

# Lymphome pulmonaire du MALT révélant un sida

A.B. Cortot<sup>1</sup>, V. Cottin<sup>1</sup>, B. Issartel<sup>2</sup>, D. Meyronet<sup>3</sup>, B. Coiffier<sup>4</sup>, J.-F. Cordier<sup>1</sup>

## Résumé

**Introduction** Nous rapportons le cas d'un patient chez lequel un lymphome pulmonaire isolé du MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) a révélé un sida.

**Observation** Un homme de 30 ans d'origine centrafricaine a été hospitalisé pour toux, dyspnée et altération de l'état général. Le diagnostic d'infection par le VIH fut rapidement porté. Le scanner thoracique révélait des opacités en verre dépoli bilatérales et diffuses, ainsi qu'une condensation lobaire supérieure droite. Après des endoscopies diagnostiques non contributives, l'analyse histopathologique de la biopsie pulmonaire a permis le diagnostic de lymphome B (CD20+) de bas grade du MALT, confirmé par la mise en évidence de la translocation t(11;18). Il n'y avait pas de localisation extrathoracique. Un traitement par rituximab et trithérapie anti-rétrovirale a permis une rémission complète rapide, maintenue 3 ans après le diagnostic.

**Conclusion** Un lymphome pulmonaire du MALT peut révéler un sida. L'association du rituximab et du traitement anti-rétroviral a permis la rémission complète chez ce patient.

**Mots-clés** : Lymphome du MALT • Poumon • VIH • Rituximab.

<sup>1</sup> Service de Pneumologie, Centre de référence des Maladies Orphelines Pulmonaires, Hôpital Louis Pradel, Université de Lyon – UMR 754, Lyon, France.

<sup>2</sup> Service de Maladies infectieuses, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France.

<sup>3</sup> Service de cytologie et anatomie pathologiques, Hôpital Louis Pradel – Université de Lyon, Lyon, France.

<sup>4</sup> Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite, France.

**Correspondance** : V. Cottin  
Service de Pneumologie, Centre de référence des Maladies Orphelines Pulmonaires, Hôpital Louis Pradel,  
69677 Lyon (Bron) Cedex.  
vincent.cottin@chu-lyon.fr

Réception version princeps à la Revue : 02.12.2005.

Retour aux auteurs pour révision : 26.12.2005.

Réception 1<sup>ère</sup> version révisée : 24.02.2006.

Acceptation définitive : 27.02.2006.

Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 353-7

**Pulmonary MALT lymphoma revealing AIDS**

A.B. Cortot, V. Cottin, B. Issartel, D. Meyronet, B. Coiffier, J.-F. Cordier

**Summary**

**Introduction** We report the case of a patient with an isolated pulmonary mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma that revealed an acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

**Case report** A 30 year old man from Central Africa was admitted to hospital with cough, dyspnoea and general weakness. A diagnosis of HIV infection was made promptly. The thoracic CT scan revealed diffuse bilateral ground glass opacities as well as consolidation of the right upper lobe. After a non-diagnostic endoscopy the diagnosis of a low grade B cell MALT lymphoma (CD20+) was made by lung biopsy and confirmed by the presence of the t(11;18) translocation. No extrathoracic lymphoma was found. Treatment with rituximab and triple anti-retroviral therapy led to a rapid and complete remission that was maintained for 3 years after the diagnosis.

**Conclusion** Pulmonary MALT lymphoma may reveal AIDS. A combination of rituximab and anti-retroviral therapy led to complete remission in this patient.

**Key-words:** MALT lymphoma • Lung • HIV • Rituximab.

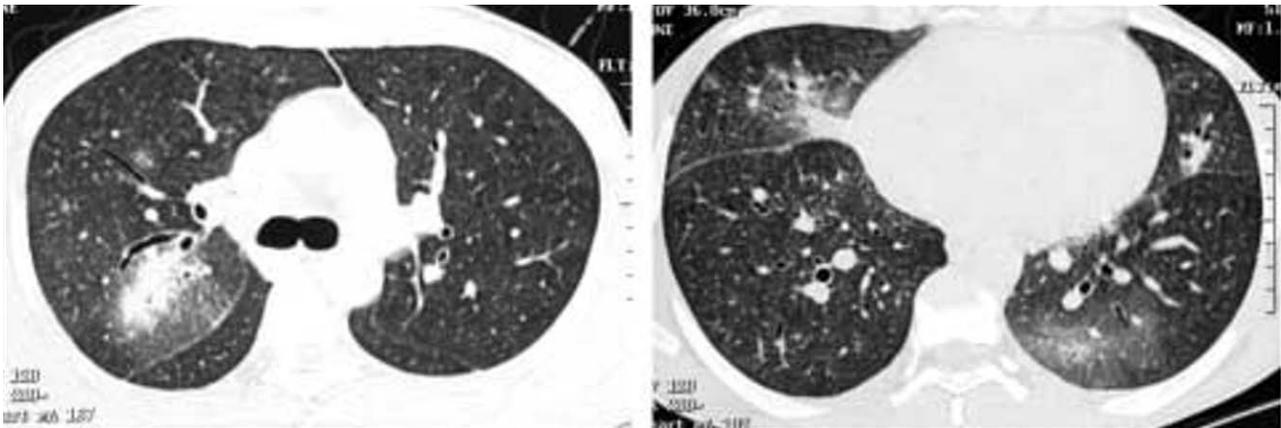
Nous rapportons un cas de lymphome pulmonaire du MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) révélant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au stade de syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

**Observations**

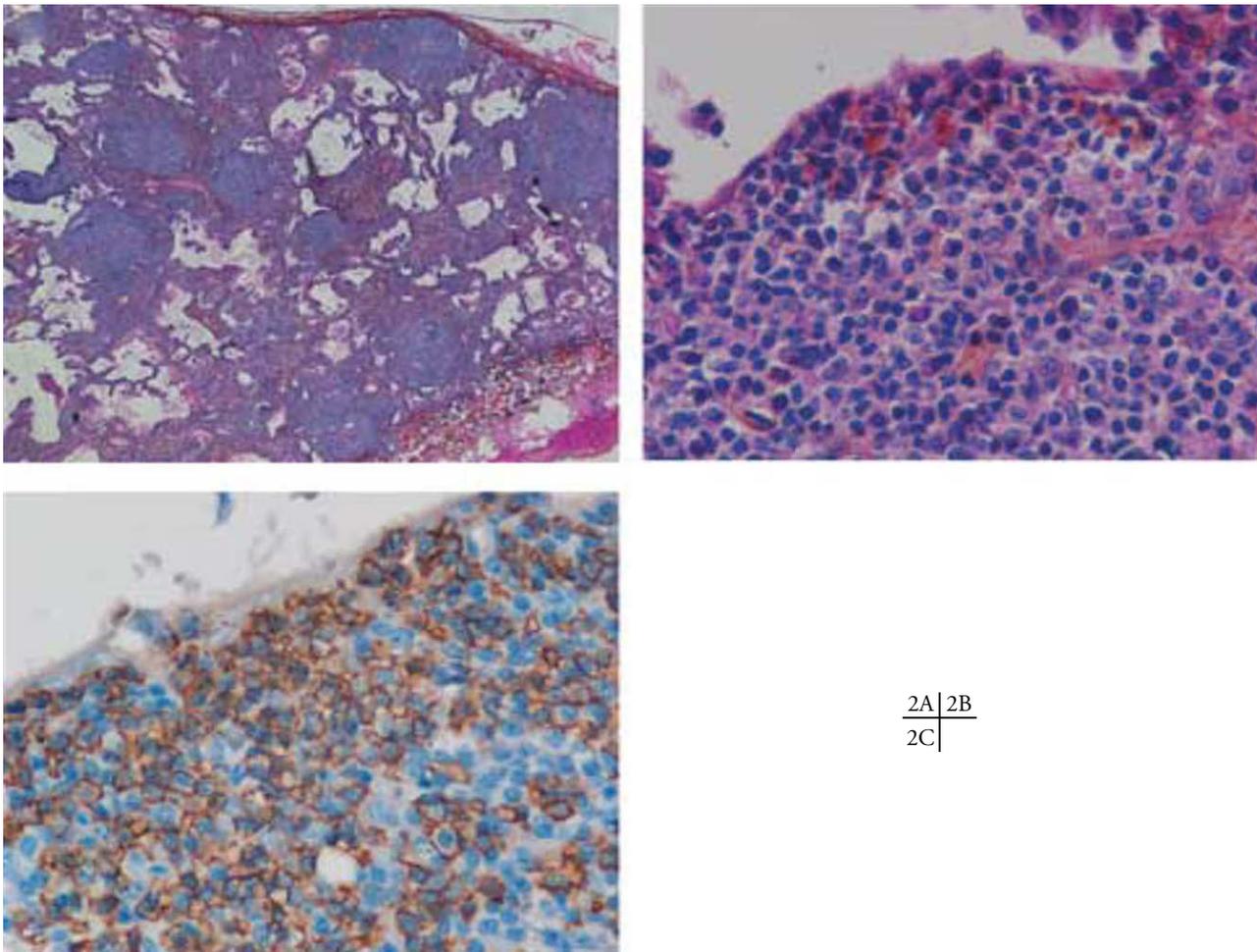
Un homme de 30 ans d'origine centrafricaine, en France depuis un an, sans antécédent, a été hospitalisé en service de maladies infectieuses en janvier 2003 pour altération de l'état général, dyspnée et toux évoluant depuis quelques semaines. Il existait à l'examen clinique des adénopathies périphériques diffuses, ainsi que des râles crépitants bilatéraux à l'auscultation pulmonaire. Le diagnostic d'infection par le VIH-1 fut évoqué et confirmé par technique ELISA puis Western Blot. La numération formule sanguine était normale hormis une hyperéosinophilie à 1,95 G/L. Les lymphocytes étaient à 3,11 G/L (Normale : 1 600-2 400), le taux de lymphocytes CD4 était de 320/μL (Normale : 500-1 700) et la charge virale VIH était élevée, à 5,6 log (398 107 copies/mL). La sérologie HTLV-1 (*Human T cell Leukemia Virus type-1*) était négative. La radiographie pulmonaire révélait un syndrome interstitiel bilatéral. Sur le scanner thoracique, il existait des opacités en verre dépoli bilatérales et diffuses (fig. 1), ainsi qu'une condensation lobaire supérieure droite ; on ne notait pas d'adénopathie médiastinale. Les sérologies parasitaires et la recherche de parasites dans les selles étaient négatives. Une fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) ne mit pas en évidence d'agent pathogène. La formule était de 86 % de lymphocytes, 10 % de neutrophiles, 2 % de macrophages, 2 % d'éosinophiles. Un autre LBA réalisé quelques jours plus tard donna les mêmes résultats. Le patient fut alors adressé en pneumologie.

Un troisième LBA retrouvait une formule cellulaire comparable et la présence de *Cryptococcus neoformans* par coloration à l'encre de Chine. L'antigénémie et l'antigénurie pour cette mycose étaient négatives, rendant le diagnostic de cryptococcose pulmonaire peu probable. Un traitement anti-fongique par fluconazole fut instauré à titre prophylactique en raison du contexte d'immuno-dépression. La biopsie d'une adénopathie axillaire gauche de 15 mm de diamètre montrait une hyperplasie nodulaire lymphoïde. Le reste du bilan mit en évidence une rhabdomyolyse biologique (créatine phosphokinase à 15 fois la limite supérieure de la normale), la présence d'anticorps anti-PM/Scl à un faible taux (17 UI/mL, seuil de positivité : 15 UI/mL) sans autre auto-anticorps, ainsi qu'une polyneuropathie sensitive axonale modérée à l'électromyogramme.

L'état respiratoire s'est détérioré rapidement, avec apparition d'une hypoxémie (PaO<sub>2</sub> 7,9 kPa), justifiant une oxygénothérapie et la mise en route d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j de prednisone, puis la réalisation d'une biopsie pulmonaire par vidéothoroscopie. L'analyse histopathologique sur les lames colorées par l'hématéine éosine safran (HES) a montré des lésions du parenchyme pulmonaire sur 2 des 3 lobes biopsiés, touchant à la fois les parois alvéolaires et les pédicules bronchovasculaires, caractérisées par un infiltrat fait de cellules de différenciation lymphocytaire et plasmocytaire de petite taille et au noyau nucléolé. Au niveau des parois bronchiolaires et sous la plèvre, cet infiltrat lymphocytaire constituait des follicules lymphoïdes dont les centres germinatifs étaient hyperplasiques (fig. 2). L'étude immunohistochimique réalisée sur tissu fixé et inclus en paraffine à l'aide des anticorps anti CD 20 et MiB1 a confirmé que les cellules lymphomateuses étaient bien de type B exprimant le CD20 (fig. 2c). L'index de prolifération était mesuré à 20-30 % de la population cellulaire. Le diagnostic retenu fut celui de lymphome de bas grade du MALT, associé à un contingent cellulaire de plus grande taille évoquant une progression tumorale, sans transformation en lymphome agressif. La recherche de virus d'Ebstein Barr (EBV) par hybridation *in situ* était positive sur 10 % des cellules lymphoïdes. La recherche de *Cryptococcus neoformans* par coloration de Grocott sur toutes les lames fut négative. L'analyse cytogénétique mit en évidence une translocation t (11 ; 18) (q21 ; q21), confirmant le diagnostic de lymphome du MALT (fig. 3). L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sanguines et urinaires ne retrouvaient pas de constituant monoclonal. La recherche d'une autre localisation du lymphome, incluant un examen ORL, une gastroscopie avec biopsies gastriques, une recto-sigmoïdoscopie et une biopsie ostéo-médullaire, fut négative. La gastroscopie a mis en évidence une gastrite à *Helicobacter pylori*, traitée par oméprazole, amoxicilline et clarithromycine. La biopsie musculaire montra un aspect de polymyosite modérée, avec de rares lymphocytes

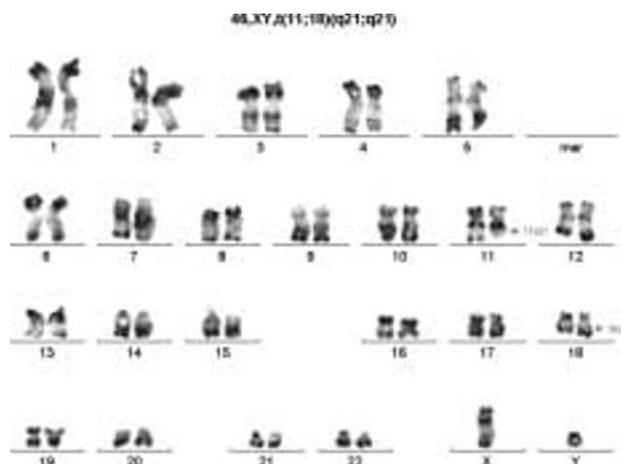


**Fig. 1.** Scanner thoracique avec injection chez un patient porteur du VIH : présence d'opacités en verre dépoli et d'une zone de condensation.



2A	2B
2C	

**Fig. 2.** Biopsie pulmonaire. L'analyse histopathologique sur lames colorées à l'hématoxyline éosine safran (HES) montre la présence de follicules lymphoïdes dont les centres germinatifs sont hyperplasiques (A, x 200) et contiennent de grandes cellules lymphoïdes et un petit nombre de mitoses (B, x 400). Le marquage par l'anticorps anti CD20 confirme le phénotype B des cellules lymphomateuses (C, x 400).



**Fig. 3.**

Caryotype tumoral en bandes RHG montrant la présence isolée d'une translocation réciproque et équilibrée entre les chromosomes 11 et 18, récurrente des lymphomes du MALT: 46,XY,t(11;18)(q21;q21).

dans l'interstitium musculaire et une positivité de l'immunomarquage anti-HLA de classe I sur l'ensemble des fibres musculaires.

Un traitement par l'anticorps anti-CD20 rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semaine, 4 injections), associé à un traitement anti-rétroviral (stavudine, lamivudine, nelfinavir, sans ritonavir en raison du risque d'interactions médicamenteuses), entraîna une amélioration rapide et franche tant sur le plan clinique que gazométrique (PaO<sub>2</sub> : 10,7 kPa, arrêt de l'oxygénothérapie). La corticothérapie put être stoppée. Le traitement fut bien toléré. Les lésions pulmonaires initiales avaient totalement disparu au scanner de contrôle 2 mois après le début du traitement. Trois ans après le diagnostic, le patient était toujours en rémission complète. Les lymphocytes CD4 étaient à 629/μL, la charge virale était indétectable.

## Discussion

Ce cas est, à notre connaissance, le premier dans lequel une infection par le VIH a été révélée par un lymphome du MALT pulmonaire. L'infection par le VIH est associée à un risque accru de lymphome malin non-hodgkinien, mais il s'agit habituellement de lymphomes B de haut grade, rares, de mauvais pronostic [1], qui atteignent souvent plusieurs organes dont parfois les poumons. Plus rarement il peut s'agir de lymphomes pulmonaires de bas grade de type MALT survenant chez des patients atteints d'infection par le VIH connue ; 3 cas ont été décrits chez l'enfant [2, 3], et 4 chez l'adulte [4-7].

Alors que les lymphomes pulmonaires de haut grade se présentent habituellement sous forme de nodules multiples de tailles différentes, on note dans les lymphomes pulmonaires du MALT, chez des sujets immuno-compétents, des opacités alvéolaires (50 à 90 % des cas) associées dans environ 50 % des cas à un bronchogramme aérique [8]. La présence d'un syndrome interstitiel n'est pas fréquente (4 à 7 %) [8], mais a déjà été rapportée chez un patient infecté par le VIH [6]. Cette présentation atypique, peut-être due à une progression différente du lymphome en cas d'infection par le VIH, a retardé le diagnostic dans notre cas.

Le diagnostic de lymphome du MALT (ou lymphome non-hodgkinien de la zone marginale extraganglionnaire) a été confirmé par l'analyse histopathologique et la présence de la translocation caractéristique t (11 ; 18) (q21 ; q21). Cette translocation est la plus fréquente anomalie chromosomique associée aux lymphomes du MALT. Elle est trouvée dans 13 à 35 % des cas, particulièrement en cas d'atteinte pulmonaire, gastrique ou intestinale. Elle est très spécifique du lymphome du MALT, et n'est notamment pas présente dans les lymphomes spléniques ou ganglionnaires de la zone marginale. Cette anomalie chromosomique est habituellement isolée. Dans les lymphomes du MALT gastriques, elle semble être associée aux cas ne répondant pas à l'antibiothérapie. La translocation t (11 ; 18) (q21 ; q21) correspond à la fusion de 2 gènes, IAP2 (*Inhibitor of Apoptosis protein 2*) et MALT1 (*MALT lymphoma-associated translocation*), et aboutit à la synthèse d'une protéine de fusion qui joue un rôle clé dans le processus d'oncogénèse par activation de NF- κ B [9]. L'analyse en biologie moléculaire n'a pas été réalisée dans les autres cas publiés de lymphome pulmonaire du MALT associé au VIH. Nous n'avons pas mis en évidence d'expression monotypique des immunoglobulines de surface des cellules lymphomateuses.

La survenue d'un lymphome du MALT chez des patients infectés par le VIH pourrait être liée à la perte de régulation de la prolifération des lymphocytes B par les lymphocytes T. D'autres hypothèses ont été avancées, comme l'activation directe de la prolifération polyclonale de cellules B par le VIH, comme cela a été évoqué pour d'autres virus, tels que EBV ou HHV8 (*Human Herpesvirus type 8*). L'infection par le VIH, en favorisant l'infection par d'autres agents pathogènes, pourrait aussi être à l'origine d'une stimulation antigénique chronique. Ainsi, la stimulation antigénique chronique par *Helicobacter pylori* est à l'origine de la survenue de lymphomes gastriques du MALT notamment chez les patients infectés par le VIH. Dans cette hypothèse, la présence de *Cryptococcus neoformans* a pu jouer un rôle favorisant la survenue du lymphome dans le cas présent. Deux autres cas publiés de lymphome pulmonaire du MALT associé à un sida étaient associés à une infection (*Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*) [4, 6]. Si, chez des patients atteints d'infection par le VIH, la plupart des cas de lymphomes pulmonaires primitifs de haut grade surviennent avec un taux de lymphocytes CD4 circulants < 50/μL, les cas de lymphomes pulmonaires du MALT sont associés à des taux de lymphocytes CD4 circulants constamment > 150/μL (quand ils sont connus), ce qui est compatible avec l'hypothèse du rôle d'une stimulation antigénique chronique. Un tel mécanisme pourrait également expliquer l'association entre lymphome du MALT et maladies auto-immunes, telles la thyroïdite de Hashimoto ou le syndrome de Gougerot-Sjögren. Dans le cas présent, on peut s'interroger sur le rôle de la polymyosite, asymptomatique mais confirmée par l'analyse histopathologique, dans la survenue du lymphome du MALT. La survenue de la polymyosite peut elle-même avoir été favorisée par l'infection virale, comme cela a déjà été évoqué avec les virus EBV et Parvo B19 notamment. A notre connaissance, il n'a été

rapporté qu'un seul cas de lymphome du MALT (gastrique) associé à une dermatopolymyosite.

L'évolution des lymphomes du MALT chez les patients atteints d'infection à VIH ne paraît pas plus grave que celle observée chez les sujets immunocompétents. Si l'utilisation d'un traitement anti-rétroviral par trithérapie a apporté un gain de survie chez les patients infectés par le VIH et atteints de lymphomes de haut grade, son action sur les lymphomes du MALT est moins bien connue. La restauration immunitaire pourrait dans certains cas suffire à induire une rémission [7]. Le rituximab, anticorps monoclonal chimérique humanisé dirigé contre l'antigène CD20, a été utilisé initialement dans le traitement des lymphomes B folliculaires et, plus récemment, dans de nombreuses hémopathies dérivées des cellules B. Son efficacité dans les lymphomes du MALT a été rapportée dans plusieurs cas cliniques ainsi que dans des séries incluant des formes pulmonaires [10]. Il semble d'une efficacité comparable chez les patients infectés ou non par le VIH, dans le cas de lymphomes non-Hodgkiniens de haut grade, mais avec potentiellement un risque accru de complication infectieuse, particulièrement lorsque le taux de CD4 est inférieur à 50/ $\mu$ L.

## Remerciements

Nous tenons à remercier le Docteur Evelyne Callet-Bauchu pour avoir établi le caryotype.

## Références

- 1 Cadranet J, Antoine M, Bellocq A, Bernaudin JF, Milleron B, Mayaud C : Primary pulmonary lymphoma. *Rev Mal Respir* 1997; 14 : 73-92.
- 2 Teruya-Feldstein J, Temeck BK, Sloas MM, Kingma DW, Raffeld M, Pass HI, Mueller B, Jaffe ES : Pulmonary malignant lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) arising in a pediatric HIV-positive patient. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 357-63.
- 3 Joshi VV, Gagnon GA, Chadwick EG, Berard CW, McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Murphy SB : The spectrum of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lesions in pediatric patients infected with HIV. A clinicopathologic study of six cases. *Am J Clin Pathol* 1997 ; 107 : 592-600.
- 4 King LJ, Padley SP, Wotherspoon AC, Nicholson AG : Pulmonary MALT lymphoma : imaging findings in 24 cases. *Eur Radiol* 2000 ; 10 : 1932-8.
- 5 McGuinness G, Scholes JV, Jagirdar JS, Lubat E, Leitman BS, Bhalla M, McCauley DI, Garay SM, Naidich DP : Unusual lymphoproliferative disorders in nine adults with HIV or AIDS: CT and pathologic findings. *Radiology* 1995 ; 197 : 59-65.
- 6 Mhawech P, Krishnan B, Shahab I : Primary pulmonary Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphoma with associated fungal ball in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 1506-9.
- 7 Girard T, Luquet-Besson I, Baran-Marszak F, Raphael M, Boue F : HIV MALT lymphoma remission induced by highly active antiretroviral therapy alone. *Eur J Haematol* 2005 ; 74 : 70-2.
- 8 Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, Reynaud-Gaubert M, Dietemann-Molard A, Dalphin JC, Blanc-Jouvan F, Loire R : Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993 ; 103 : 201-8.
- 9 Farinha P, Gascoyne RD : Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6370-8.
- 10 Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, Ponzoni M, Pedrinis E, Dell'Oro S, Pruneri G, Filipazzi V, Dietrich PY, Gianni AM, Coiffier B, Cavalli F, Zucca E : Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003 ; 102 : 2741-5.