



**HAL**  
open science

## “ Triumviral ”

Yohan N’guyen, Kevin Didier, Martine Patey, Delphine Lebrun, Joel Cousson,  
Alain Delmer, Firouze Bani-Sadr

### ► To cite this version:

Yohan N’guyen, Kevin Didier, Martine Patey, Delphine Lebrun, Joel Cousson, et al.. “ Triumviral ”.  
La Presse Médicale, 2017, 46, pp.880 - 883. 10.1016/j.lpm.2017.05.024 . hal-03267283

**HAL Id: hal-03267283**

**<https://hal.science/hal-03267283v1>**

Submitted on 29 Jun 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**En pratique**

**La Presse médicale**

LPM-D-16-00654 **R1**

**« Triumviral »**

**English title: Viral Triumvirate**

**( 8573 caractères espaces compris)**

**Y. N’Guyen<sup>a\*</sup>, K. Didier<sup>a</sup>, M. Patey<sup>b</sup>, D. Lebrun<sup>a</sup>, J. Cousson<sup>c</sup>, A. Delmer<sup>d</sup>, F. Bani-Sadr<sup>a</sup>.**

<sup>a</sup> Service de Médecine interne, maladies infectieuses et Immunologie Clinique, Hôpital Robert Debré, CHU Reims.

<sup>b</sup> Laboratoire d’anatomie pathologique, Hôpital Robert Debré, CHU Reims.

<sup>c</sup> Unité de Réanimation Polyvalente, Hôpital Robert Debré, CHU Reims.

<sup>d</sup> Service d’Hématologie Clinique, Hôpital Robert Debré, CHU Reims.

\* auteur correspondant : Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Immunologie Clinique, Hôpital Robert Debré, Avenue Général Koenig, 51100 Reims. Tel +33 3 26 78 94 22. Fax +33 3 26 78 40 90. Mail: yohan.nguyen@wanadoo.fr.

**Conflit d’intérêts** : aucun.

**Sources de financement** : aucun.

**Remerciements** : **Véronique Brodard, Anne Laure Lebreuil.**

**Résumé :** aucun

**Abstract:** none

**Mots clés :** Lymphome des séreuses ; extracavitaire ; VIH ; EBV ; HHV8.

**Keywords:** Primary effusion lymphoma; extracavitary HIV; EBV; HHV8.

## Observation :

Un homme de 51ans caucasien ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes a été hospitalisé pour amaigrissement de 10 kg en 4 mois associé à une **diarrhée chronique** et des troubles mnésiques de plus en plus marqués. L'examen retrouvait un patient fébrile à 38°5, déshydraté, avec présence d'une mycose buccale floride et de lésions violacées et infiltrées des jambes compatibles avec un sarcome de Kaposi. Le score de Glasgow était à 14, le Mini Mental State à 20 sans syndrome méningé. Une imagerie par **résonance** magnétique cérébrale retrouvait des lésions de démyélinisation frontopariétales en hyposignal T1. La biologie montrait une lymphopénie (400/mm<sup>3</sup>) et une créatininémie à 395µmol/L. La séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) était confirmée par 2 ELISA avec un western blot complet, sans co-infection par une hépatite virale ou une syphilis. Les sérologies Cytomegalovirus (CMV) et Epstein Barr Virus (EBV) étaient toutes deux positives en IgG mais les charges virales plasmatiques étaient respectivement négative et chiffrée à 27 300 cp/ml pour le CMV et l'EBV. Le taux de CD4 sanguin était à 65/mm<sup>3</sup> (**15%**). Les charges virales VIH-1 plasmatique et dans le liquide céphalorachidien (LCR) étaient quantifiées respectivement à 64 000 et 32 000 cp/ml, sans détection de JC virus dans le LCR qui était acellulaire et stérile par ailleurs.

L'insuffisance rénale a été résolutive après réhydratation parentérale. Une trithérapie antirétrovirale par abacavir, lamivudine et darunavir boosté à forte pénétration neuroméningée a été démarrée dans la semaine suivant son admission associée à une prophylaxie par cotrimoxazole.

La **diarrhée ne s'est pas amendée** malgré l'absence de pathogènes bactériens ou parasitaires décelés dans les selles. Le scanner abdominal retrouvait une infiltration massive diffuse des tissus péri-rectaux et pré-sacrés sans adénopathie profonde ni hépatosplénomégalie (fig 1A). La coloscopie courte mettait en évidence une rectite aspécifique (fig 1B) dont les biopsies révélaient une infiltration du chorion et de la musculaire muqueuse par de grandes cellules lymphoïdes de type immunoblastique ou anaplasique à noyau nucléolé CD45 (+) CD20 (-) CD79a (-) CD3 (-) CD138 (-) CD30 (+) EMA (-) MUM1 (+) **MYC (+)** EBER (+) Ki67 80% (fig 1C à 1F). **La PCR Chlamydia était négative.**

Quel est votre diagnostic **le plus probable** ?

## Diagnostic :

Lymphome primitif des séreuses (LPS) extra-cavitaire de localisation rectale sans atteinte des séreuses chez un patient séropositif pour le VIH au stade SIDA avec encéphalopathie liée au VIH.

## Discussion:

Le diagnostic de LPS extra-cavitaire localisé au sein du tube digestif sans atteinte des séreuses [1,2] a été évoqué ici dès ce stade de l'observation devant la présence de cellules lymphomateuses CD45+ sans aucun marqueur B (CD20, CD79a) ou T (CD3) donnant alors un phénotype de lymphocyte non-B non-T (ou "null lymphocyte" ou phénotype nul) [3] chez un patient caucasien à risque de contamination par le Virus Herpes Humain de type 8 (HHV8). En effet, la population épidémiologiquement la plus à risque pour les infections HHV8 parmi les Caucasiens est la population des hommes séropositifs pour le VIH ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) [4]. Ici, les lésions cutanées présentées par le patient suggéraient une infection HHV8 et elles ont été bien confirmées anatomopathologiquement comme étant bien un sarcome de Kaposi ainsi que Par ailleurs, la charge virale plasmatique HHV8 quantifiée à 261 cp/ml ont permis également de renforcer la suspicion diagnostique de LPS pour laquelle le phénotype nul et la positivité des marqueurs EBER, MUM1 et CD30 étaient très en faveur du diagnostic. Les autres lymphomes moins probables touchant le rectum et plausibles en terme de diagnostic différentiel étaient un lymphome anaplasique (phénotype nul, CD30+) [5] ou un lymphome plasmablastique EBV+ [6] malgré l'absence de CD20 et de CD138. Ces lymphomes ne sont pas habituellement liés à HHV 8 [7] mais l'hypothèse d'une détection concomitante d'une répllication plasmatique d'HHV 8 sans lien ne peut être exclue. De ce fait, la démonstration d'une intégration HHV8 in situ est indispensable au diagnostic de LPS [3]. Cette dernière n'a malheureusement pas été possible ici, car la biopsie colique de petite taille a été intégralement consommée pour réaliser une ultime PCR Chlamydia au titre du diagnostic différentiel avec une lymphogranulomatose vénérienne qui peut parfois mimer une prolifération lymphomateuse CD79(+) CD 20 (-) [8]. Quoiqu'il en soit, l'hybridation in situ par sonde EBER au niveau de la biopsie rectale (fig 1F) et la charge virale EBV plasmatique quantifiée à 27 300 cp/ml soulignent l'implication d'une répllication EBV tout comme HHV8 dans les lymphomes favorisés par l'immunodépression induite par le VIH. L'hybridation in situ par sonde EBER au niveau de la biopsie rectale (fig 1F) et la charge virale Epstein Barr Virus (EBV) plasmatique quantifiée à 27 300 cp/ml ont permis de confirmer la très fréquente implication d'EBV dans la genèse des LPS [3,5]. Cette

~~observation illustre que la survenue d'un LPS est physiopathologiquement liée à une répllication d'HHV8 (dont la démonstration est nécessaire au diagnostic que ce soit par la mise évidence d'un sarcome de Kaposi, par détection moléculaire sur sang total ou biopsie ou par immunohistochimie sur biopsie [3]), et ce, presque toujours conjointement à une répllication EBV [3,5] sur un terrain d'immunodépression profonde chez des patients infectés par le VIH [3]. Ici, la mise en évidence de cellules lymphoïdes sur l'examen anatomopathologique en plus du phénotype nul a permis d'orienter le diagnostic probabiliste vers un LPS extracavitaire localisé au niveau du tube digestif (localisation la plus fréquente des LPS extracavitaires [3]) avant toute atteinte des séreuses plus évocatrice du diagnostic [1]. Une telle atteinte (pleurésie et ascite lymphomateuses) apparut ultérieurement chez notre patient 25 jours plus tard (Fig 2) avant que le patient ne décède d'un choc septique réfractaire après aplasie post chimiothérapie par Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Vincristine et Prednisone. Finalement cette évolution très péjorative conforme avec celles attendues dans les LPS (médiane de survie allant de 6 à 10 mois [3,9] ) nous semble un argument supplémentaire en plus de la répllication HHV8 et du phénotype nul retrouvé sur les cellules lymphomateuses mises en évidence au niveau colique, pour retenir le diagnostic probabiliste de LPS extracavitaire localisé au niveau rectal.~~

D'un point de vue pratique, ~~De plus,~~ cette observation permet de souligner (i) la nécessité d'envisager des explorations exhaustives chez les patients **séropositifs pour le VIH au stade SIDA** du fait de leur propension à développer des infections ou lymphomes inhabituels et de ne pas se contenter de conclure que les diarrhées étaient liées ici au VIH ou à la trithérapie antirétrovirale (ii) ~~Par ailleurs, cette observation illustre également~~ l'intérêt diagnostique de l'examen anatomopathologique réalisé sur biopsie de la rectite dont l'aspect endoscopique était totalement aspécifique et aurait pu faire discuter les diagnostics de rectite sur Maladie Inflammatoire chronique intestinale (MICI), rectite sur Infection Sexuellement Transmissible (IST) ou rectite à CMV [10]. Parmi les différentes étiologies de rectite (i.e infectieuses dont CMV et IST, iatrogène et radique, sur prolapsus, et sur MICI) [10], seules les 3 étiologies précitées auraient pu être plausibles. Les rectites sur MICI sont la cause la plus fréquente de rectite en population générale [10] mais il n'y a pas de description d'incidence augmentée de MICI chez les patients séropositifs pour le VIH, au contraire, l'immunodépression induite par le VIH serait protectrice de la survenue de poussée de MICI [11]. Les rectites sur IST sont le principal diagnostic différentiel à évoquer dans la population des HSH [10], mais il n'y avait ici pas de caractère purulent en faveur d'une rectite à gonocoque ou Chlamydia et la sérologie syphilitique était négative. La biopsie ici réalisée a

permis ici (i) de ne pas retrouver d'inclusions virales en faveur d'une rectite herpétique ou à CMV en plus de la charge virale négative pour ce dernier (ii) de ne pas retrouver de granulome en faveur d'une MICI ou d'une infection à Chlamydia [10] (iii) ~~de réaliser une PCR chlamydia pour définitivement éliminer l'hypothèse d'une lymphogranulomatose vénérienne (cf supra)~~. L'aspect d'infiltration des tissus péri-rectaux sur le scanner a motivé une biopsie à visée anatomopathologique en se projetant en dehors du cadre des rectites, d'autant plus que le patient (sous réserve de ses capacités cognitives) ne se plaignait pas de syndrome rectal évocateur de rectite mais de diarrhée chronique, dont les lymphomes peuvent être responsables [12,13]. Les lymphomes les plus fréquemment responsables de diarrhées sont les lymphomes du manteau [13] caractérisés en endoscopie par des lésions le plus souvent ~~polypoïdes~~ [14] mais les LPS extra-cavitaires touchant le tube digestif peuvent également s'accompagner de diarrhées [12]. Aucun aspect endoscopique n'est spécifiquement décrit dans ce cadre à notre connaissance mais de manière plus générale un aspect endoscopique normal de la muqueuse ne permet pas d'éliminer la présence d'un lymphome sous-jacent [15]. ~~Ici, la mise en évidence de cellules lymphoïdes sur l'examen anatomopathologique en plus de l'immunophénotypage (cf supra) a permis d'orienter le diagnostic vers un LPS extra-cavitaire localisé au niveau du tube digestif (localisation la plus fréquente des LPS extra-cavitaires [3]) avant toute atteinte des séreuses plus évocatrice du diagnostic [1]. Une telle atteinte (pleurésie et ascite lymphomateuses) apparut ultérieurement chez notre patient 25 jours plus tard (Fig 2) mais l'évolution fut défavorable conduisant au décès du patient du fait d'un choc septique réfractaire après aplasie post-chimiothérapie par Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Vincristine et Prednisone. Ce schéma de chimiothérapie reste le plus couramment réalisé par manque d'essais thérapeutiques dans les PEL, qui demeurent des lymphomes rares au pronostic sombre avec une médiane de survie allant de 6 à 10 mois selon les études [3,5].~~

#### Références :

1. Costes V, Faumont N, Cesarman E, Rousset T, Meggetto F, Delsol G et al. Human herpesvirus-8-associated lymphoma of the bowel in human immunodeficiency virus-positive patients without history of primary effusion lymphoma. Hum Pathol. 2002;33:846-9.

2. Navarro JT, Ribera JM, Juncà J, Millá F. Anorectal lymphoma without effusion associated with human herpesvirus-8 and type 1 Epstein-Barr virus in an HIV-infected patient. *Hum Pathol.* 2003;34:630.
3. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist.* 2007;12:569-576.
4. Rohner E, Wyss N, Heg Z, Faralli Z, Mbulaiteye SM, Novak U et al. HIV and human herpesvirus 8 co-infection across the globe: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;138:45-54.
5. Morphopoulos G, Pitt MA, Bisset DL. Primary anaplastic large cell lymphoma of the rectum. *Histopathology.* 1995;26:190-2.
6. Bishnu S, Banerjee S, Bandyopadhyay D, Samui S, Bhattacharya S, Bose D. Plasmablastic lymphoma in HIV patients: Experience at a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J Cancer.* 2015;52:563-7.
7. Gonzalez-Farre B, Martinez D, Lopez-Guerra M, Xipell M, Monclus E, Rovira J, et al. HHV8-related lymphoid proliferations: a broad spectrum of lesions from reactive lymphoid hyperplasia to overt lymphoma. *Mod Pathol.* 2017;30:745-760.
8. Crickx E, Meignin V, Gérard L, Plantier-Colcher I, Walker-Combrouze F, Boutboul D, et al. Rectal Lymphogranuloma Venereum in HIV-infected Patients Can Mimic Lymphoma. *J Clin Gastroenterol.* 2016 May-Jun;50(5):414-6.
9. Guillet S, Gérard L, Meignin V et al. Classic and extracavitary primary effusion lymphoma in 51 HIV-infected patients from a single institution. *Am J Hematol.* 2016;91:233-7.
- ~~Anonymous. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41:1-19.~~
10. Staumont G. Premier épisode de rectite. Association Française de Formation médicale continue en Gastroentérologie. <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/premier-episode-de-rectite/> (accès le 17/10/2016)
11. Viazis N, Vlachogiannakos J, Georgiou O, Rodias M, Georgiadis D, Papastamopoulos V et al. Course of inflammatory bowel disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:507-11.
12. DePond W, Said JW, Tasaka T, de Vos S, Kahn D, Cesarman E et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and human herpesvirus 8 (KSHV/HHV8)-associated



lymphoma of the bowel. Report of two cases in HIV-positive men with secondary effusion lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:719-24.

13. Meral M, Demirpençe M, Gönen C, Akarsu M, Kayahan H, Demirkan F, et al. Diffuse gastrointestinal involvement of mantle cell lymphoma. *Turk J Gastroenterol.* 2008;19:117-20.
14. Kim JH, Jung HW, Kang KJ, Min BH, Lee JH, Chang DK, et al. Endoscopic findings in mantle cell lymphoma with gastrointestinal tract involvement. *Acta Haematol.* 2012;127:129-34.
15. Manocha D, John S, Holtzapple P. Can a normal colonic mucosa harbor an aggressive underlying lymphoma? *South Med J.* 2010;103:595-6.

### **Légende des figures :**

Figure 1A : Scanner abdominal montrant une infiltration massive des tissus péri-rectaux et pré-sacrés (flèche blanche).

Figure 1B : Coloscopie courte. Rectite œdémateuse aspécifique.

Figure 1C : Cellules lymphoïdes peu jointives disposées en nappes autour des glandes de *Lieberkühn* avec de nombreuses figures d'apoptose, un cytoplasme éosinophile abondant et un noyau volumineux centré par un nucléole proéminent (HPS X40).

Figure 1D : Immunomarquage CD45 positif (marron) pour les cellules lymphoïdes autour des glandes de *Lieberkühn* (X40).

Figure 1E : Immunomarquage CD20 négatif pour les cellules lymphoïdes autour des glandes de *Lieberkühn* (X40).

Figure 1F : Hybridation in situ par sonde EBER positive (bleu foncé) pour les cellules lymphoïdes autour des glandes de *Lieberkühn* (X40).

Figure 2 : **Ponction d'ascite mettant en évidence** de nombreuses cellules lymphomateuses (comportant un ou plusieurs nucléoles, à chromatine dense mottée, à cytoplasme limité à une mince couronne basophile (MGG X100).