

Amylose rénale héréditaire du lysozyme associée à une mutation W64R (TRY 64 ARG). A propos d'une observation

Hereditary renal amyloidosis caused by a variant lysozyme W64R (TRY 64ARG). A case report.

N'Dah K J^{1,2}, Konan N M³, Tia W M⁴, Binan Y O³, Lagou M⁴, Guei M C⁴, Abouna A D¹, Aman N A⁵, Koffi K D⁵, Traoré C⁵,
Vérine J², Diomandé M I J M¹, Grossin M², Bertheau P²

1) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques–CHU de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire)

2) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques – Hôpital Saint Louis – Paris (France)

3) Service de Médecine Interne – CHU de Treichville-Abidjan (Côte d'Ivoire)

4) Service de Néphrologie – CHU de Yopougon – Abidjan (Côte d'Ivoire)

5) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques-CHU de Bouaké (Côte d'Ivoire)

Résumé

L'amylose du Lysozyme (ALys) est une amylose héréditaire rare de transmission autosomique dominante.

Nous rapportons un cas chez une patiente de 50 ans d'origine piémontaise (Italie) présentant comme antécédents un mélanome cutané superficiel et un polype endocervical. La symptomatologie clinique avait débuté à l'âge de 35 ans (1998), par des troubles digestifs à type de douleurs abdominales diffuses et intermittentes associées à des épisodes d'épigastalgies, de diarrhées et de constipations. Au cours de l'exploration endoscopique, des biopsies systématiques ont été effectuées. L'étude histologique des fragments biopsiques digestifs et salivaires mettaient en évidence des dépôts amyloïdes congophiles, par ailleurs permanganates résistants, faisant évoquer une amylose AL. La malade a été suivie comme telle depuis plus de 10 ans avec une évolution inhabituelle. La découverte fortuite d'une thrombose de la veine rénale gauche au scanner thoraco-abdominal avait conduit à une néphrectomie totale élargie. Les dépôts amyloïdes observés à l'examen anatomopathologique siégeaient dans l'interstitium et dans la paroi de certains vaisseaux sanguins de la corticale rénale sans atteinte des glomérules, faisant suspecter une amylose rénale héréditaire. L'analyse protéomique associant la microdissection par capture laser des dépôts amyloïdes à la chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse mettait en évidence une amylose au lysozyme (ALys). Le séquençage du gène du lysozyme montrait une mutation Try64Arg située au niveau de l'exon 2 du gène. L'évolution de la maladie était stable avec un recul de plus de 3 ans.

Conclusion

L'amylose ALys est une amylose héréditaire rare caractérisée par un polymorphisme clinique et un diagnostic difficile. Un suivi régulier permet de stabiliser les lésions.

Mots clés : Amylose, Lysozyme, Rein, Histologie, Génétique.

Summary

Lysozyme amyloidosis (ALys) is a rare hereditary amyloidosis with an autosomal dominant transmission. We report a 50 years old woman native of Piedmontese origin (Italy) with a history of superficial cutaneous melanoma and an endocervical polyp.

Clinical symptomatology began at the age of 35 (1998) with diffuse and intermittent abdominal pain associated with episodes of epigastric pain, diarrhea and constipation. During the endoscopic exploration, systematic biopsies were performed. The histological study of the digestive and salivary biopsy fragments revealed congophilic amyloid deposits, which were also resistant permanganates, suggesting AL amyloidosis. The patient has been followed with this condition for more than 10 years with an unusual evolution. The adventitious discovery of thrombosis of the left renal vein at the thoraco-abdominal scan led to extensive nephrectomy. The amyloid deposits observed at the pathological examination were located in the interstitium and in the wall of certain blood vessels of the renal cortex without involvement of the glomeruli, leading to suspicion of hereditary renal amyloidosis. Proteomic analysis combining laser capture microdissection of amyloid deposits with high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry revealed lysozyme amyloidosis (ALys). Sequencing of the lysozyme gene showed a Try64Arg mutation located at exon 2 of the gene. The progression of the disease was stable with a decline of more than 3 years.

Conclusion

ALys amyloidosis is a rare hereditary amyloidosis characterized by clinical polymorphism and a difficulty diagnosis. Regular monitoring helps to stabilize the lesions.

Key words: Amyloidosis, Lysozyme, Kidney, Histology, Genetics.

Introduction

Les amyloses sont définies comme un ensemble hétérogène de maladies caractérisées par un dépôt essentiellement extracellulaire d'une substance protéine anormale ayant des affinités tinctoriales spéciales pour le rouge Congo et donnant lieu à une biréfringence jaune vert à la lumière polarisée, résultant de sa structure spatiale en feuillets- β plissés. [1]. Les dépôts amyloïdes peuvent être localisés, limités à un tissu ou diffus touchant de nombreux organes et entraînant la destruction lente mais souvent irréversible du ou des organes concernés à l'origine du décès des malades [2,3]. Au plan biochimique, ces dépôts sont constitués essentiellement d'une protéine amyloïde, organisée sous forme de fibrilles et de composants glycoprotéines communes à toutes les amyloses (le composant P, les glycosaminoglycanes et les protéoglycanes) [4]. On distingue deux grands groupes de protéines amyloïdes : les amyloses acquises les plus fréquentes dérivant des dépôts d'immunoglobulines normales des gammopathies monoclonales et les amyloses héréditaires plus rares touchant le système nerveux, le cœur et le rein associés à des mutations de gène [5]. L'amylose du lysozyme (ALys) est une entité très rare d'amylose rénale héréditaire. Nous rapportons un nouveau cas associé à une mutation W64R chez une femme de 50 ans d'origine piémontaise (Italie).

Observation

Il s'agit de Mme PAM, née en 1962 et présentait comme antécédents un mélanome cutané et une ablation d'un polype endocervical en 1993. Au plan familial, son père d'origine piémontaise (Italie) est décédé d'un AVC à l'âge de 74 ans (1994). Elle n'avait ni frère ni sœur et son fils unique alors âgé de 13 était en bonne santé apparente. Elle a présenté en 1997, des douleurs abdominales diffuses et intermittentes lentement progressives associées à des épisodes d'épigastralgies, de diarrhées et de constipations. Il n'y avait pas de signes d'atteintes neurologiques, pulmonaires, cutanés, urogénitales ou ostéoarticulaires. L'examen physique était normal en dehors des douleurs à la palpation profonde des territoires de l'abdomen. Devant la persistance des troubles digestifs et l'apparition plus récente d'un discret amaigrissement, une exploration endoscopique digestive haute et basse était réalisée et s'avérait normale. L'étude histologique de l'ensemble des biopsies effectuées au niveau de l'estomac, du duodénum, de l'iléon et du côlon mettait en évidence des dépôts amyloïdes dans la paroi de certains vaisseaux sanguins du chorion muqueux. Une biopsie de glandes salivaires accessoires confirmait la présence de dépôts amyloïdes. La technique complémentaire de Wright réalisée, montrait la persistance de la congophilie et la biréfringence vert-jaune après prétraitement au permanganate de potassium (amylose permanganate-résistante). Cette étude n'était malheureusement pas complétée d'une étude immunohistochimique. Un bilan clinique et paraclinique effectué ne retrouvait aucun signe d'atteinte cardiaque, neurologique, rénal, hépatique, splénique ou cutané. Il n'était pas mis en évidence des dépôts d'immunoglobuline monoclonale, de lacune osseuse et le myélogramme était normal. Sur le seul résultat du test de Wright et malgré l'atteinte salivaire prouvée histologiquement, le diagnostic d'amylose AL localisé au tube digestif a été posé.

Le malade ne reçut aucun traitement compte tenu d'absence de pic monoclonal et la patiente était suivie régulièrement. En 2007, l'exérèse chirurgicale d'une lésion pigmentée située au niveau thoracique révélait un mélanome de type SSM (superficiel) de 0,38 mm d'épaisseur. Aucune récurrence ou métastase n'a été observée au cours de son suivi en dermatologie. En 2010, dans le cadre du suivi du mélanome et la persistance des douleurs abdominales, un scanner thoraco-abdominal était réalisé et montrait une thrombose partielle de la veine rénale gauche étendue à la veine cave inférieure associée à des adénopathies lombo-aortiques ainsi qu'à une image suspecte au niveau du rein gauche. Un traitement anticoagulant à dose curative était immédiatement instauré. Une néphrectomie totale gauche était secondairement réalisée associée à un curage lombo-aortique. La pièce

de néphrectomie totale gauche a été fixée au formol 10% sans la réalisation préalable de prélèvements congelés. L'examen macroscopique ne retrouvait aucune lésion tumorale au niveau du rein. Le curage lombo-aortique retrouvait plusieurs ganglions lymphatiques de taille augmentée, renfermant une substance blanchâtre et friable. Les différents prélèvements ont subi le protocole technique classique d'inclusion en paraffine, de coupes au microtome et de coloration à l'HES. L'étude histologique montrant d'abondants dépôts amyloïdes au sein des ganglions lymphatiques latéro-aortiques et à un moindre degré au niveau du parenchyme. Il n'y avait pas de prolifération tumorale maligne. Devant l'évolution clinique inhabituelle de cette amylose AL suivie depuis plus de 10 ans, deux blocs de paraffine de la pièce de néphrectomie ont été adressés au service d'anatomie pathologique de l'hôpital Saint Louis (Paris) pour la caractérisation de la protéine amyloïde. Après réinclusion en paraffine et une technique standard réalisée sur les 2 prélèvements communiqués, on observait à la microscopie optique, la présence de dépôts amyloïdes en abondance modérée, prédominant nettement dans l'interstitium (cortex) et dans la paroi de certaines sections artériolaires sans dépôt au niveau des glomérules. Environ 7% des glomérules étaient des pains à cacheter. La distribution de ces dépôts apparaissait très singulière, évoquant d'emblée une amylose héréditaire. La caractérisation de la protéine amyloïde en immunofluorescence à l'aide des anticorps anti-chaînes légères kappa, lambda et protéines AA associée à un témoin GAM (Geat Anti Mouse) s'est avérée négative. Ce résultat confortait l'impression initiale d'une amylose héréditaire mais n'élimine pas formellement une amylose AL. L'atteinte digestive et ganglionnaire faisait suspecter une amylose au lysozyme en premier lieu. L'immunomarquage effectué sur les fragments fixés au formol à l'aide de l'anticorps anti-lysozyme était modérément positif sur les dépôts amyloïdes. Il était également faiblement positif pour la transthyréline et l'Apo A1. Une analyse complémentaire associant une microdissection par capture laser des dépôts amyloïdes suivie d'une analyse protéomique par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse a été réalisée à l'Hôpital Tenon (Paris). Une identification de 58 protéines a été réalisée dont la protéine majoritaire était le lysozyme.

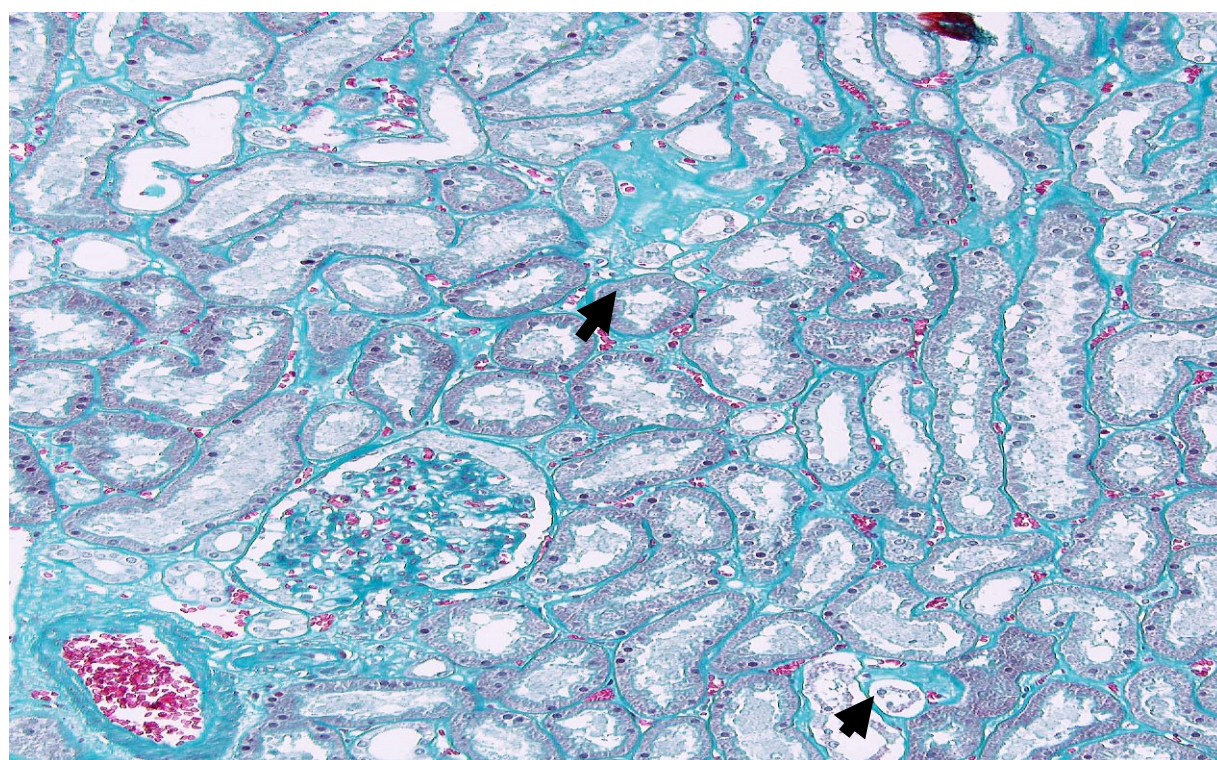


Figure 1 (trichrome de Masson x 10): présence de quelques dépôts amyloïdes interstitiels et péri-tubulaires (flèches)

Le séquençage complet du gène du lysozyme a secondairement été réalisé. Cette étude a permis de montrer une mutation W64R à l'état hétérozygote correspondant à une transmission thymine-cytosine de la première base (TGG/CGG) du codon 82 du gène situé dans l'exon 2 responsable du remplacement d'un tryptophane (W) en une arginine (R) en position 64 de la protéine. L'analyse du reste de la séquence codante du gène s'avérait normale. Il n'y avait pas de mutation au niveau de la séquence codante des gènes de la transthyréline, de la chaîne α du fibrinogène et des apolipoprotéines A1 et A2. Le bilan d'extension était normal. La patiente demeure asymptomatique depuis 5 ans en dehors

des douleurs abdominales légères et de l'apparition fréquente d'ecchymoses pour des traumatismes minimes.

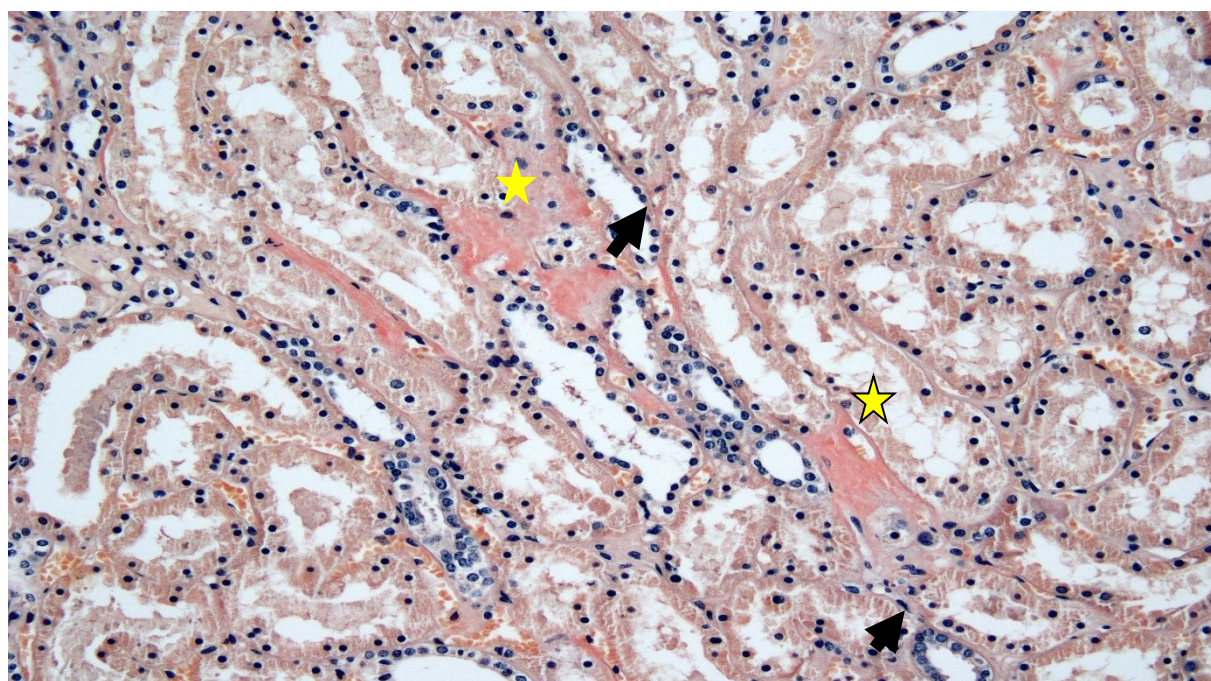


Figure 2 (rouge Congo x 200): présence de dépôts amyloïdes (rouge Congo positifs) dans l'interstitium et autour des tubes rénaux (étoiles)

Discussion

Le lysozyme ou muramidase a été identifié en 1922 par Fleming comme une substance enzymatique protéolytique largement observée dans divers tissus et sécrétions de l'organisme (foie, cartilage articulaire, plasma, salive, larme et lait) [5,6]. Son activité principale résulte de l'hydrolyse préférentielle de la chaîne β 1-4 glycosidique située entre l'acide N-acétyl-muramique et N-acétyl-glucosamine des peptidoglycanes de la paroi cellulaire de certains microorganismes (bactéries gram-positives) et dans l'opsonisation innée [5,6]. L'amylose ALys est une amylose rare puisque une cinquantaine de cas rapportés a été identifiée dans la littérature. Au plan épidémiologique, la fréquence des amyloses héréditaires est inconnue. Selon une étude réalisée par Rousset et al [7], leur fréquence serait environ 4% de l'ensemble des amyloses. Cette fréquence est en augmentation grâce à une meilleure connaissance de ce type d'atteinte depuis les progrès enregistrés par la génétique et la biologie moléculaire [46,49]. Elle touche aussi bien la femme que l'homme avec une légère prédominance féminine [7]. L'âge de découverte se situe entre 22 et 50 ans [3,8-11].

Au plan clinique, les premiers symptômes de l'ALys précèdent souvent de plusieurs années la découverte de la maladie. La symptomatologie est très variée d'une mutation à l'autre mais également entre des individus porteurs d'une mutation avec une pénétrance et une évolution clinique très variable [3,8-11]. On observe des atteintes digestives (gastro-intestinales et hépatiques), souvent la seule manifestation de la maladie [3,9-14]. Les douleurs abdominales d'intensité variable sont d'évolution chronique comme un syndrome de malabsorption responsable d'une altération de l'état général identifiée dans notre observation. D'autres manifestations à type d'hémorragies digestives, de perforations spontanées de l'intestin grêle et des ulcérations pariétales digestives œsophagiennes et gastriques ont été rapportés [8,11-13]. L'atteinte rénale est très fréquente et associe une protéinurie d'abondance variable pouvant être responsable d'un syndrome néphrotique et d'une hypertension artérielle [9,10]. La survenue d'une insuffisance rénale chronique, sans protéinurie significative est plus rarement observée [56]. Sattianayagam et al [15] rapportent sept cas d'atteinte rénale de variants D67H ou D67G sur seize cas d'amylose ALys. Parmi ces patients, cinq ont évolué vers une insuffisance rénale chronique terminale dans un délai médian de 11 ans. L'absence d'atteinte des glomérules chez notre patiente explique l'absence de protéinurie associée. La survenue d'un syndrome sec est rapportée dans l'amylose ALys et constitue souvent le premier symptôme de la maladie

et précède volontiers de plusieurs années le diagnostic d'amylose ALys [8]. Le lysozyme étant présent dans de nombreux liquides biologiques incluant la salive, cette sécrétion salivaire du lysozyme muté serait à l'origine du dépôt amyloïde local [10]. L'atteinte oculaire à type kérato-conjonctivite sèche est rapportée dans deux familles associées à des manifestations rénales [16, 10]. D'autres atteintes ont été également rapportées dans la littérature. L'atteinte dermatologique avec le variant I56T [11] caractérisé par des pétéchies, des lésions gastriques, rénales, spléniques et ganglionnaires. Dans le variant W64R, aucune symptomatologie cutanée n'a été rapportée dans la littérature [3,9,10,14] comme chez notre patiente. Les atteintes spléno-ganglionnaires sont décrites que dans deux formes d'amylose généralisée (amylose AL et amylose du lysozyme) [19]. Elle est particulièrement fréquente dans l'amylose héréditaire et surtout dans les variants d'amylose ALys (I56T, D67H et W64R) [11,13]. Des études autopsiques de sujets décédés d'amylose ALys ont confirmé l'atteinte ganglionnaire avec parfois une taille très importante des ganglions [65].

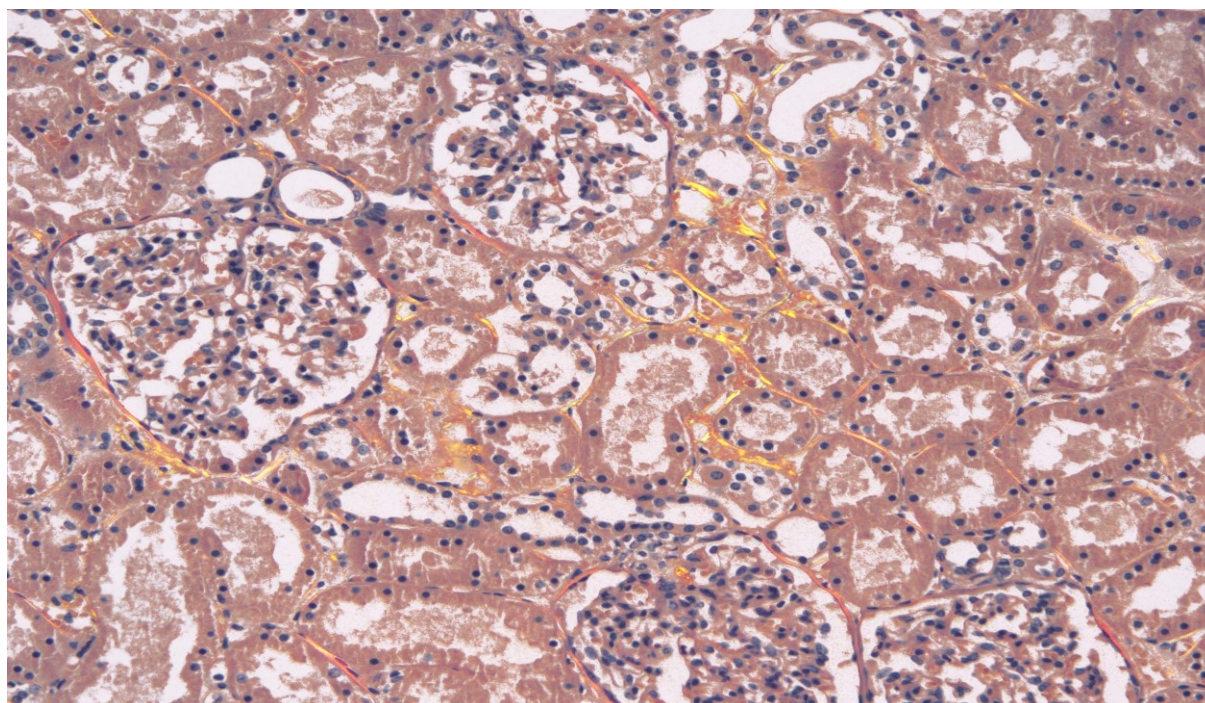


Figure 3 (rouge Congo x 10): Dépôts amyloïdes interstitiels présentant une biréfringence jaune-vert lumière polarisée

Dans ce variant W64R, une rupture ganglionnaire accompagnée d'une hémorragie intra-abdominale a été rapporté [17]. L'atteinte cardiaque a été démontrée uniquement chez des patients porteurs de la mutation D64H [18]. La survenue d'une ischémie coronarienne a été rapporté chez un patient porteur du variant F57I [18]. L'atteinte neurologique périphérique n'a pas été observée dans les amyloses du lysozyme comme rapportée dans de nombreux écrits [3,9,10,14,17,19]. Des atteintes plus rares comme dans la thyroïde, la surrénale, la moelle osseuse ont été notifiées [2,3,9-14,16-19].

Au plan histologique, les dépôts amyloïdes sont d'aspect rouge brique (congo-phile) avec une biréfringence jaune-vert à la lumière polarisée [12]. La distribution topographique des dépôts amyloïdes ALys dans le parenchyme renal est très variable et ne présente aucune caractéristique morphologique pouvant faire orienter d'emblée vers cette variété d'amylose. Dans le cas rapporté par Valleix S et al. [10] (variant W64R), les dépôts prédominaient fréquemment dans la paroi des vaisseaux sanguins (artères et artérioles) et dans le mésangium. Des dépôts interstitiels étaient plus rarement notés. Cependant, Granel et al. 2006 [12] par contre rapportent dans une série de huit cas d'amylose ALys (variants I56T, F57I, W64R, D67H), une atteinte rénale plus diffuse dans le mésangium de tous les glomérules, le long des vitrées tubulaires et dans l'interstitium de la corticale et de la médullaire. Dans la série de seize cas rapportés par Sattianayagam et al. [8], cinq patients présentant les variants D67H et I56T, avaient une atteinte rénale survenue au cours de l'évolution de la maladie avec des dépôts

essentiellement au niveau des axes mésangiaux, des parois vasculaires et rarement dans l'interstitium. Cette distribution des dépôts amyloïdes peut cependant, dans de rares cas, s'observer uniquement dans l'interstitium du cortex et de la médullaire et autour des tubes rénaux [20]. La présence chez notre patiente de dépôts amyloïdes situés uniquement dans l'interstitium et les artérols du cortex rénal, sans aucune atteinte glomérulaire ou médullaire, n'a ce jour jamais été rapportée. Les atteintes digestives siègent dans le chorion de la muqueuse et autour des vaisseaux [12]. Au niveau du foie, ils siègent dans les espaces portes, les espaces de Disse, dans les variants W64R et D67H [13,16]. L'infiltration des glandes salivaires est responsable de lésions d'atrophie et de fibrose. La présence d'une réaction inflammatoire granulomateuse autour de ces dépôts amyloïdes peut être observée [38]. La microscopie électronique montre des fibrilles amyloïdes identiques à toutes les variétés d'amylose. Ces fibrilles mesurent généralement entre 7,5 et 10 nm de diamètre et ont une longueur variable. Elles sont droites, rigides, enchevêtrés mais non branchés les unes aux autres rappelant l'aspect d'un paquet d'épingles jetées à terre [21, 22].

La caractérisation est faite à l'étude immunohistochimique, à partir des études biochimiques, de la biologie moléculaire et de la génétique. L'utilisation des anticorps polyclonaux dirigés contre la majorité des protéines amyloïdes constituent la méthode de choix. Cependant, elle n'a pas été concluante dans notre cas du fait de l'absence de prélèvements congelés. Selon Pichen et al. [15], elle permet de caractériser 90 % des amyloses. Les méthodes biochimiques d'extractions de la protéine amyloïde par Western Blot ou analyse directe de la séquence en acides aminés (AA) sont lourdes et complexes, non réservés en pratique quotidienne [20,23]. La biologie moléculaire et l'étude génétique sont indispensables pour l'identification des différentes mutations des gènes liés aux complexes héréditaires. Elles ont permis la découverte de 8 mutations jusqu'à ce jour, à savoir le I56T, F57I, W64R, D64H, T70N, W112R, W82R, W54R dont 2 non pathogènes (T70N et W112R). De nombreuses pathologies peuvent simuler des dépôts amyloïdes du lysozyme ALys au niveau rénal avec des dépôts mésangiaux telles que la glomérulosclérose diabétique, la glomérulonéphrite membranoproliférative lobulaire et les dépôts fibrillaires non amyloïdes des chaînes légères et lourdes (LCDD, HCDD, LHCCD) [2]. Cependant, l'amylose AL constitue le principal diagnostic différentiel des amyloses au lysozyme en raison de son tableau clinique très proche. Les autres amyloses héréditaires (de la chaîne alpha du fibrinogène, à la gelsoline, de l'apolipoprotéine AI et AII) peuvent également simuler une amylose du lysozyme par leur topographie interstitielle au niveau de la corticale [2].

Au plan étiopathogénique, la formation des fibrilles amyloïdes de l'amylose ALys est initiée dans le domaine β du lysozyme qui est anormalement instable. Il s'associe au domaine α pour entraîner la formation de fibrilles amyloïdes. Selon Booth et al [24], dans la forme I56T, ce processus se produirait en même temps que l'association à la structure cristalline de la protéine mutée réduisant ainsi la cinétique et la stabilité de la protéine.

Dans le variant D67H, la cinétique de plissement des brins est semblable à celle de la protéine de type sauvage, compatible avec l'emplacement de cette mutation observé au niveau de la boucle externe du domaine β [12,24].

Cependant, dans le variant W64R, la mutation serait très déstabilisante, à l'origine des manifestations cliniques très polymorphes observées. Au plan thérapeutique, la prise en charge reste uniquement symptomatique [8,10,12]. La transplantation hépatique ne permet pas de guérir cette variété d'amyloses à la différence d'autres amyloses héréditaires puisque le foie n'est pas le seul lieu de synthèse. Le seul traitement est la prise en charge des complications et un suivi régulier des bilans biologiques et radiologiques [8,10,12]. L'évolution est en général favorable quand la découverte est précoce comme notée chez notre patiente. Elle est par contre péjorative chez les sujets âgés [8,10,12].

Tableau I : Tableau synthétique des principales protéines identifiées par spectrométrie de masse

Accession	Description	Score
LYSC_HUMAN	Lysozyme	1,32
SAMP_HUMAN	Serum amyloid P-component	1,3
APOE_HUMAN	Apolipoprotéine E	0,81
IGKC_HUMAN	Ig kappa chain C region	0,79
IGHG2_HUMAN	Ig gamma -2 chain C region	0,35
APOA4_HUMAN	Apolipoprotéine A-IV	0,12
IGHA1_HUMAN	Ig alpha-1 chain C region	0,10

Conclusion

L'amylose du lysozyme (ALys) est une variété rare d'amylose héréditaire. C'est une maladie autosomique dominante, caractérisée par un polymorphisme clinique et histologique. Les localisations digestives et ganglionnaires sont constamment observées. L'atteinte rénale fait la gravité de cette maladie, en dehors du risque important d'hémorragie digestive. L'étude biochimique, immunohistochimique et/ou de la biologie moléculaire sont nécessaires pour la caractérisation de la protéine amyloïde et la mise en évidence de la mutation génique. Une prise en charge rigoureuse avec un suivi régulier permet généralement une stabilisation de la maladie.

REFERENCES

- 1- Cohen AS, Weiss L, Calkins E. A study of the fine structure of the spleen in experimental amyloid of the rabbit. *Clin Res* 1958, 6: 237.
- 2- Grateau G, Vérine J, Delpech M, Ries M. Les amyloses, un modèle de maladie de repliement des protéines. *Med Sci* 2005; 21: 627-33.
- 3- Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, Vigushin DM, Tennent GA, Soutar AK, Totty N, Nguyen O, Blake CC, Terry CJ, Feest TG, Zalin AM, Hsuan JJ. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature* 1993; 362: 553-537.
- 4- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJM, Wertermark P. Amyloid fibril protein nomenclature : 2012 recommendation from the nomenclature committee of the international society of amyloid. *Amyloid* 2012, 19 (4): 167-170.
- 5- Fleming A. On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proc R Soc Lond* 1922, 93: 306-317
- 6- Pepys MB, Tennent GA, Booth DR, Bellotti V, Lovat LB, Tan SY, Persey MR et al. Molecular mechanisms of fibrillogenesis and the protective role of amyloid P component: two possible avenues for therapy. *Ciba Found Symp* 1996; 199:73-81.
- 7- Rousset H, Suaron C, Barouky R. Symptômes cliniques ou biologiques devant amener à rechercher une amylose. *Rev Med Int* 2000, 21: 161-166.
- 8- Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Rowczenio D, Pinney JH, Welchalekar AD, Gilbertson JA, Hawkins PN, Lachmann HJ and Gillmore JD. Hereditary lysozyme amyloidosis phenotypic heterogeneity and the role of solid transplantation. *J Intern Med* 2012, 272; 36-44.
- 9- Simon BG, Moutsopoulos HM. Primary amyloidosis resembling sicca syndrome. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 932-934.
- 10- Valleix S, Drunat S, Philit JB, Adoue D, Piette JC, Droz D, Mac Gregor B, Canet D, Delpech M, Grateau G. Hereditary renal amyloidosis caused by a new variant lysozyme W64R in French family. *Kidney Int* 2002, 61:907-912.
- 11- Zalin AM, Jones S, Fitch NJ, Ramsden DB. Familial nephropathic non-neuropathic amyloidosis: clinical features, immunohistochemistry and chemistry. *QJ Med* 1991; 81:945-956.
- 12- Granel B, Valleix S, Serratrice J, Cherin P, Texeira A, Disdier P, Weiller PJ, Grateau G. Lysozyme amyloidosis. Report of 4 cases and a review of the literature. *Med* 2006, 85(1):66-73.
- 13- Harrison RF, Hawkins PN, Roche WR, Mc Mahon RF, Hubscher SG, Buckels JA. Fragile liver and massive hepatic haemorrhage due to hereditary amyloidosis. *Gut* 1996; 38:151-152.
- 14- Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, Pepys MB, Hawkins PN. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346:1786-1789.
- 15- Picken MM. Immunoglobulin light and heavy chain amyloidosis AL/AH: renal pathology and differential diagnosis. *Contrib Nephrol* 2007, 153 :135-155.
- 16- Granel B, Valleix S, Le Treut YP, Costello R, Bernard F, Rossi P, Faucher B, Frances Y and Grateau Y. Recurrent hepatic hematoma due to familial

- lysozyme amyloidosis resolves with conservative management. *Amyloid* 2014, 21(1):66-68.
- 17- Granel B, Serratrice J, Valleix S, Grateau G, Droz D, Lafon J, Sault MC, Chaudier B, Disdier P, Laugier R, Delpech M, Weiller PJ. A family with gastrointestinal amyloidosis associated with variant lysozyme. *Gastroenterology* 2002; 123:1346–1349.
 - 18- Gillmore JD, Booth DR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Hereditary renal amyloidosis associated with variant lysozyme in a large English family. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2639-2644.
 - 19- Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. *JAMA* 1983; 249: 1322–1324.
 - 20- Westermark P, Davey E, Indbom K, Enquist S. Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. *Acta Histochem* 2006, 108: 209-213.
 - 21- D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG. Glomerular diseases with paraproteinemia deposition disease; In: VD D'Agati, J Charles Jennette, FG Silva. Non-neoplastic kidney diseases, Atlas of non tumour pathology, Vol 4. Washington, DC, American Registry of Pathology, in collaboration with Armed Forces Institute of Pathology 2005: 199-237.
 - 22- Herrera G, Picken MM. Renal diseases associated with plasma dyscrasias, amyloidosis, Waldenström macroglobulinemia and cryoglobulinemic nephropathies. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, Heptinstall's pathology of kidney (6th) ; Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007 : 853-910.
 - 23- Lanham JG, Meltzer ML, De Beer FC, Hughes GR, Pepys MB. Familial amyloidosis of Ostertag. *Q J Med* 1982; 51: 25–32.
 - 24- Booth DR, Pepys MB, Hawkins PN. A novel variant of human lysozyme (T70N) is common in the normal population. *Hum Mutat* 2000; 16:180.