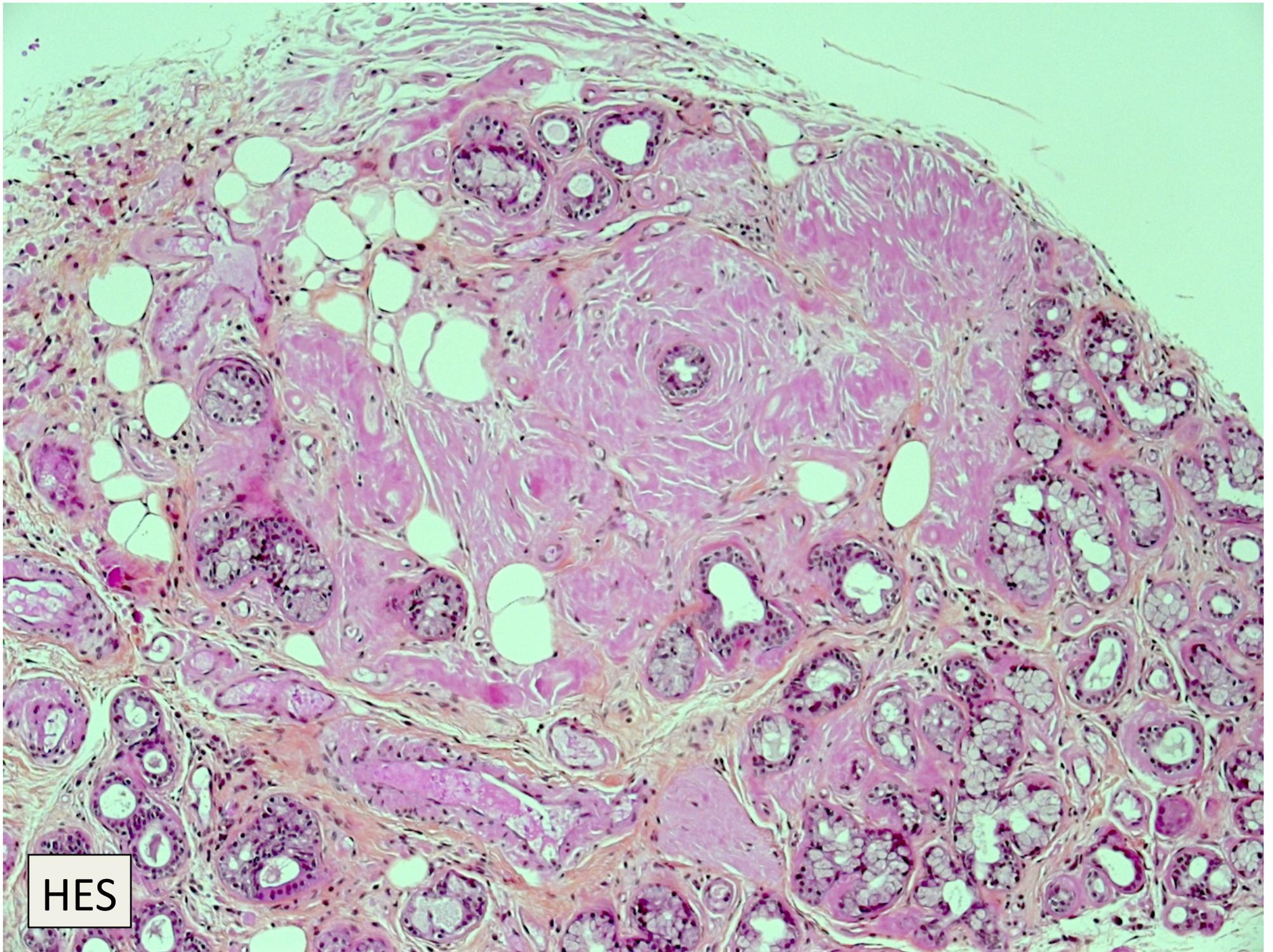
Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S,L	A	All organs except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2-microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal system
	$\beta$ 2-microglobulin, variant	S	H	ANS
ATTR	Transthyretin, wild type	S, L	A	Heart mainly in males, Tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomens.
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALect2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen $\alpha$ , variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan <sup>a</sup>	ADanPP, variants	L	H	CNS
A $\beta$	A $\beta$ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	A $\beta$ protein precursor, variant	L	H	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide <sup>b</sup>	L	A	Islets of langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmin	L	A	Cornified epithelia, hair fol- licles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOaap	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis

# Amyloses systémiques

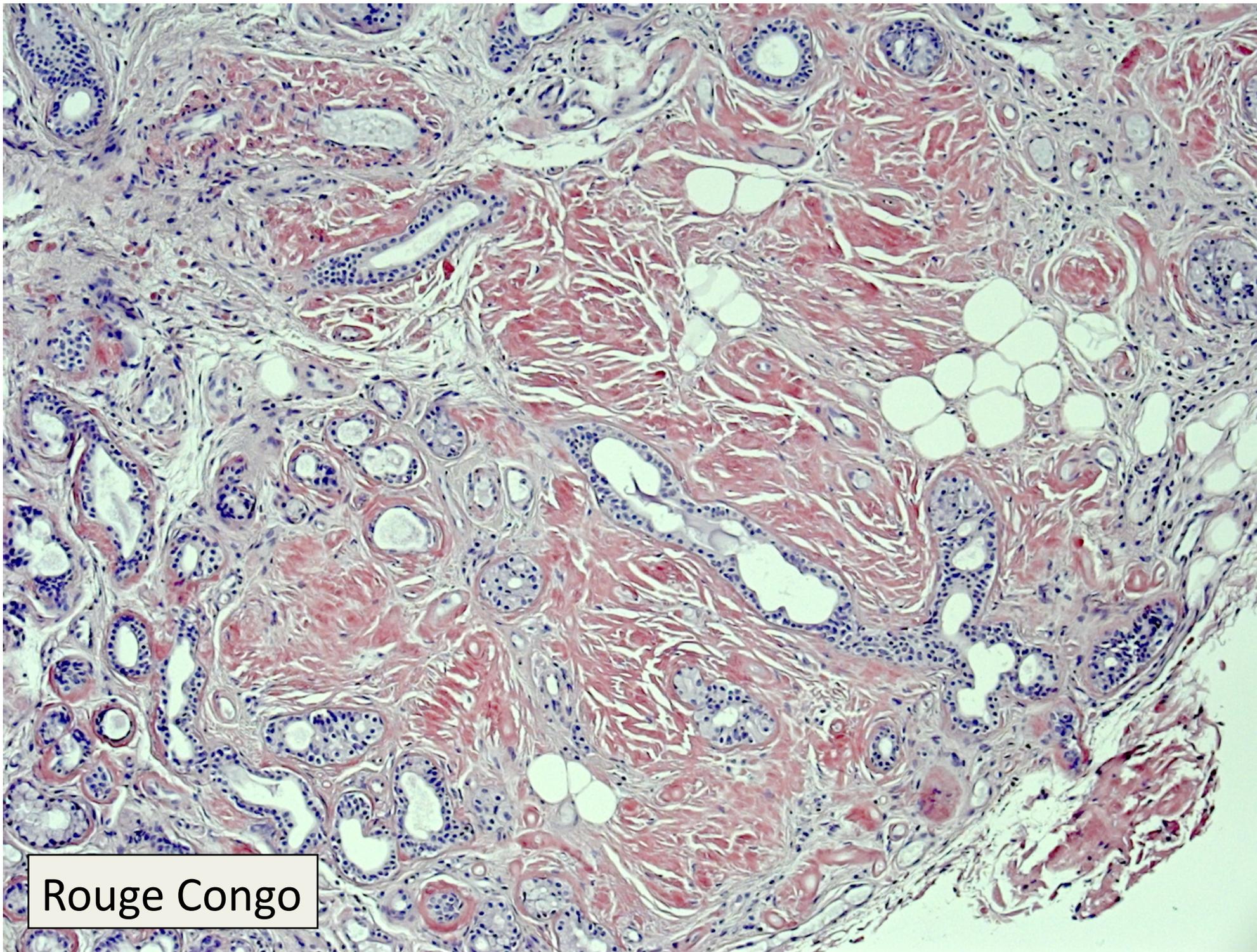
- AL
  - prolifération plasmocytaire (lymphocytaire B)
  - rein, cœur, SNP
  - chimiothérapie
- AA
  - inflammation chronique : PR, FMF, infections
  - rein
  - traitement étiologique
- ATTR héréditaire
  - mutation *TTR*
  - rein, cœur
  - transplantation hépatique, stabilisateurs TTR
- ATTR sénile
  - TTR sauvage
  - cœur, tendons
  - traitement symptomatique

# 1. Diagnostic positif

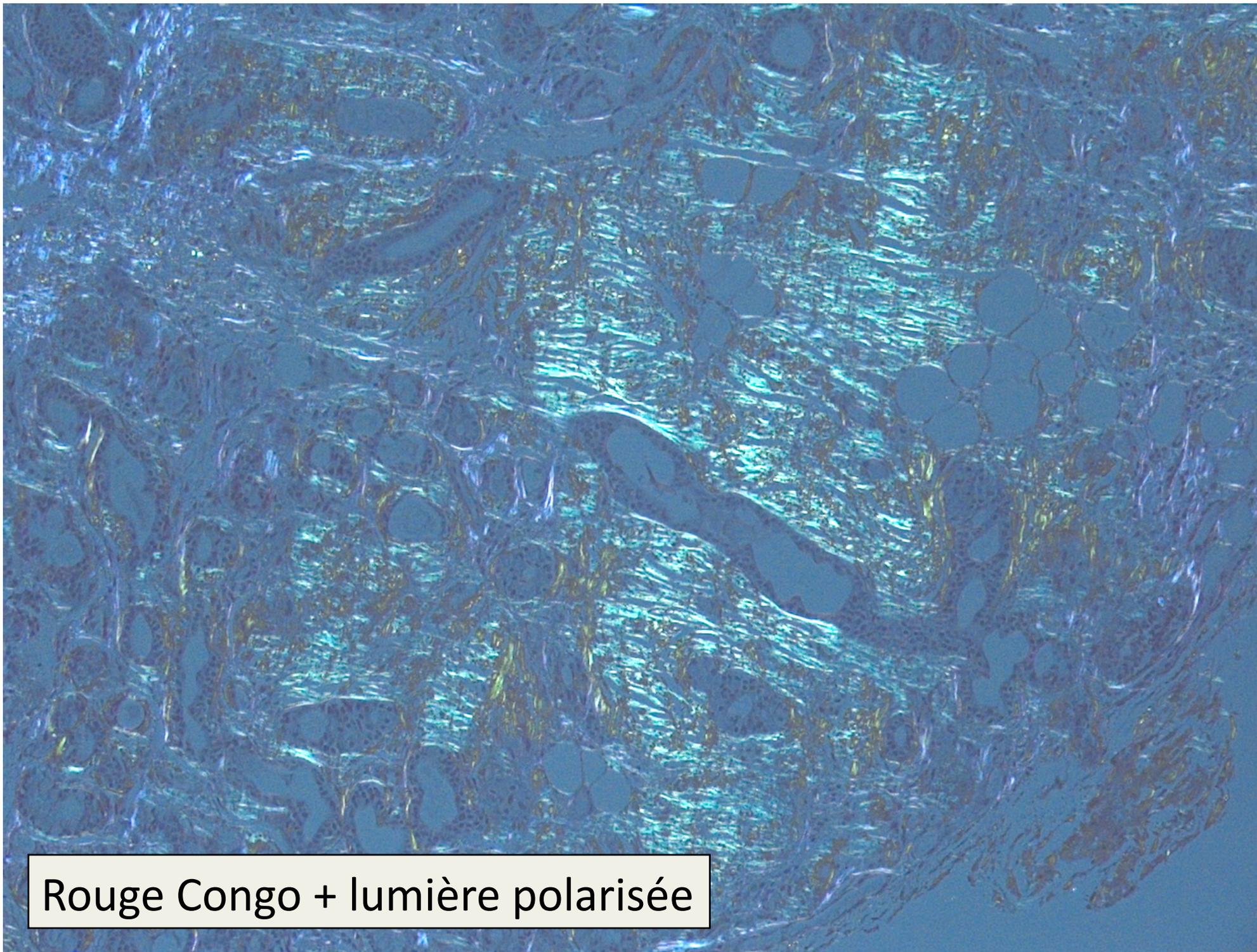
- dépôts éosinophiles amorphes
- ultrastructure : dépôts fibrillaires
- **Rouge Congo**
  - *gold standard*
  - coloration rouge brique / rose saumon
  - **biréfringence verte** (+/- jaune) en lumière polarisée **spécifique**
  - **IF + Rouge Congo** : augmente la **sensibilité**



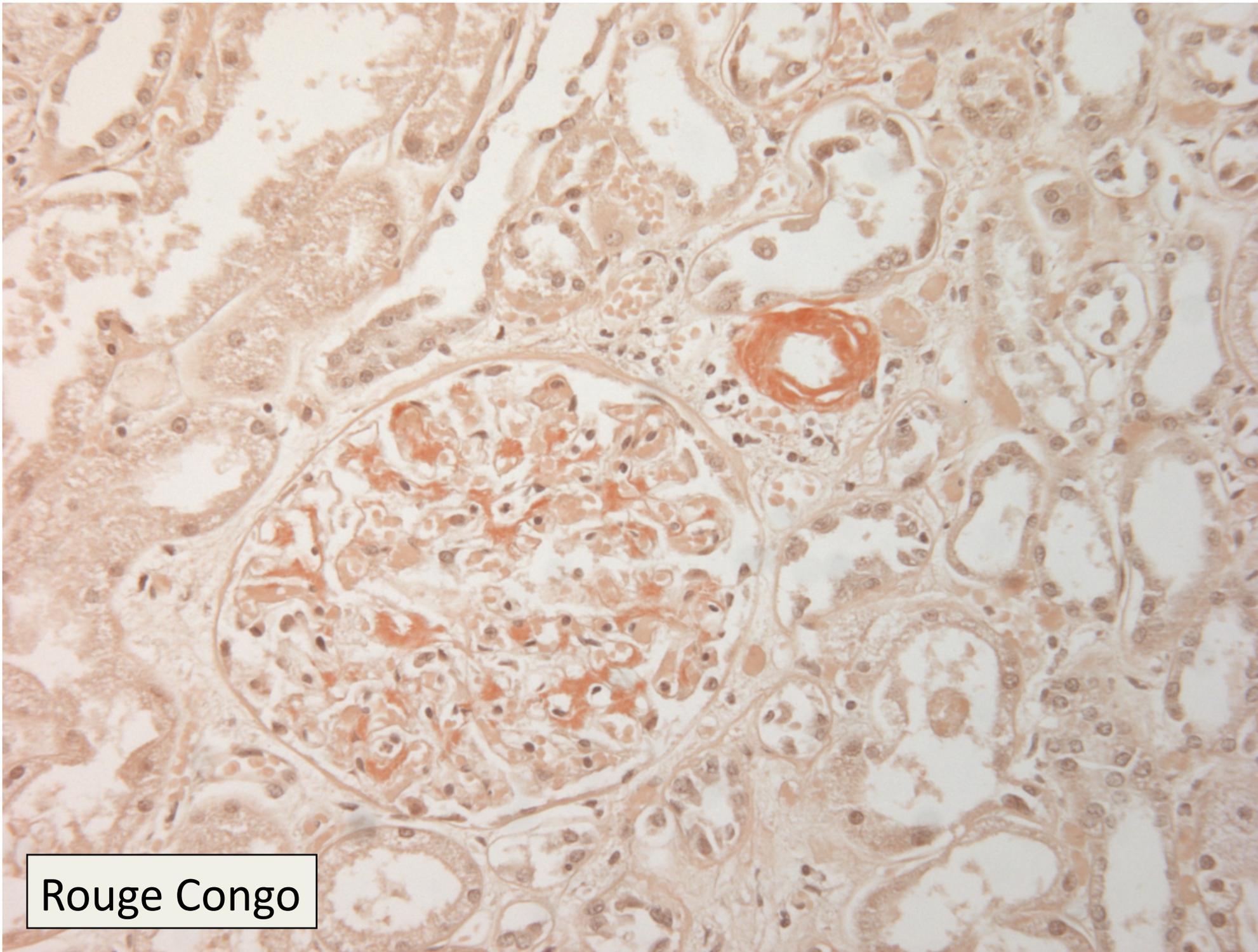
HES



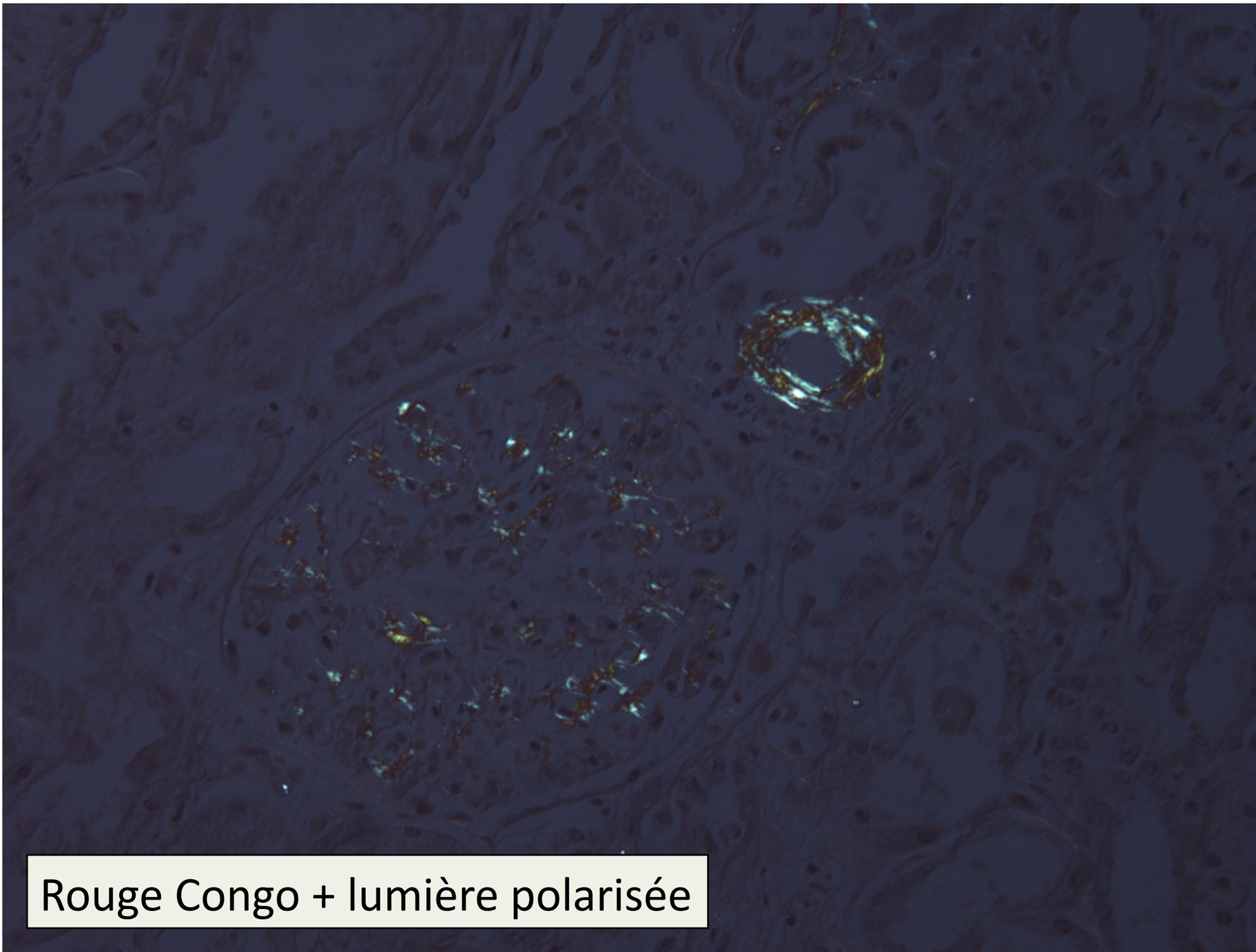
Rouge Congo



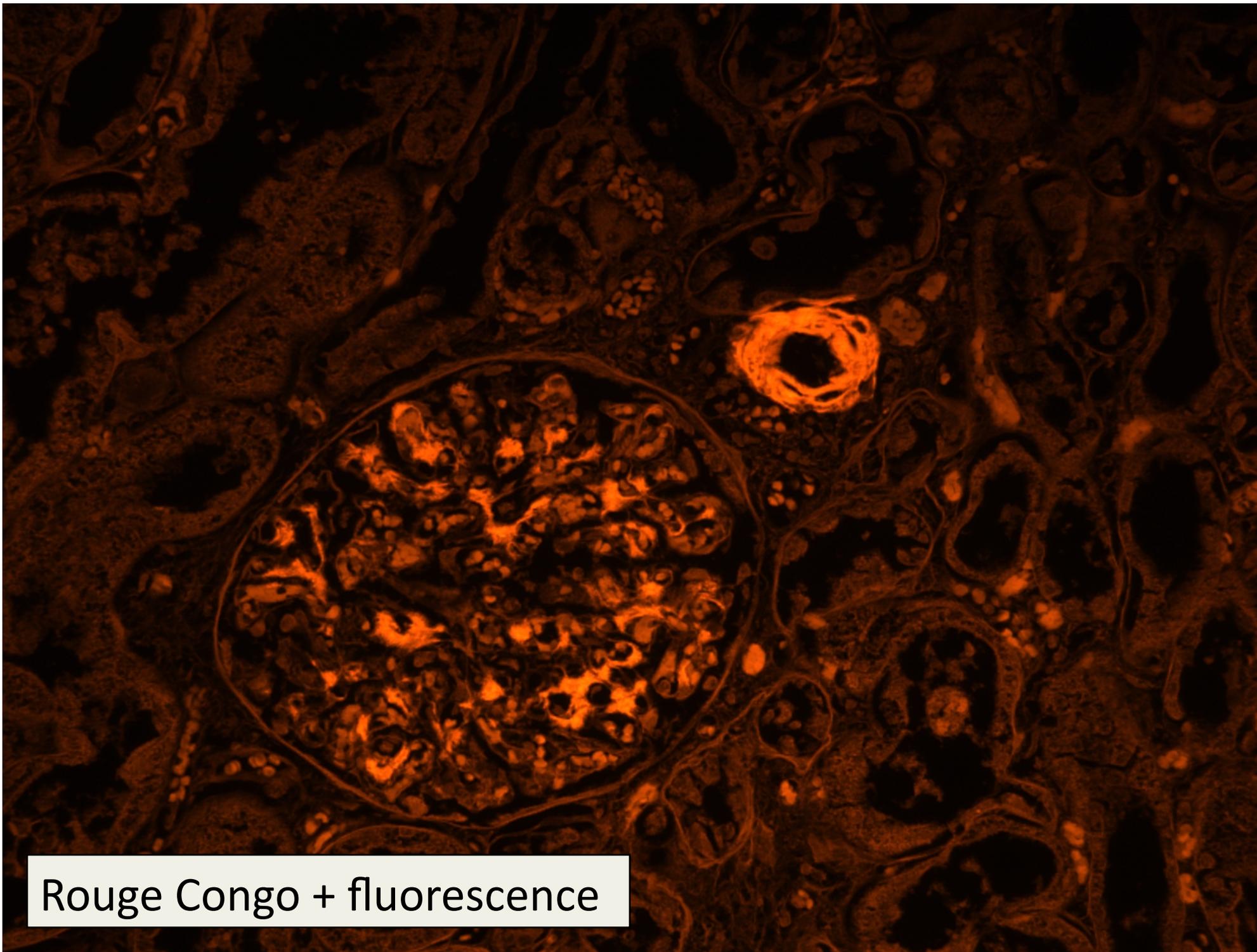
Rouge Congo + lumière polarisée



Rouge Congo

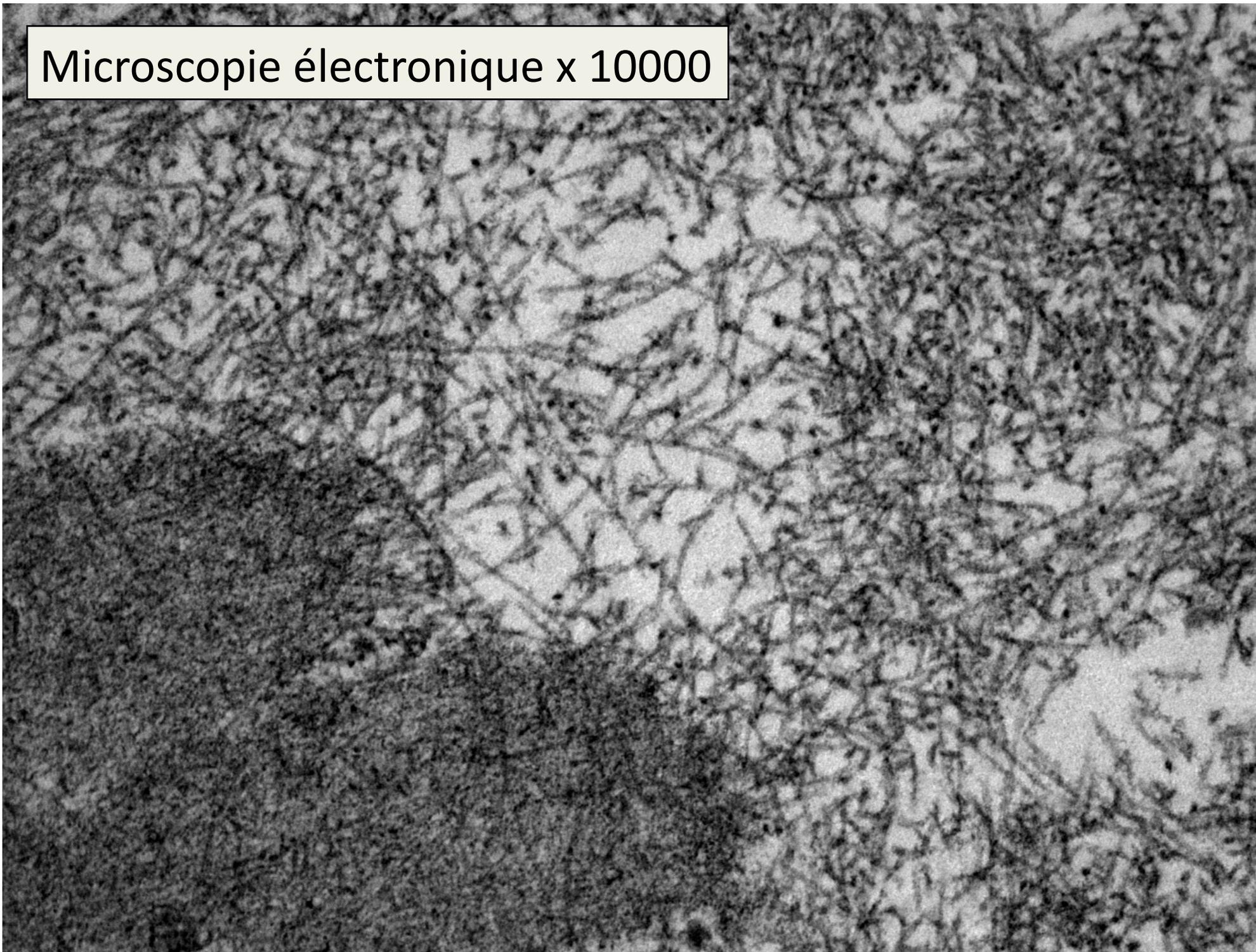


Rouge Congo + lumière polarisée



Rouge Congo + fluorescence

Microscopie électronique x 10000



# Difficultés du diagnostic

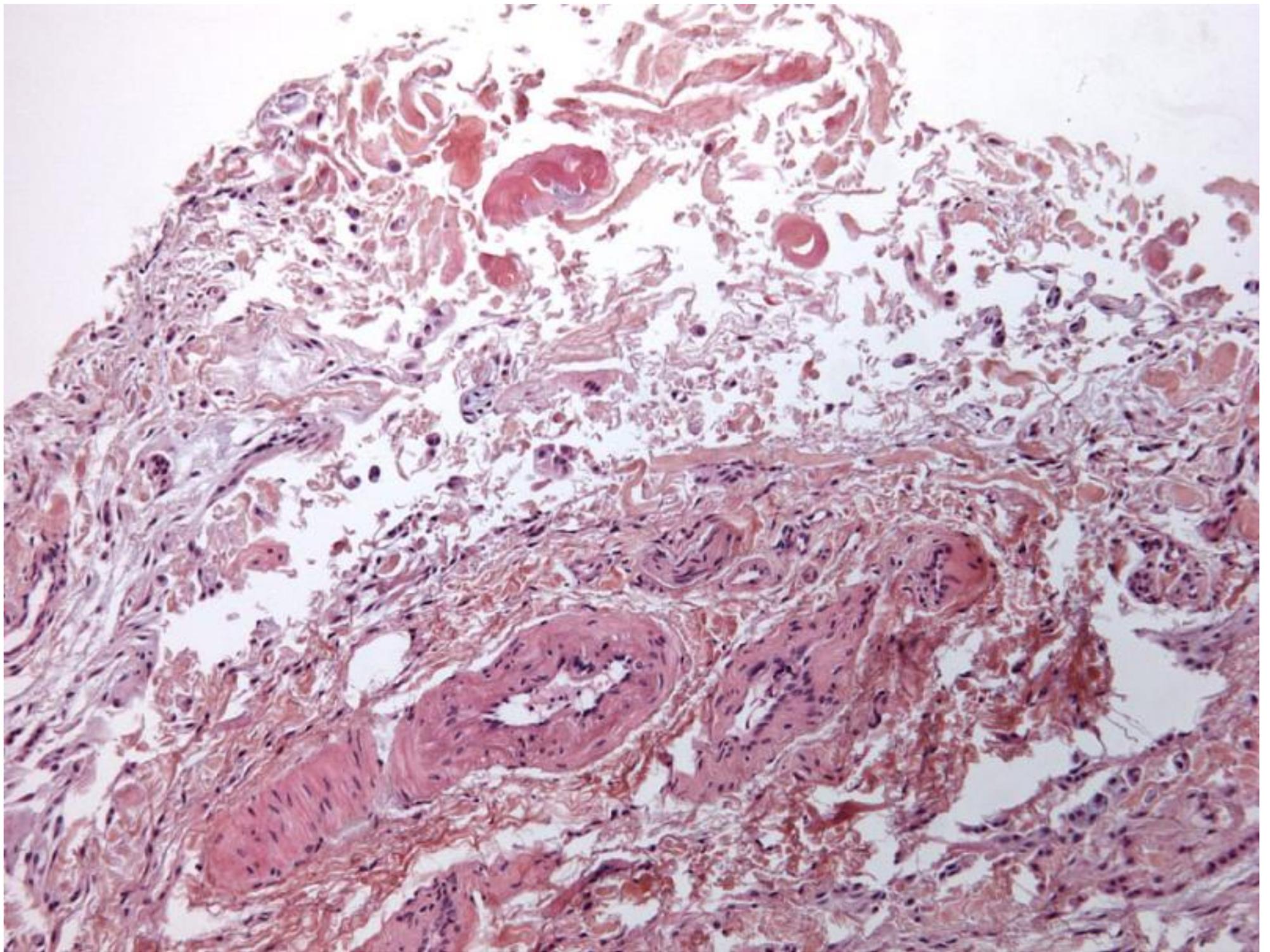
- interprétation du Rouge Congo
  - faux négatifs :
    - épaisseur de coupe insuffisante
    - amyloses peu congophiles (ATTR)
  - faux positifs : collagène
  - intérêt de l'immunohistochimie anti-SAP
- y penser !

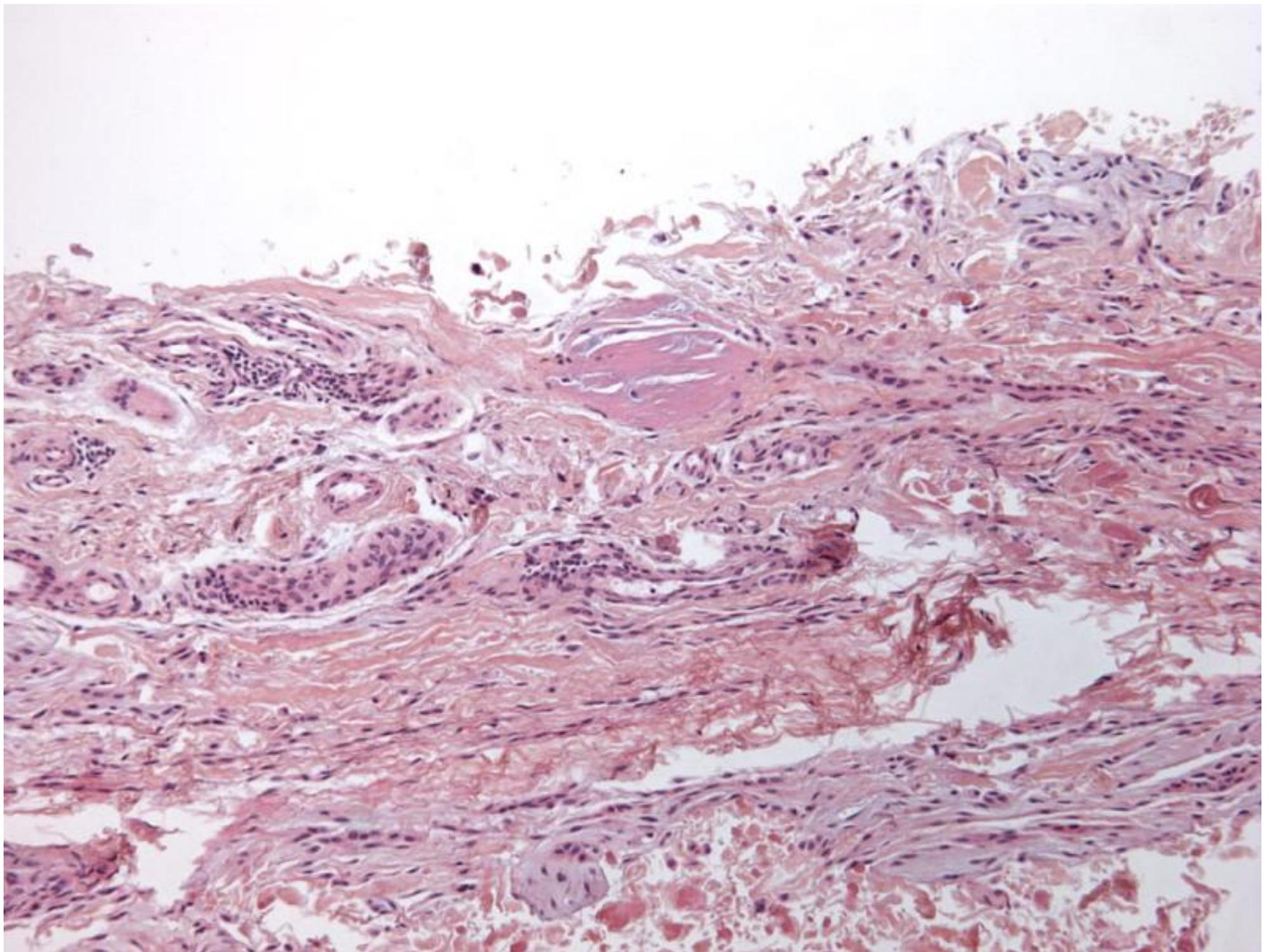
# Difficultés du diagnostic

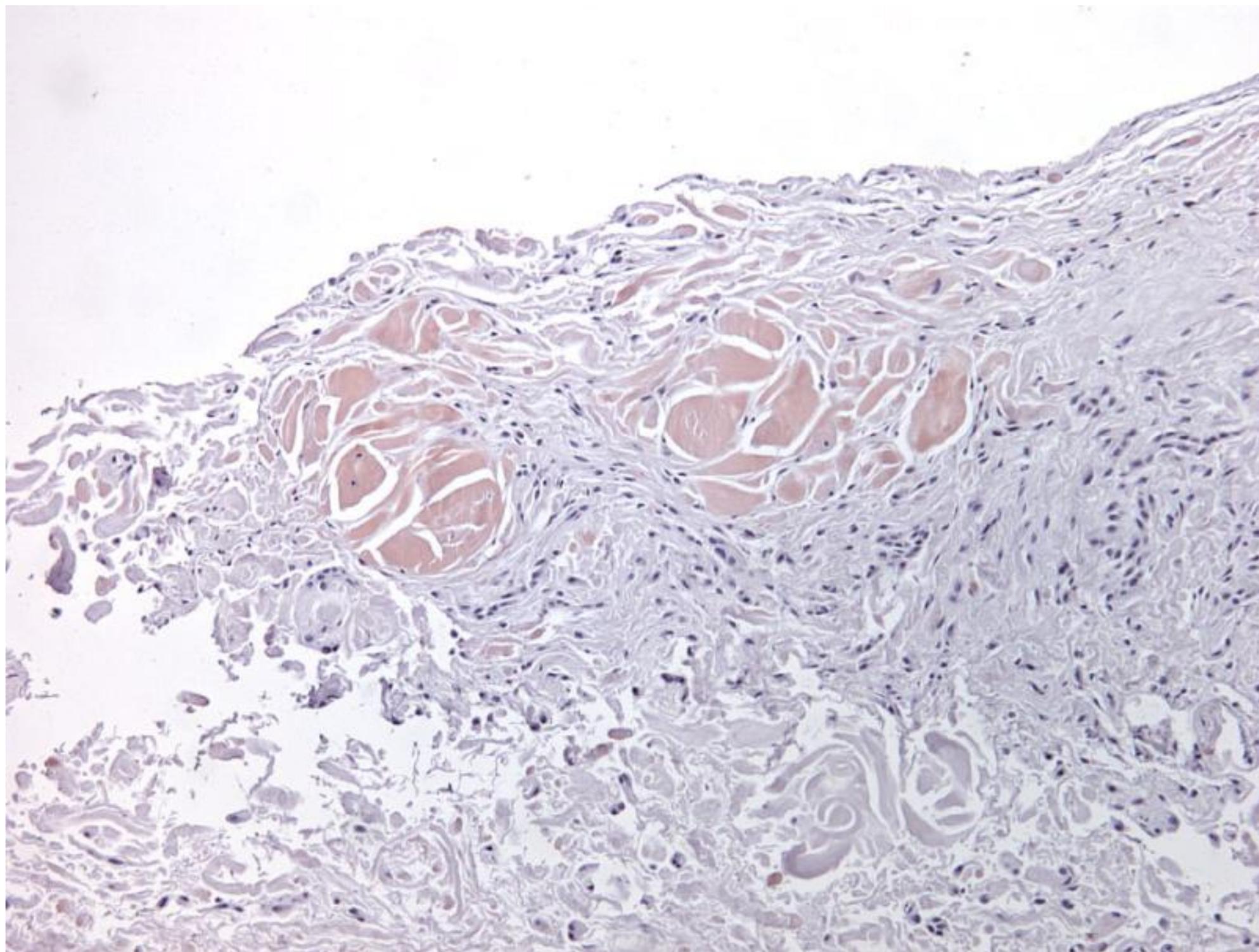
- interprétation du Rouge Congo
  - faux négatifs :
    - épaisseur de coupe insuffisante
    - amyloses peu congophiles (ATTR)
  - faux positifs : collagène
  - intérêt de l'immunohistochimie anti-SAP
- y penser !

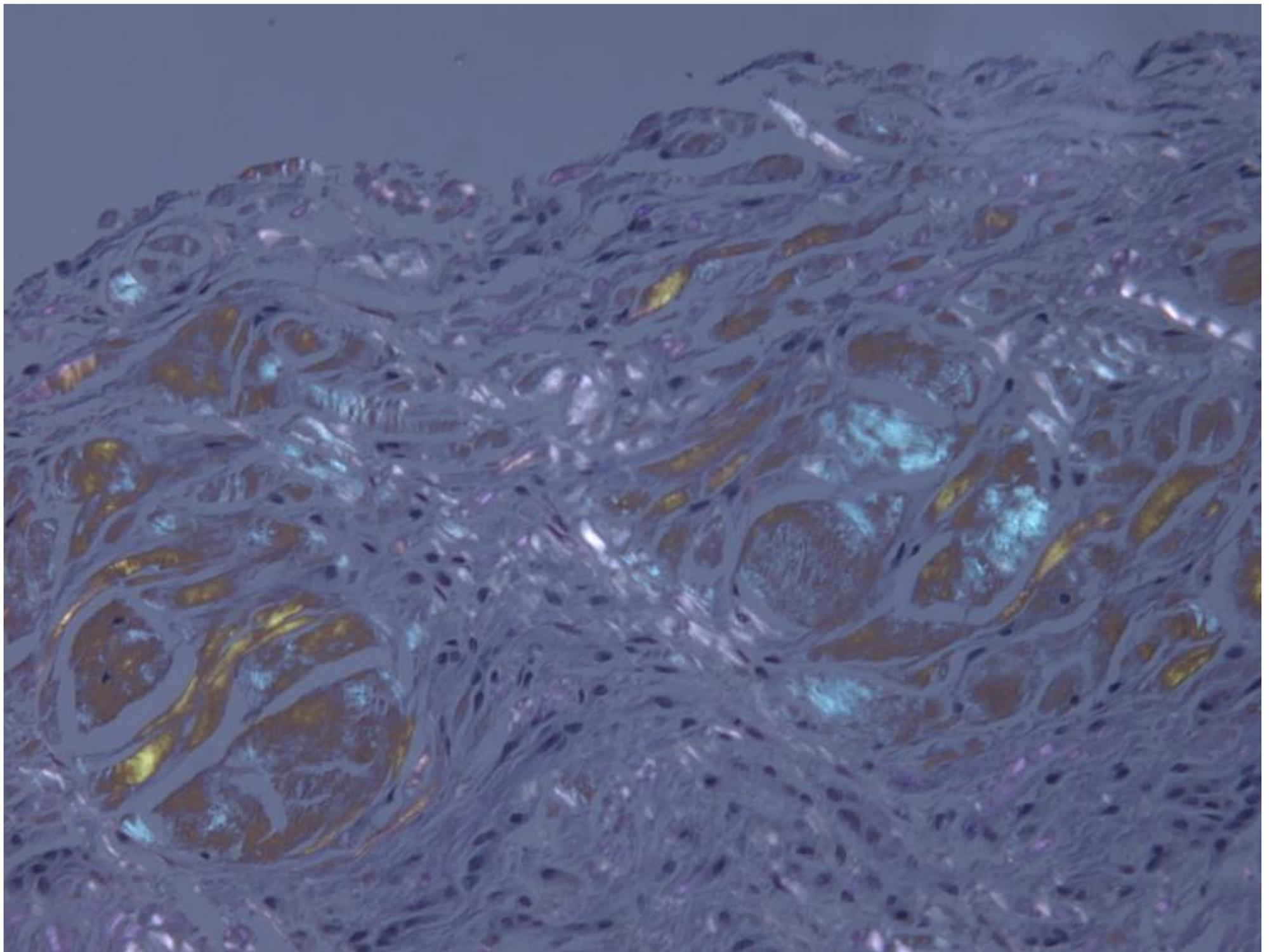
# Difficultés du diagnostic

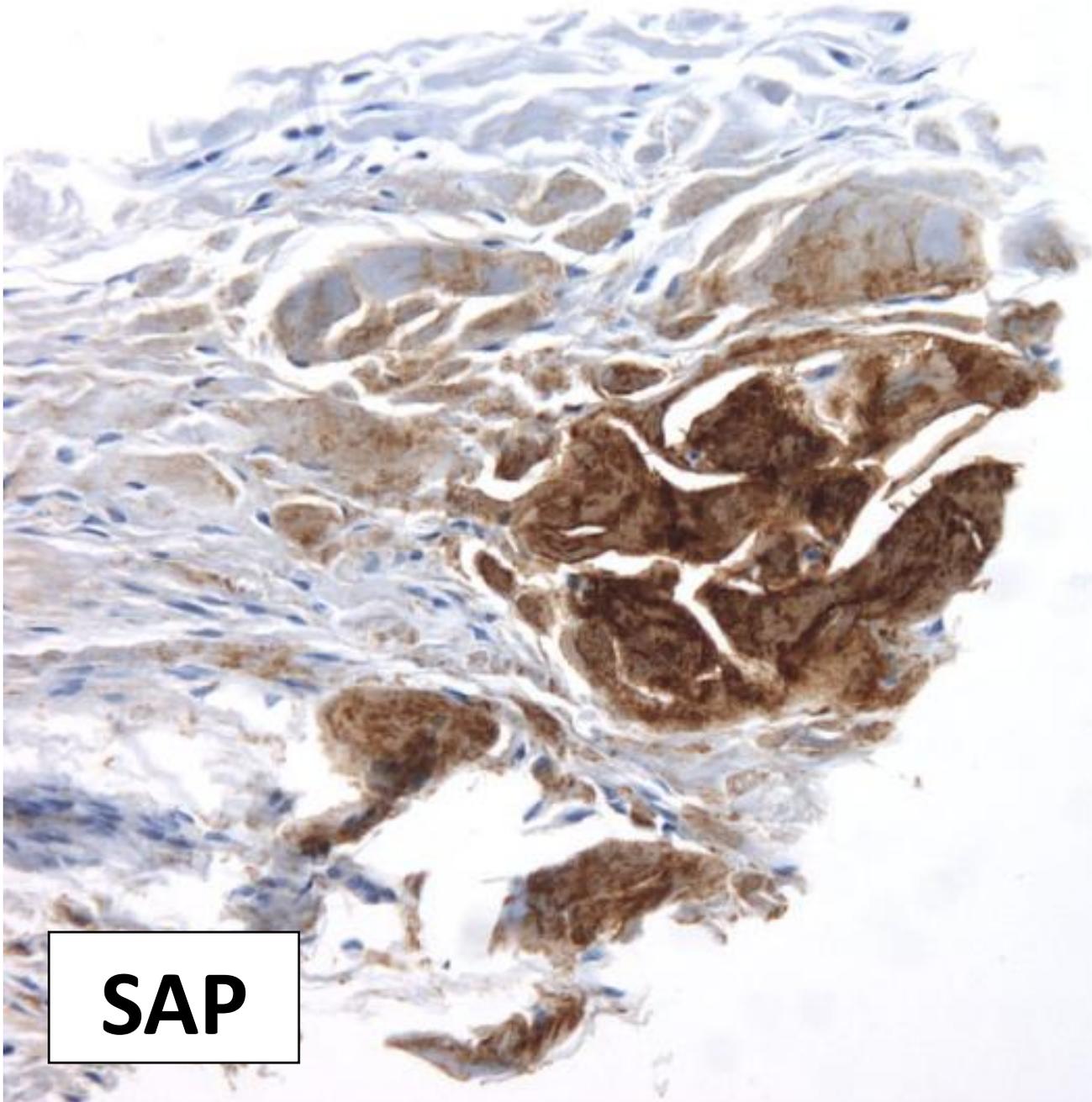
- interprétation du Rouge Congo
  - faux négatifs :
    - épaisseur de coupe insuffisante
    - amyloses peu congophiles (ATTR)
  - faux positifs : collagène
  - intérêt de l'immunohistochimie anti-SAP
- y penser !







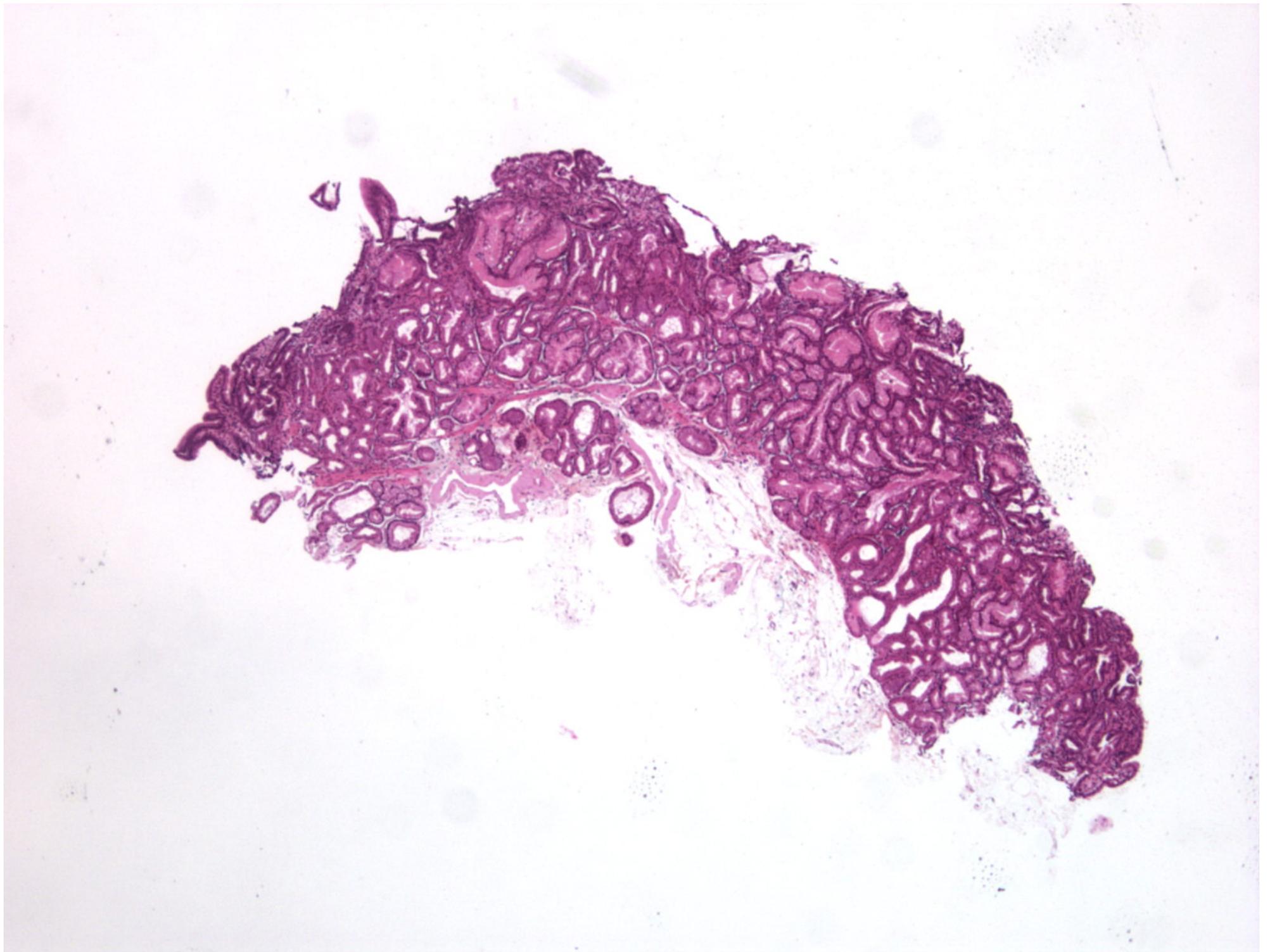


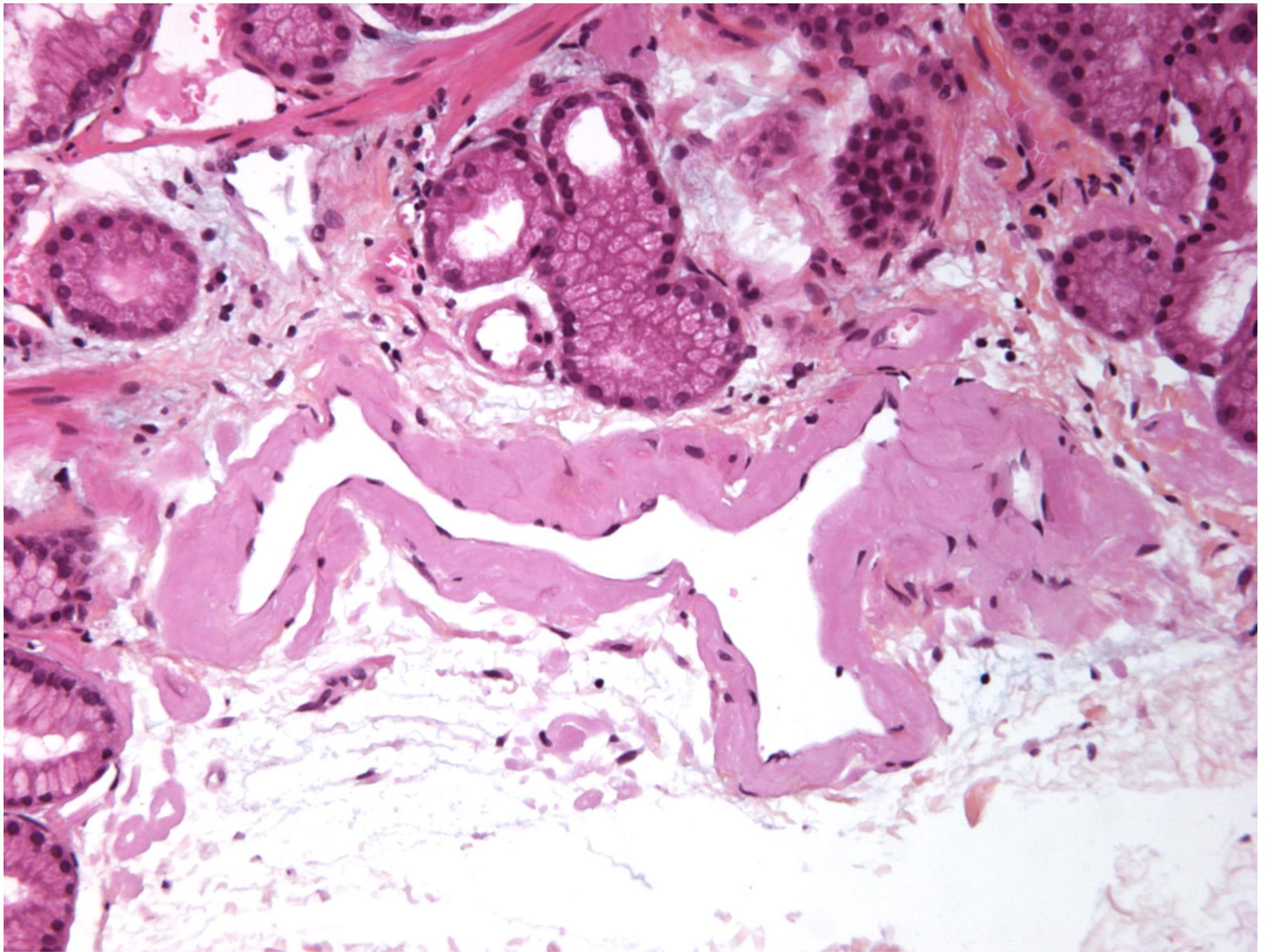


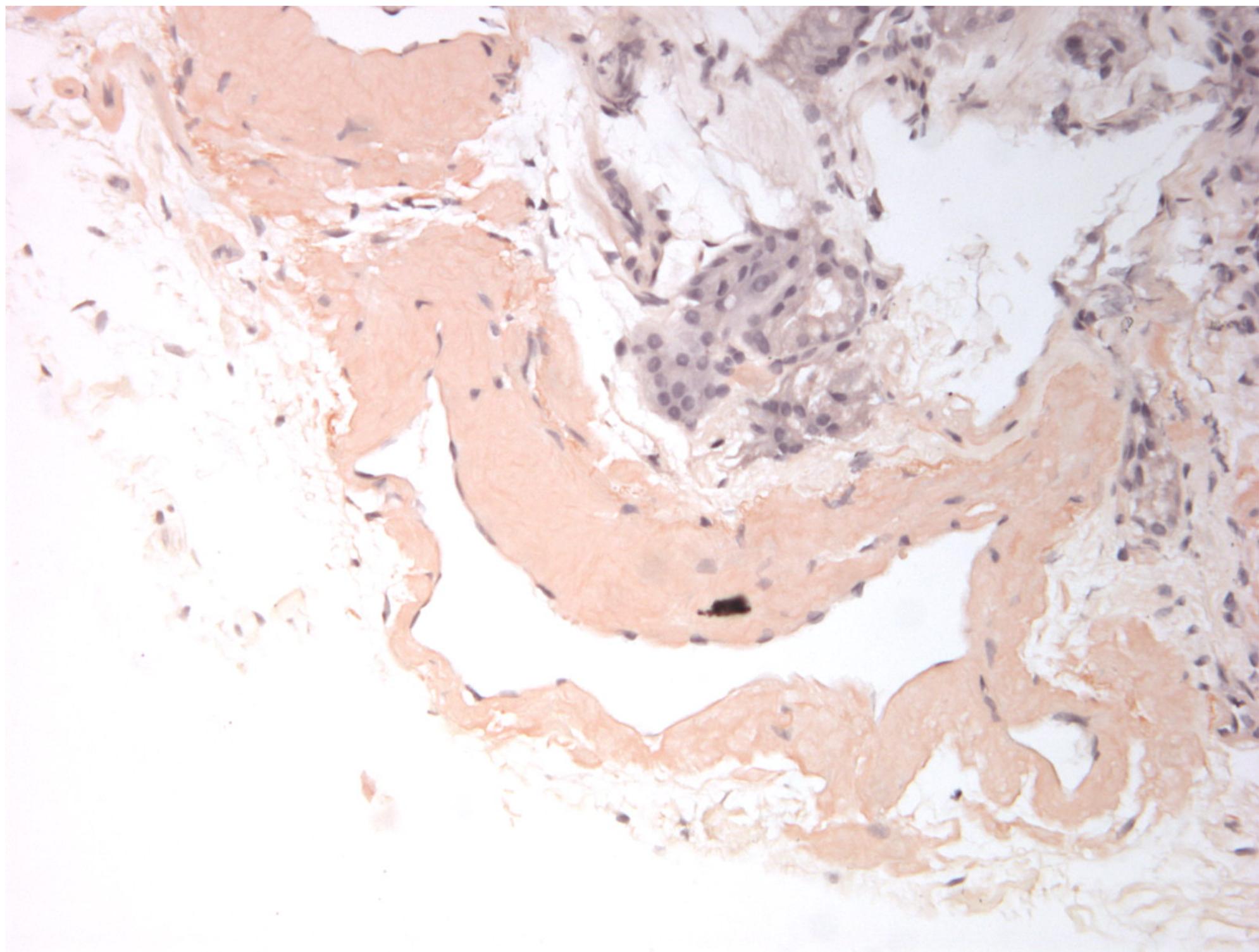
**SAP**

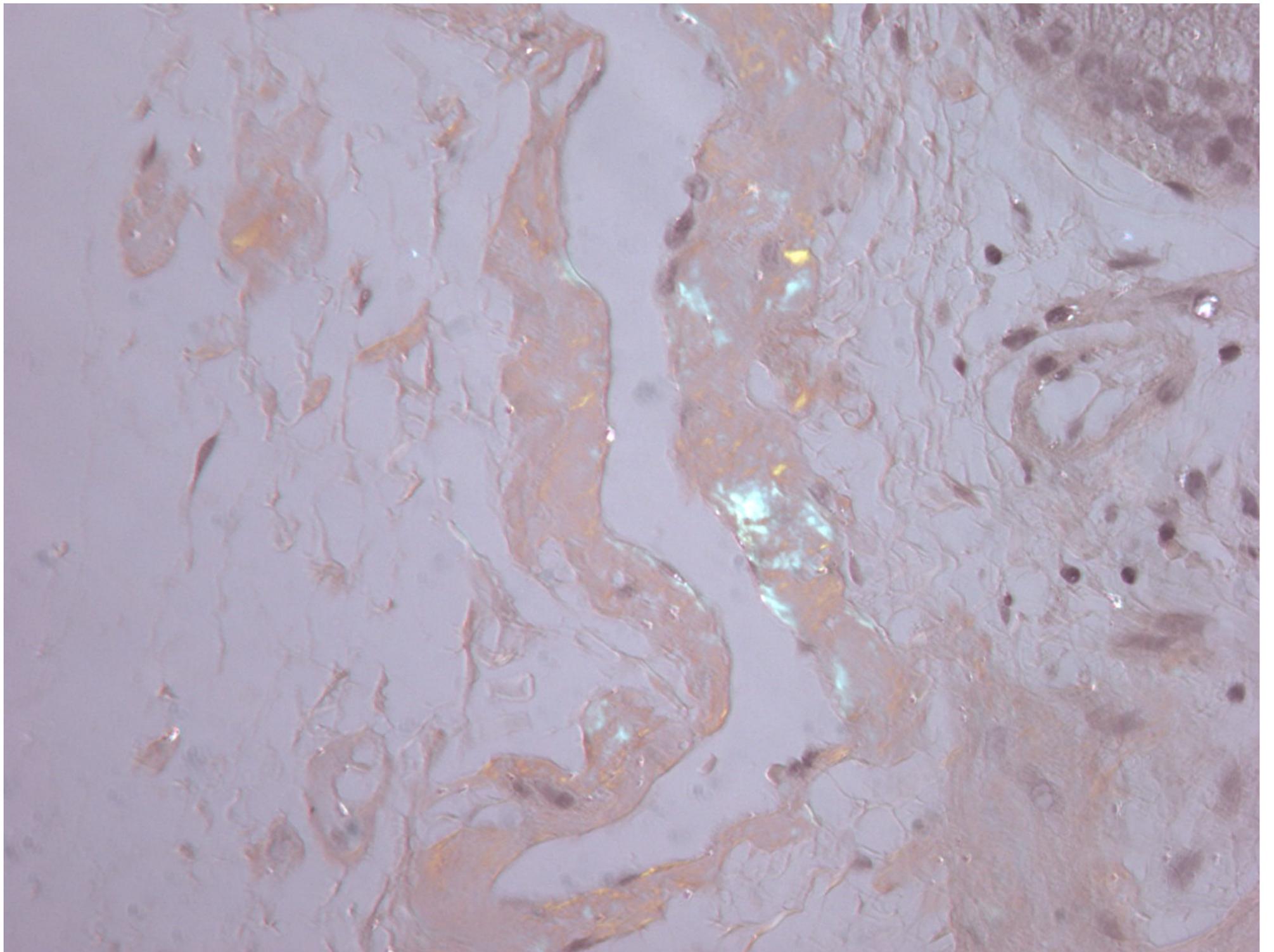
# Difficultés du diagnostic

- interprétation du Rouge Congo
  - faux positifs : collagène
  - faux négatifs : épaisseur de coupe
  - intérêt de l'immunohistochimie anti-SAP
- **y penser !**







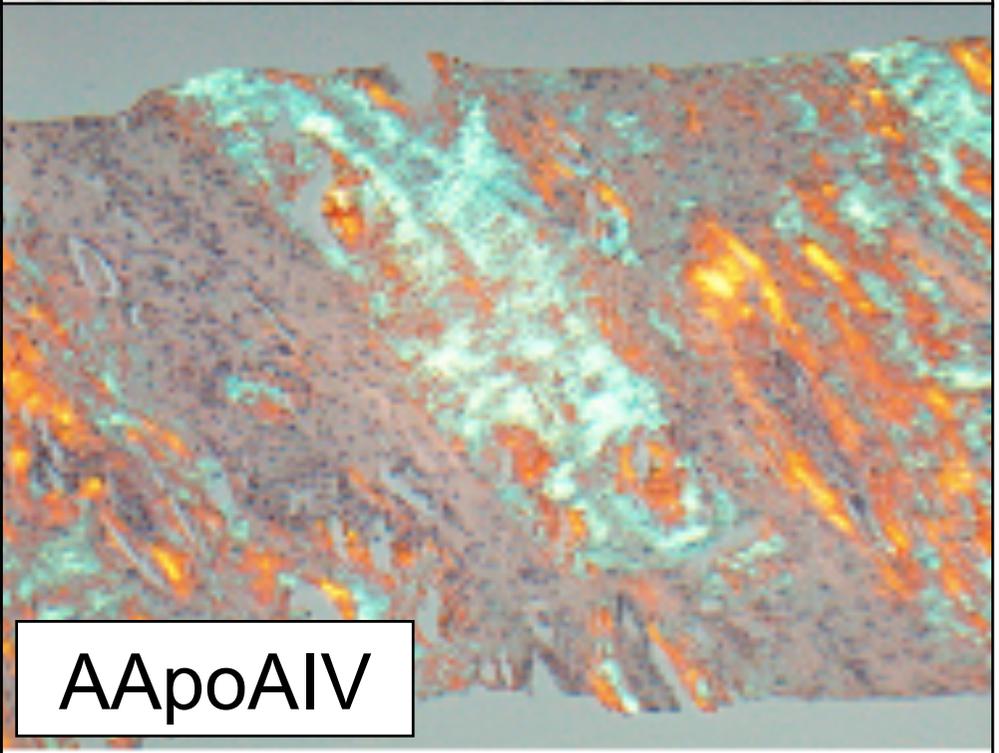
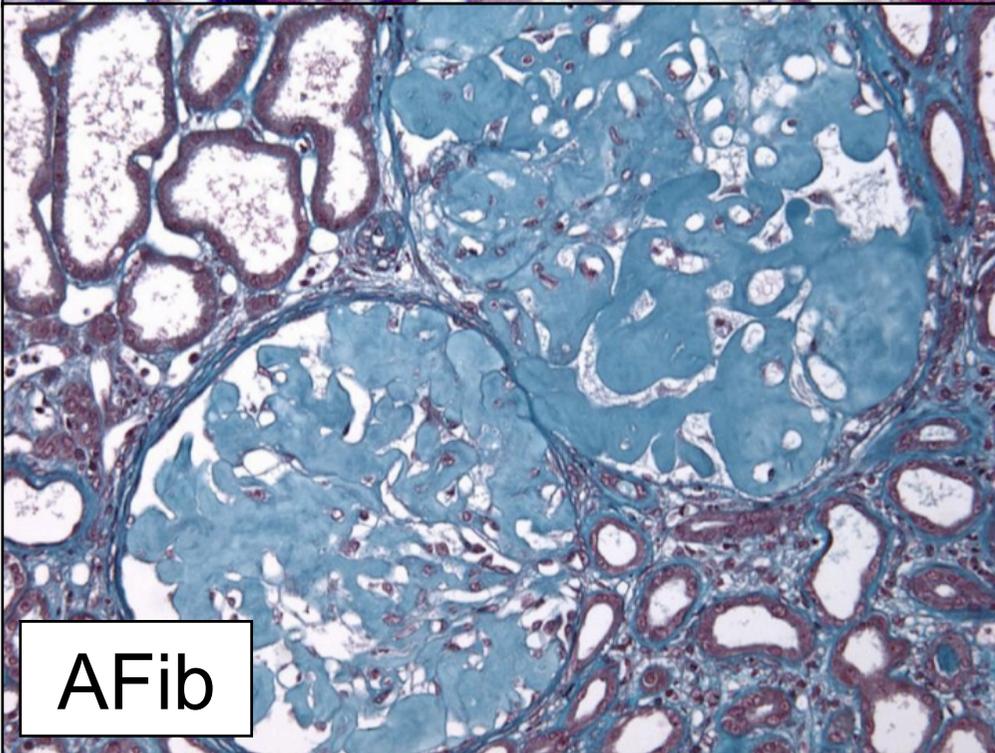
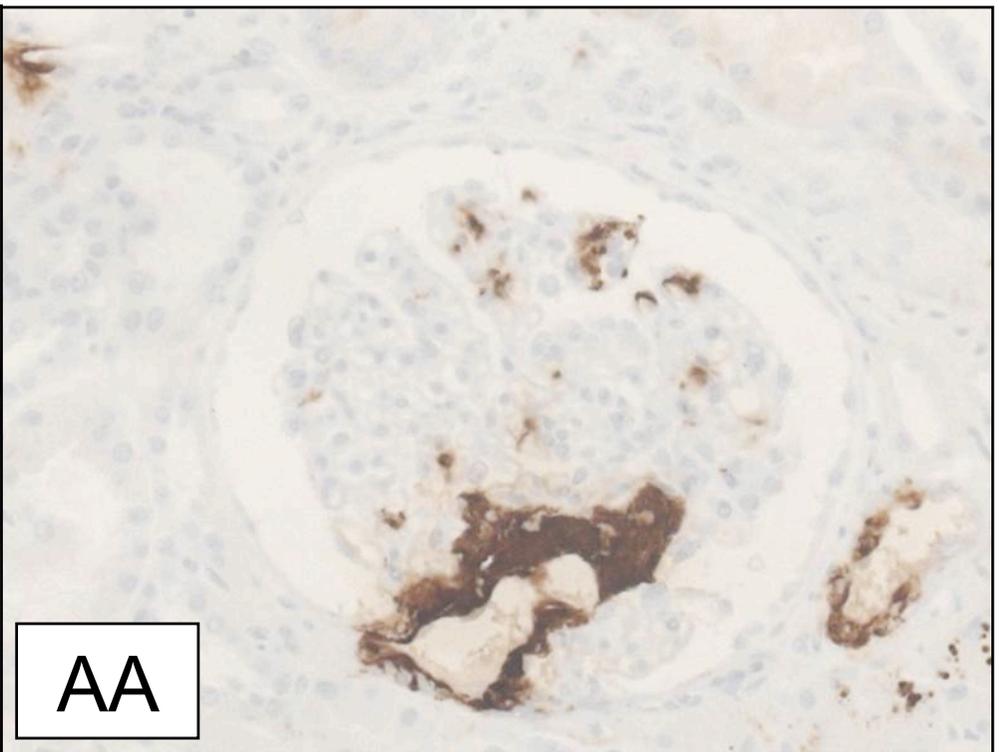
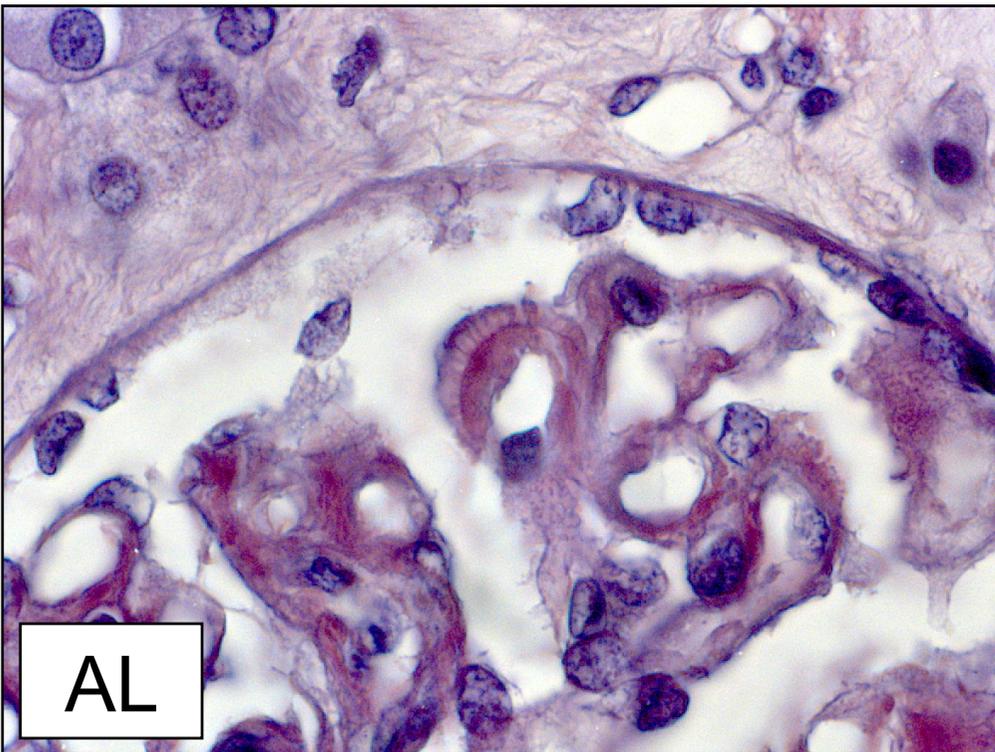


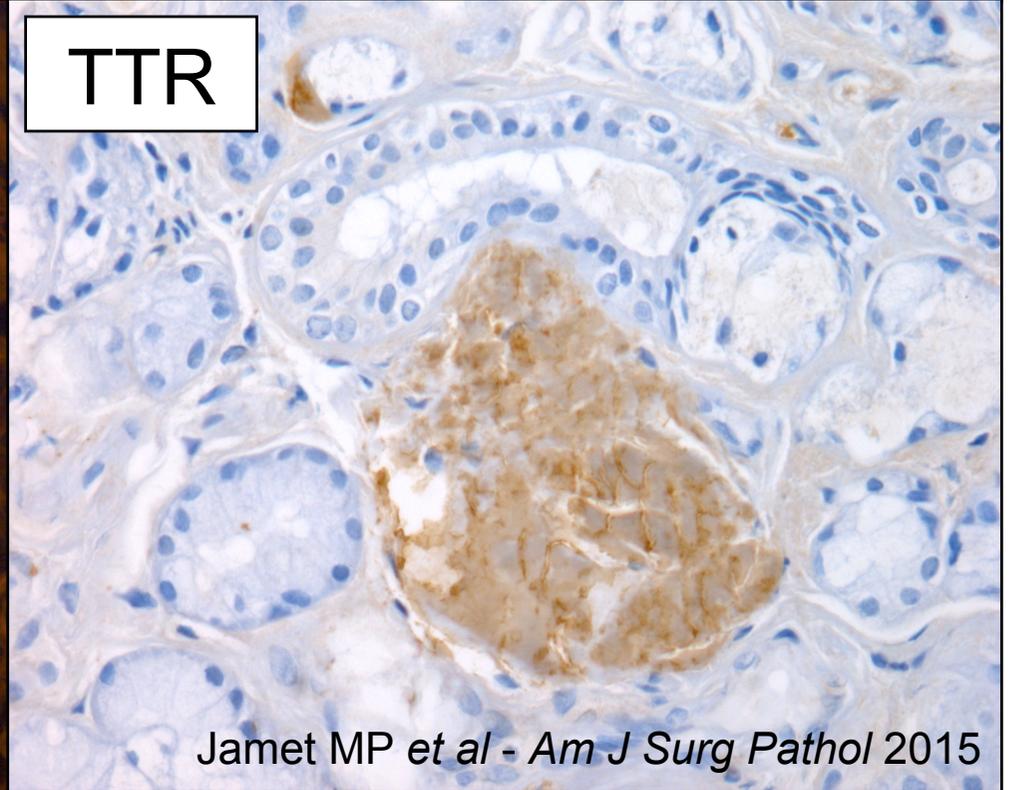
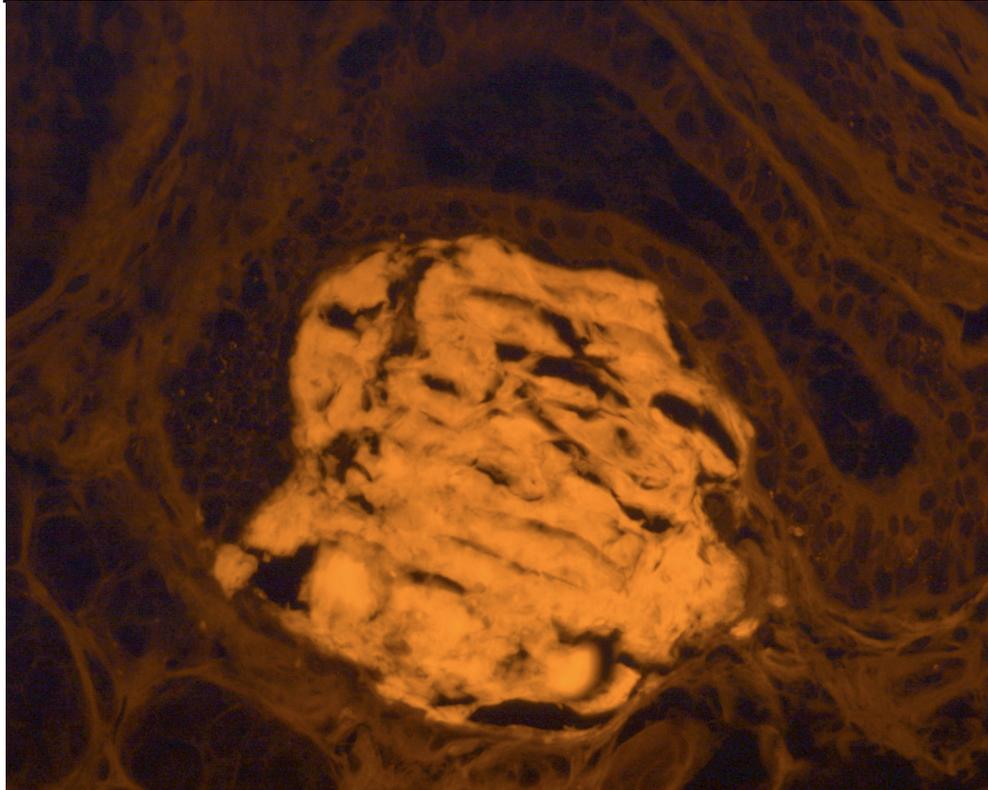
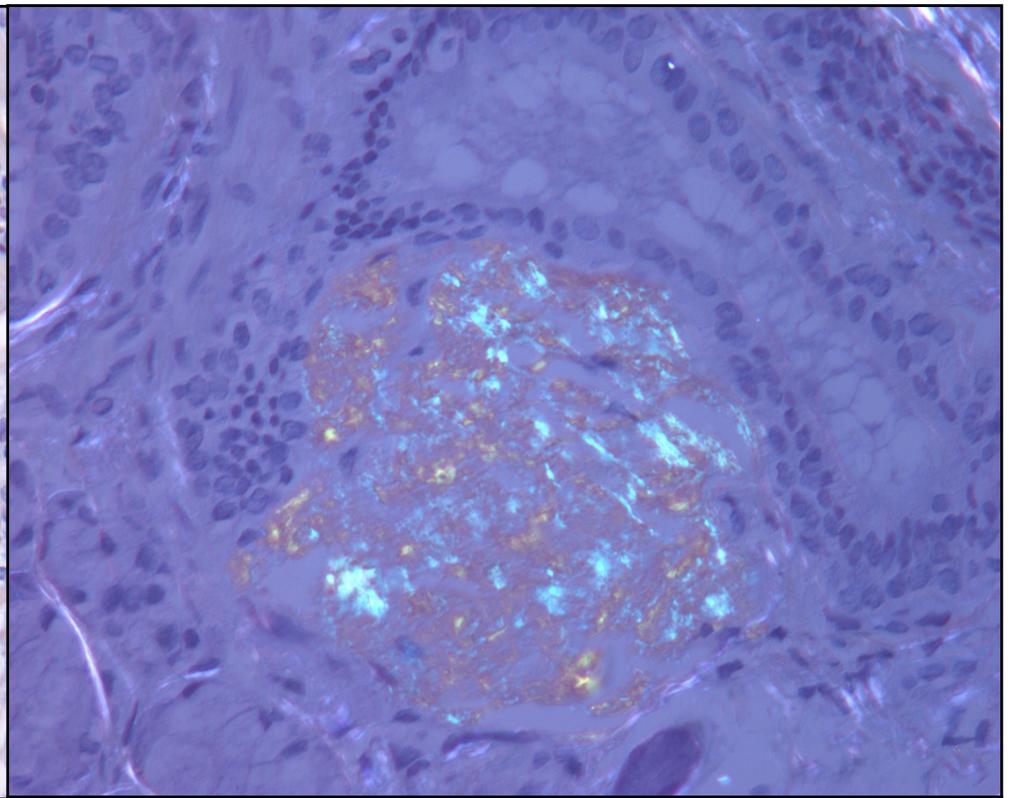
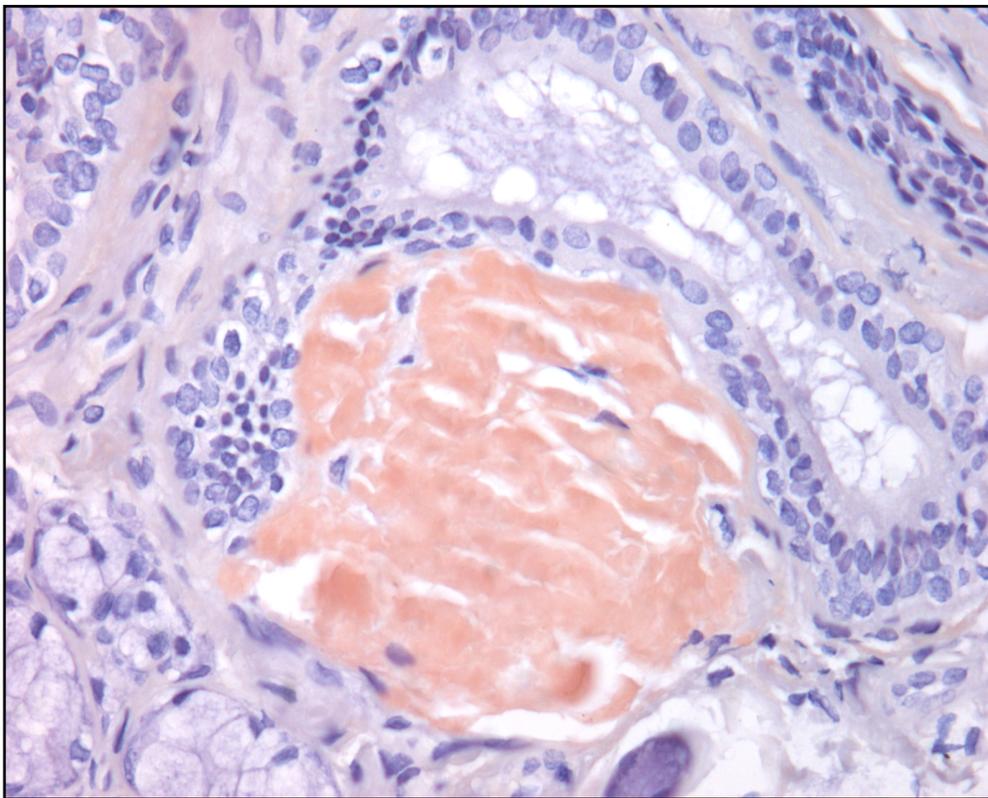
## 2. Typage de l'amylose

- données cliniques
  - importantes mais insuffisantes
  - ex. : amylose + gammapathie monoclonale  $\neq$  AL ++
- répartition histologique des dépôts
  - rein
  - ATTR & BGSA
- immunohistochimie
- spectrométrie de masse

## 2. Typage de l'amylose

- données cliniques
  - importantes mais insuffisantes
  - amylose + gammopathie monoclonale  $\neq$  AL
- répartition histologique des dépôts
  - rein
  - ATTR & BGSA
- immunohistochimie
- spectrométrie de masse





TTR

## 2. Typage de l'amylose

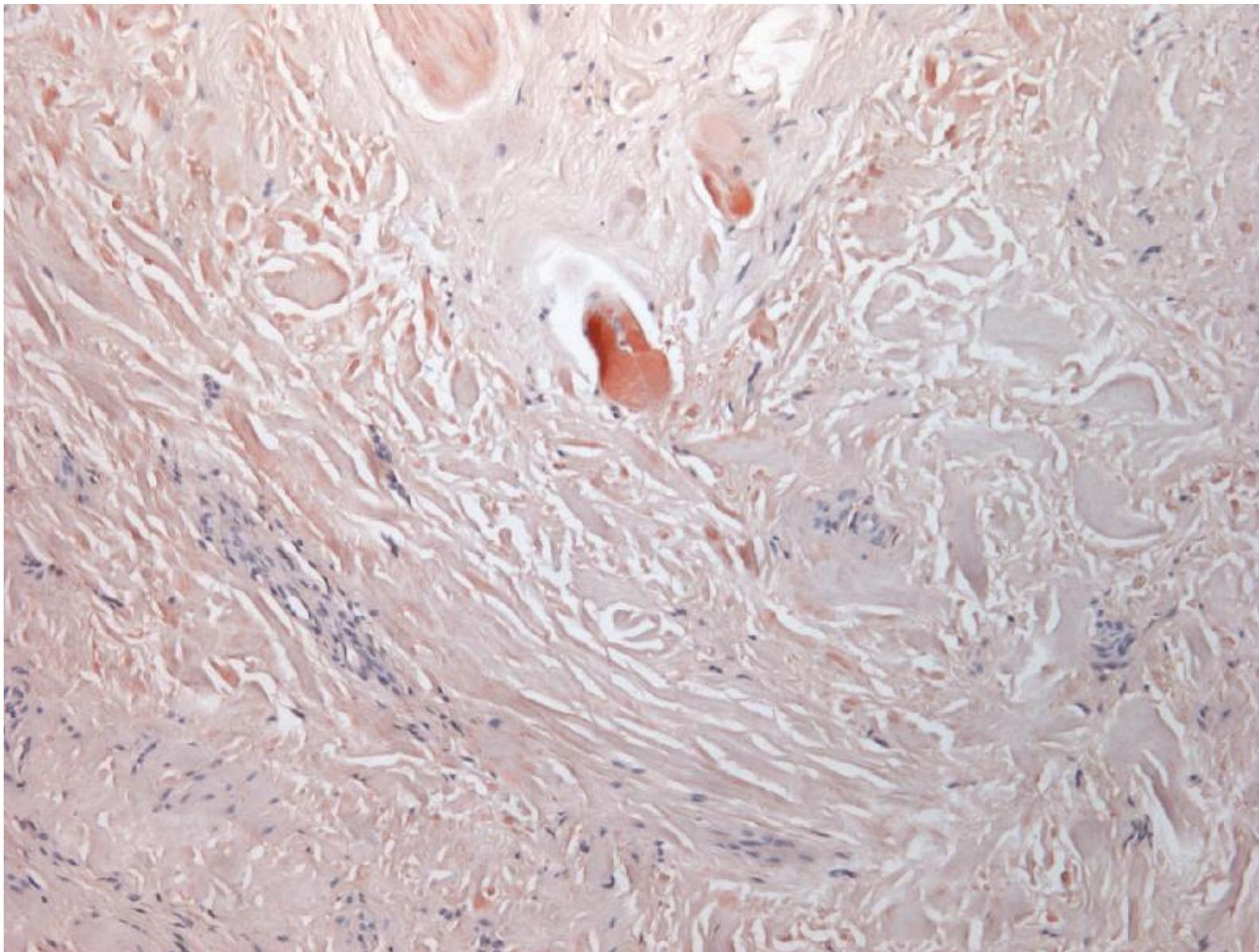
- données cliniques
  - importantes mais insuffisantes
  - amylose + gammopathie monoclonale  $\neq$  AL
- répartition histologique des dépôts
  - rein
  - ATTR & BGSA
- **immunohistochimie**
- spectrométrie de masse

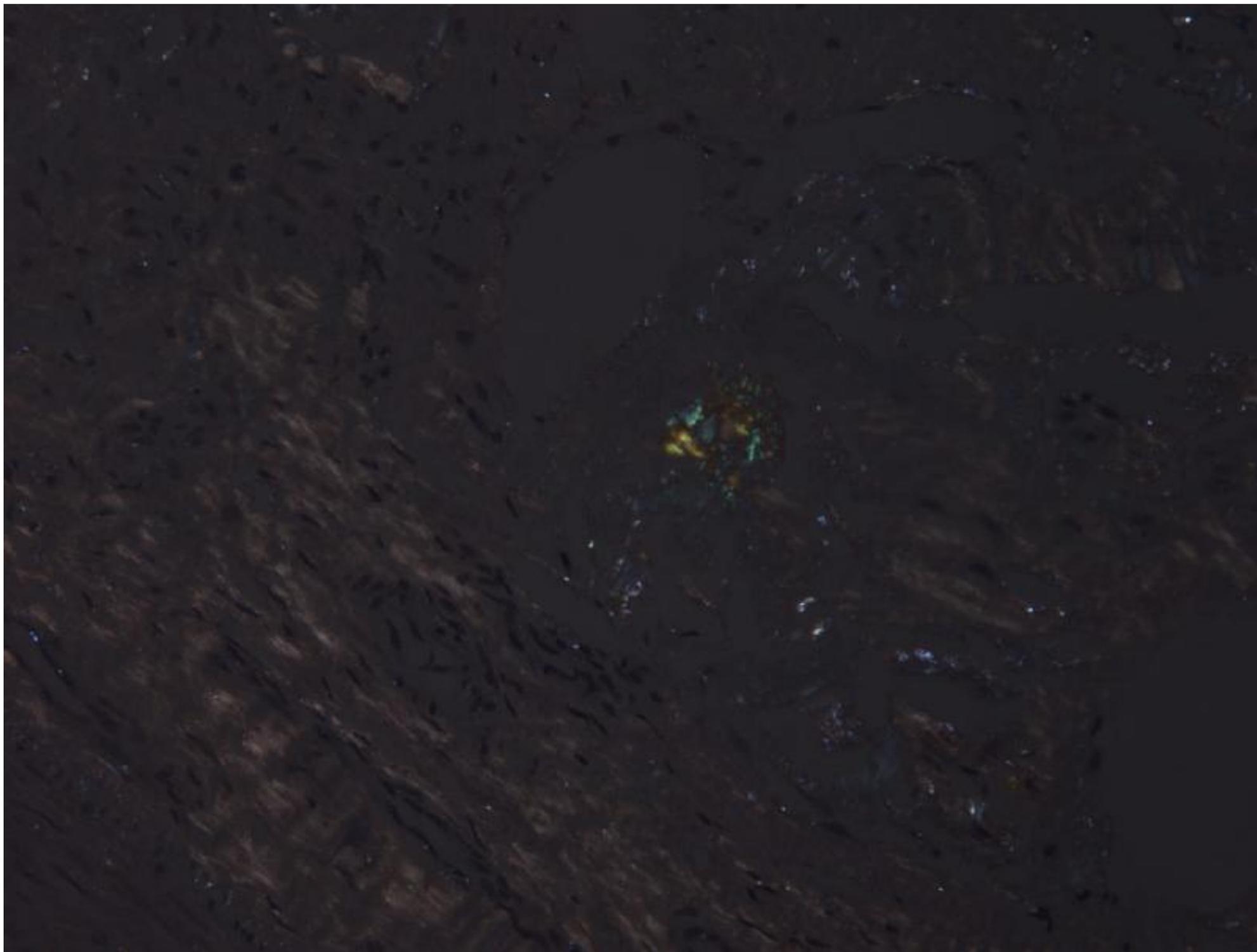
## 2. Typage de l'amylose

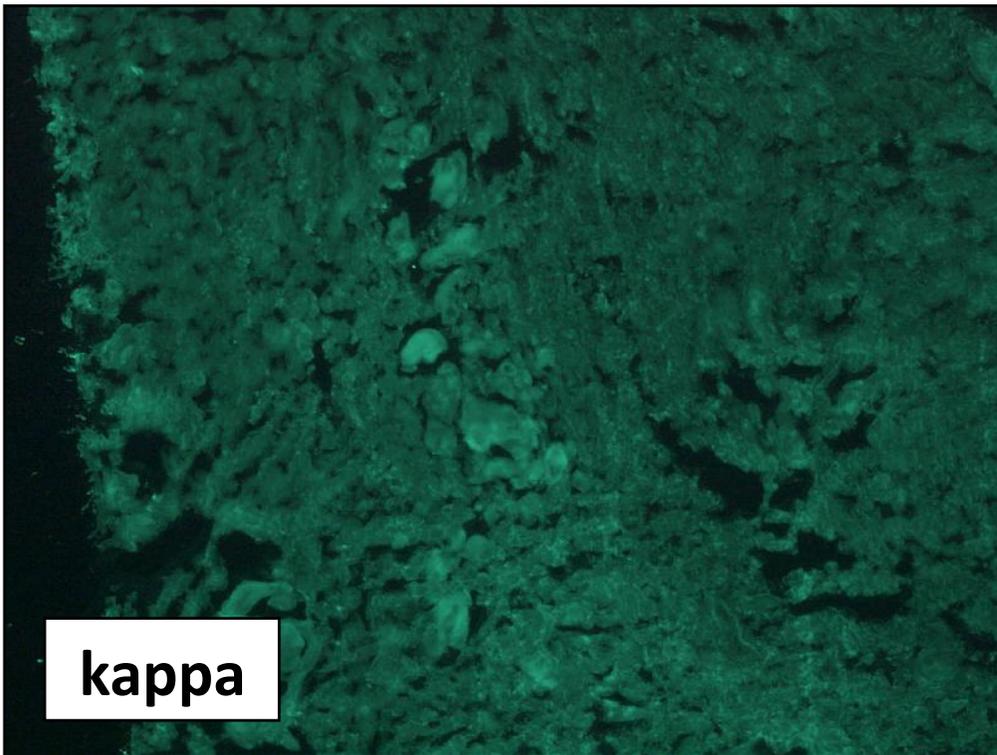
- données cliniques
  - importantes mais insuffisantes
  - amylose + gammopathie monoclonale  $\neq$  AL
- répartition histologique des dépôts
  - rein
  - ATTR & BGSA
- immunohistochimie
- spectrométrie de masse

# Immunohistochimie

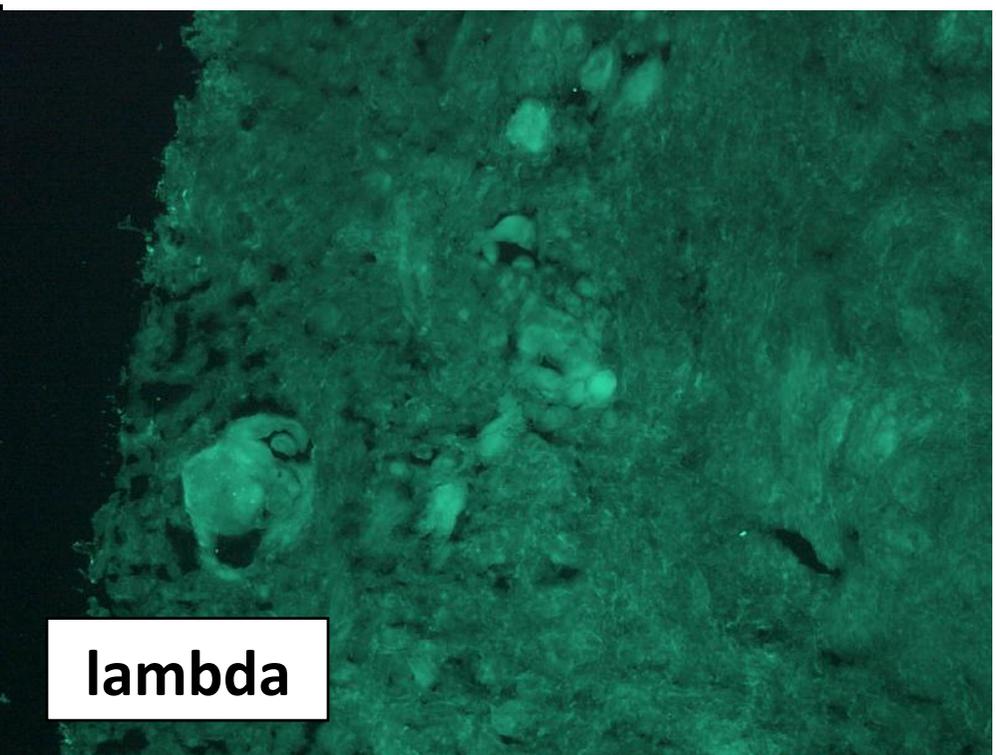
- **panel** d'anticorps
  - kappa, lambda
  - SAA
  - transthyrétine
- marquage **homogène**
- avantages : simple, rapide, peu coûteux
- tissu fixé inclus en paraffine vs. IF ?



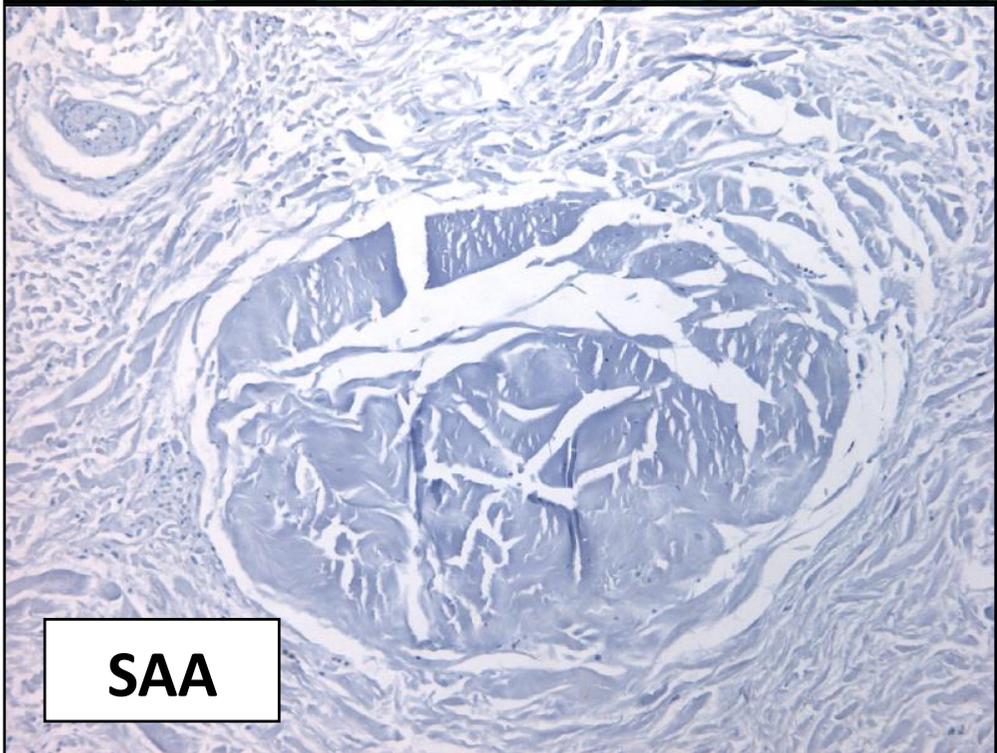




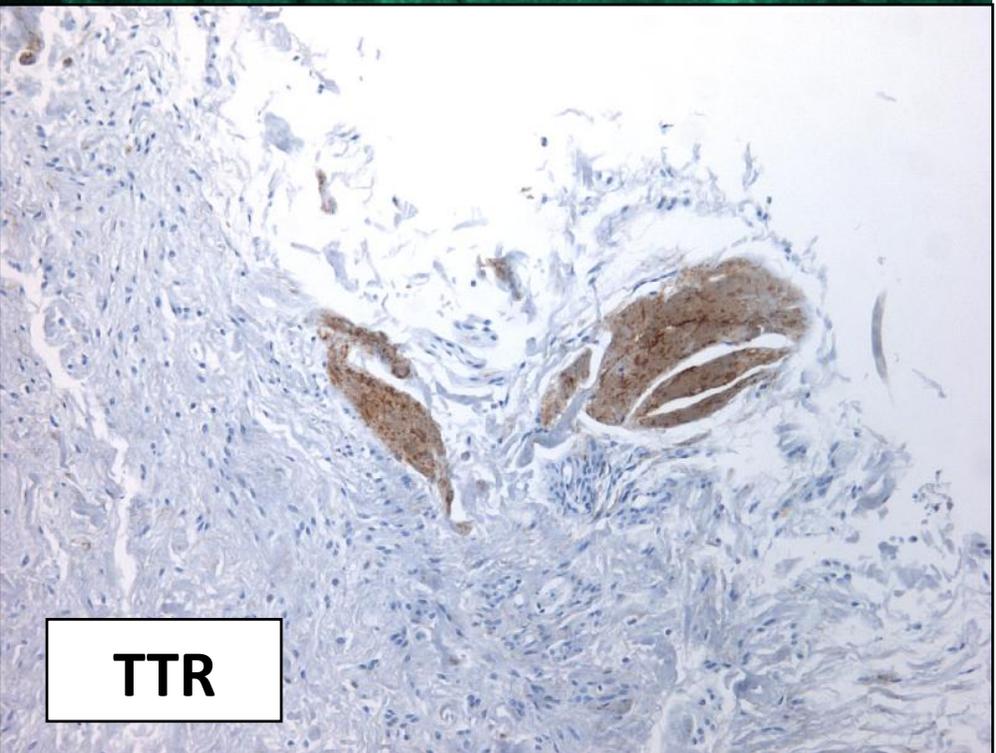
**kappa**



**lambda**



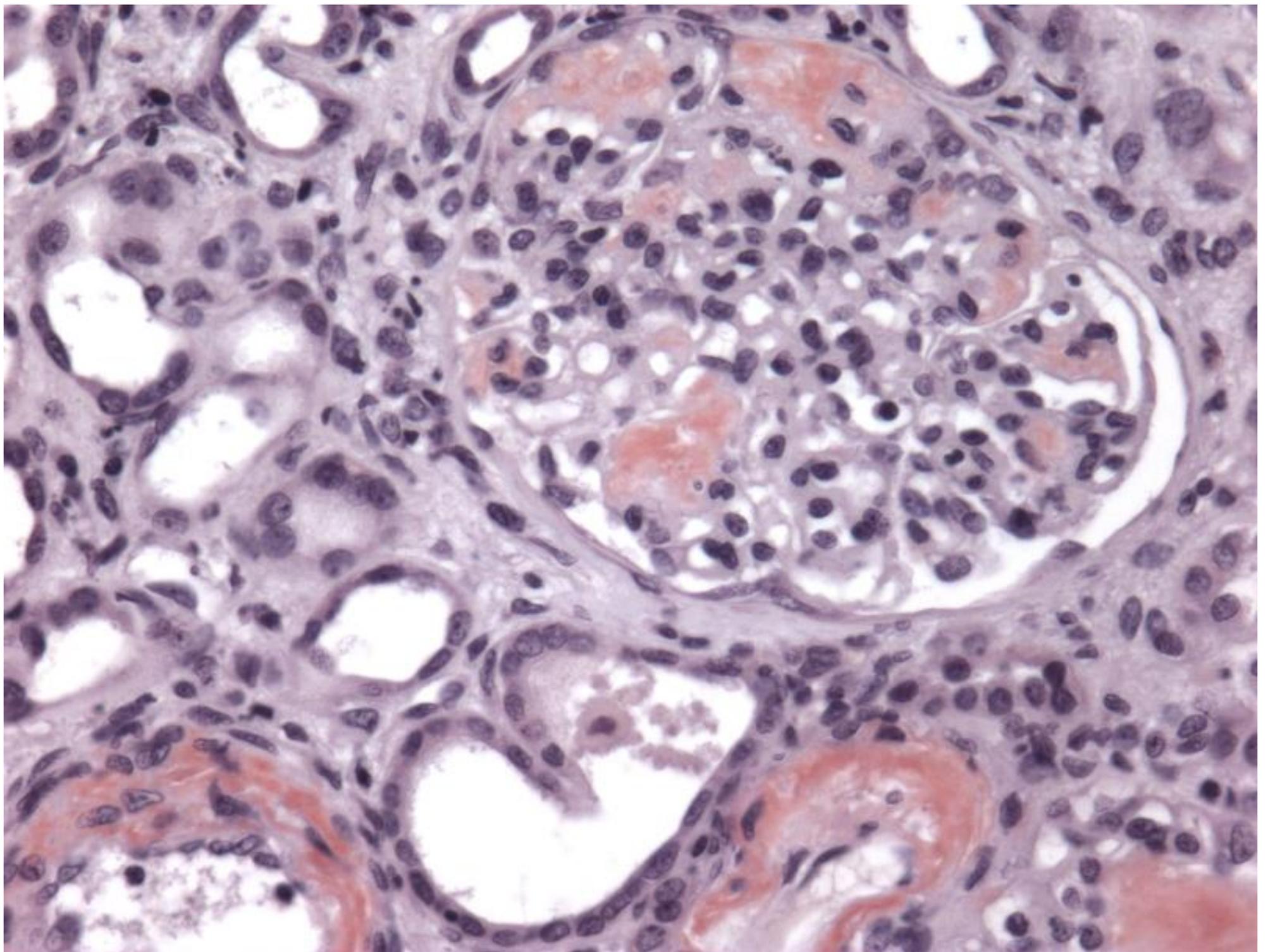
**SAA**

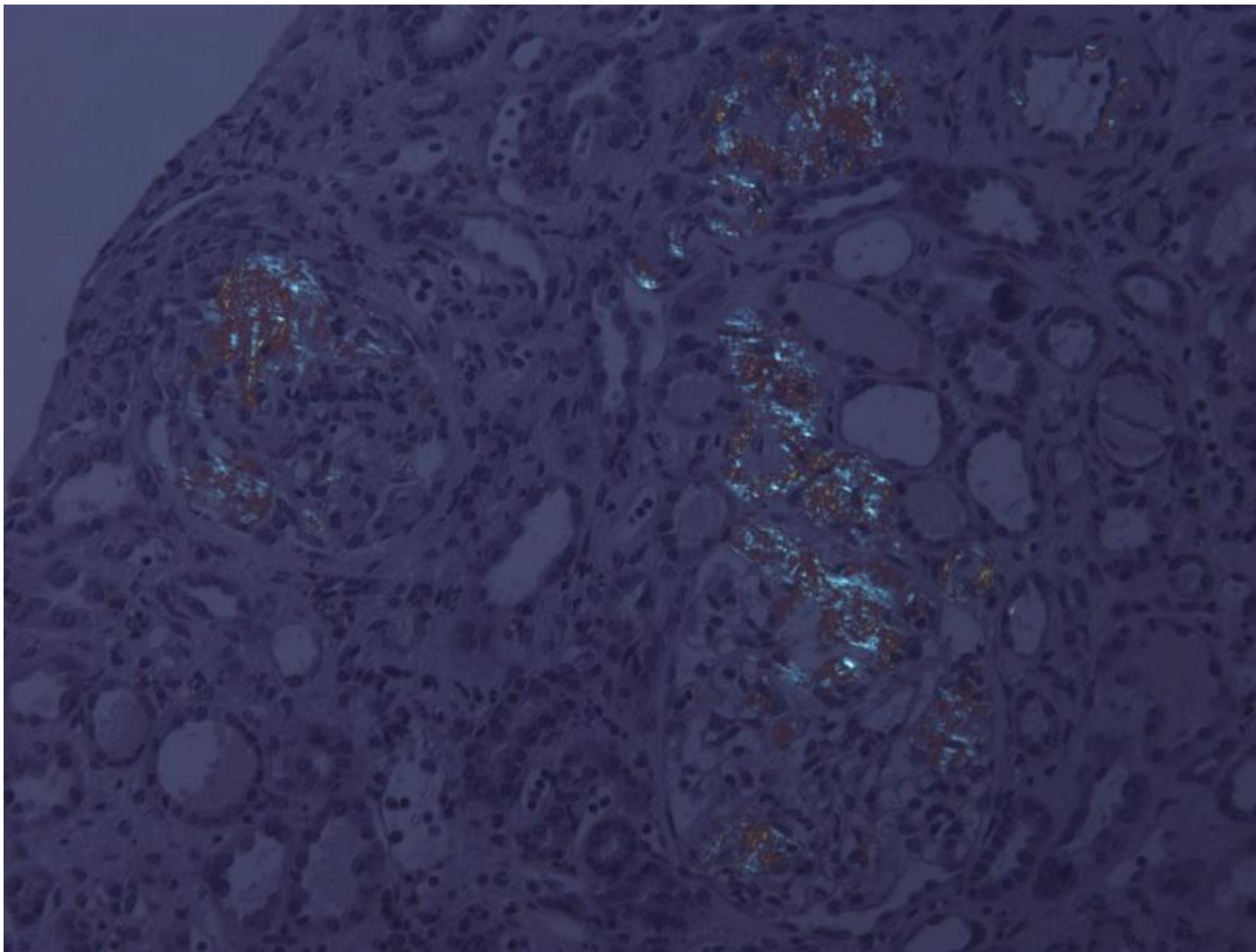


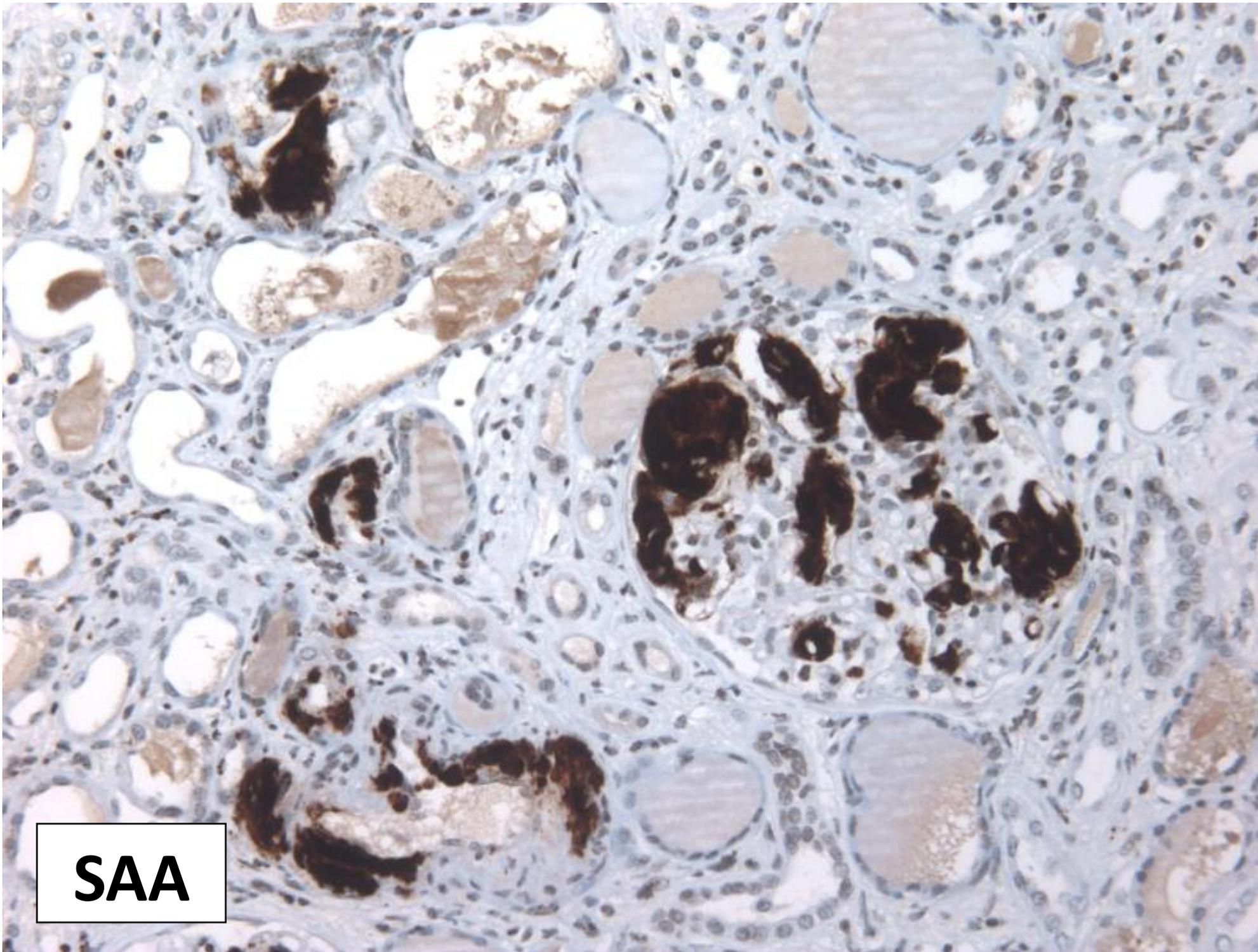
**TTR**

# IHC sur tissu fixé ou IF sur tissu congelé ?

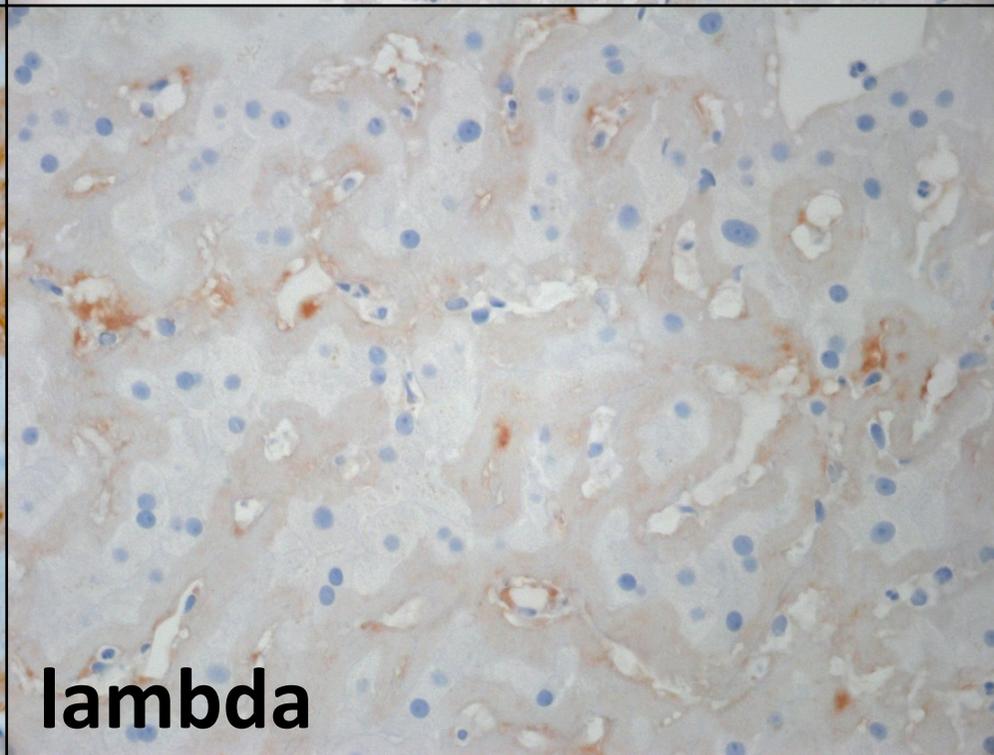
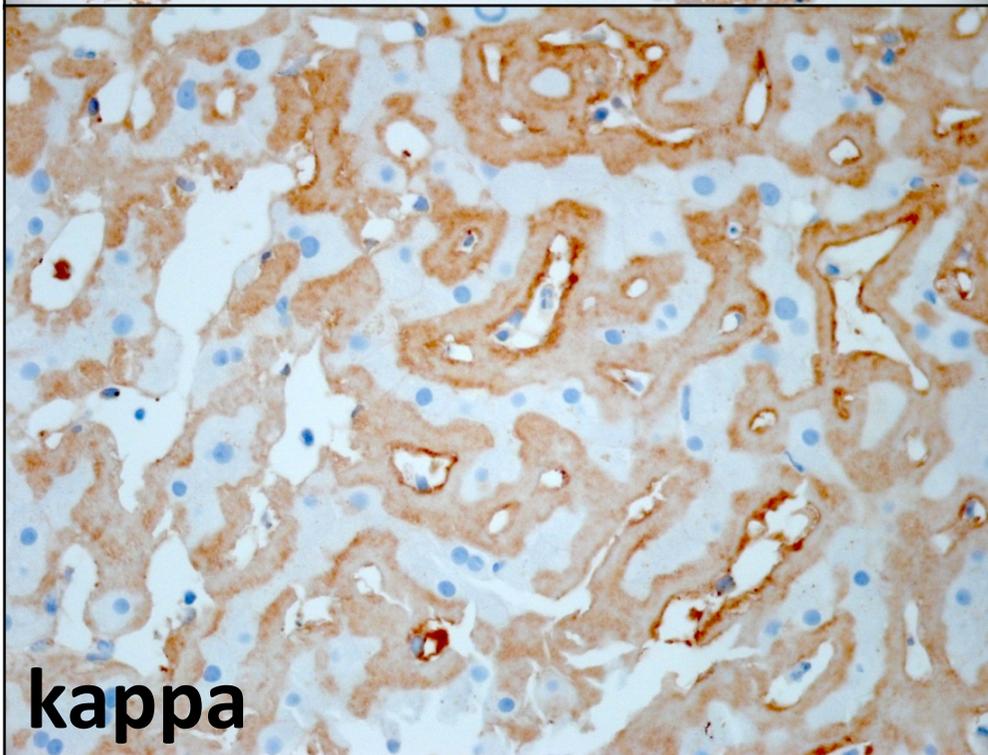
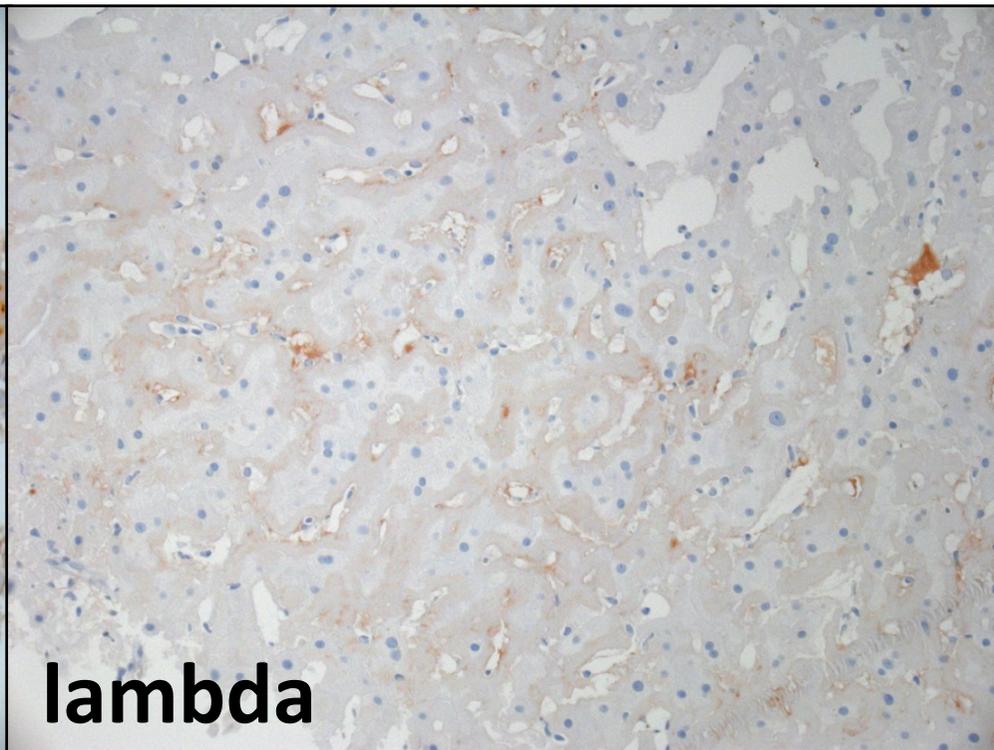
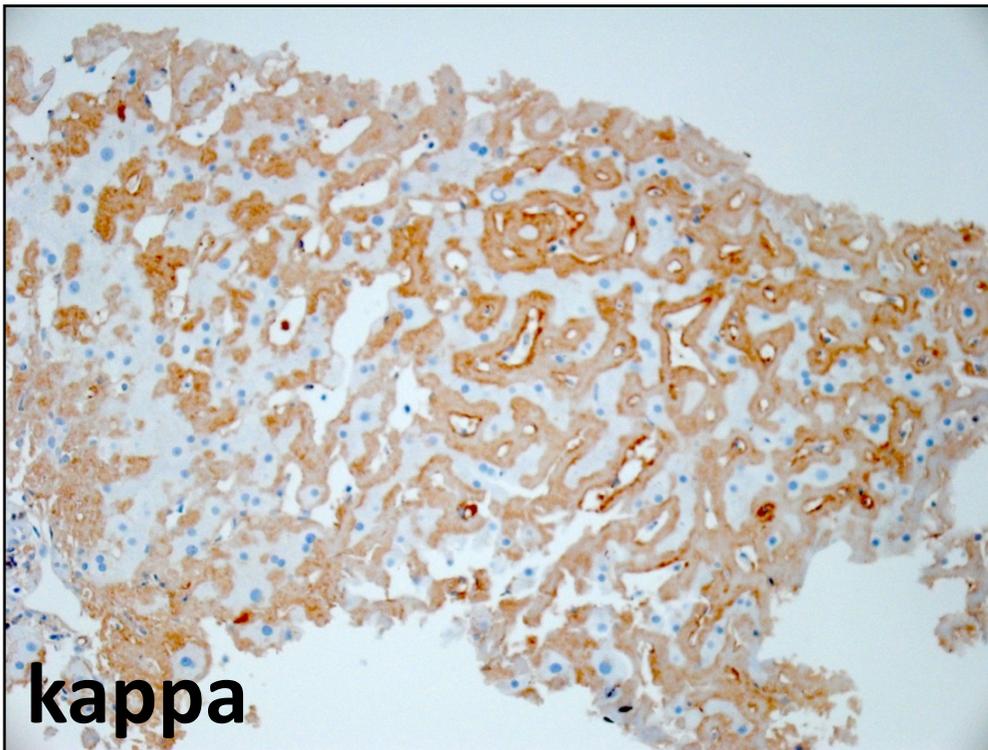
- immunohistochimie sur tissu fixé
  - tissu facilement disponible
  - SAA : OK
  - difficultés
    - faux négatifs (kappa, lambda)
    - faux positifs / « bruit de fond » (kappa, lambda, TTR)
- immunofluorescence sur tissu congelé
  - plus difficilement disponible
  - expérience nécessaire ( $\approx$  néphropathologie)
  - meilleures sensibilité & spécificité







**SAA**

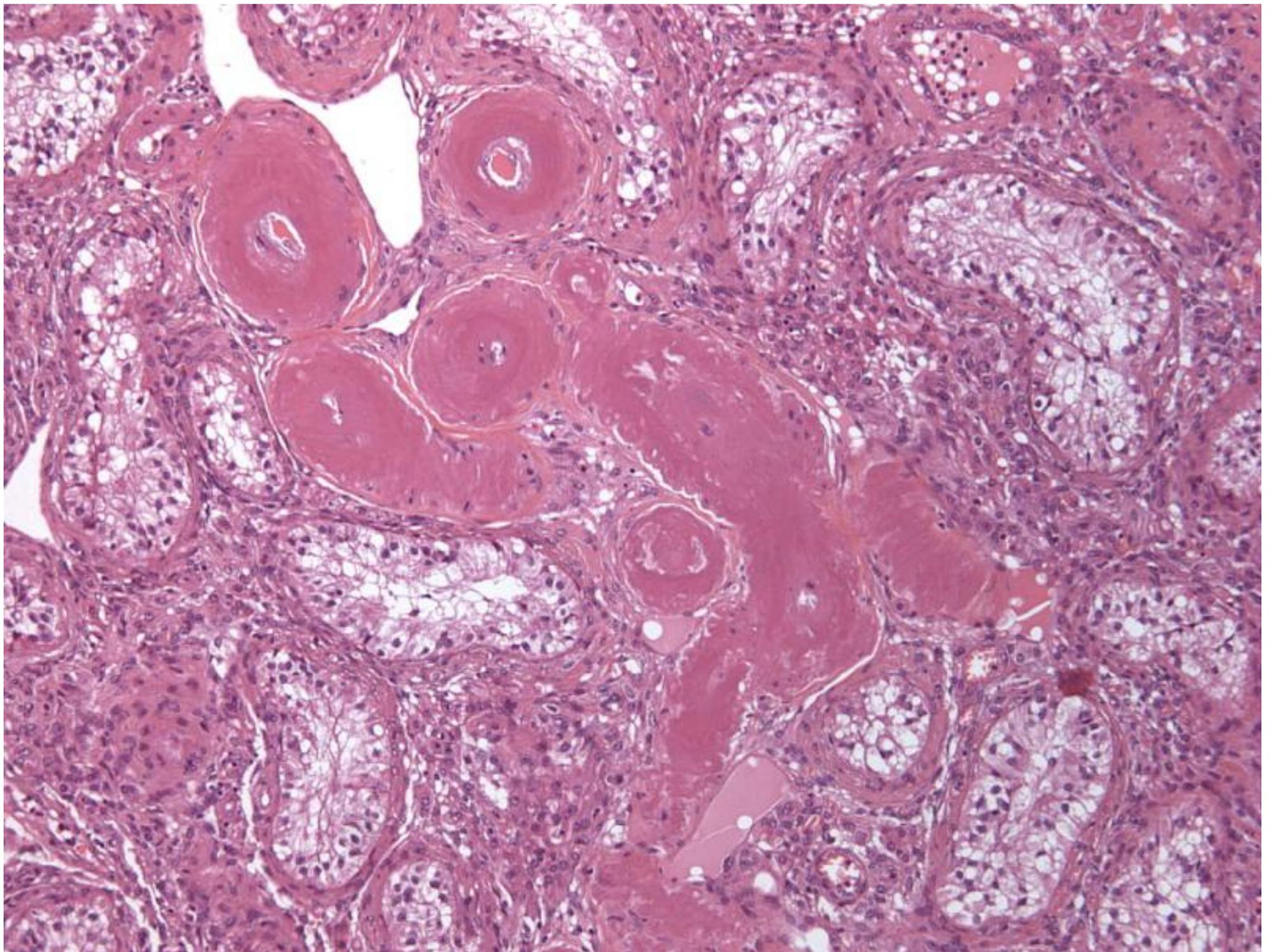


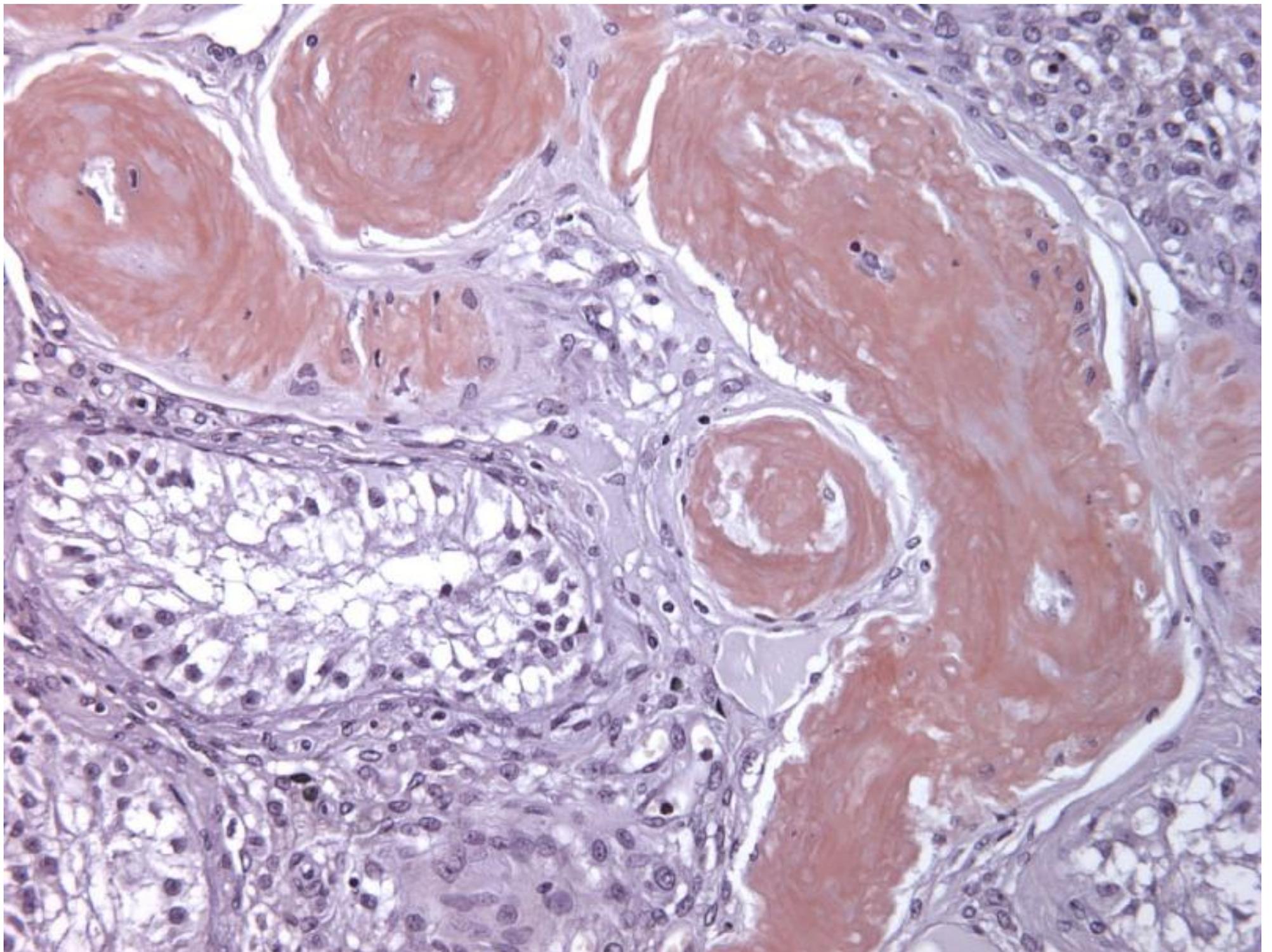
# IHC sur tissu fixé ou IF sur tissu congelé ?

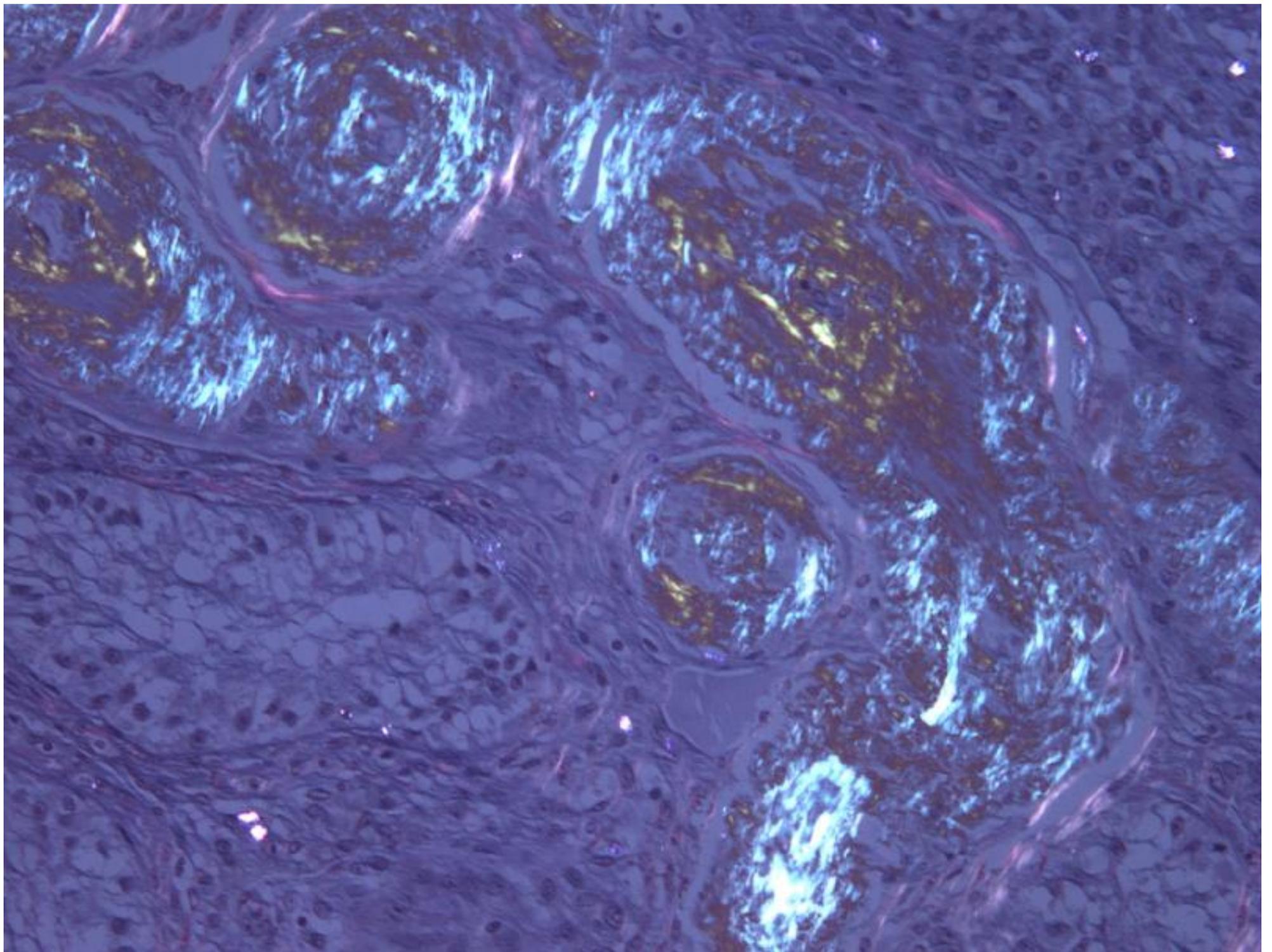
- immunohistochimie sur tissu fixé
  - tissu facilement disponible
  - SAA : OK
  - difficultés
    - faux négatifs (kappa, lambda)
    - faux positifs (kappa, lambda, TTR)
- immunofluorescence sur tissu congelé
  - plus difficilement disponible
  - expérience nécessaire ( $\approx$  néphropathologie)
  - meilleures sensibilité & spécificité

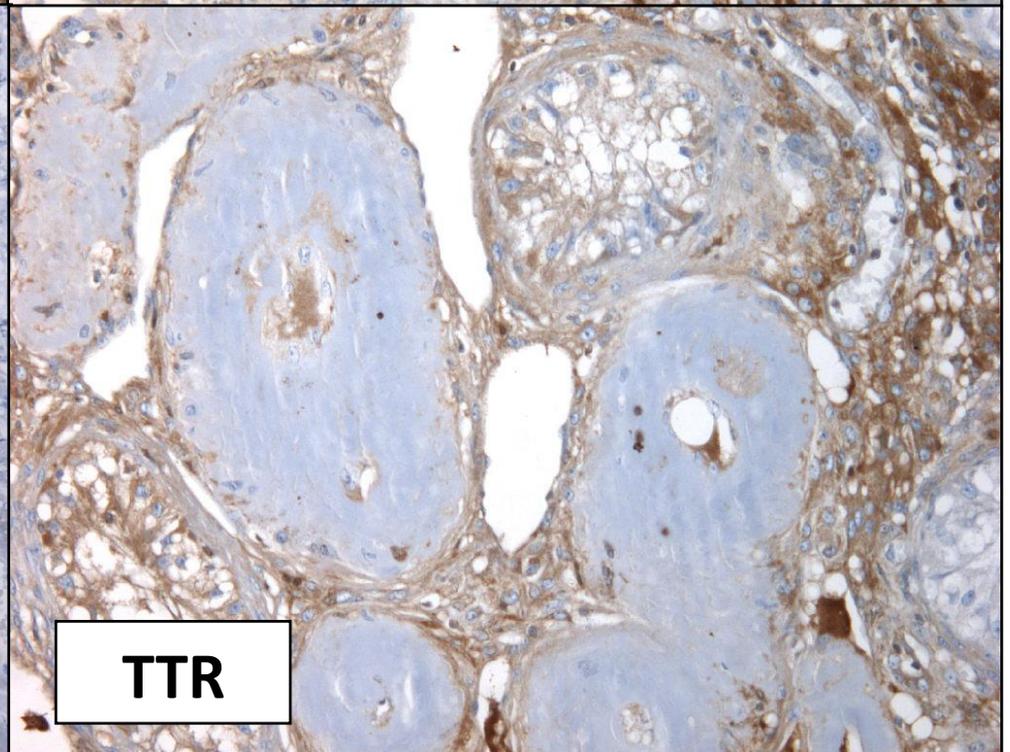
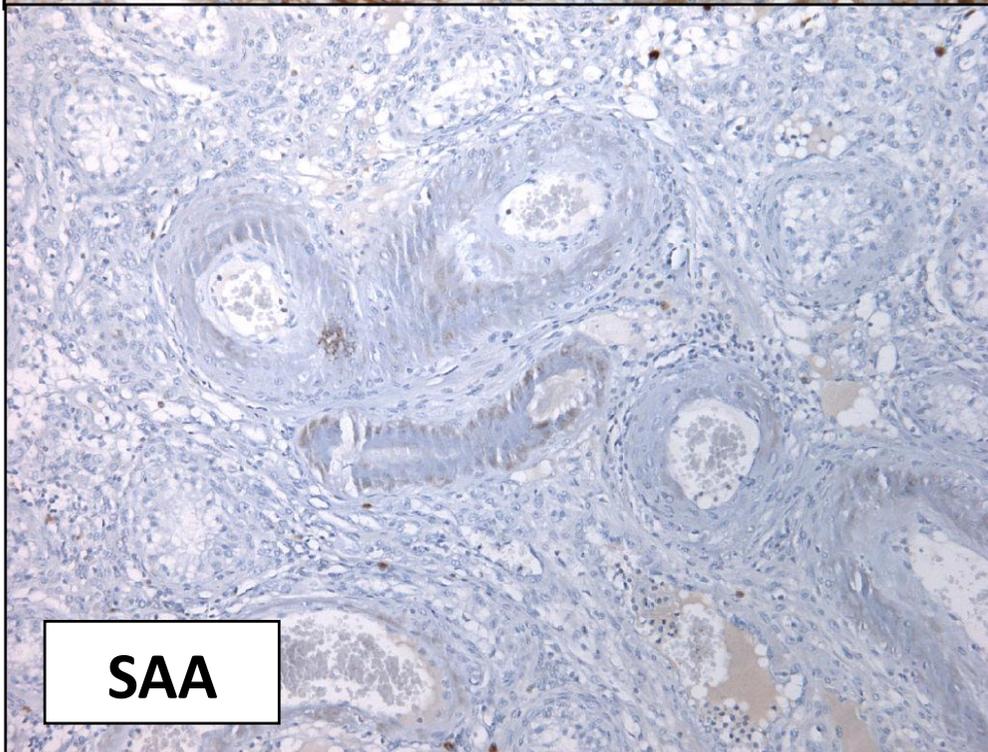
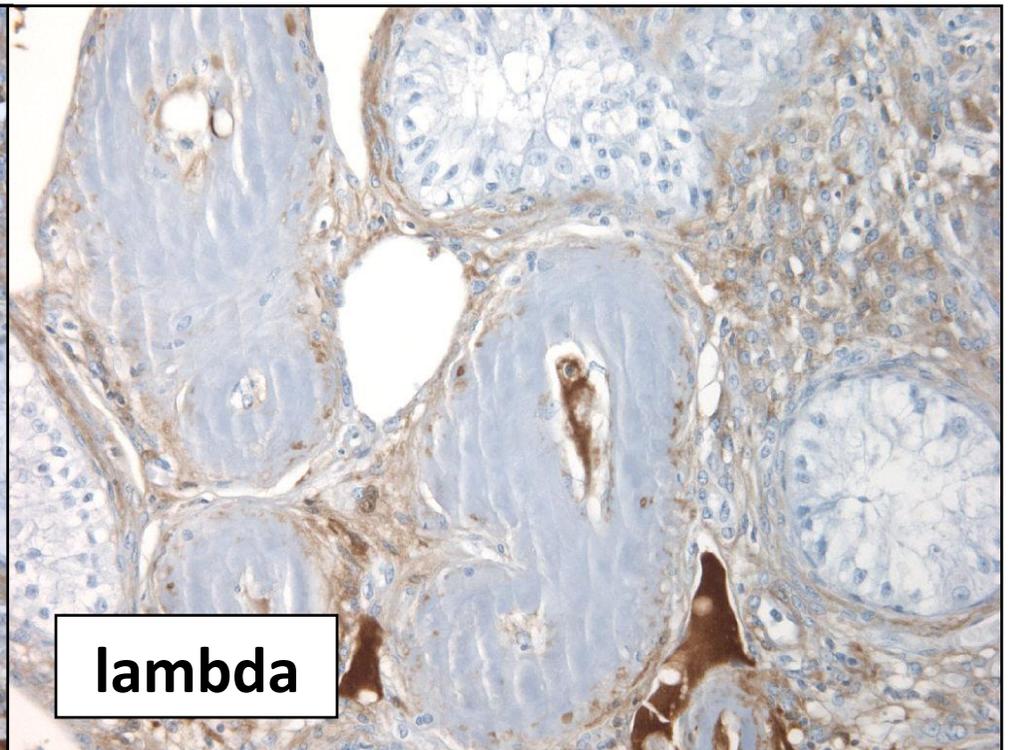
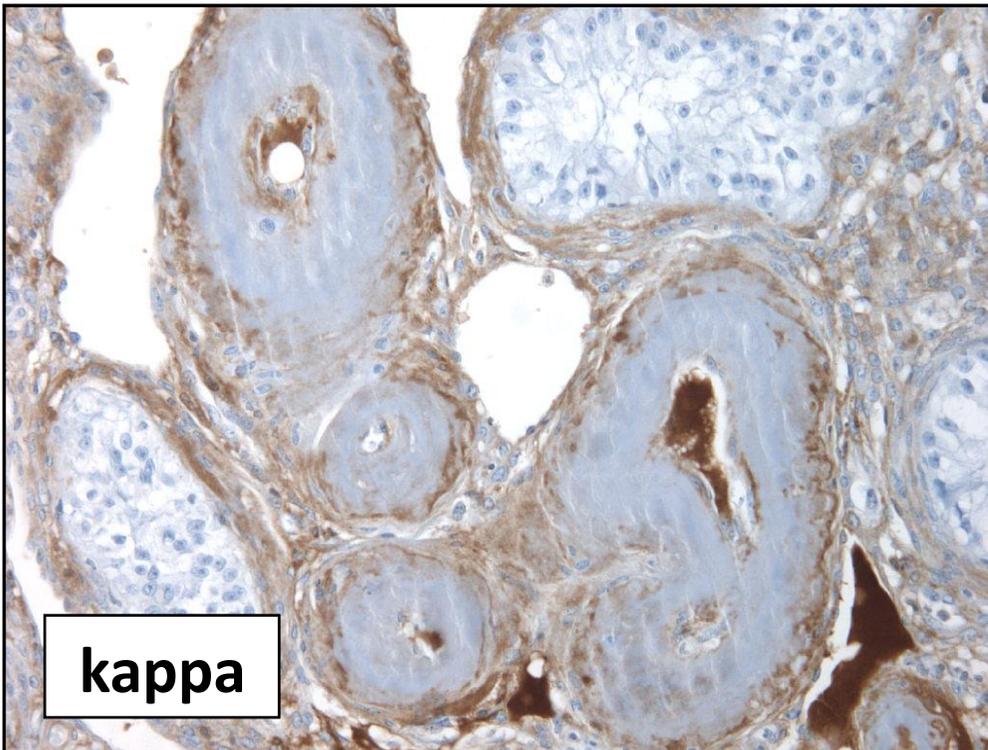
# IHC sur tissu fixé ou IF sur tissu congelé ?

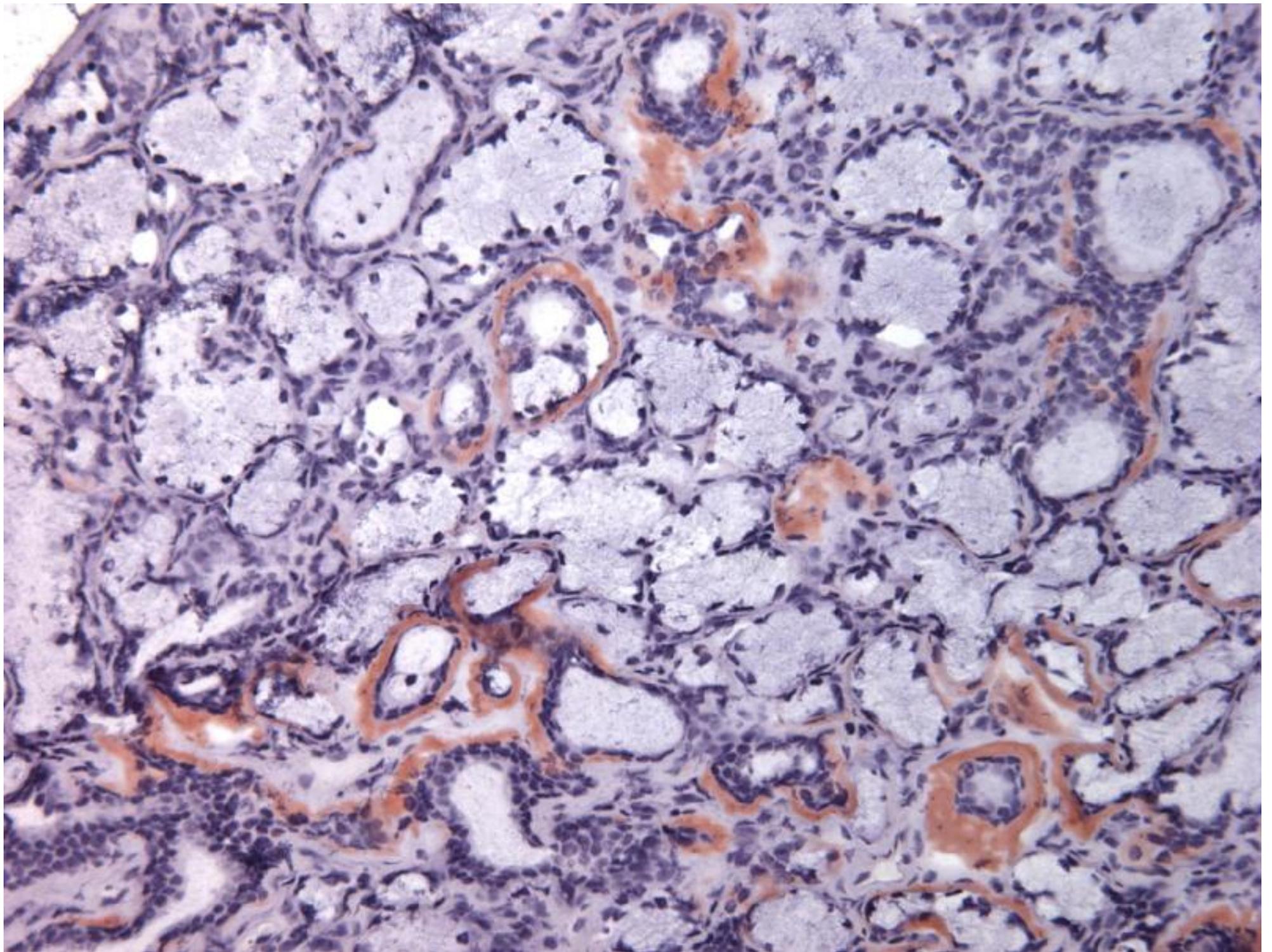
- immunohistochimie sur tissu fixé
  - tissu facilement disponible
  - SAA : OK
  - difficultés
    - faux négatifs (kappa, lambda)
    - faux positifs (kappa, lambda, TTR)
- immunofluorescence sur tissu congelé
  - plus difficilement disponible
  - expérience nécessaire ( $\approx$  néphropathologie)
  - **meilleures sensibilité & spécificité ( $\kappa/\lambda$  +++)**

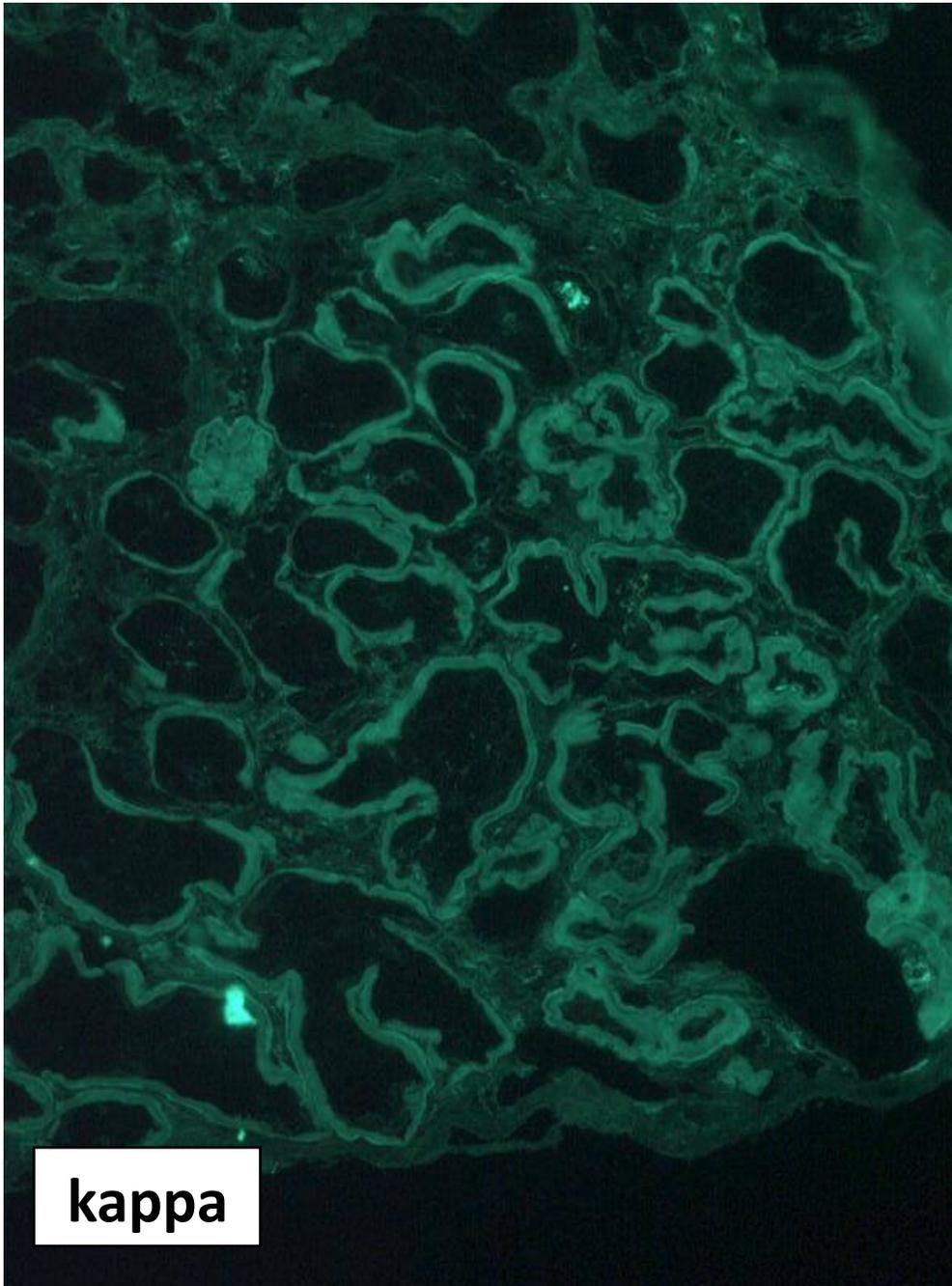




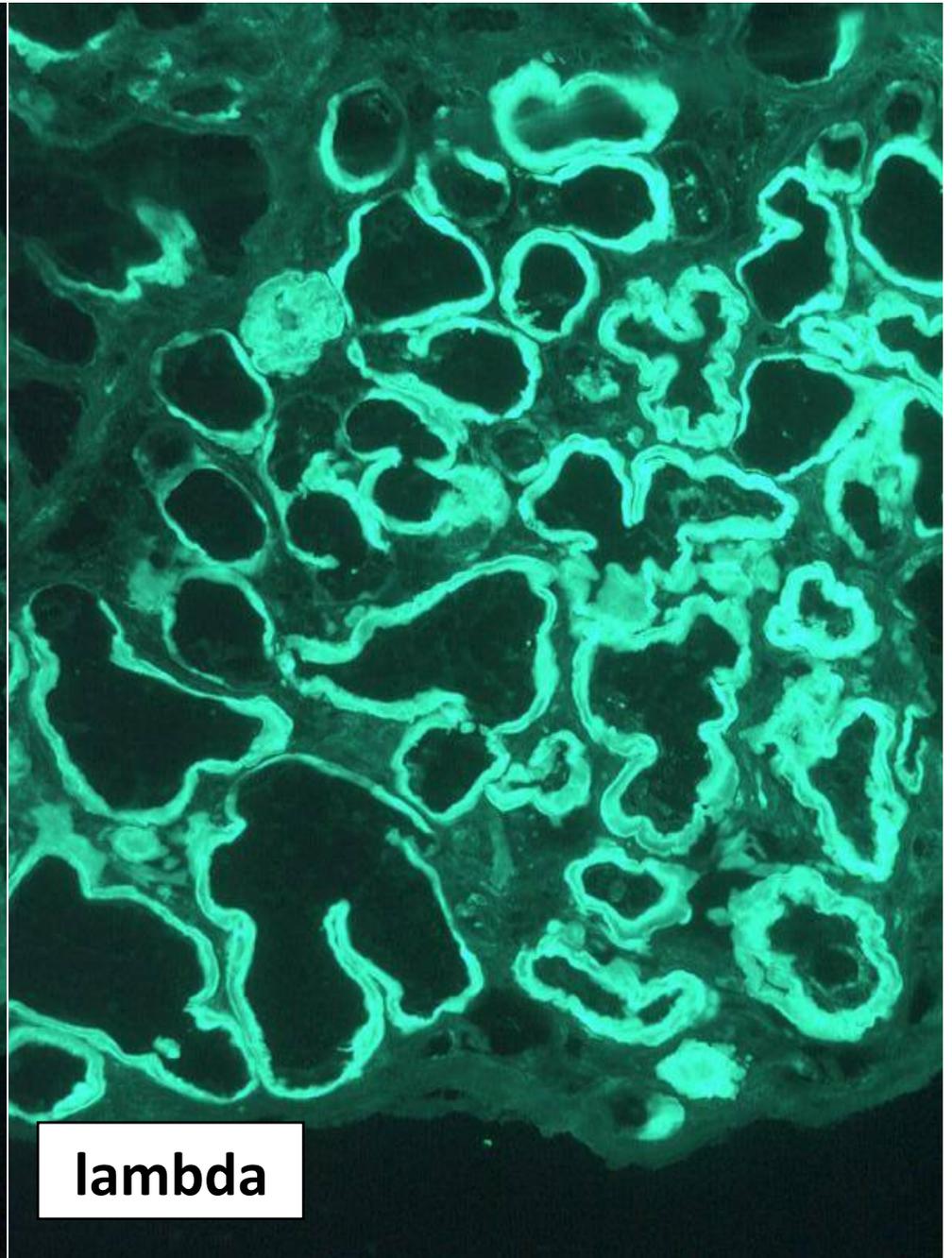








**kappa**



**lambda**

# Autres méthodes

- si l'immunohistochimie ne permet pas de conclure
- **spectrométrie de masse**
  - caractérisation moléculaire
  - à partir du tissu fixé & inclus en paraffine
- IHC avec Ac des amyloses héréditaires rares
- microscopie électronique + immunogold

# Spectrométrie de masse

- indication : IHC non contributive / douteuse
- avantages
  - analyse protéomique complète (non limitée aux anticorps testés)
  - OK à partir du tissu inclus en paraffine
- désavantages
  - coût
  - accessibilité
  - temps
    - microdissection laser
    - solubilisation
    - analyse
  - (dépôts focaux)

