

# В- и Т-клеточные лимфопролиферации, имитирующие лимфомы

**XIV**  
**ПЛЕНУМ**  
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА  
ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

**24-25 МАЯ** 2024 г.

Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа

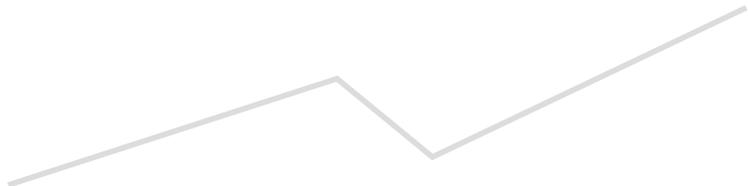
Ковригина А.М.  
д.б.н., зав. патологоанатомическим отделением  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России



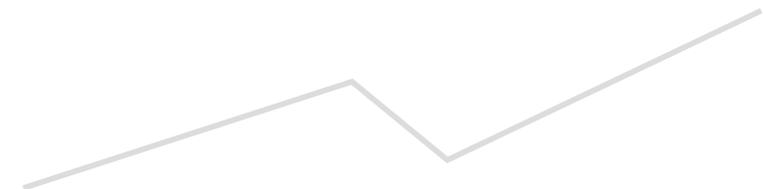
## «Опухолевидные поражения с преобладанием В-клеток» ВОЗ 5 издание «Гематолимфоидные опухоли»

- Реактивные лимфоидные пролиферации, богатые В-клетками, которые могут имитировать лимфому:
- ✓ *нодальная и экстранодальная фолликулярная гиперплазия/«цветущая» лимфоидная гиперплазия», ПТЦР, иммунобластная пролиферация (например, экстранодальная иммунобластная пролиферация- EBV+MSU). Триггеры: ятрогенный фактор, вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания (СКВ, БШ);*
- ✓ *индолентная В-лимфобластная пролиферация (пролиферация гематогоний у детей в лимфатических узлах, миндалинах)*
- IgG4-связанное заболевание/IgG4-связанная лимфаденопатия
- Уницентрическая болезнь Кастанмана
- Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастанмана
- Мультицентрическая болезнь Кастанмана, ассоциированная с KSHV/HHV8

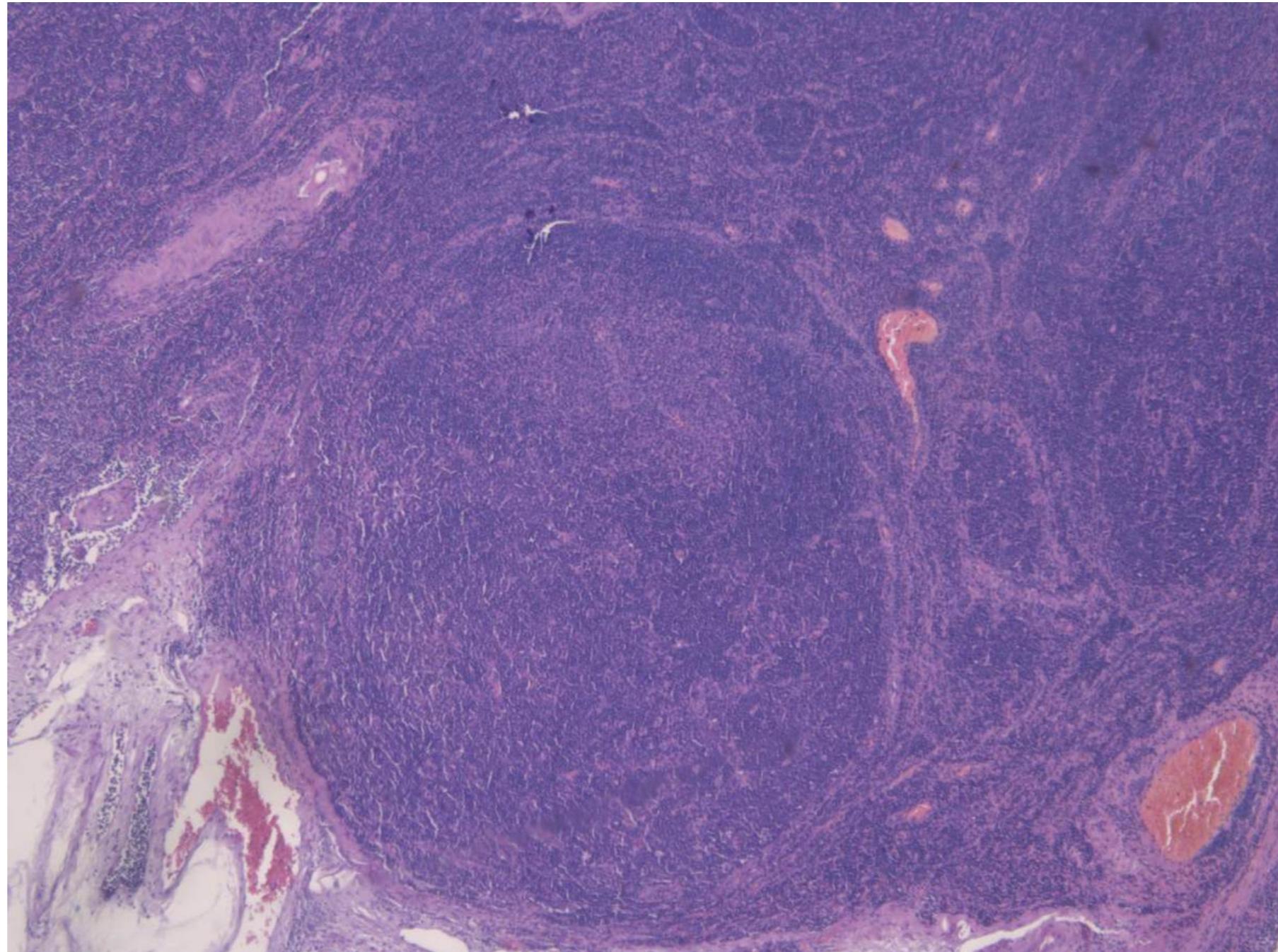
## «Лимфоидные пролиферации и лимфомы, ассоциированные с иммунодефицитом и дизрегуляцией иммунной системы» ВОЗ 5 издание «Гематолимфоидные опухоли»

- KSHV/HHV8-ассоциированная мультицентрическая болезнь Кастлемана
  - EBV+ мукокутанная язва (EBV-MCU)
  - EBV+ полиморфноклеточное лимфопролиферативное заболевание (LPD)
  - В- и Т-клеточные лимфомы/классическая лимфома Ходжкина (ранее мономорфный вариант LPD)
- 

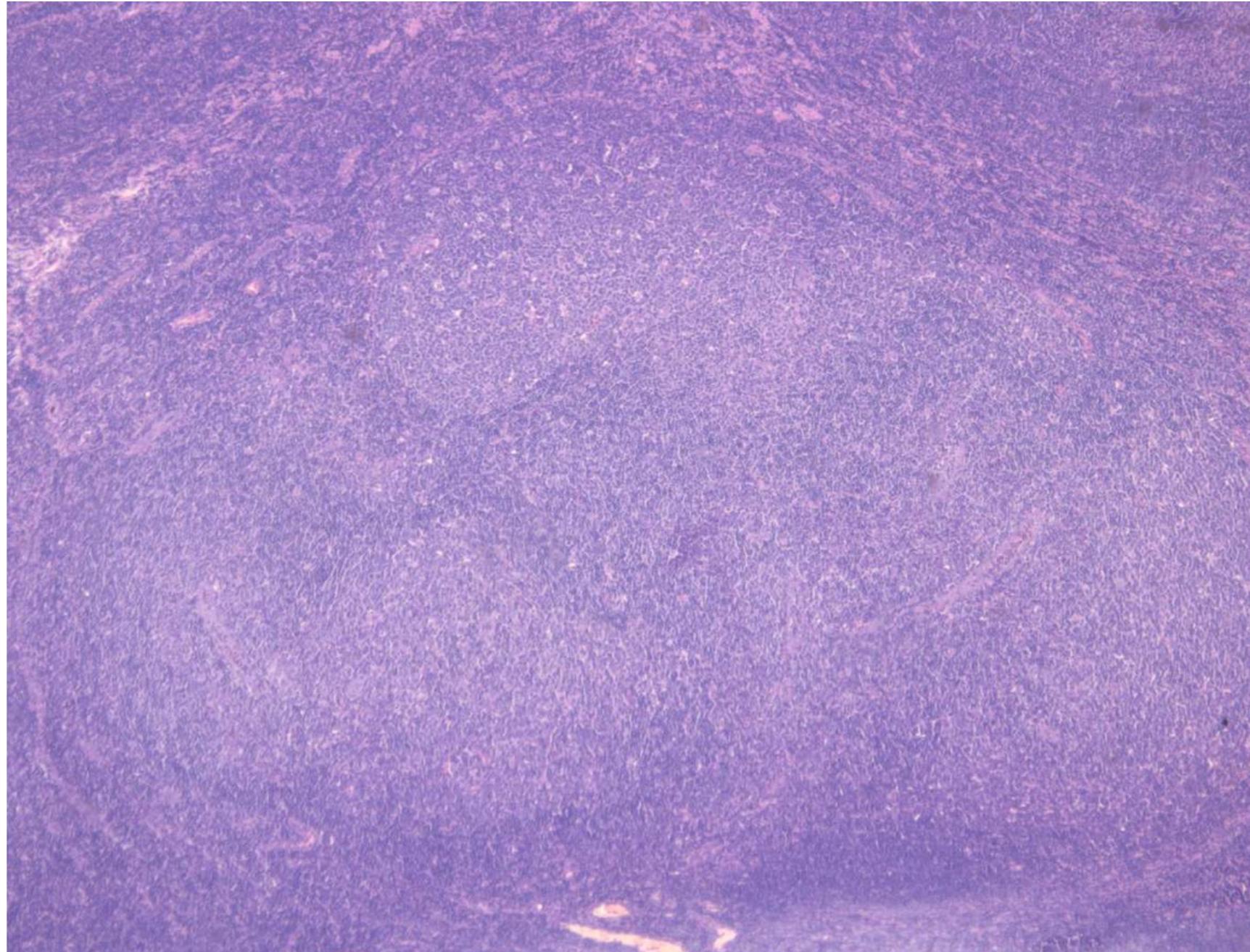
# СПЕКТР ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ (B-cell rich lymphoproliferations)

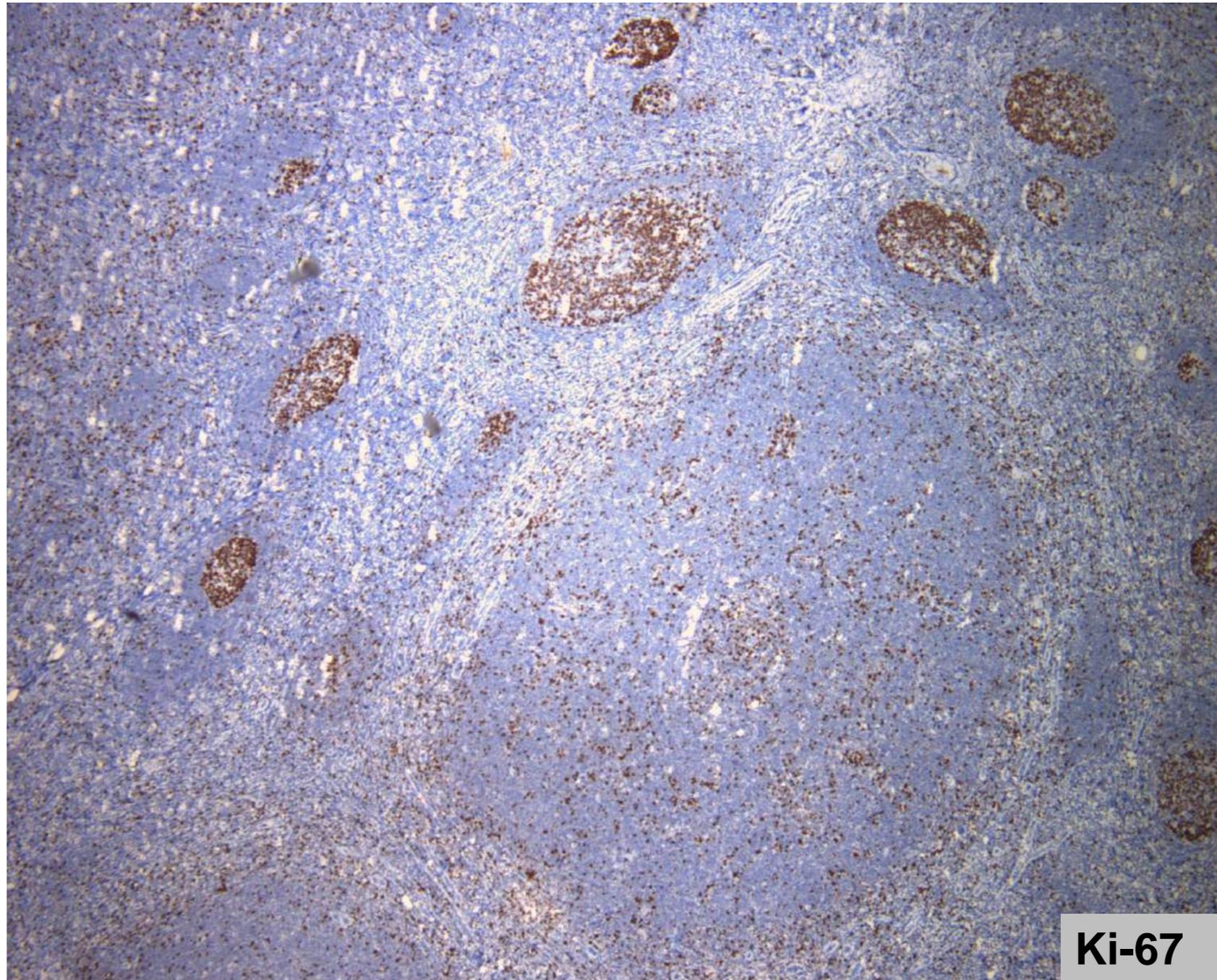


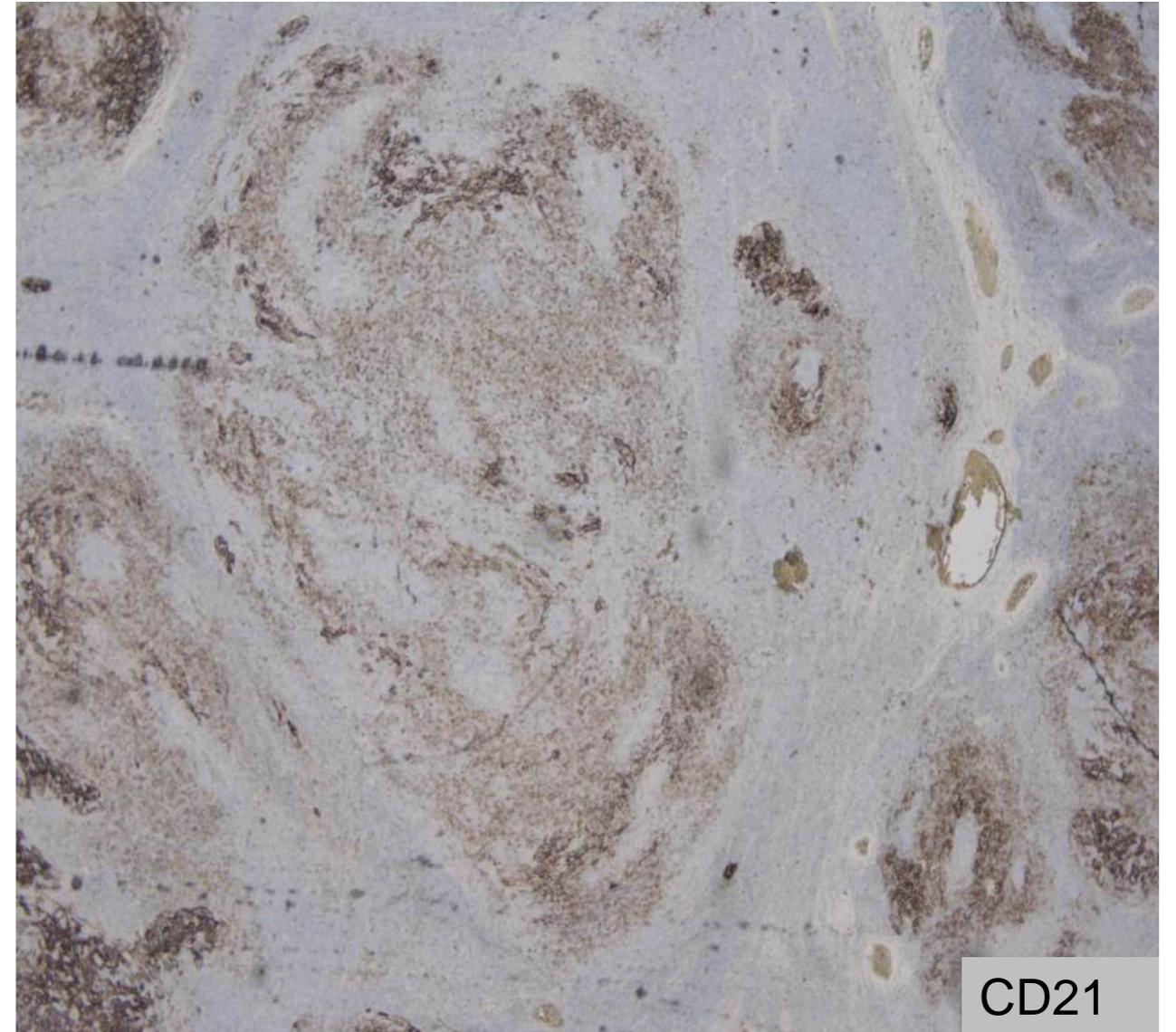
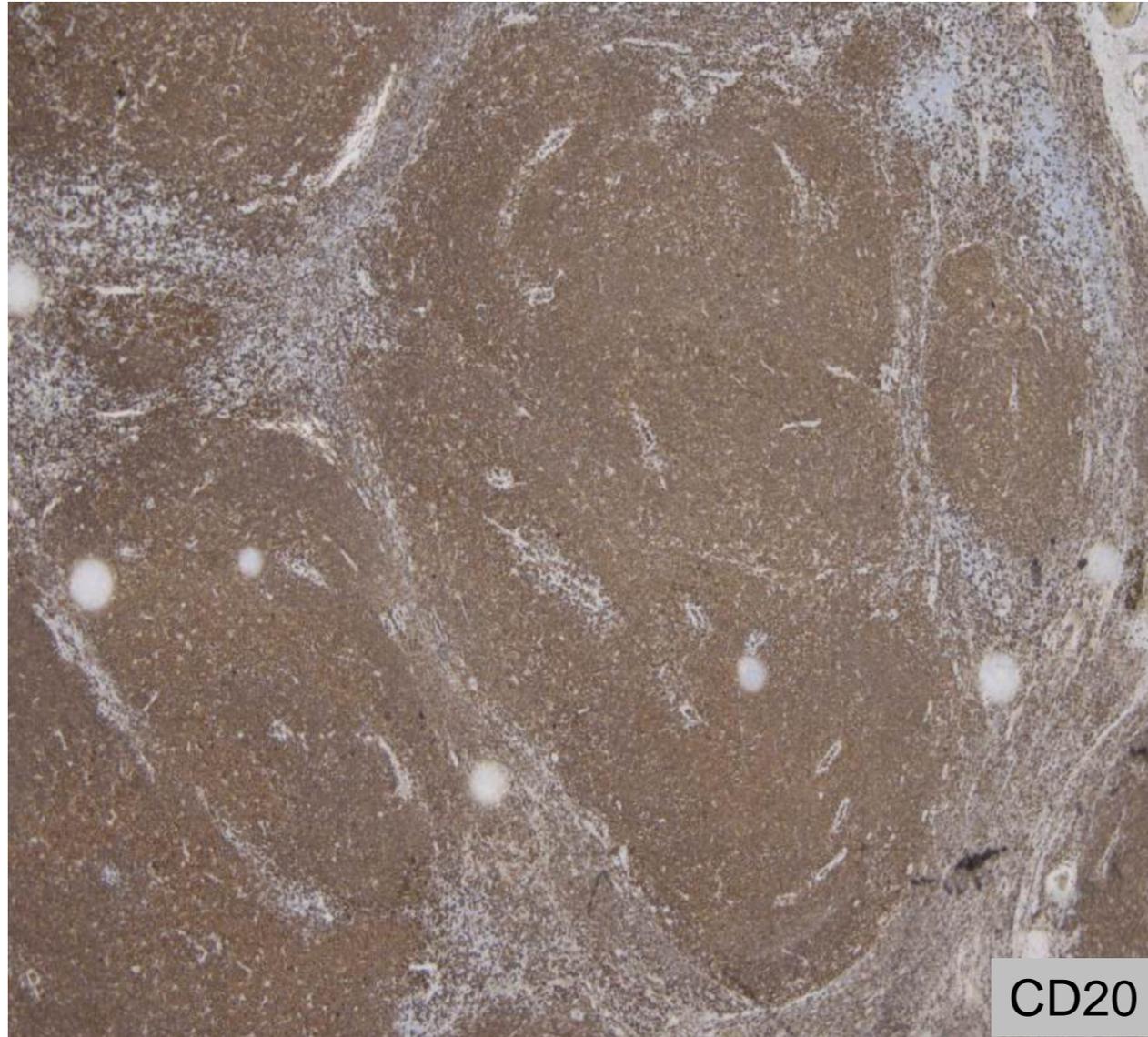
Пациентка 54г. Биоптат подчелюстного лимфатического узла

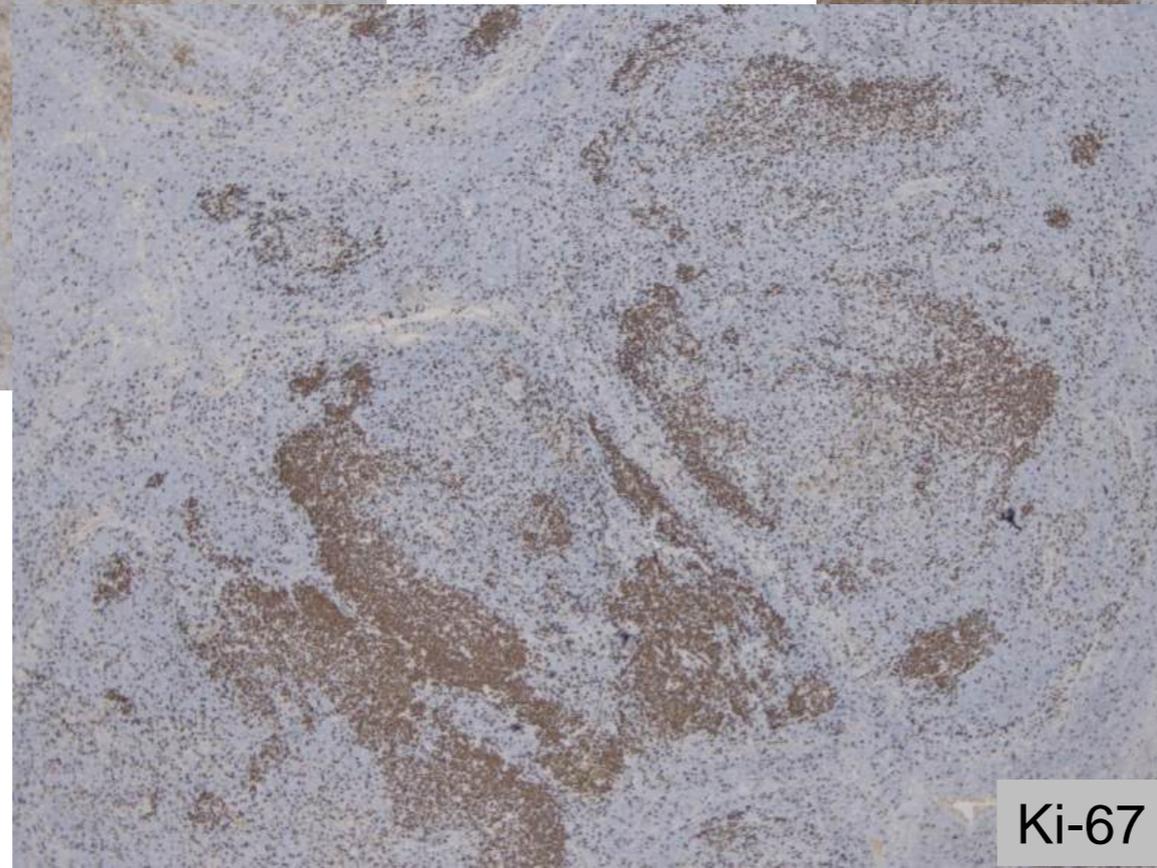
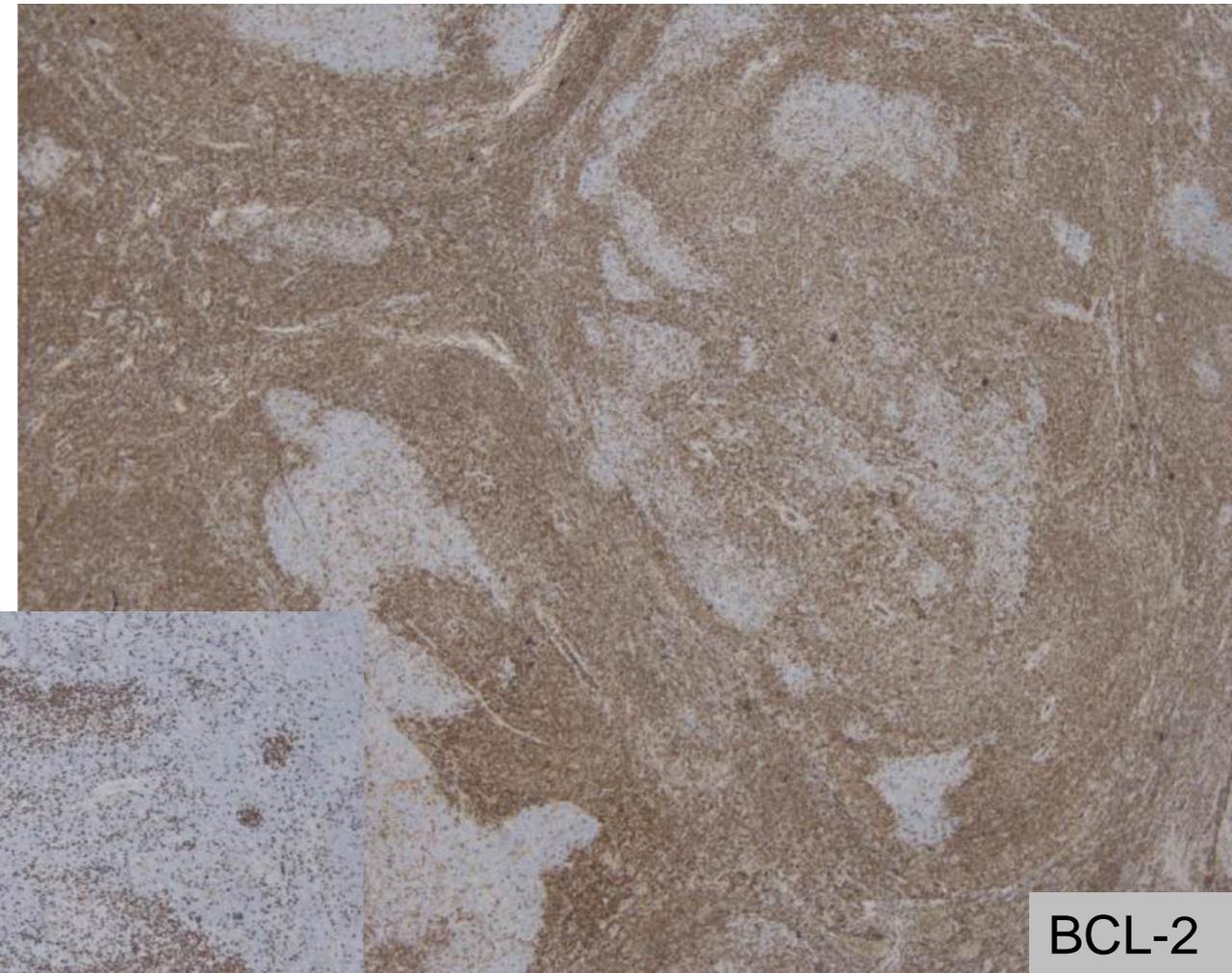


## «Цветущая» фолликулярная гиперплазия









ПЦР-исследование

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА:

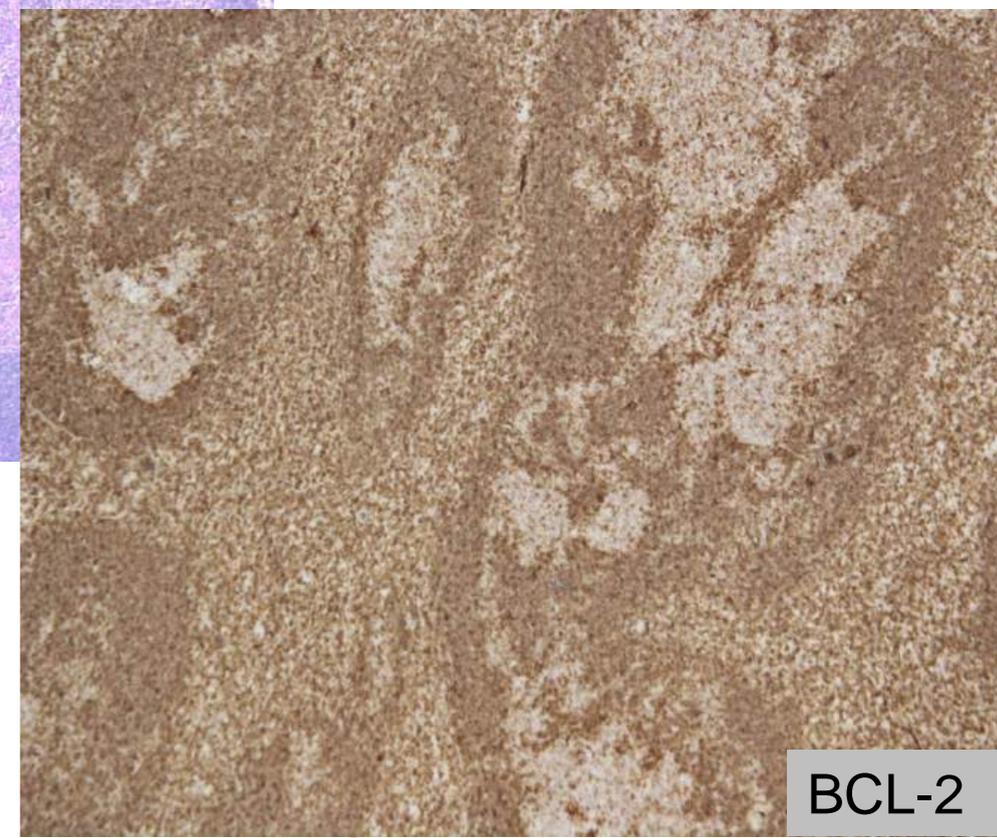
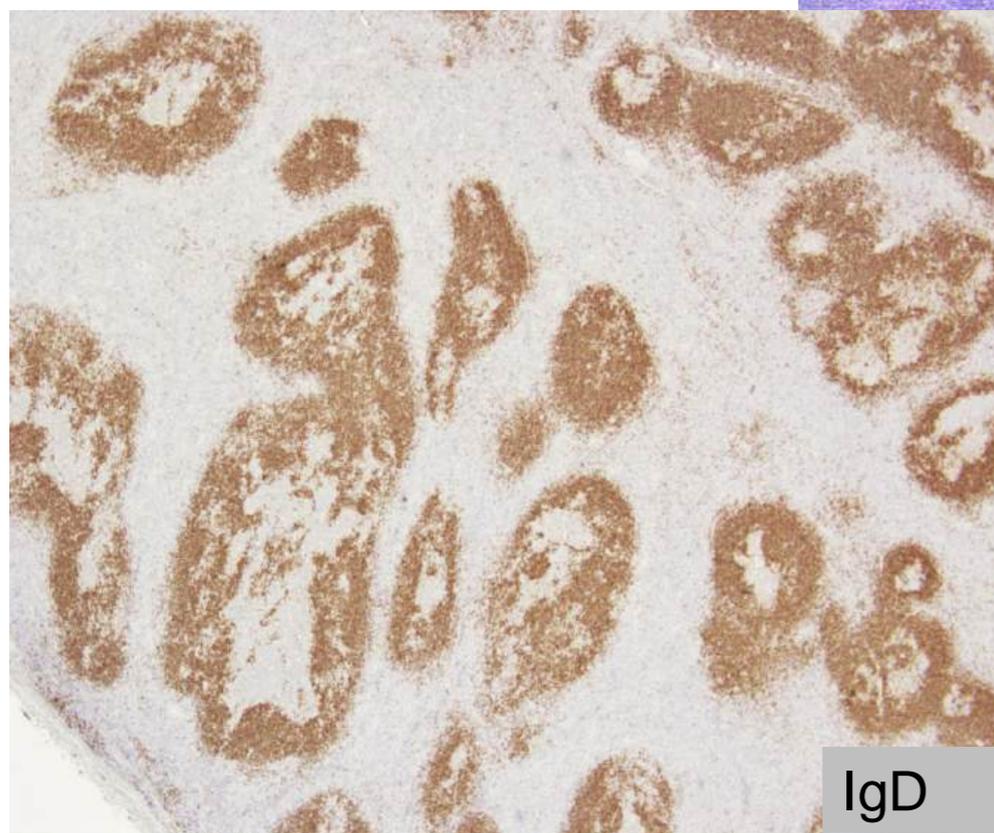
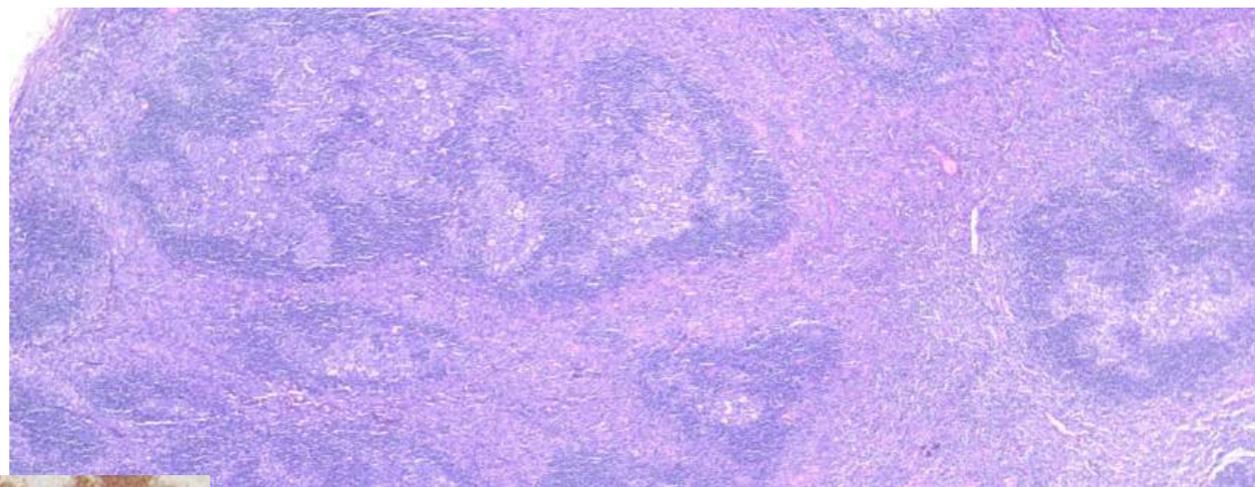
Лимфома из клеток маргинальной зоны (педиатрического типа, с прогрессивно трансформированными центрами размножения)

Нодальная Т-клеточная лимфома с Tfh-иммунофенотипом (один из морфологических вариантов - с прогрессивно трансформированными центрами)

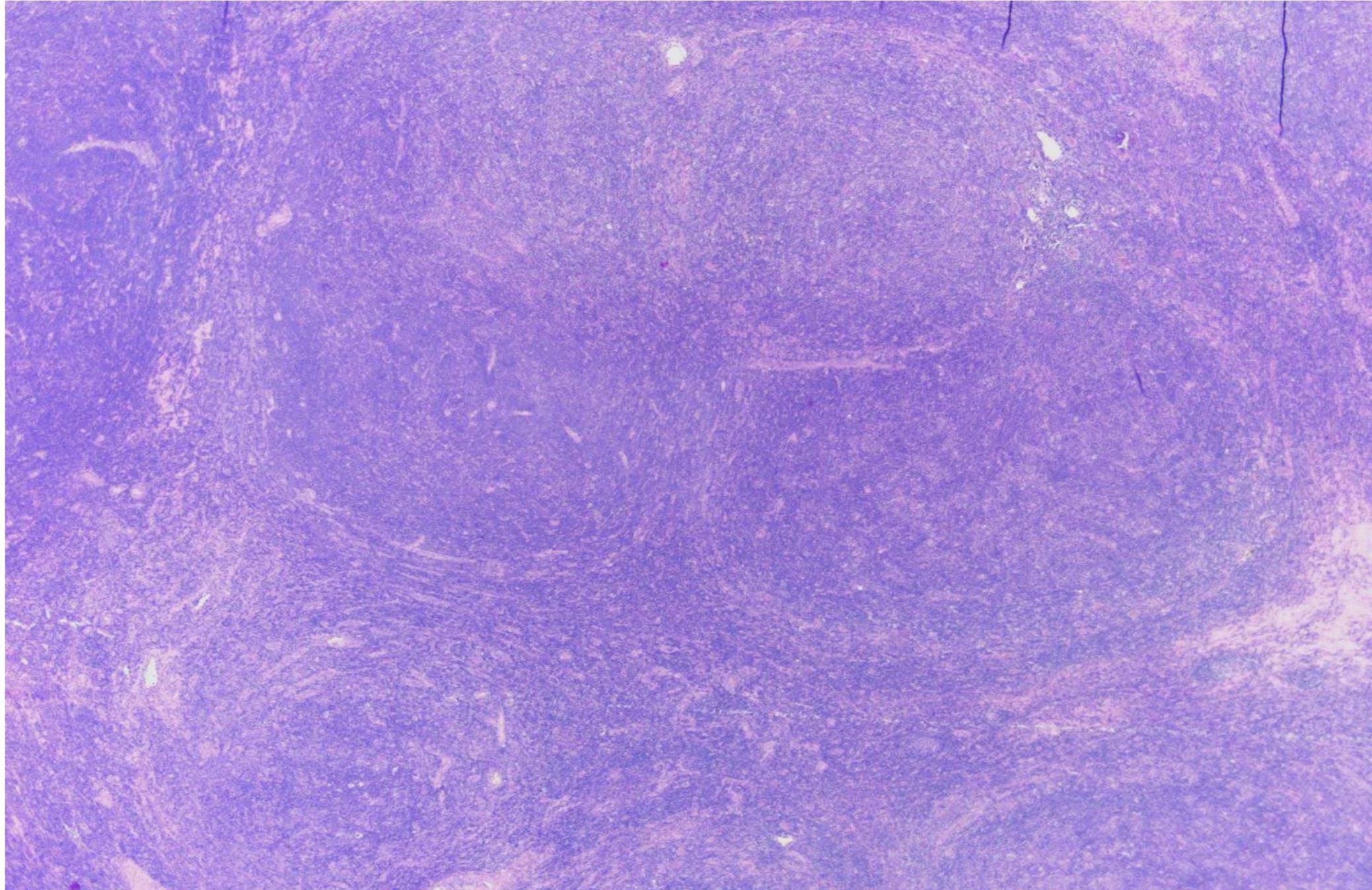
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием

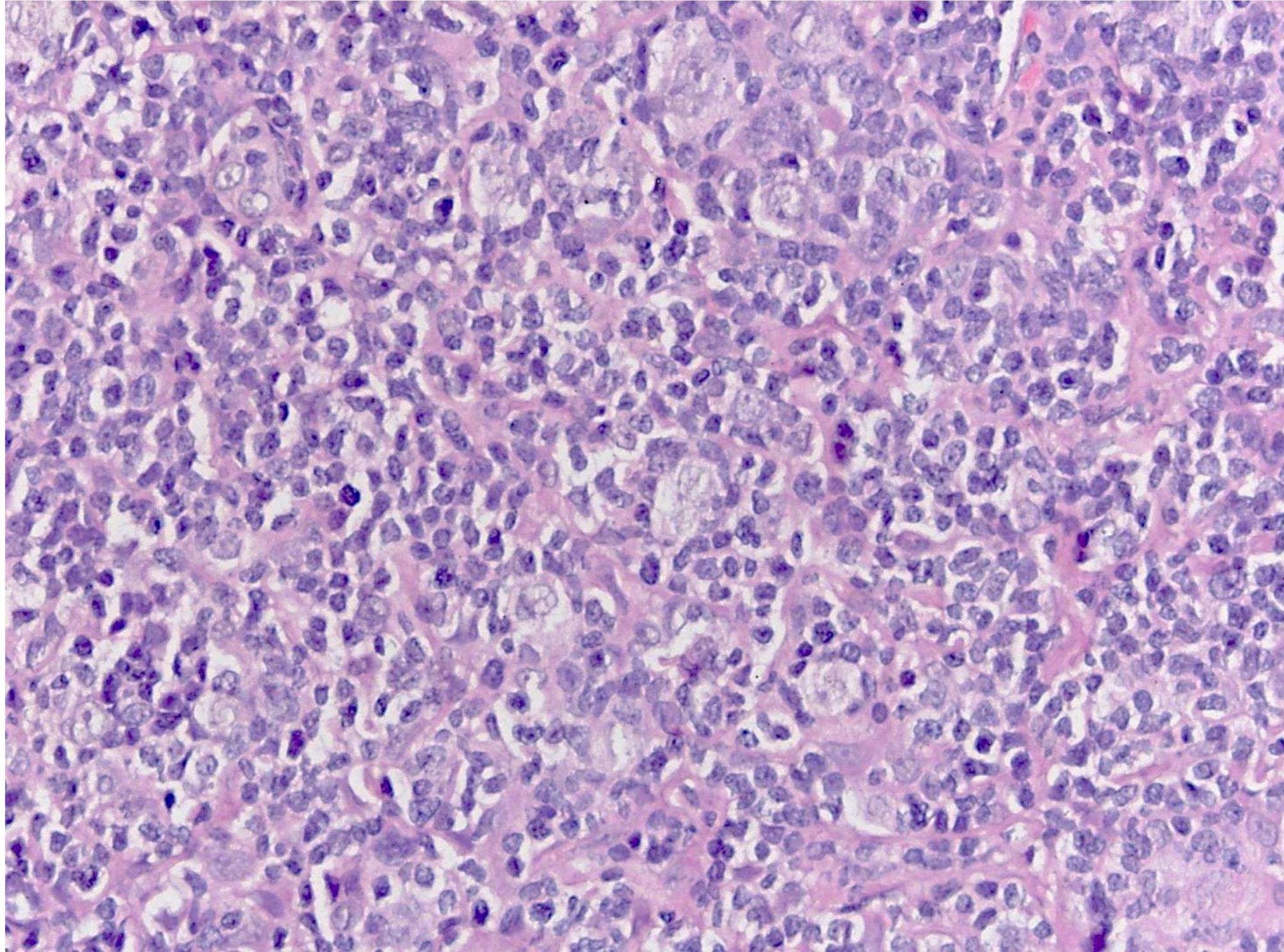
Маркеры: CD10, Oct.2, PD1, IgD, BCL-2

# Лимфома из клеток маргинальной зоны педиатрического типа, пациентка 32 г.

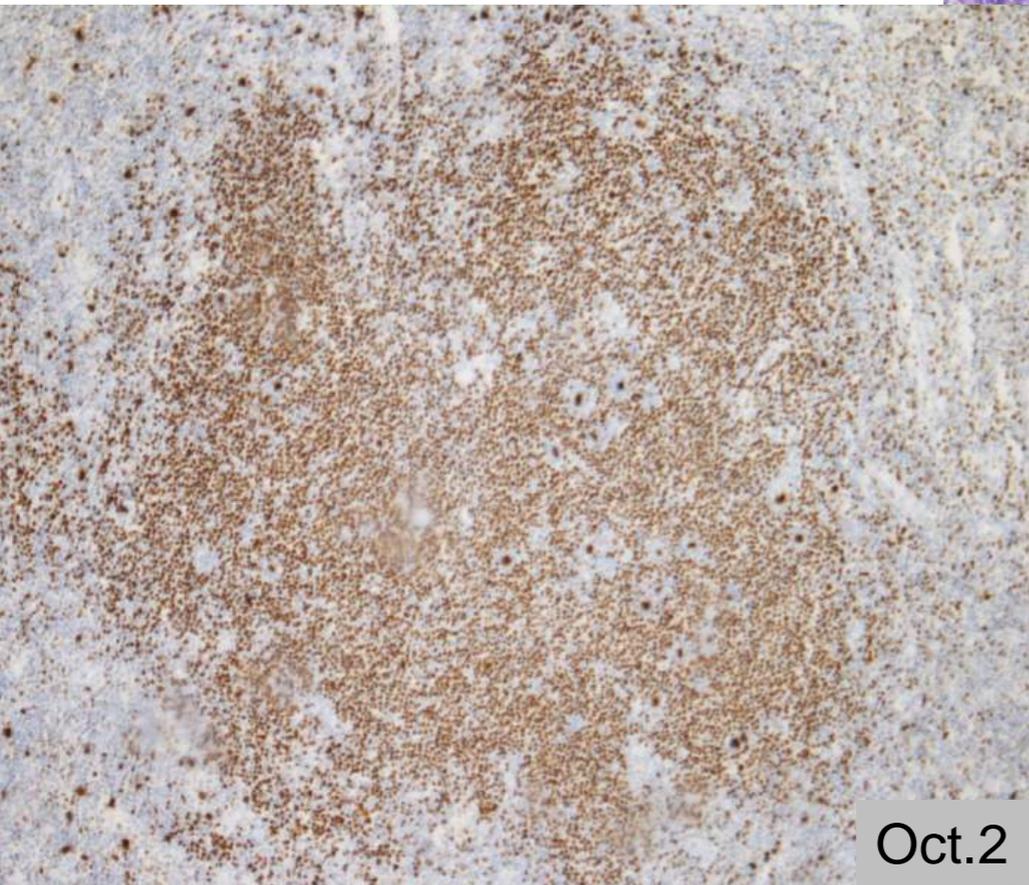
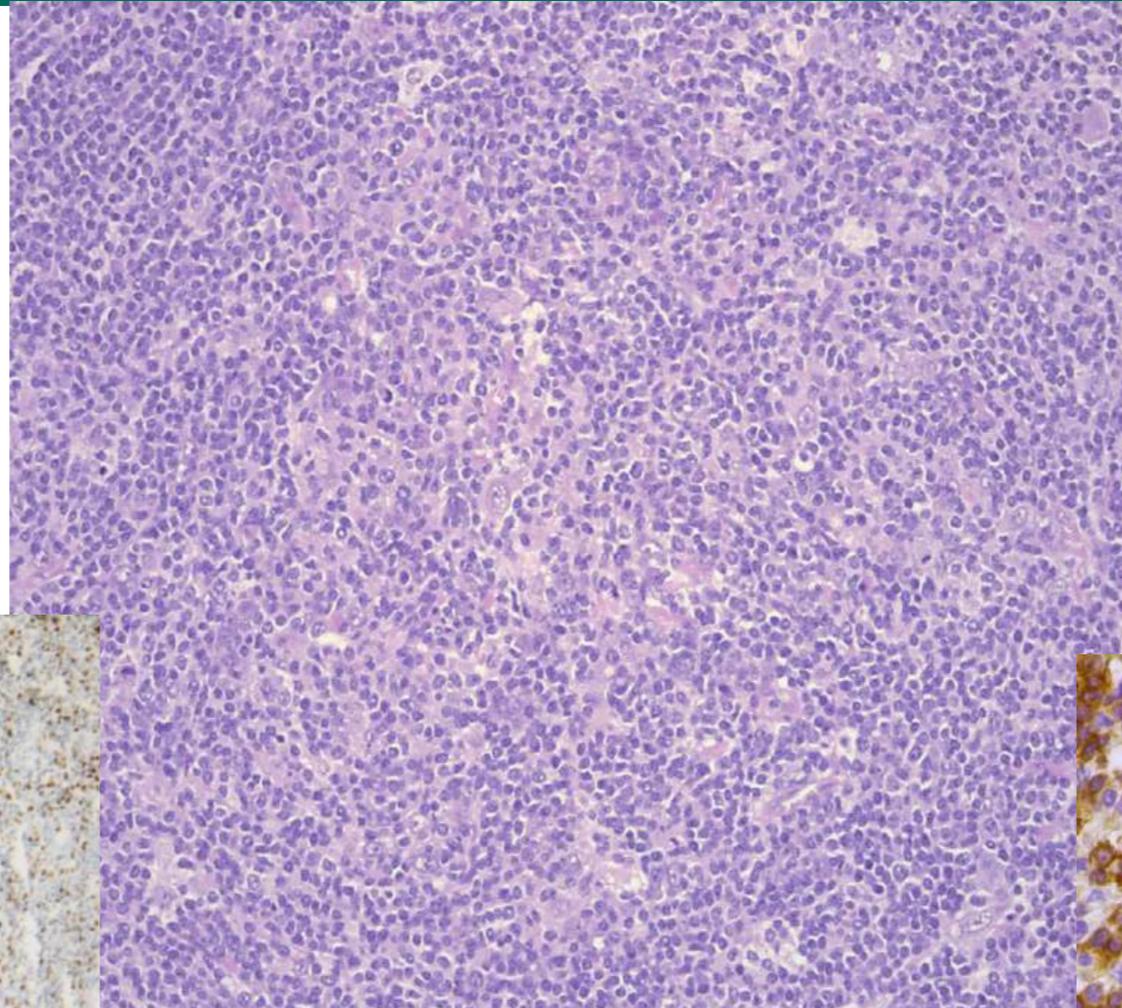


# ПТЦР VS НЛХЛП

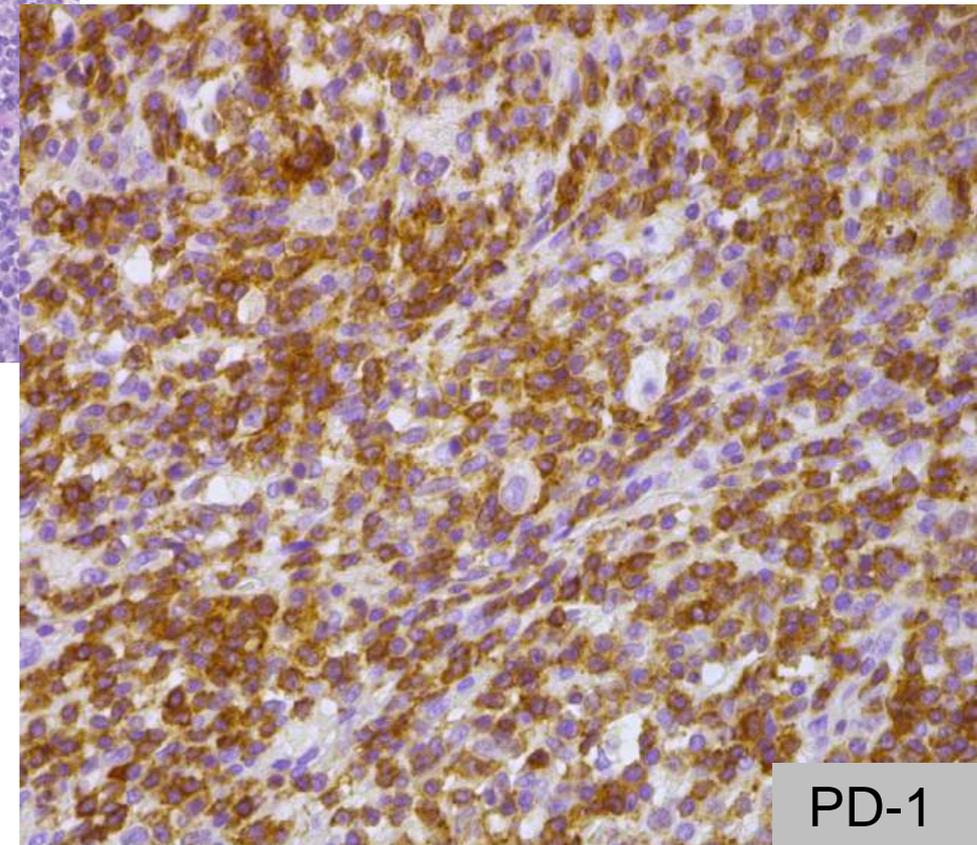




CD20+,  
Ost2+  
(гиперэкспрессия)  
PD1 розетки

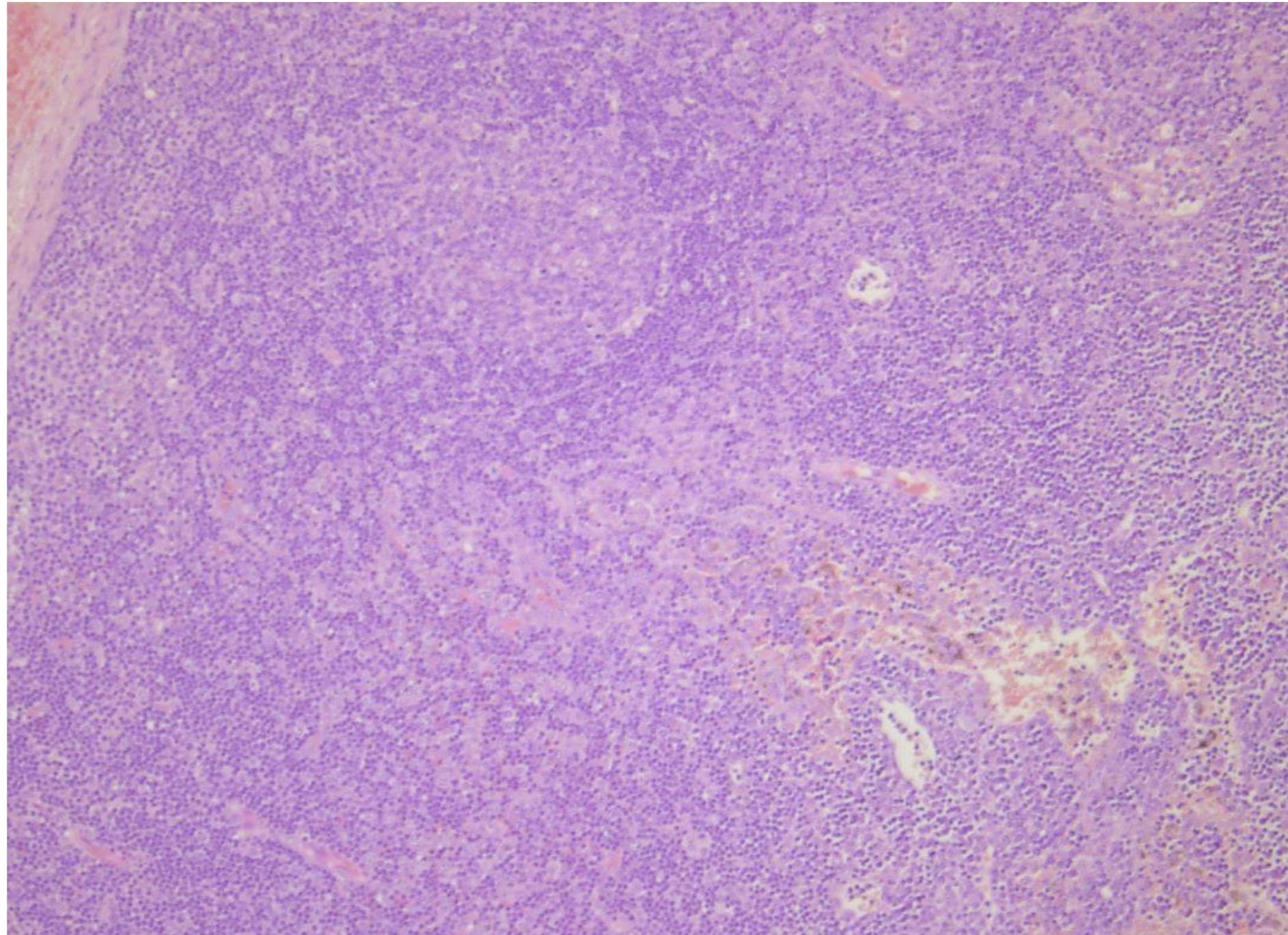


Oct.2

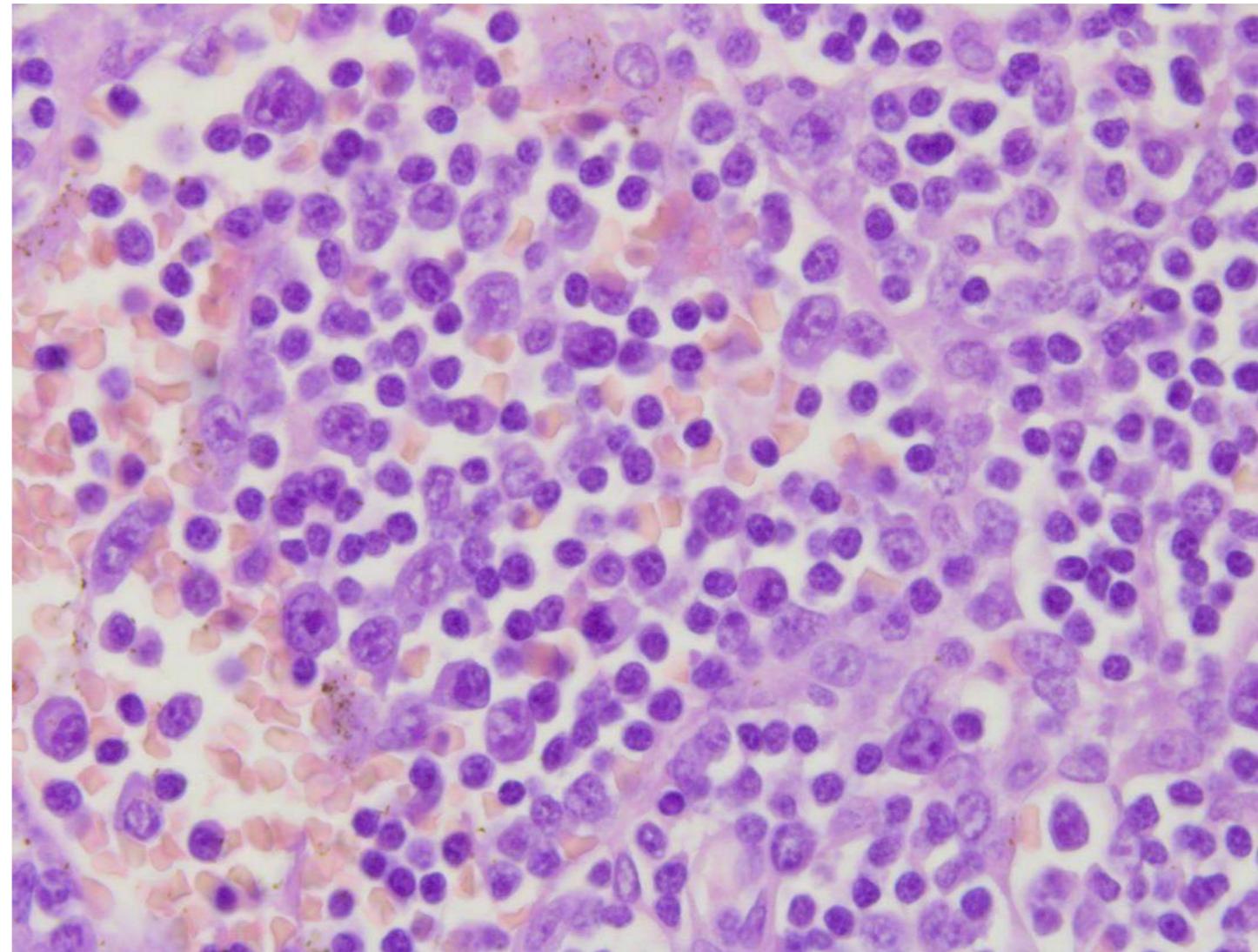
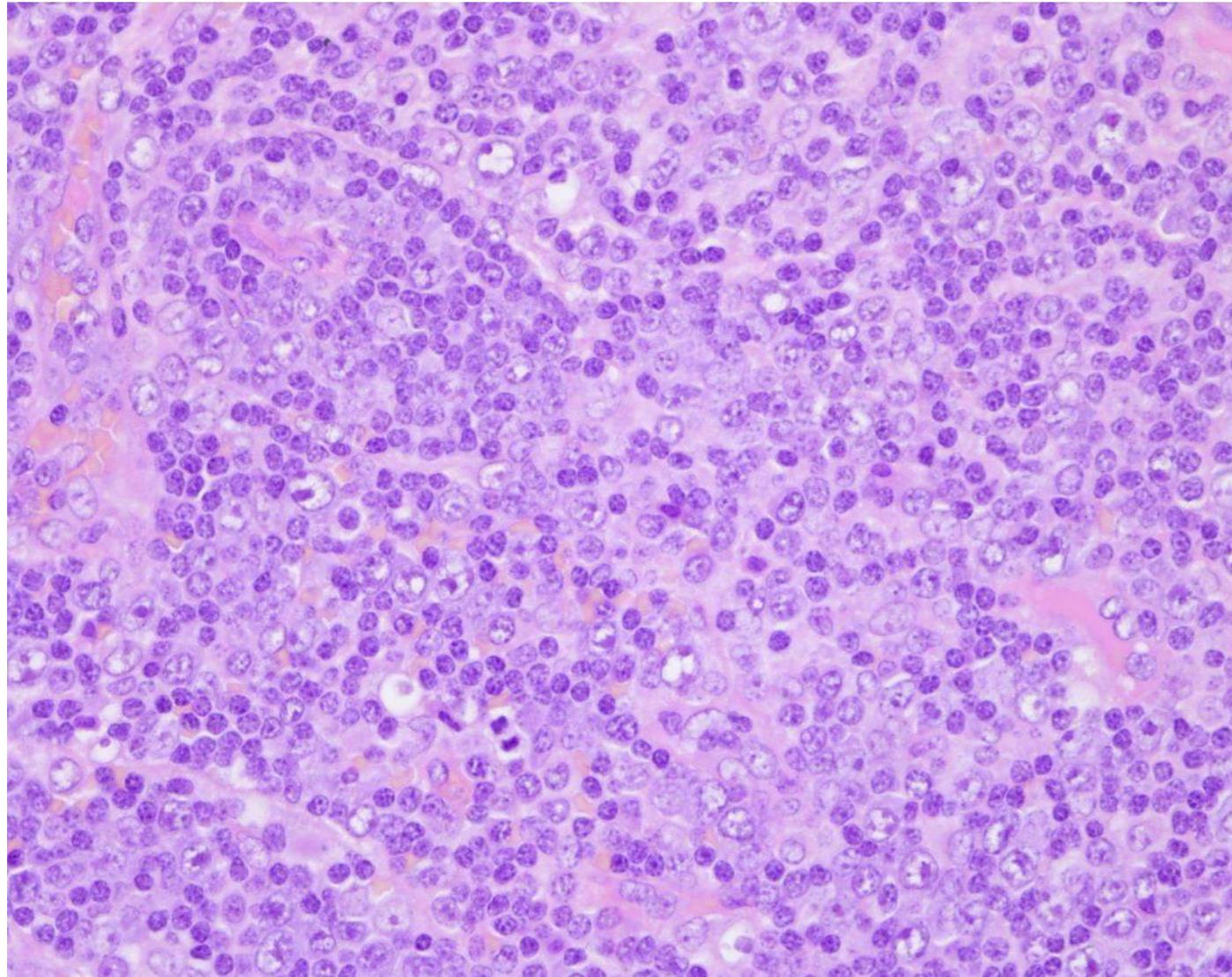


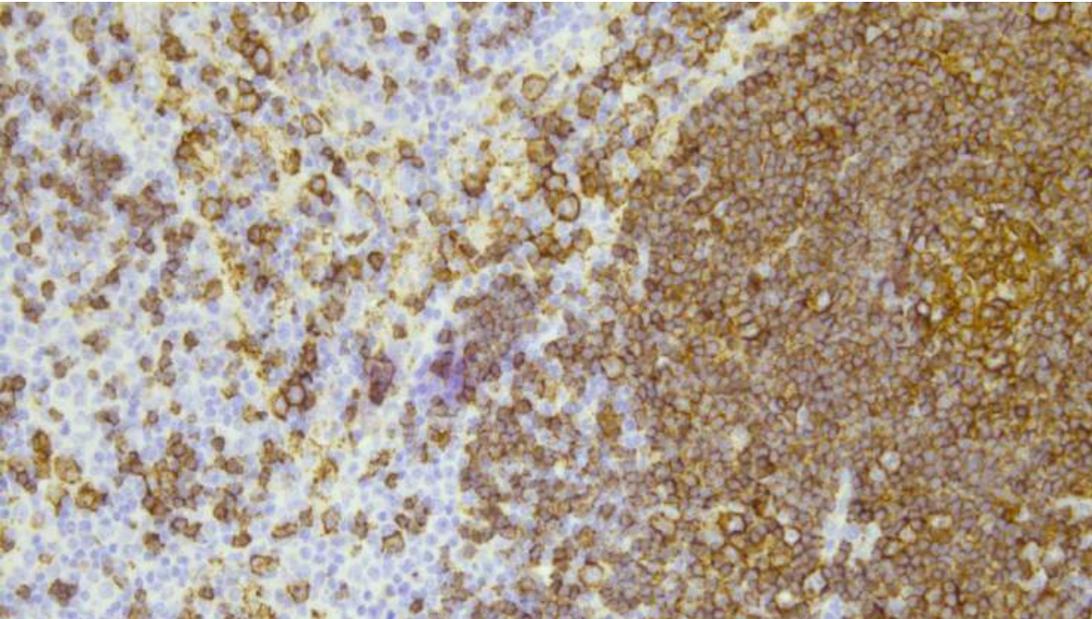
PD-1

Пациентка 22 лет, биопсия аксиллярного лимфатического узла.  
НМИЦ гематологии.



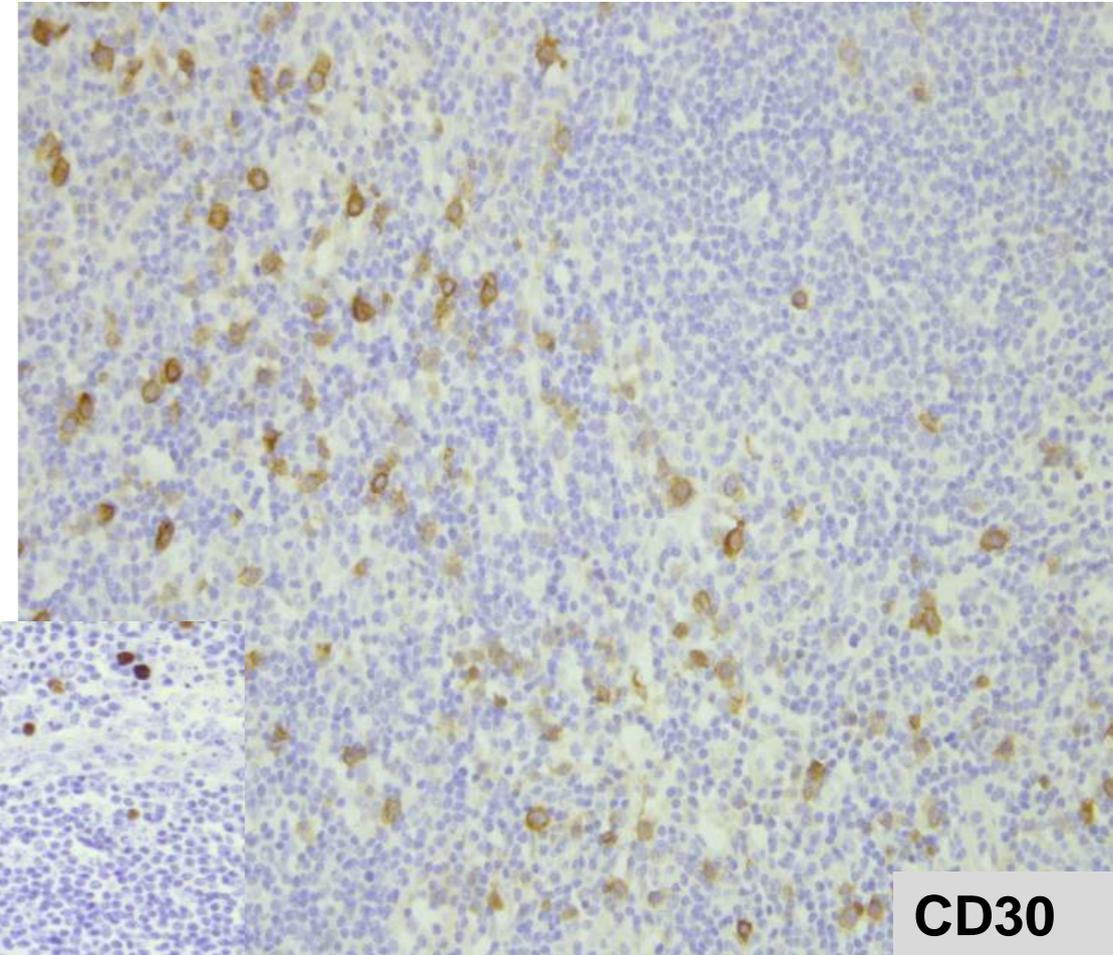
## НОДАЛЬНАЯ ИММУНОБЛАСТНАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ



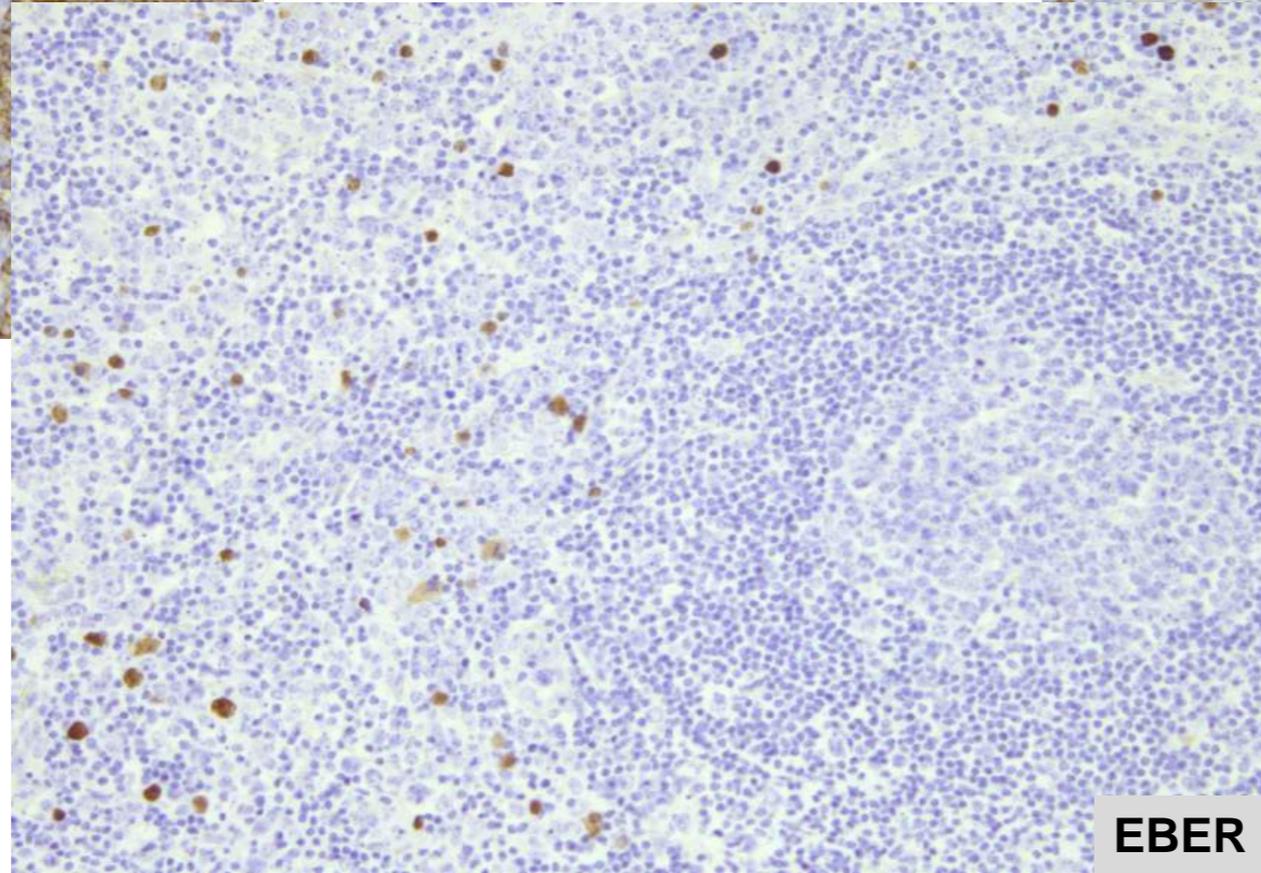


**CD20**

IM EBV+.



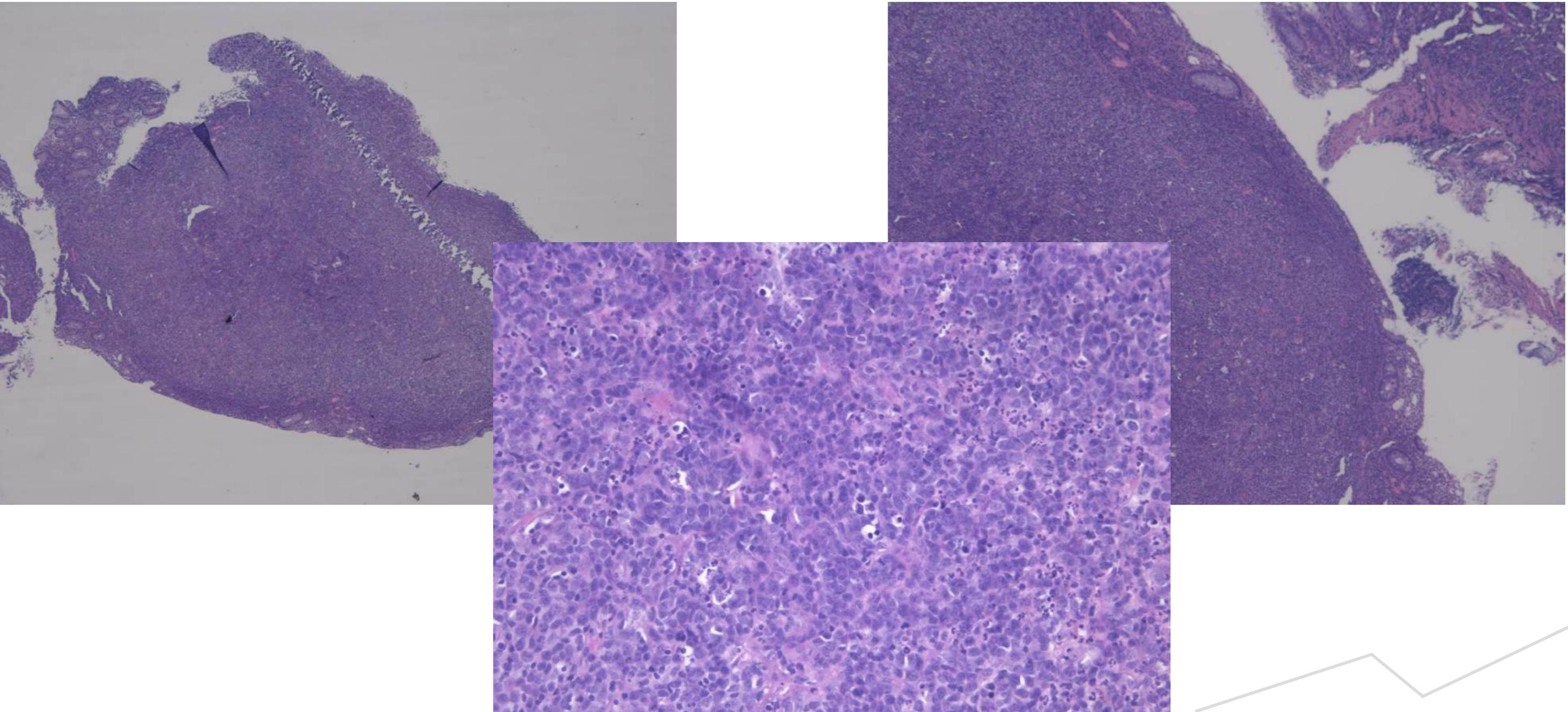
**CD30**



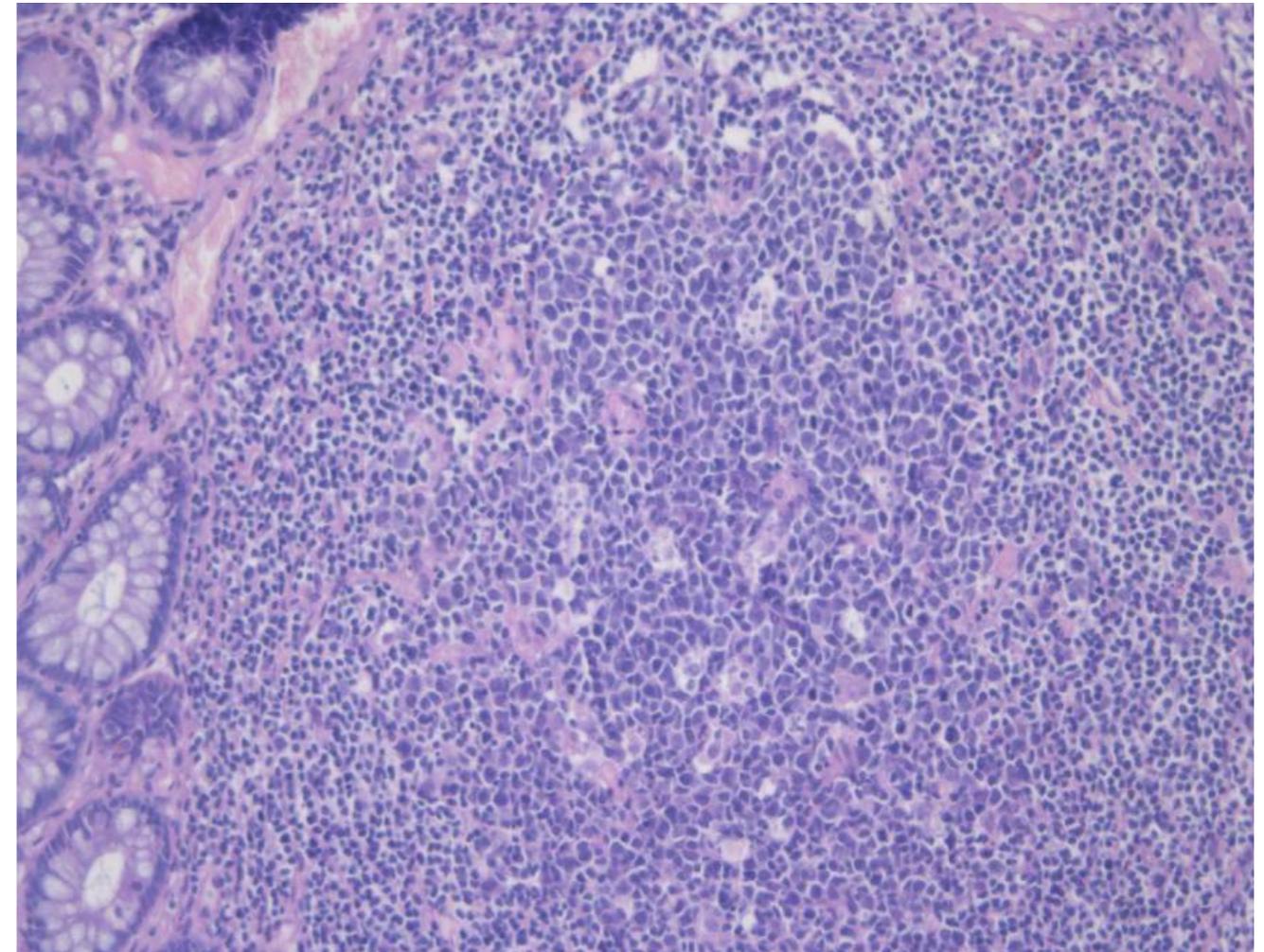
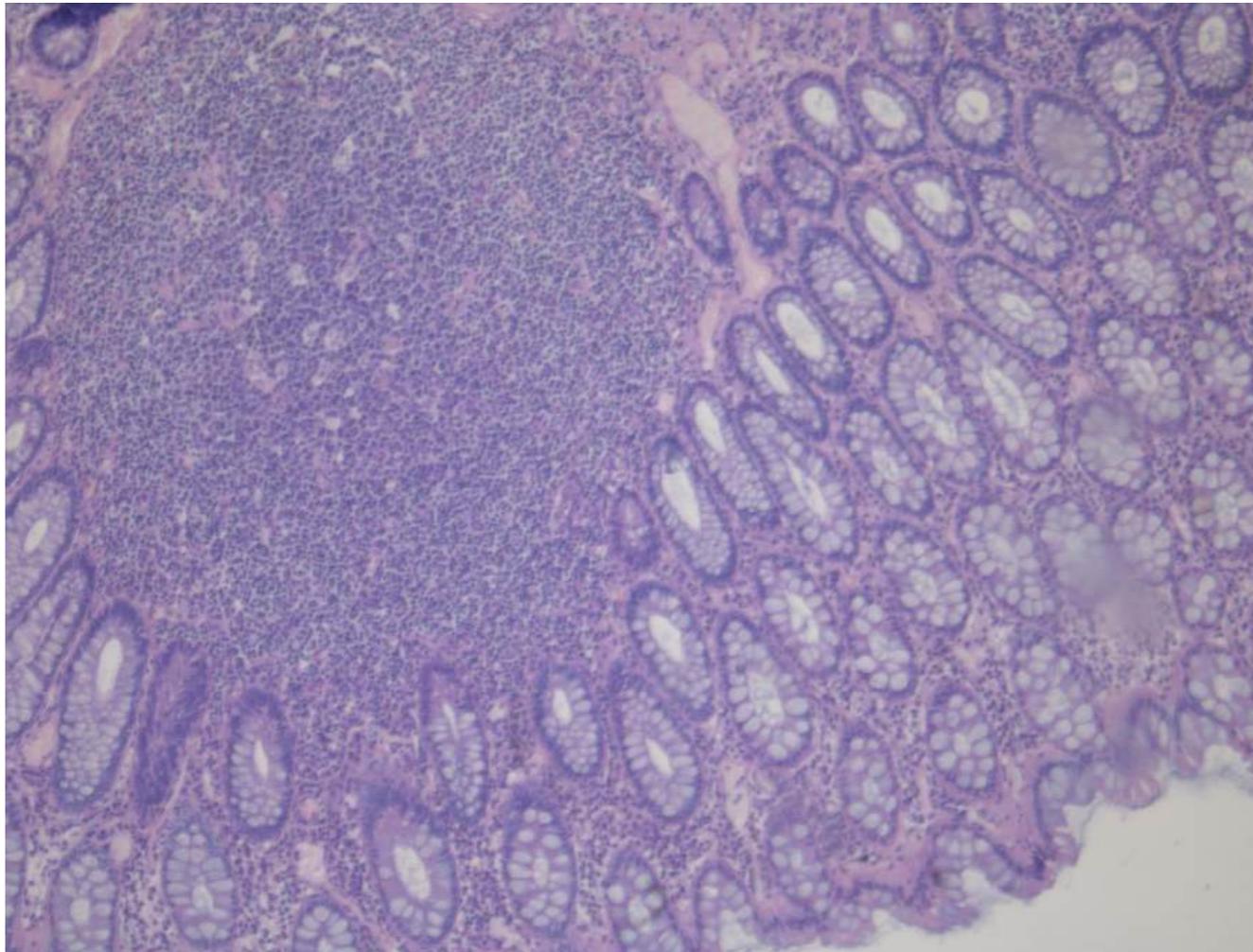
**EBER**



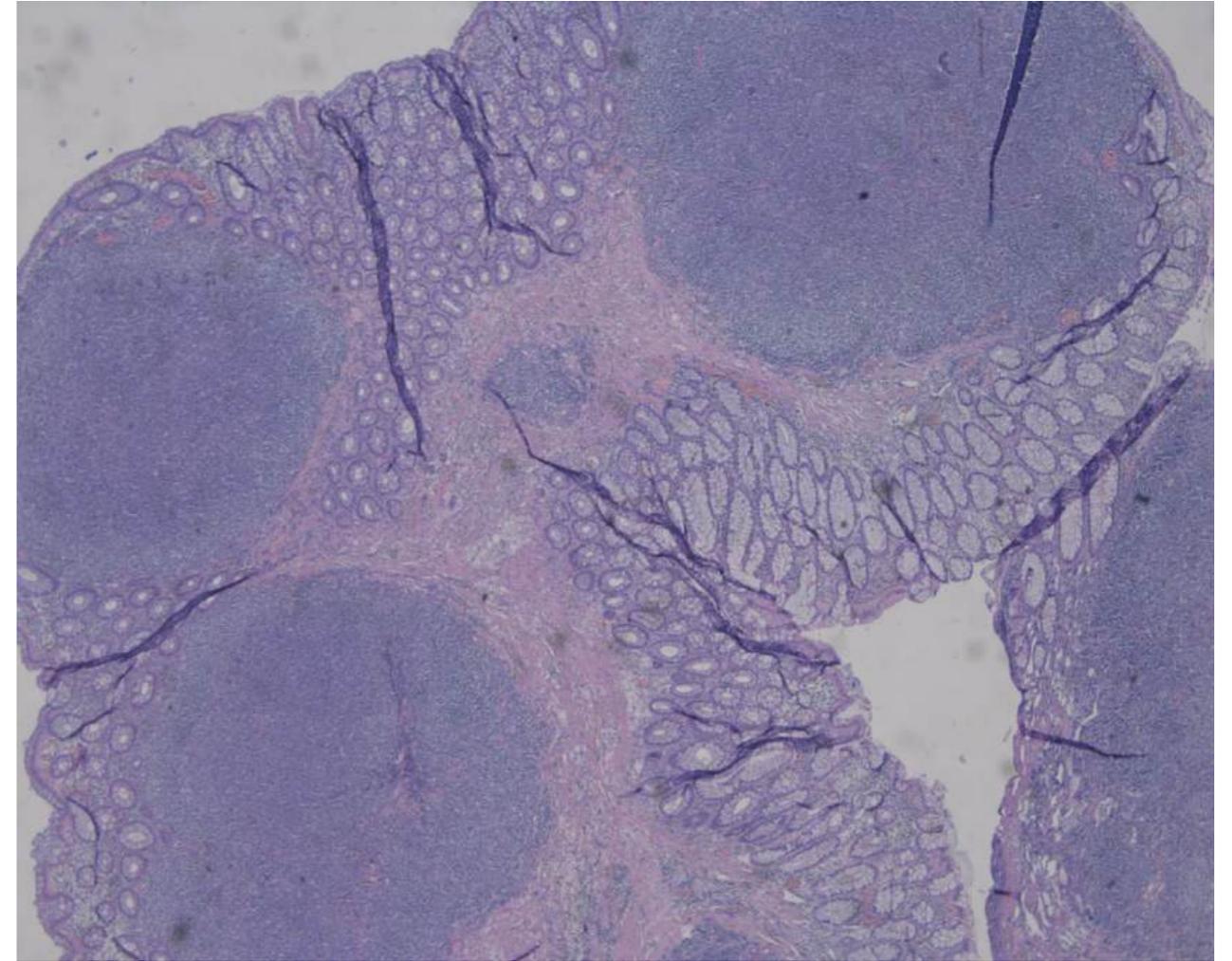
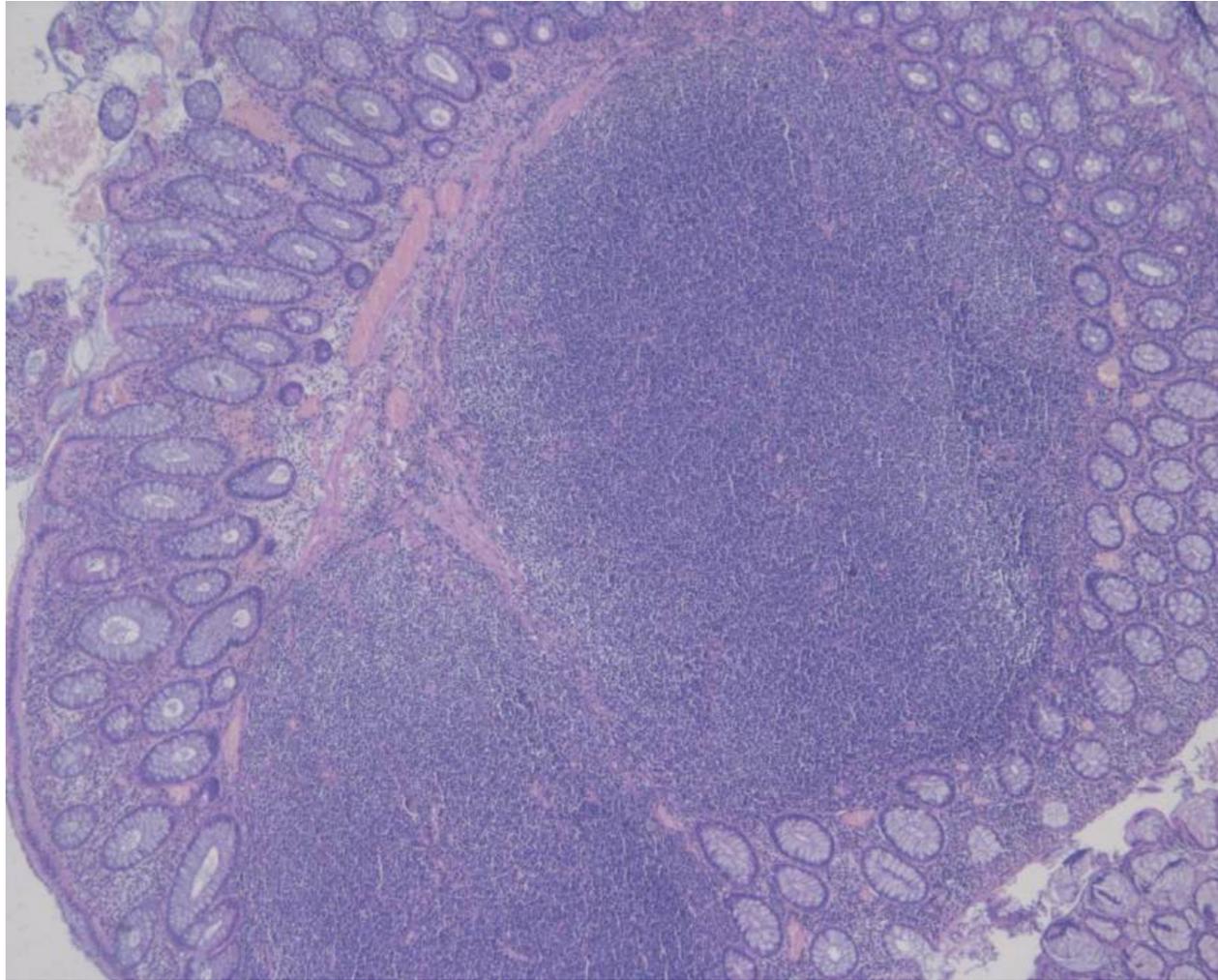
Пациентка 29 лет. Готовый препарат. Биоптат слизистой оболочки прямой кишки. Направительный диагноз: ДВККЛ

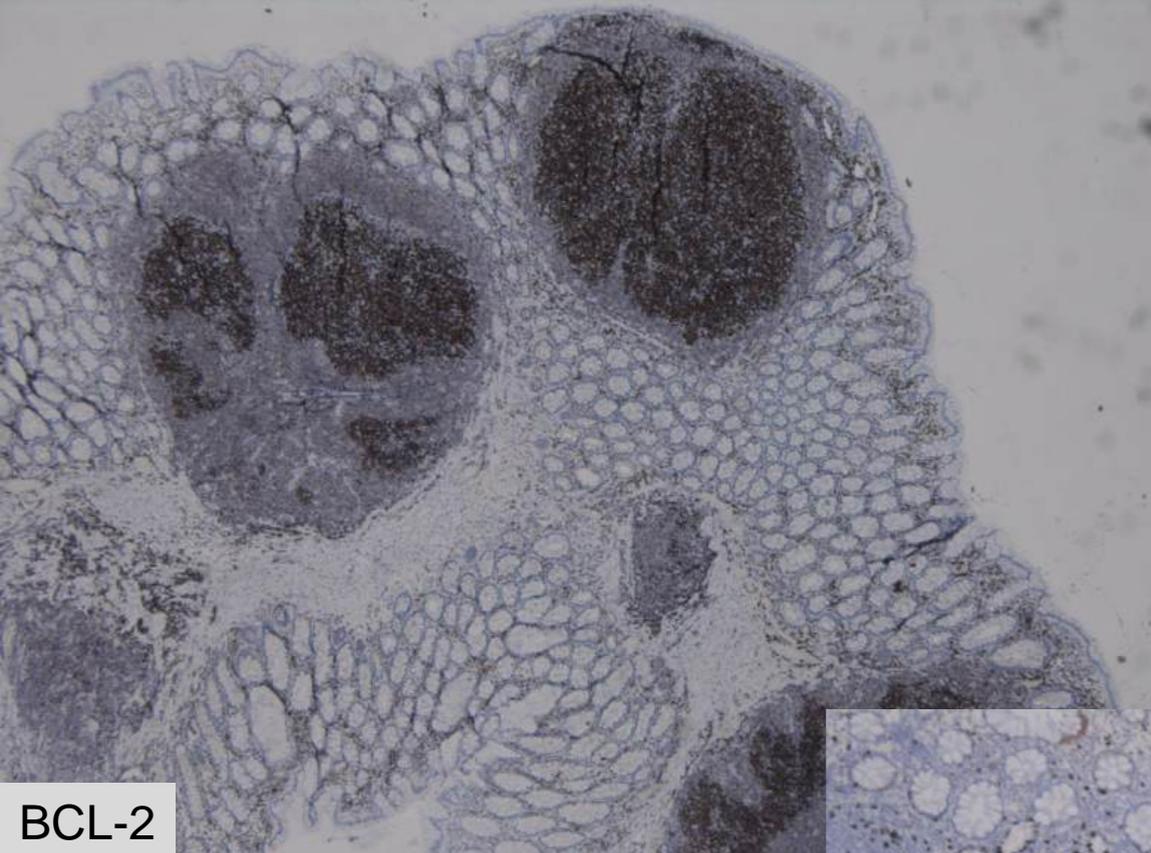


Пациентка 60 лет. Биоптат слизистой оболочки прямой кишки.  
Участки фолликулярной гиперплазии

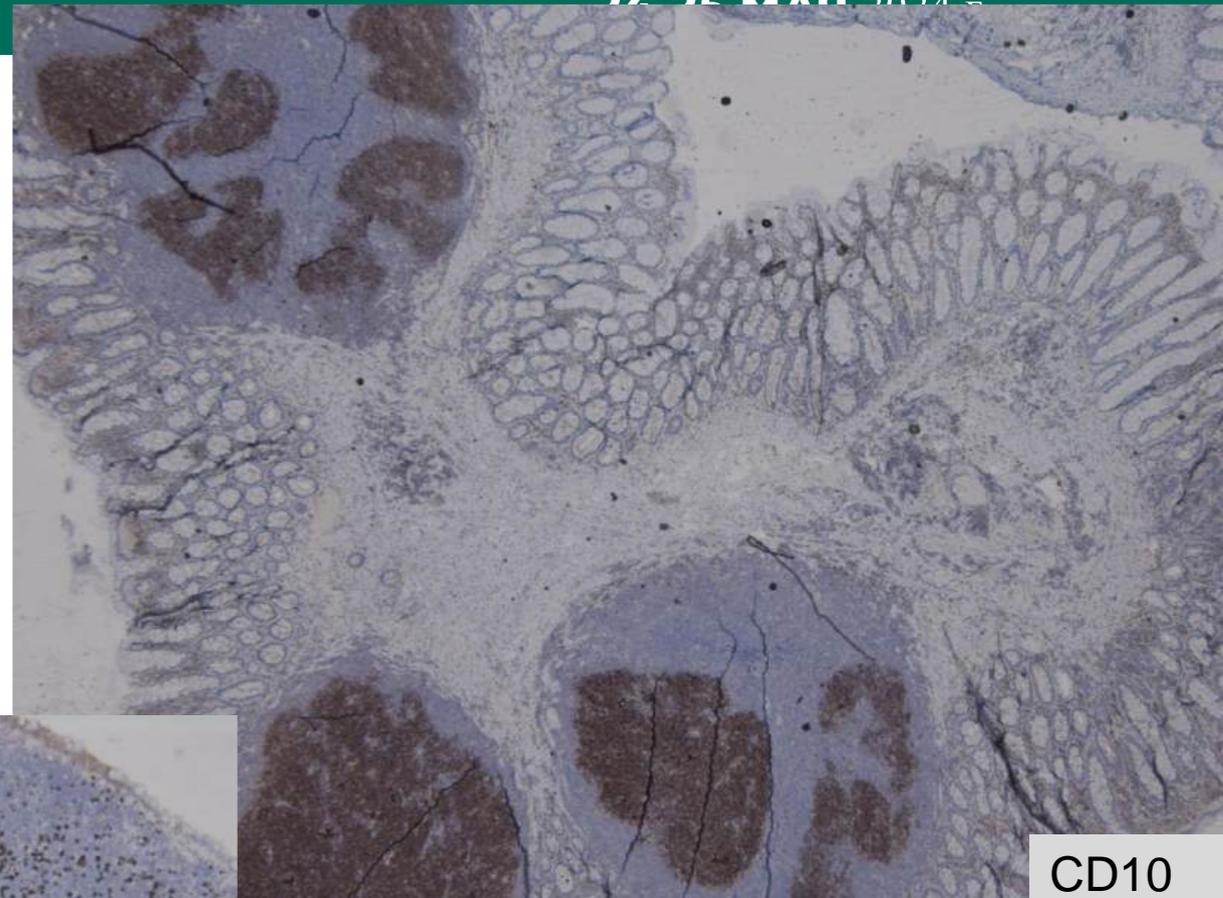
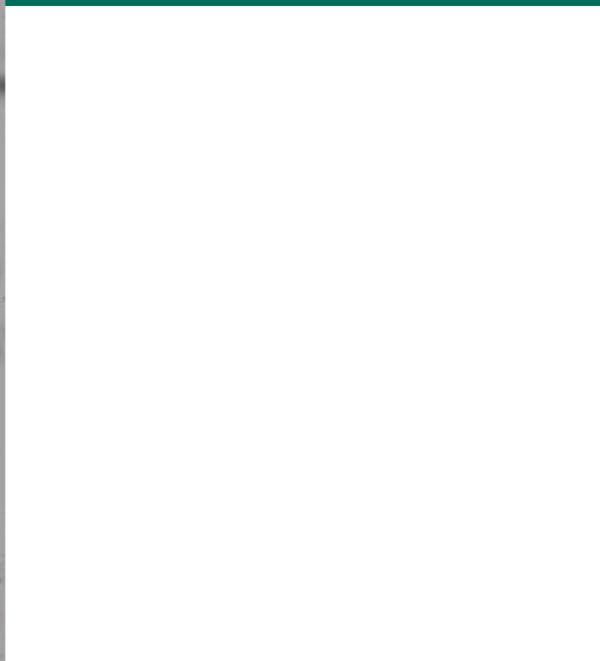


# Пациентка 60 лет. Биоптат слизистой оболочки прямой кишки

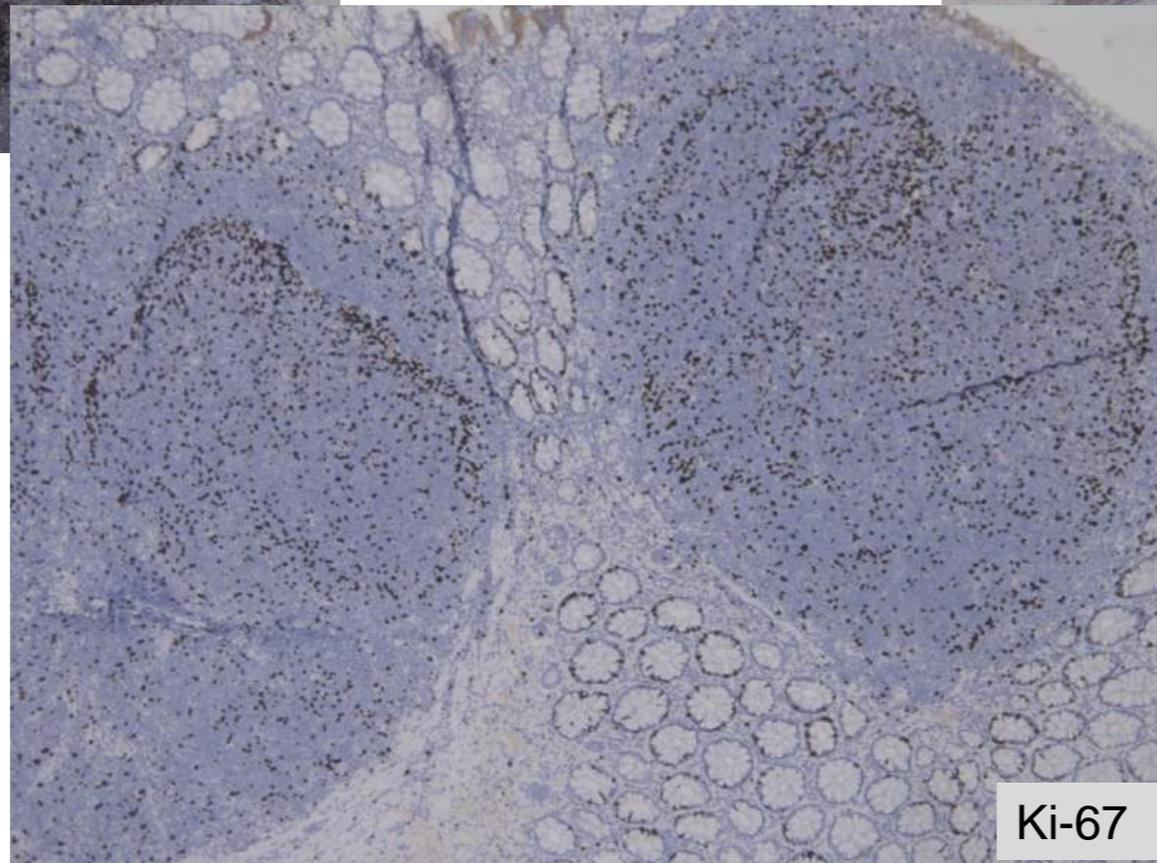




BCL-2



CD10



Ki-67



- Существует ли IgG4-связанная лимфаденопатия?



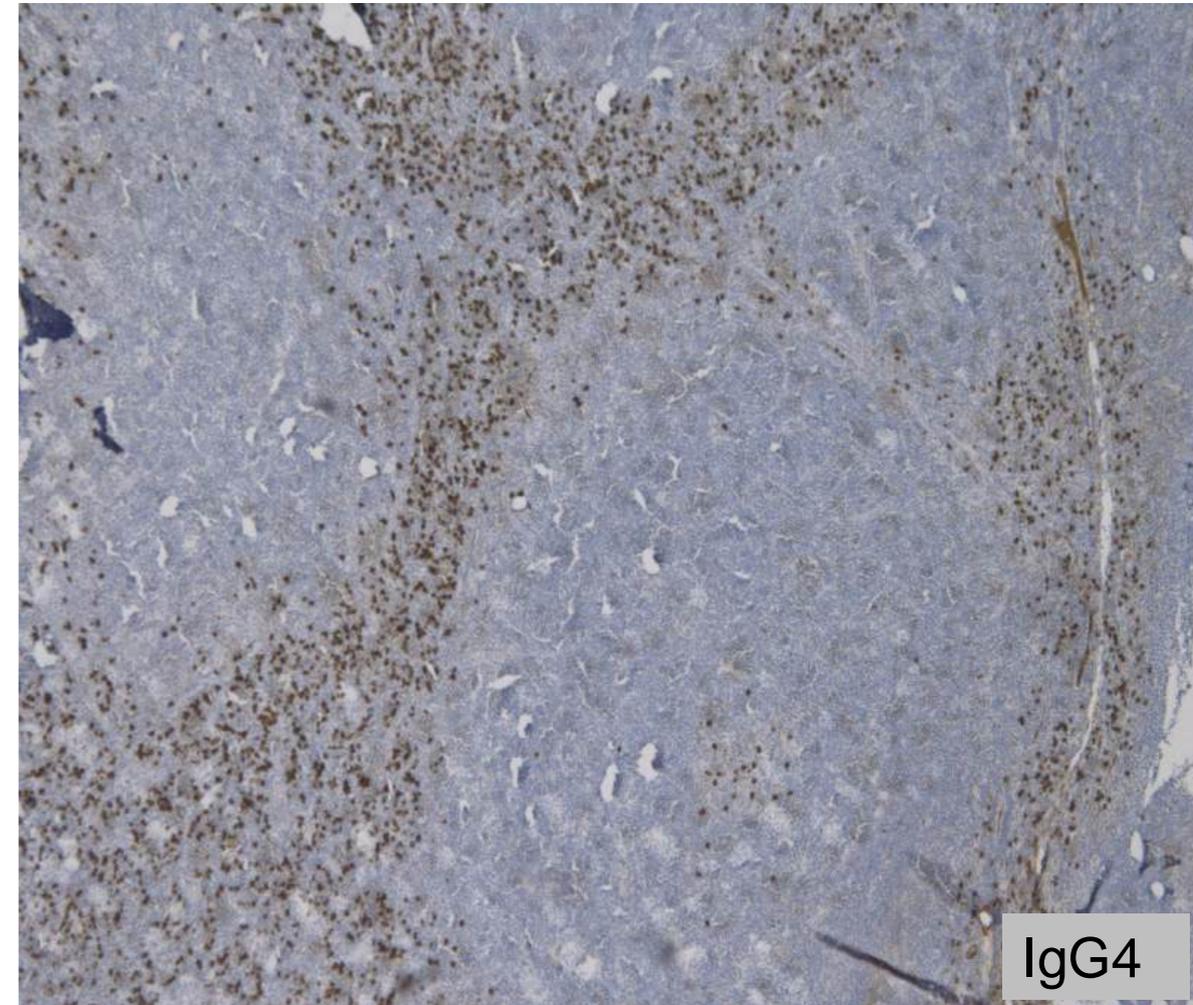
## МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР IgG4-связанной лимфаденопатии

- тип, напоминающий болезнь Кастлемана, мультицентричный вариант
- подобный фолликулярной гиперплазии (интерфолликулярные IgG4+ плазмоциты+эозинофилы)
- с расширением паракортикальной зоны, иммунобластной пролиферацией (по типу «иммунобластного лимфаденита», интерфолликулярные IgG4+ плазмоциты +эозинофилы)
- с наличием прогрессивно трансформированных центров размножения (интрафолликулярные IgG4+ плазмоциты, интерфолликулярно-многочисленные эозинофильные гранулоциты)
- напоминающий воспалительную псевдоопухоль (гладкомышечный актин+, отсутствуют В-симптомы в отличие от нодальной псевдовоспалительной опухоли) + эозинофилы
- с наличием эпителиоидных гранулем

# Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease

Yasuharu Sato<sup>1</sup>, Masaru Kojima<sup>2</sup>, Katsuyoshi Takata<sup>1</sup>, Toshiaki Morito<sup>1</sup>, Hideki Asaoku<sup>3</sup>, Tamotsu Takeuchi<sup>4</sup>, Kohichi Mizobuchi<sup>5</sup>, Megumu Fujihara<sup>6</sup>, Kazuya Kuraoka<sup>7</sup>, Tokiko Nakai<sup>8</sup>, Kouichi Ichimura<sup>1</sup>, Takehiro Tanaka<sup>1</sup>, Maiko Tamura<sup>1</sup>, Yuriko Nishikawa<sup>9</sup> and Tadashi Yoshino<sup>1</sup>

**IgG4-related disease sometimes involves regional and/or systemic lymph nodes, and often clinically and/or histologically mimics multicentric Castleman's disease or malignant lymphoma. In this study, we examined clinical and pathologic findings of nine patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy. None of these cases were associated with human herpes virus-8 or human immunodeficiency virus infection, and there was no T-cell receptor or immunoglobulin gene rearrangement. Histologically, systemic IgG4-related lymphadenopathy was classified into two types by the infiltration pattern of IgG4-positive cells: interfollicular plasmacytosis type and intra-germinal center plasmacytosis type. The interfollicular plasmacytosis type showed either Castleman's disease-like features or atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation-like features. By contrast, the intra-germinal center plasmacytosis type showed marked follicular hyperplasia, and infiltration of IgG4-positive cells mainly into the germinal centers, and some cases exhibited features of progressively transformed germinal centers. Interestingly, eight of our nine (89%) cases showed eosinophil infiltration in the affected lymph nodes, and examined patients showed high elevation of serum IgE. Laboratory examinations revealed elevation of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptors. However, the levels of interleukin-6, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase were within normal limits or only slightly elevated in almost all patients. One patient showed a high interleukin-6 level whereas C-reactive protein was within the normal limit. Autoantibodies were examined in five patients and detected in four. Compared with the previously reported cases of multicentric Castleman's disease, our patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy were significantly older and had significantly lower C-reactive protein and interleukin-6 levels. In conclusion, in our systemic IgG4-related lymphadenopathy showed pathologic features only partially overlapping those of multicentric Castleman's disease, and serum data (especially C-reactive protein and interleukin-6) are useful for differentiating the two. Our findings of eosinophil infiltration in the affected tissue and elevation of serum IgE may suggest an allergic mechanism in the pathogenesis of systemic IgG4-related lymphadenopathy.**



## Idiopathic multicentric Castleman's disease: a clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease

Kyoko Otani<sup>1</sup>, Dai Inoue<sup>2</sup>, Kohei Fujikura<sup>1</sup>, Takahiro Komori<sup>2</sup>, Shiho Abe-Suzuki<sup>1</sup>, Takuma Tajiri<sup>3</sup>, Tomoo Itoh<sup>1</sup> and Yoh Zen<sup>1</sup>

Table 4: Comparison of lymph node pathology between iMCD and IgG4-RD

	iMCD	IgG4-RD	p-value
	(n=14)	(n=10)	
Findings in iMCD diagnostic criteria (n, %)			
Regressed germinal centers (G2-3)	4 (29%)	1 (10%)	0.358
Follicular dendritic cell prominence (G2-3)	4 (29%)	3 (30%)	1.000
Vascularity (G2-3)	11 (79%)	6 (60%)	0.393
Hyperplastic germinal centers (G2-3)	6 (43%)	8 (80%)	0.104
Plasmacytosis (G2-3)	12 (86%)	7 (70%)	0.615
Plasmacytosis (G3)	11 (79%)	0	<0.001
Other findings (n, %)			
Eosinophil infiltration (>10 cells/hpf)	0	4 (40%)	0.020
Neutrophil infiltration (>10 cells/hpf)	0	0	
Broadened laminated mantle zone	5 (36%)	1 (10%)	0.341
Immunohistochemistry			
IgG4+ plasma cells			
Positive cell count (median, range)	247.5 (4-636)	236 (23-370)	0.953
>10 cells/hpf (n, %)	13 (93%)	10 (100%)	1.000
>50 cells/hpf (n, %)	12 (86%)	9 (90%)	1.000

## The 2019 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for IgG<sub>4</sub>-related disease

Zachary S Wallace<sup>1</sup>, Ray P Naden<sup>2</sup>, Suresh Chari<sup>3</sup>, Hyon K Choi<sup>4</sup>, Emanuel Della-Torre<sup>5</sup>, Jean-Francois Dicaire<sup>6</sup>, Phillip A Hart<sup>3</sup>, Dai Inoue<sup>7</sup>, Mitsuhiro Kawano<sup>8</sup>, Arezou Khosroshahi<sup>9</sup>, Marco Lanzillotta<sup>10</sup>, Kazuichi Okazaki<sup>11</sup>, Cory A Perugino<sup>12</sup>, Amita Sharma<sup>13</sup>, Takako Saeki<sup>14</sup>, Nicolas Schleinitz<sup>15</sup>, Naoki Takahashi<sup>16</sup>, Hisanori Umehara<sup>17</sup>, Yoh Zen<sup>18</sup>, John H Stone<sup>19</sup>, Members of the ACR/EULAR IgG<sub>4</sub>-RD Classification Criteria Working Group

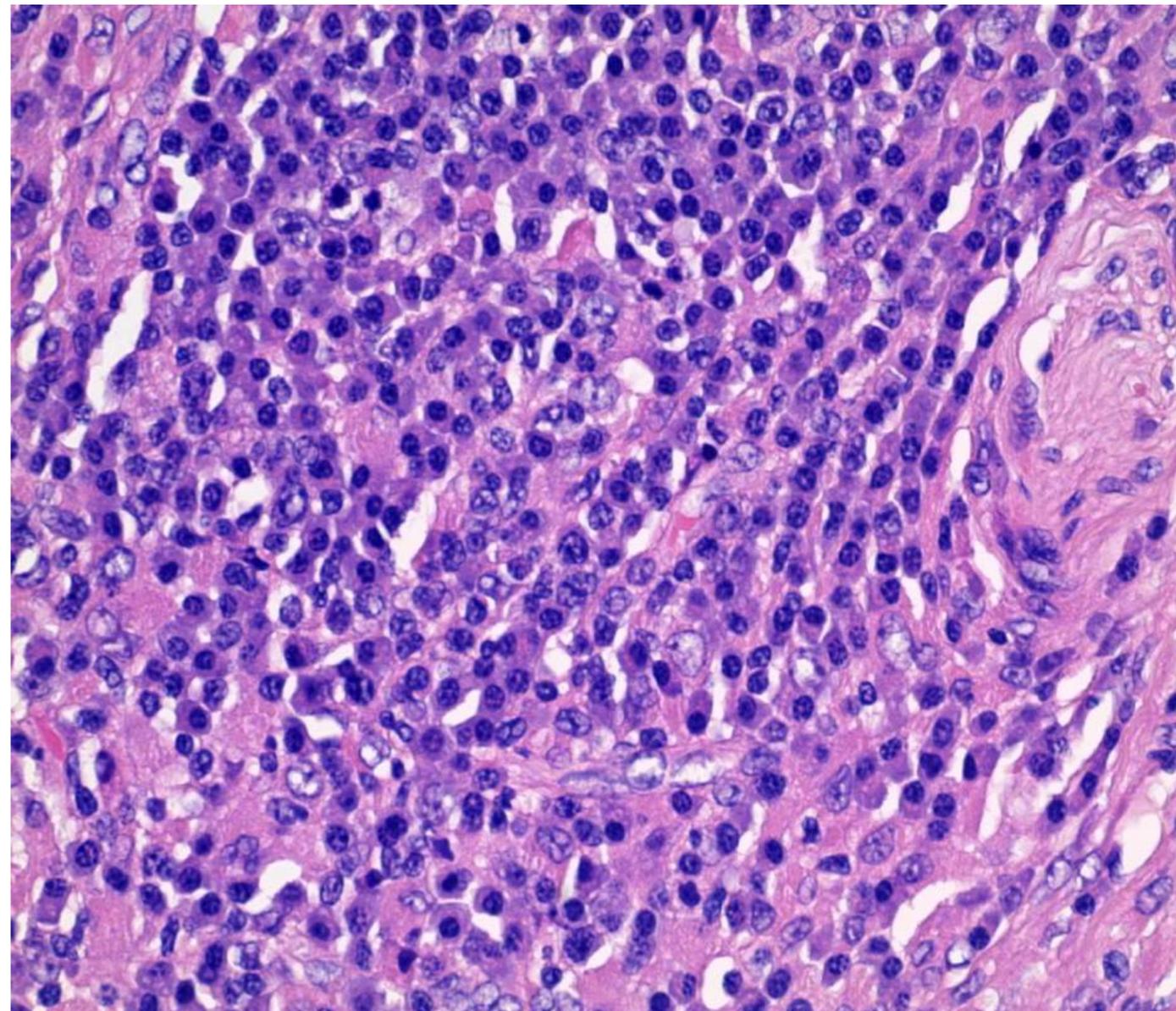
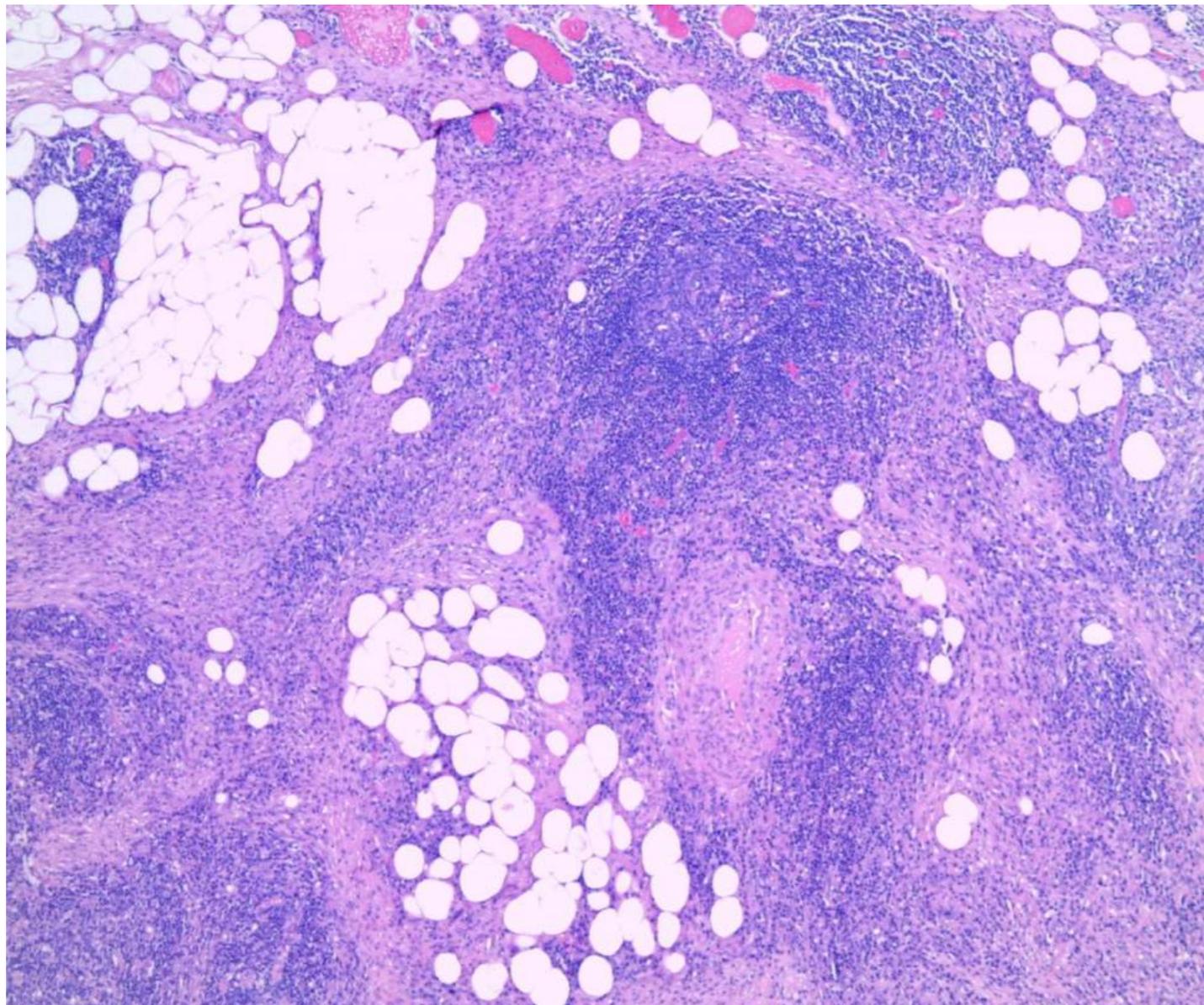
**Table 1.** The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG<sub>4</sub>-Related Disease<sup>(18)</sup>.

Step	Categorical assessment or numeric weight
<b>Step 1. Entry criteria</b>	Yes or No
Characteristic clinical or radiologic involvement of a typical organ OR pathologic evidence of an inflammatory process accompanied by a lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain etiology	
<b>Step 2. Exclusion criteria: domains and items</b>	Yes or No
<i>Clinical</i>	
Fever	
No objective response to glucocorticoid	
<i>Serologic</i>	
Leukopenia and thrombocytopenia with no explanation	
Peripheral eosinophilia	
Positive antineutrophil cytoplasmic antibody	
Positive SSA/Ro or SSB/La antibody	
Positive double-stranded DNA, RNP, or Sm antibody	
Other disease-specific autoantibody	
Cryoglobulinemia	
<i>Radiologic</i>	
Known radiologic findings suspicious for malignancy or infection that have not been sufficiently investigated	
Rapid radiologic progression	
Long bone abnormalities consistent with Erdheim-Chester disease	
Splenomegaly	
<i>Pathologic</i>	
Cellular infiltrates suggesting malignancy that have not been sufficiently investigated	
Markers consistent with inflammatory myofibroblastic tumor	
Prominent neutrophilic infiltration	
Necrotizing vasculitis	
Prominent necrosis	
Primarily granulomatous infiltration	
Pathologic features of macrophage/histiocytic disorder	
<i>Known diagnosis of the following:</i>	
Multicentric Castleman's disease	
Crohn's disease or ulcerative colitis (if only pancreaticobiliary disease is present)	
Hashimoto thyroiditis (if only the thyroid is affected)	
<b>Step 3. Inclusion criteria: dominant and items</b>	
<i>Histopathology</i>	
Dense lymphocytic infiltrate	+4
Dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis	+6
Dense lymphocytic infiltrate and storiform fibrosis with or without obliterative phlebitis	+13
<i>Immunostaining</i>	
The IgG4+IgG+ ratio and number of IgG4+ cells/hpf	+0-16

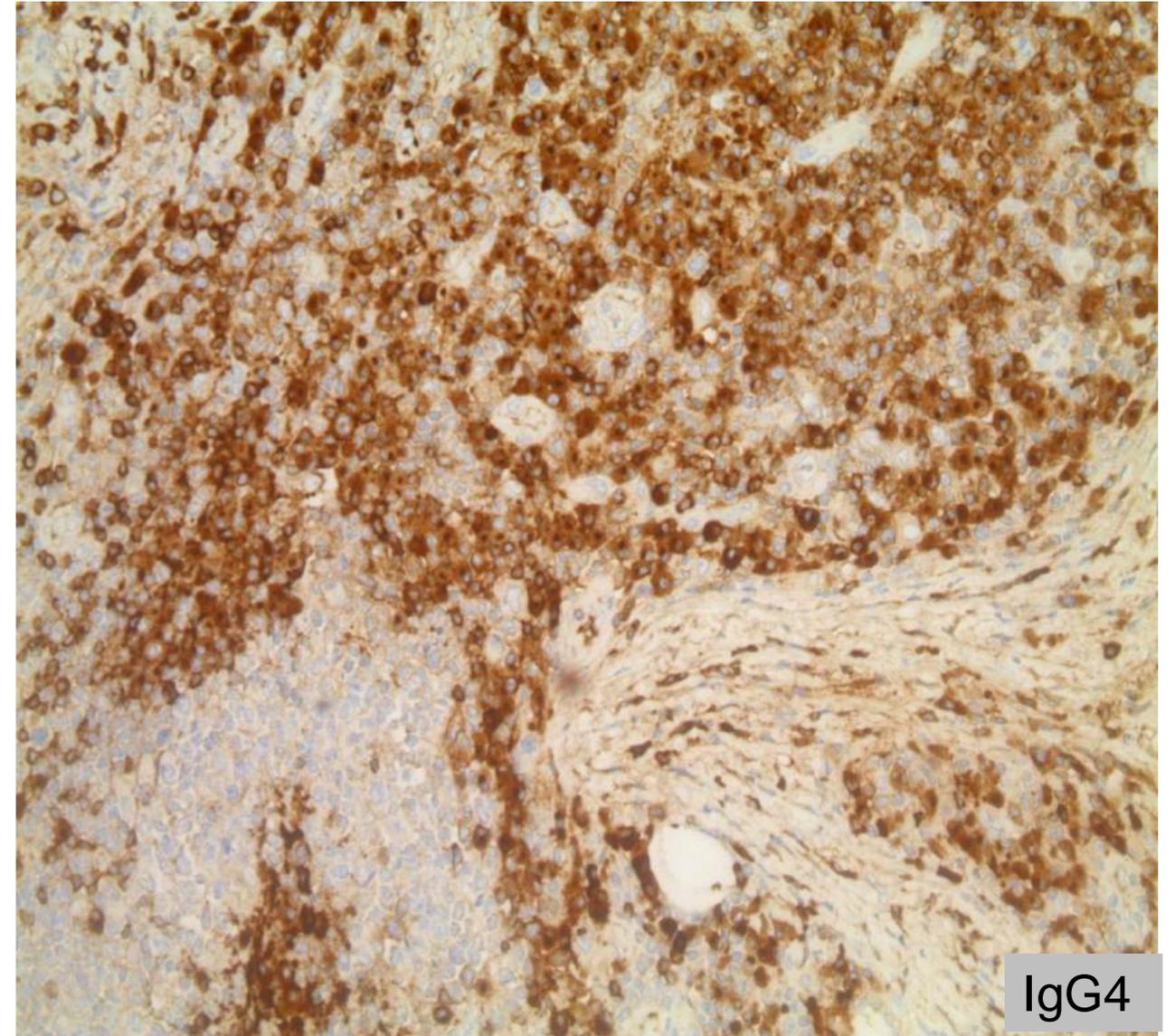
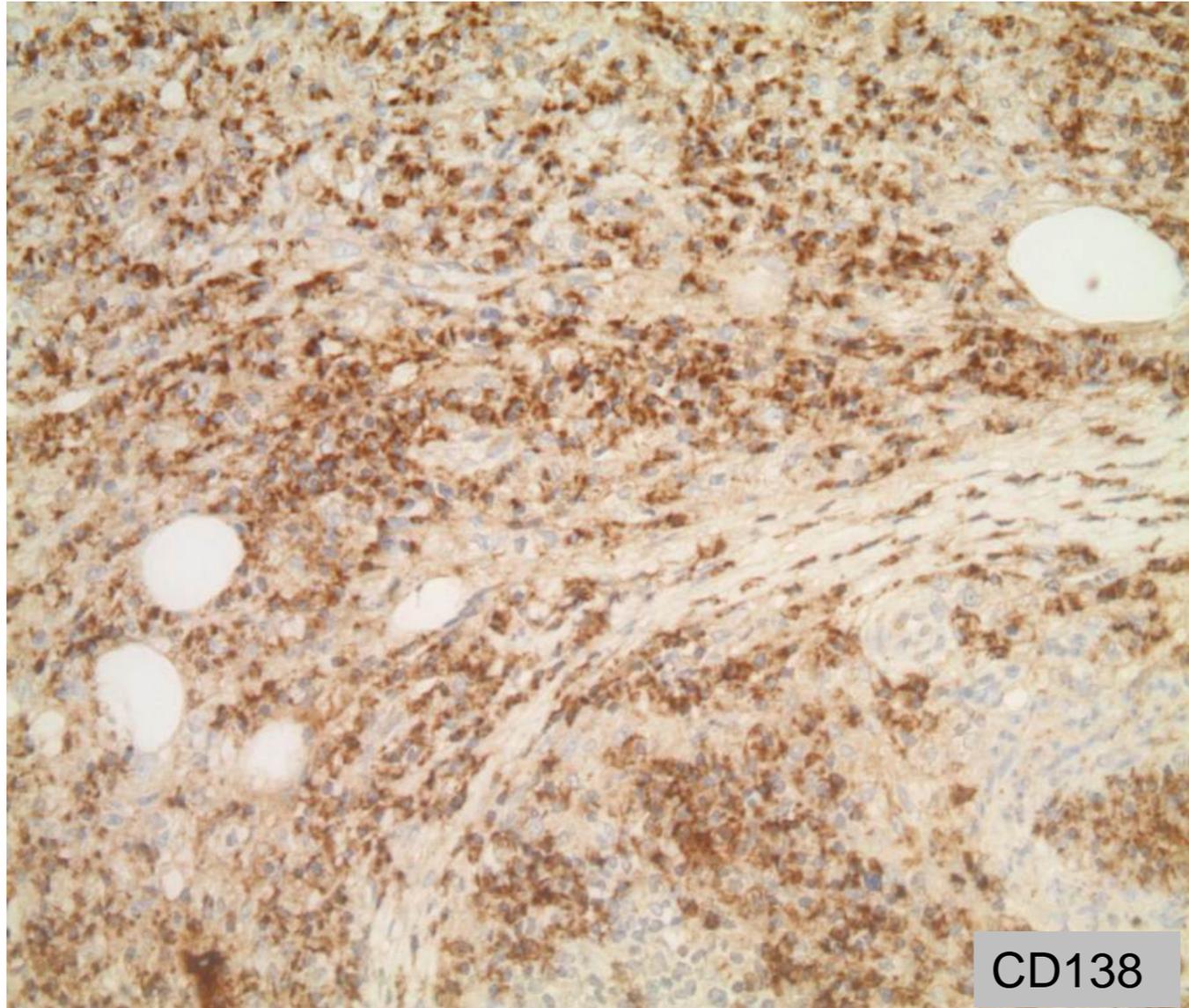
**Table 1. Continued.**

Step	Categorical assessment or numeric weight
Serum IgG <sub>4</sub> concentration	
Normal but < 2x upper limit of normal	+4
2-5x upper limit of normal	+6
>5x upper limit of normal	+11
Bilateral lacrimal, parotid, sublingual, and submandibular glands	
One set of glands involved	+6
Two or more sets of glands involved	+14
Chest	
Peribronchovascular and septal thickening	+4
Paravertebral band-like soft tissue in the thorax	+10
Pancreas and biliary tree	
Diffuse pancreas enlargement (loss of lobulations)	+8
Diffuse pancreas enlargement and capsule-like rim with decreased enhancement	+11
Pancreas (either of above) and biliary tree involvement	+19
Kidney	+6
Hypocomplementemia	+8
Renal pelvis thickening/soft tissue	+10
Bilateral renal cortex low-density areas	
Retroperitoneum	+4
Diffuse thickening of the abdominal aortic wall	+8
Circumferential or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta iliac arteries	
<b>Step 4: Total inclusion points</b>	
A case meets the classification criteria for IgG <sub>4</sub> -RD if the entry criteria are met, no exclusion criteria are present, and the total points is $\geq 20$ .	

# Направительный диагноз: склерозирующий мезентерит? Пациент 72 г.



# IgG4-связанное заболевание (мезентерит)



# История нозологии и терминологии

- 1954-1956 Castleman В средостение CD-HV
- 1970 Flendrig (USA) CD-PC
- 1972 Keller, Castleman CD HV + PC
- 1980 Mori, Mohro (Japan) системная лимфаденопатия – IPL

[Mori S, Mohri N, Uchida T, Shimamine T. [Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia: a syndrome related to giant lymph node hyperplasia of plasma cell type]. J Jpn Soc Res. 1980; 20(s

- 1983 Frizzera, Banks, Rosai CD-PC с системной лимфаденопатией, описание смешанно-клеточного варианта – мультицентрическая CD
- 1985 Lachant CD KSHV/HHV8 + HIV
- 2012 Iwaki, Kawabata CD-TAFRO
- 2017 Fagenbaum международный консенсус по идиопатической мультицентрической CD

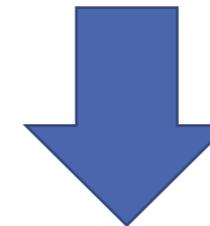
# Болезнь Кастлемана – спектр клинико-патоморфологических синдромов

- Уницентрическая болезнь Кастлемана: 90% - гиалиново-васкулярный (подварианты – классический, лимфоцитарный, и новый вариант описан в 1993 Danon et al. - богатый стромой), 10% - плазмноклеточный вариант;
- Мультицентрическая болезнь Кастлемана (мБК) – 90% плазмноклеточный; реже-гиперваскулярный (отличие от гиалиново-васкулярного варианта), плазмноклеточный и смешанно-клеточный варианты (**исключение опухолей/миеломы/лимфом, APLS, аутоиммунных/иммуновоспалительных заболеваний, инфекций EBV, HIV, TB и др.**)

**HHV8+**

**мБК-вариант POEMS**

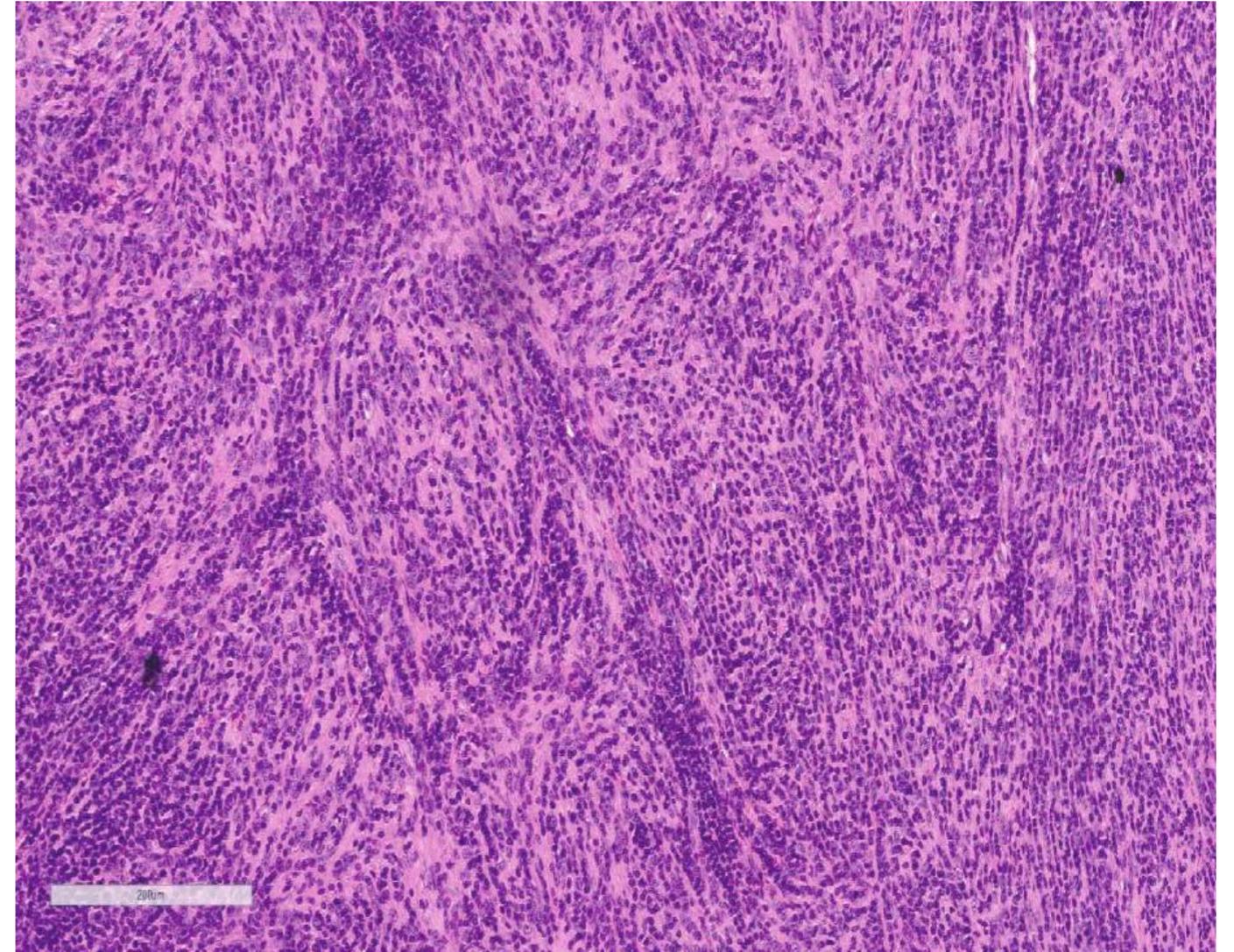
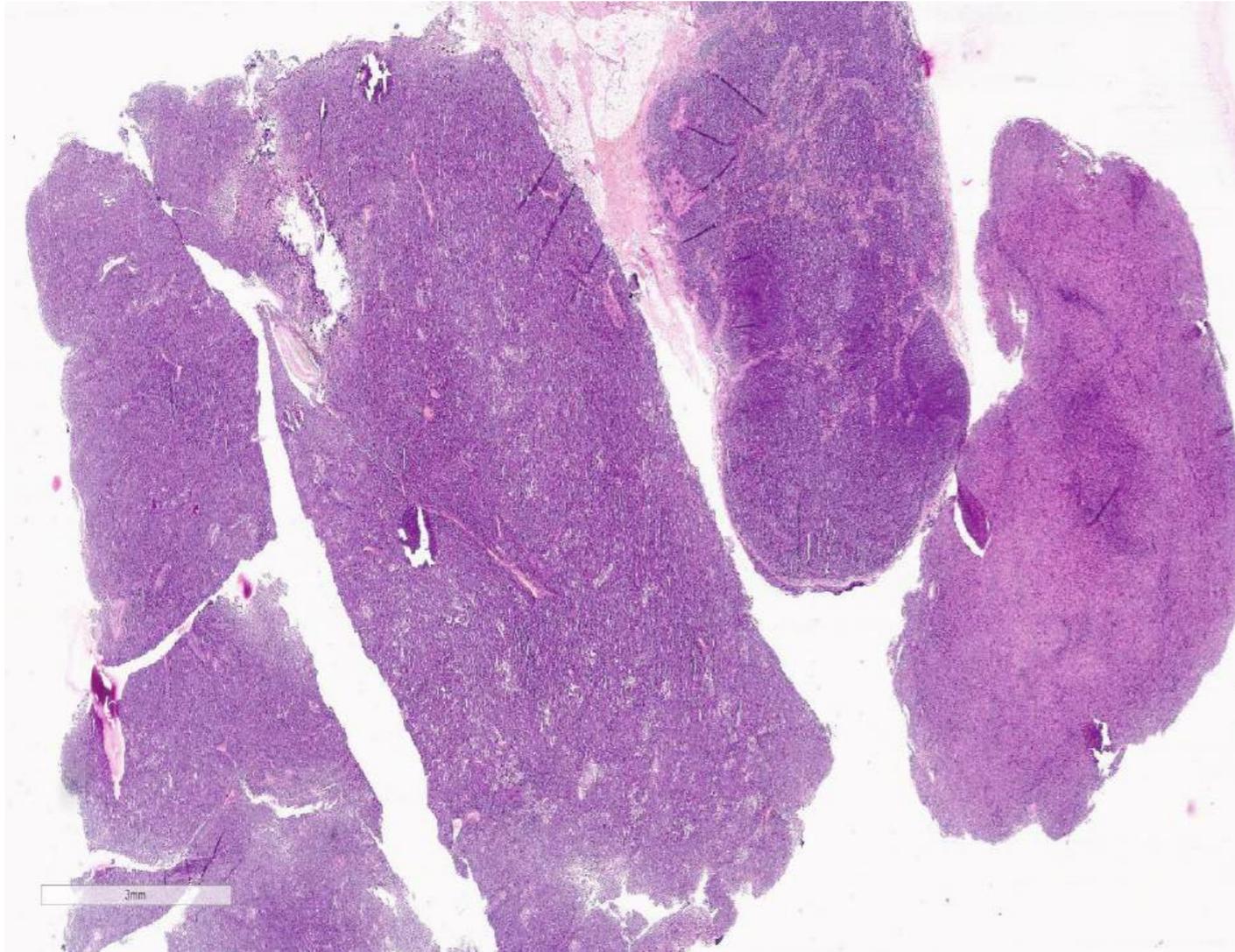
**HHV8-**



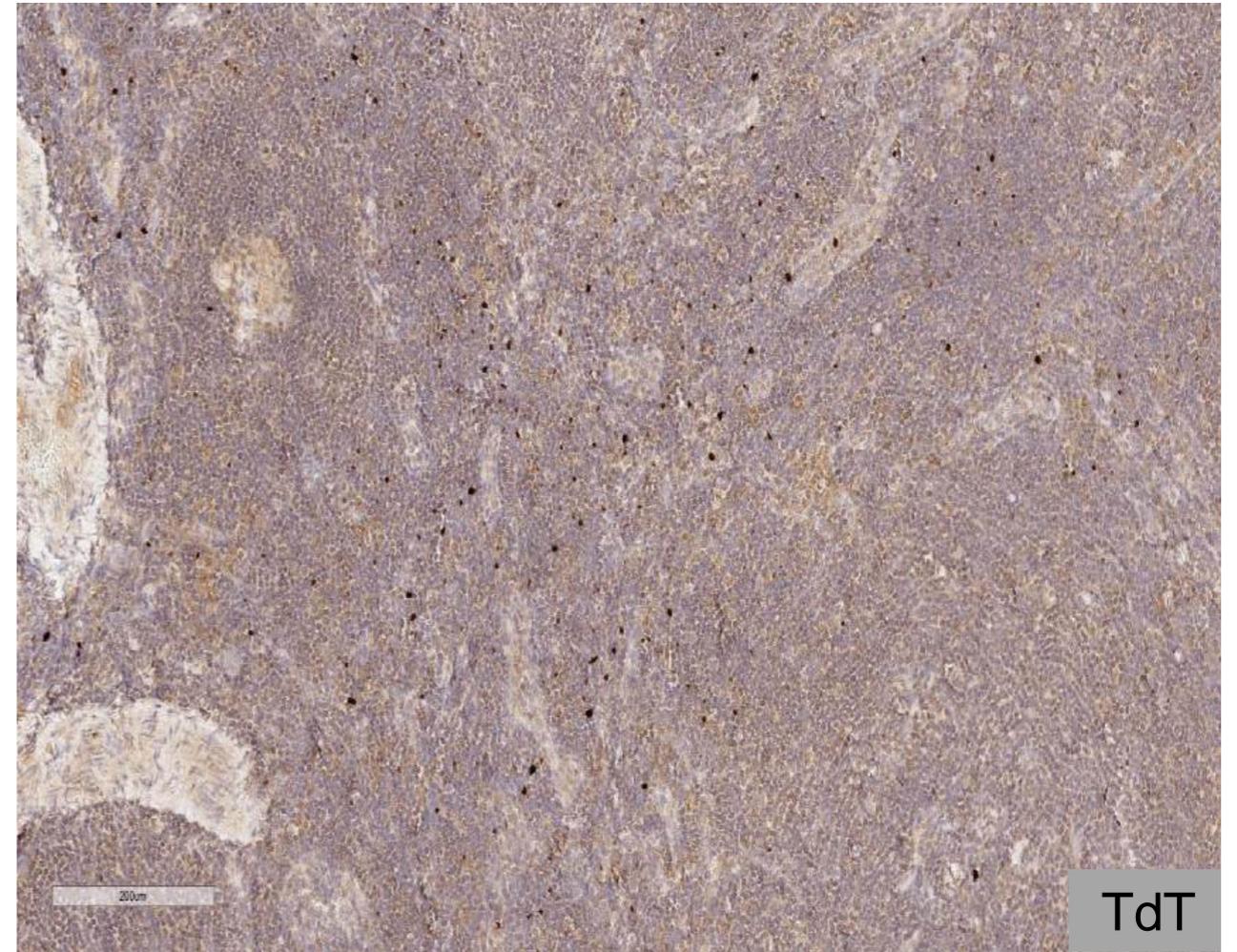
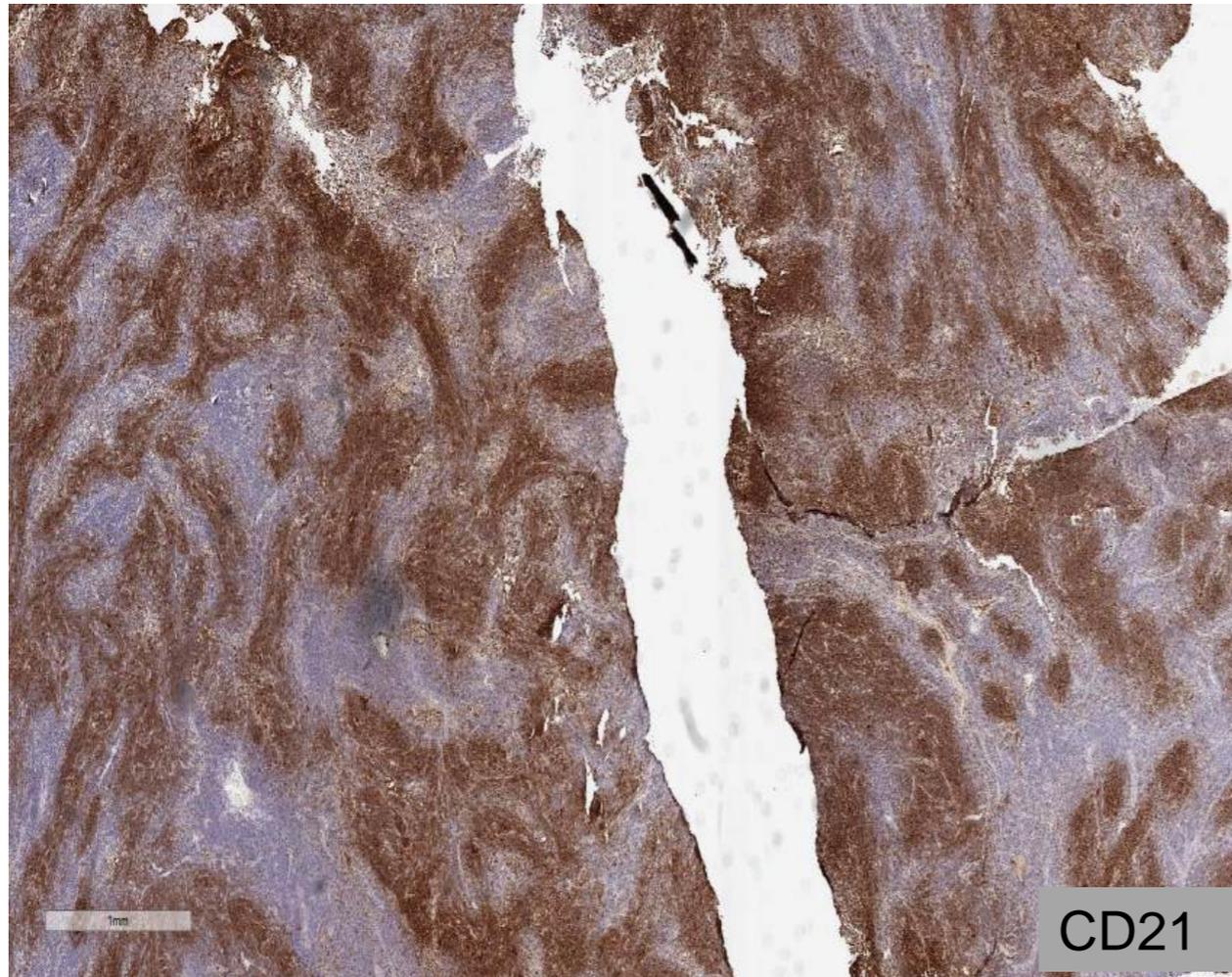
1. идиопатическая мультицентрическая БК, БДУ
2. iCD-TAFRO (тромбоцитопения, анасарка, миелофиброз костного мозга, почечная недостаточность,



## Пациентка 32 г. Надключичная лимфаденопатия



Болезнь Кастлемана, гиалиново-васкулярный вариант, с атипичной стромальной пролиферацией, индолентной TdT-лимфобластной пролиферацией



# ВОЗ, 5 изд.

## Indolent T-lymphoblastic proliferation

### Definition

Indolent T lymphoblastic proliferation (IT-LBP) is an extra-thymic non-clonal expansion of T-lymphoblasts occurring alone or in association with other disorders, including Castleman disease and others.

Int J Clin Exp Pathol 2019;12(4):1497-1505  
[www.ijcep.com](http://www.ijcep.com) /ISSN:1936-2625/IJCEP0092217

### Case Report

## Indolent T-lymphoblastic proliferation associated with Castleman disease and low grade follicular dendric cell sarcoma: report of a case and review of literature

Juan Chen<sup>1</sup>, Junming Feng<sup>1</sup>, Hualiang Xiao<sup>2</sup>, Qiang Ma<sup>2</sup>, Zihang Chen<sup>3</sup>

Case report: The stroma-rich variant of Castleman's disease of hyaline-vascular type with atypical stromal cell proliferation and malignant potential: An exceptional rare case occurred in mediastinal lymph node

Xiaoxin Shi<sup>1</sup>, Mengying Liao<sup>1</sup>, Xiaomin Yin<sup>1</sup>, Yaoli Chen<sup>1</sup>, Chuqiang Huang<sup>1</sup>, Weihua Yin<sup>1</sup> and Jian Li<sup>1,2\*</sup>

2023

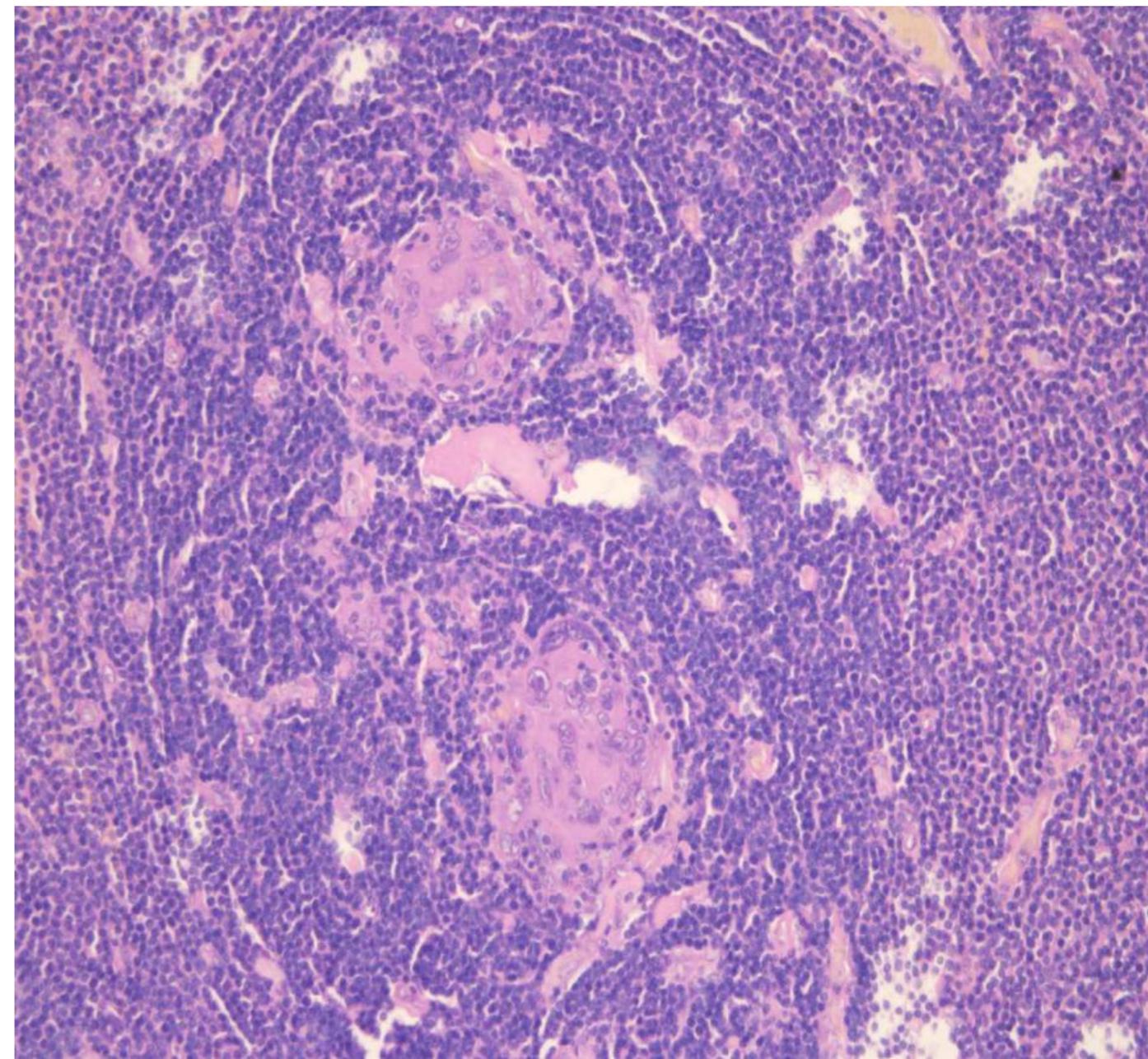
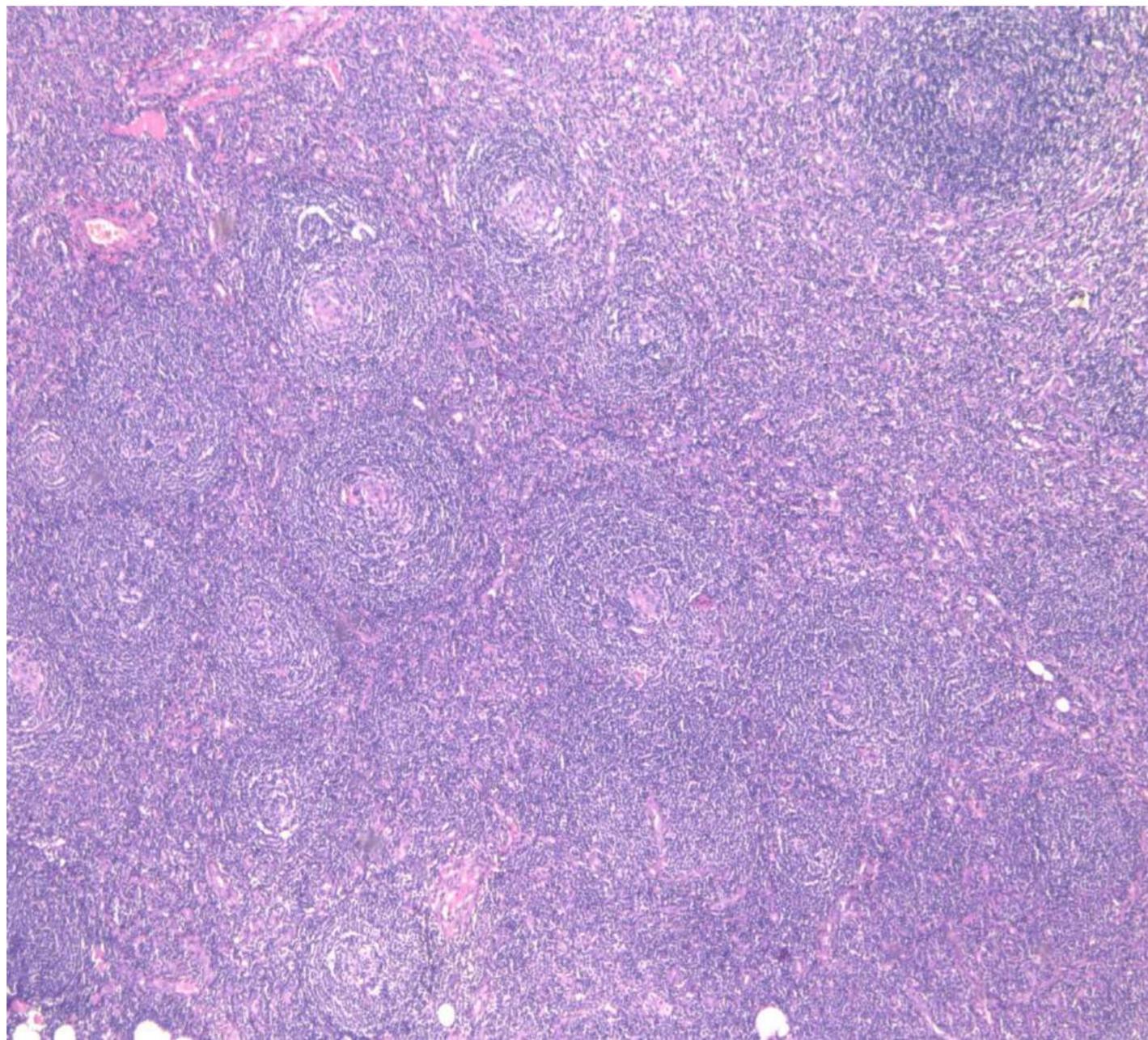
Genomics and gene therapy

## Recurrent *PDGFRB* mutations in unicentric Castleman disease

[Zhaoming Li](#), [Xuan Lan](#), [Chaoping Li](#), [Yanjie Zhang](#), [Yingjun Wang](#), [Weili Xue](#), [Lisha Lu](#), [Mengyuan Jin](#), [Zhiyuan Zhou](#), [Xinhua Wang](#), [Ling Li](#), [Lei Zhang](#), [Xin Li](#), [Xiaorui Fu](#), [Zhenchang Sun](#), [Jingjing Wu](#), [Xudong Zhang](#), [Hui Yu](#), [Feifei Nan](#), [Yu Chang](#), [Jiaqin Yan](#), [Xiaolong Wu](#), [Guannan Wang](#), [Dandan Zhang](#), ... [Mingzhi Zhang](#)  [+ Show authors](#)

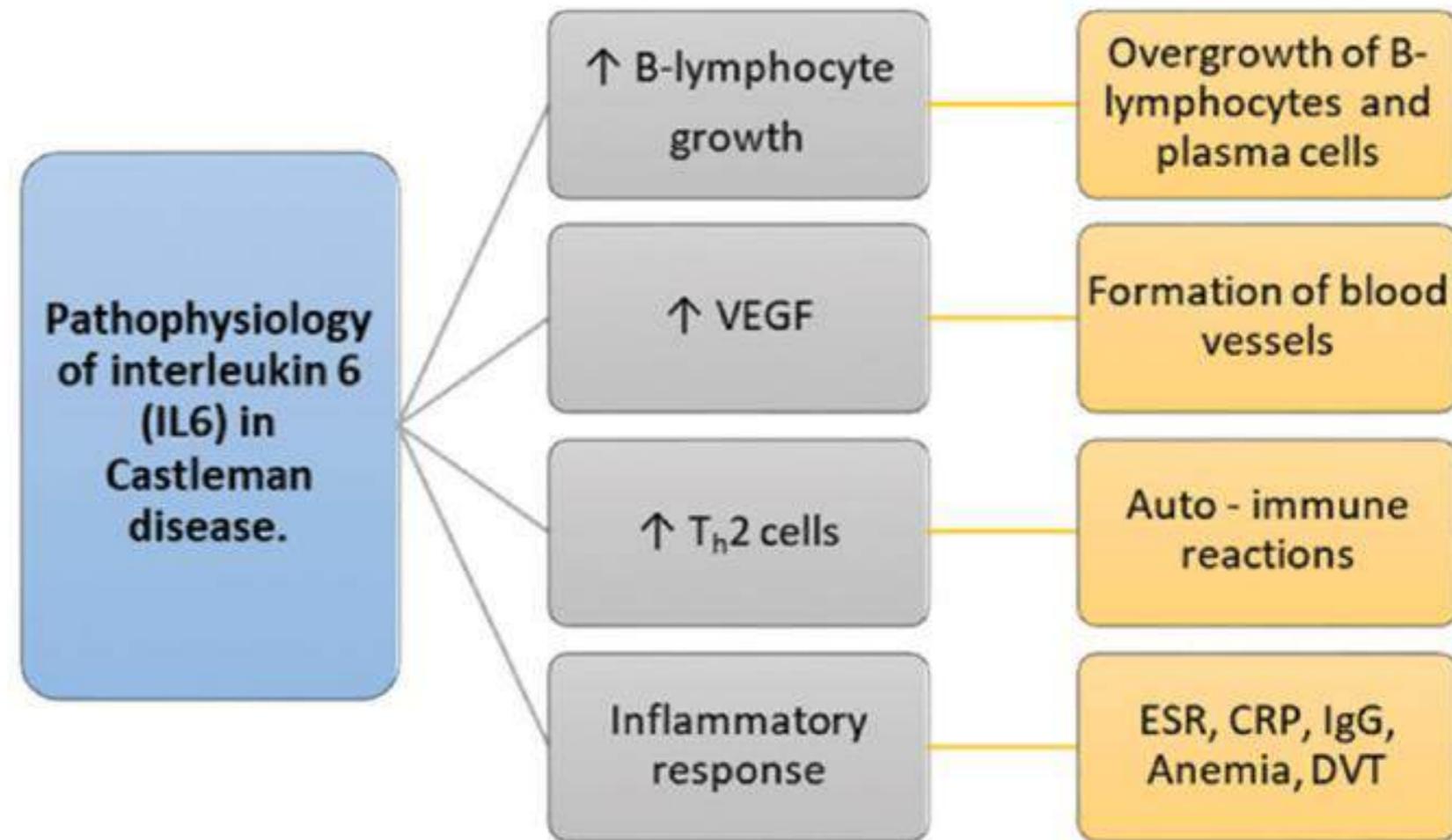
*Leukemia* **33**, 1035–1038 (2019) | [Cite this article](#)

Пациент 42 г. Новообразование заднего средостения  
Болезнь Кастлемана, гиалиново-васкулярный вариант

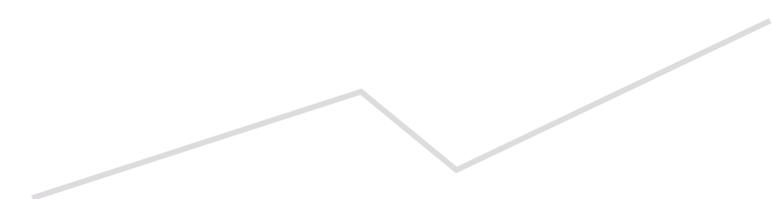


# IL-6-опосредованные заболевания/состояния/процессы

- Аутоиммунные/иммуновоспалительные заболевания
- Ответ на антигенную стимуляцию (вирусные инфекции)
- Болезнь Кастлемана

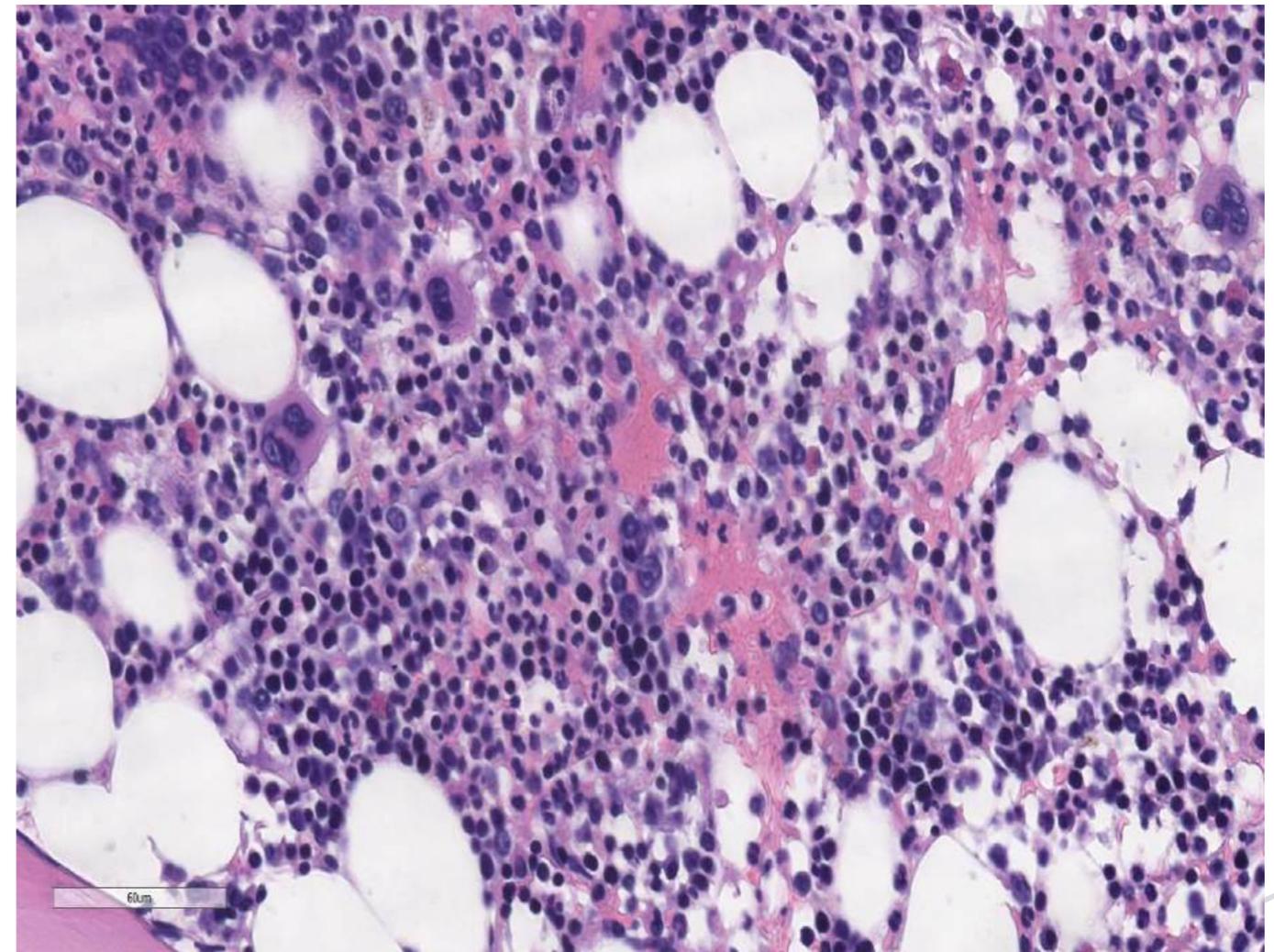
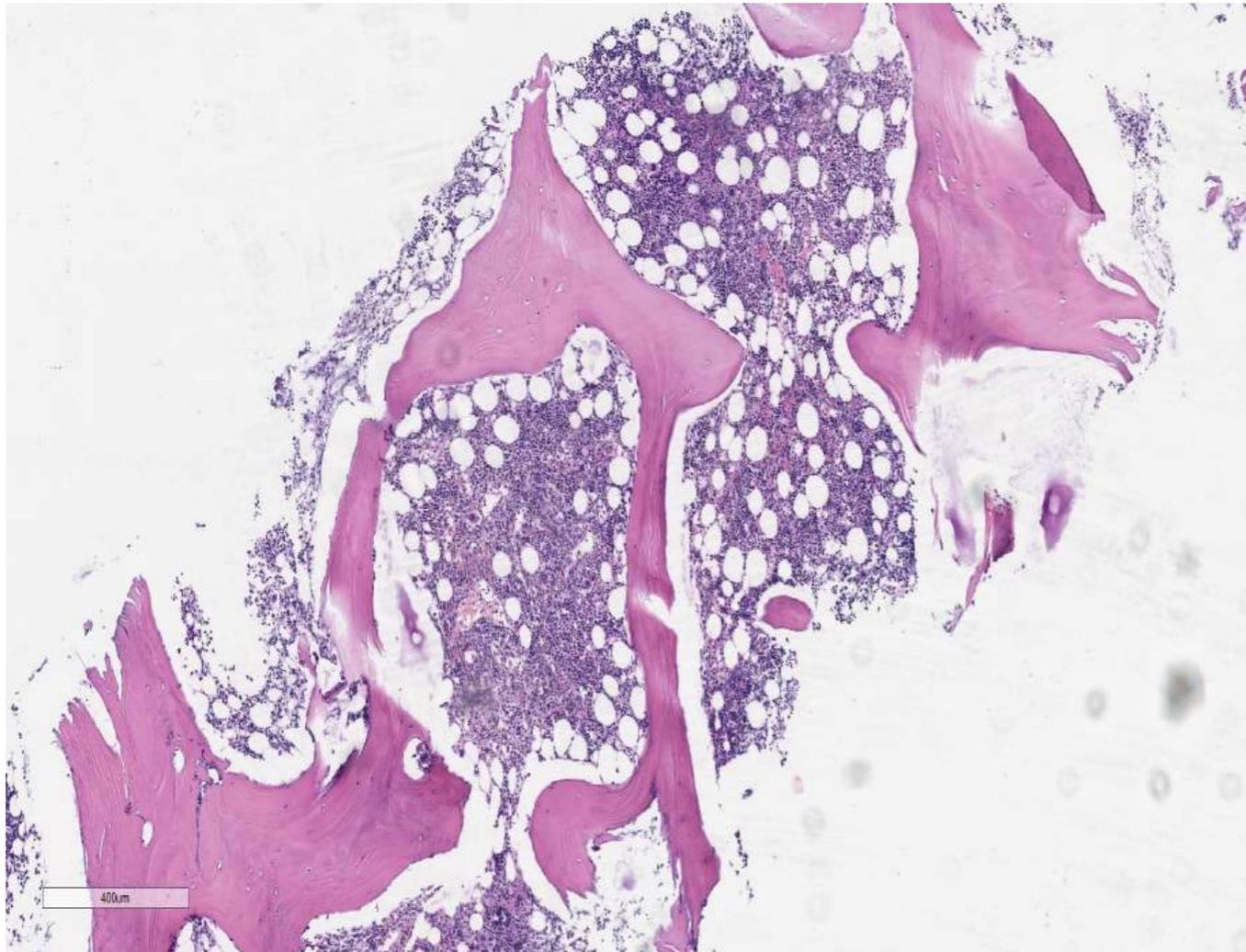


# МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА (MCD)

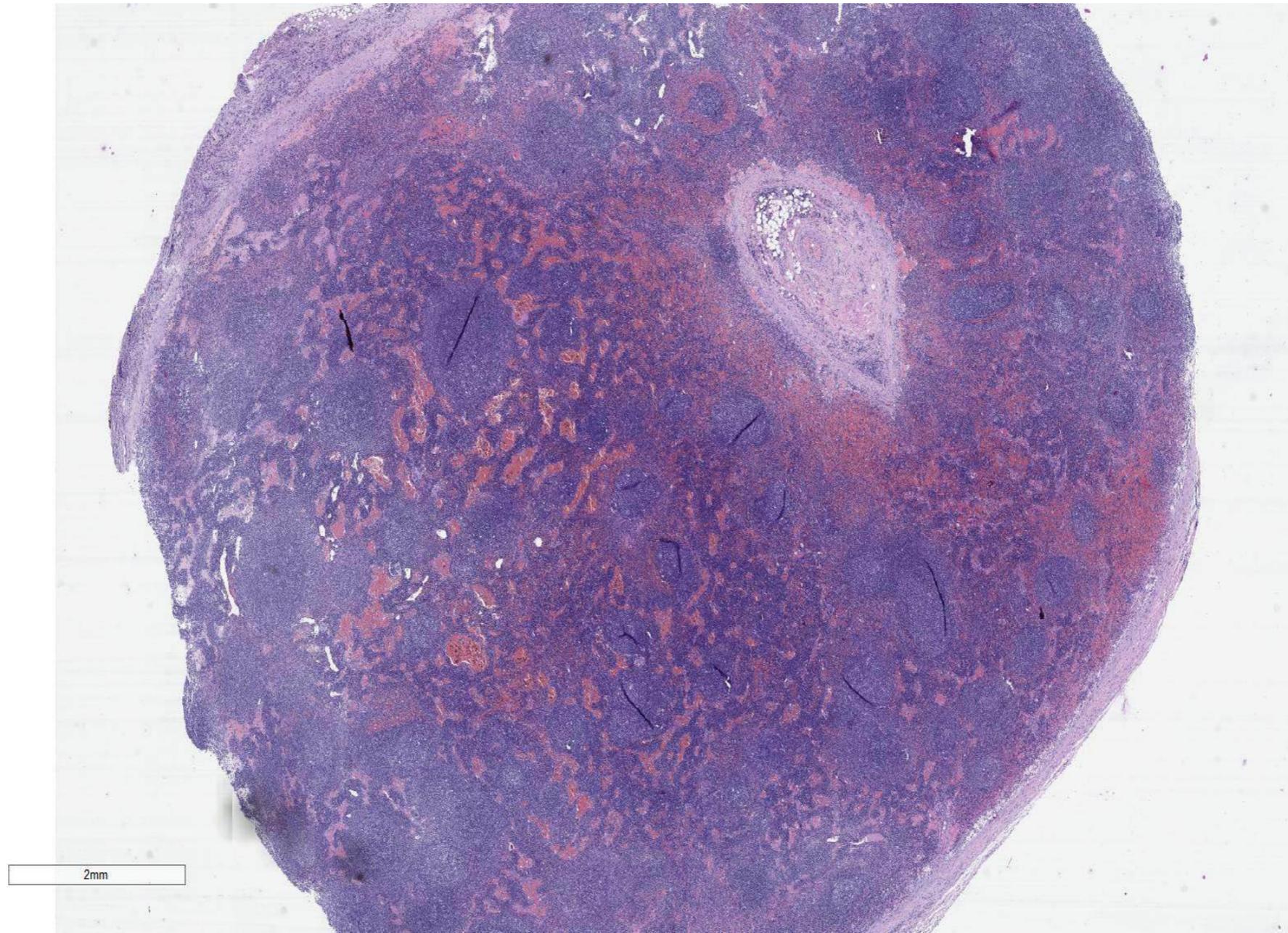


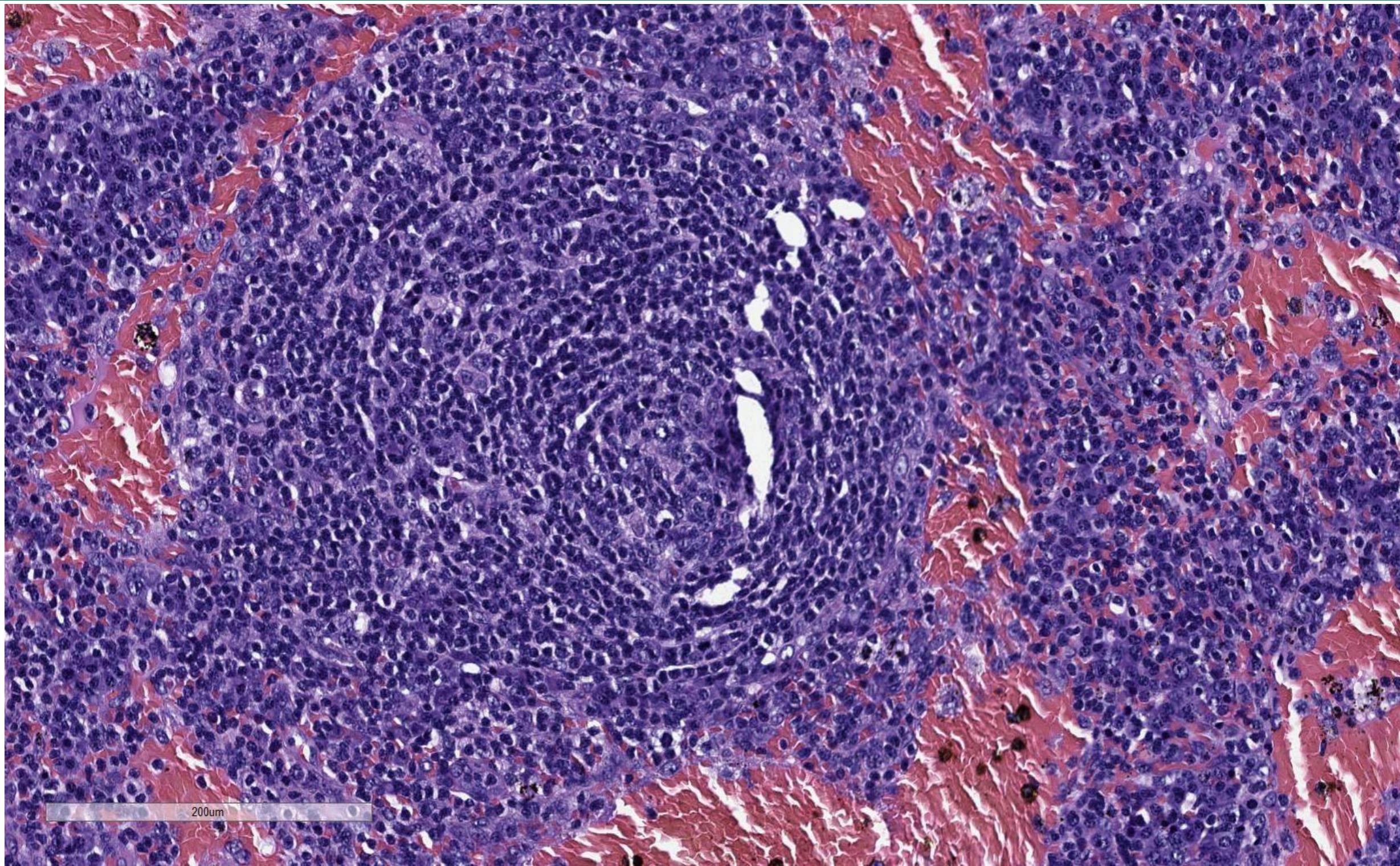


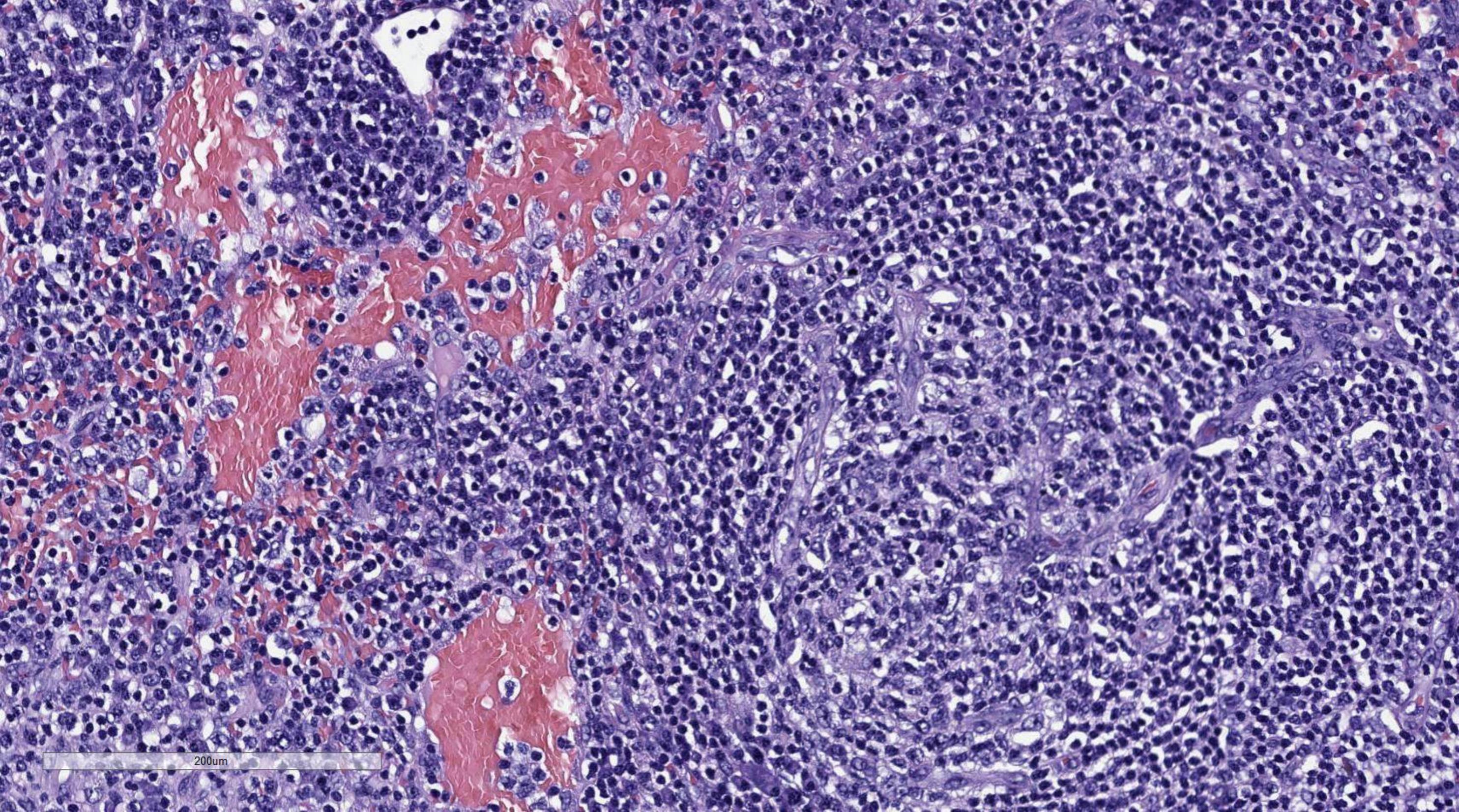
НМИЦ гематологии. Пациент М., 54 года. Периферическая, внутрибрюшная лимфаденопатия, анасарка. Анемия, тромбоцитопения. Гипоальбуминемия. Плазмоциты в миелограмме >10%. Исключение плазмноклеточной неоплазии



Пациент М., 54 года. Периферическая, внутрибрюшная лимфаденопатия, анасарка. Анемия, тромбоцитопения. Гипоальбуминемия. Плазмоциты в миелограмме >10%. Исключение плазмноклеточной неоплазии.

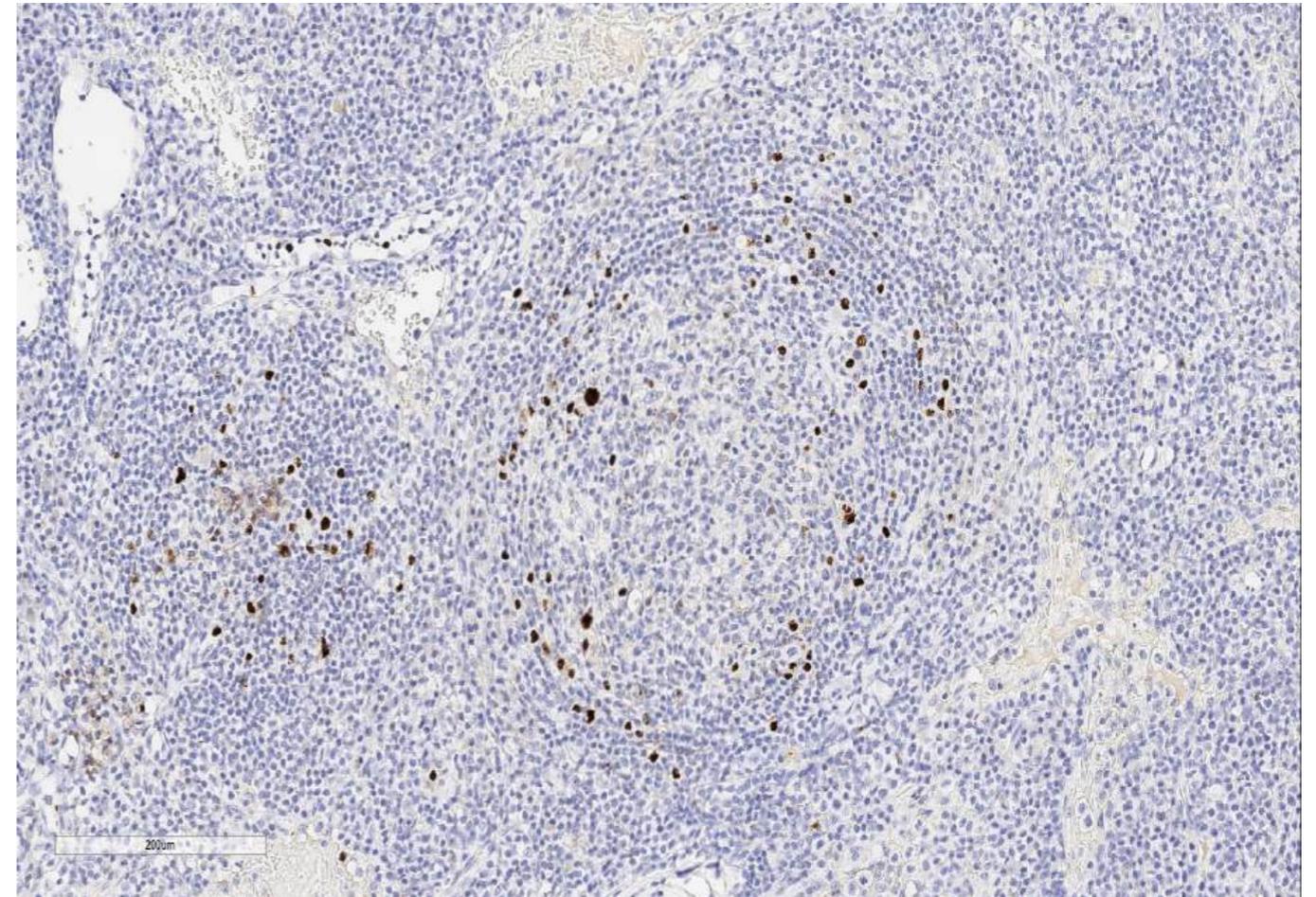
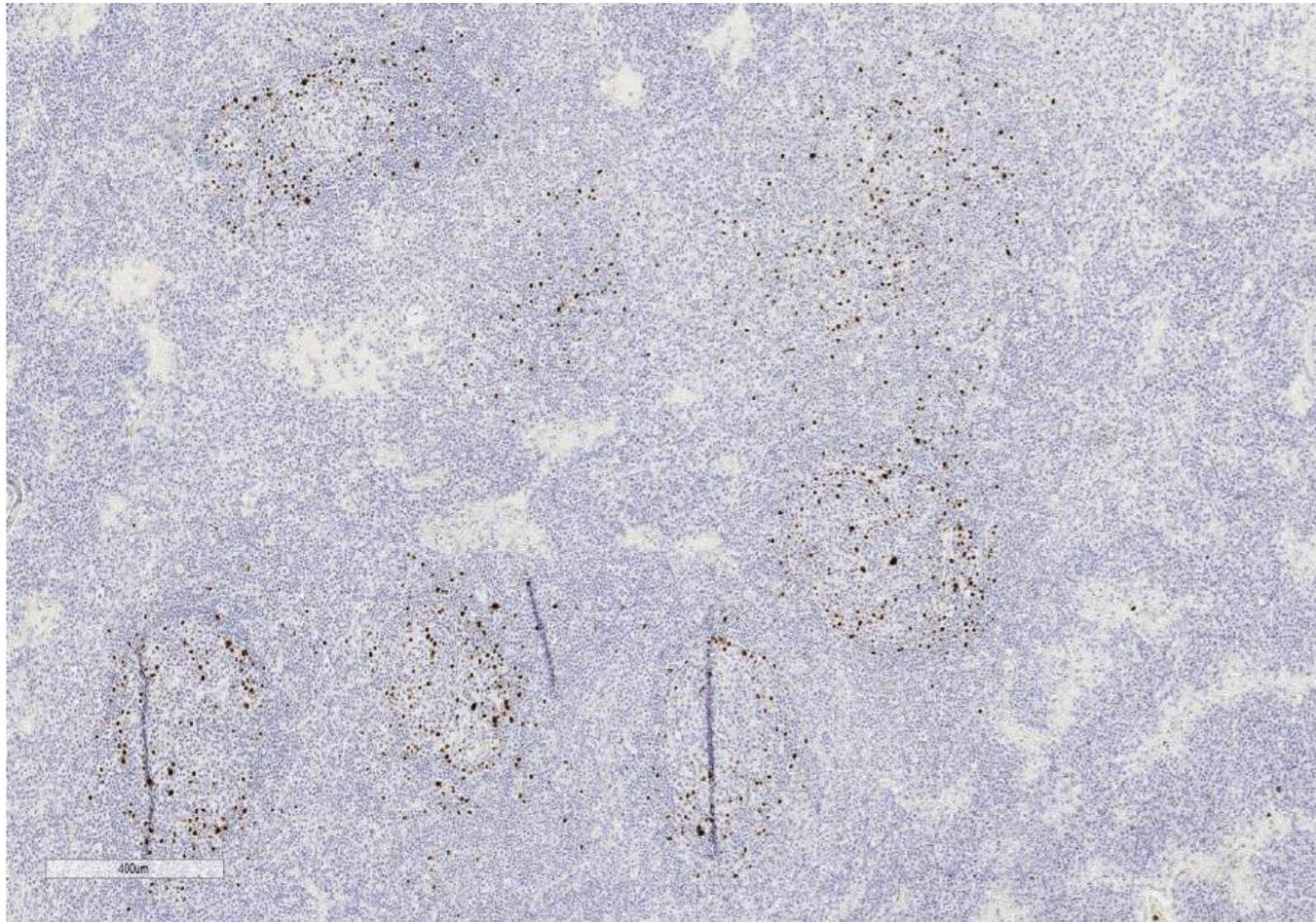






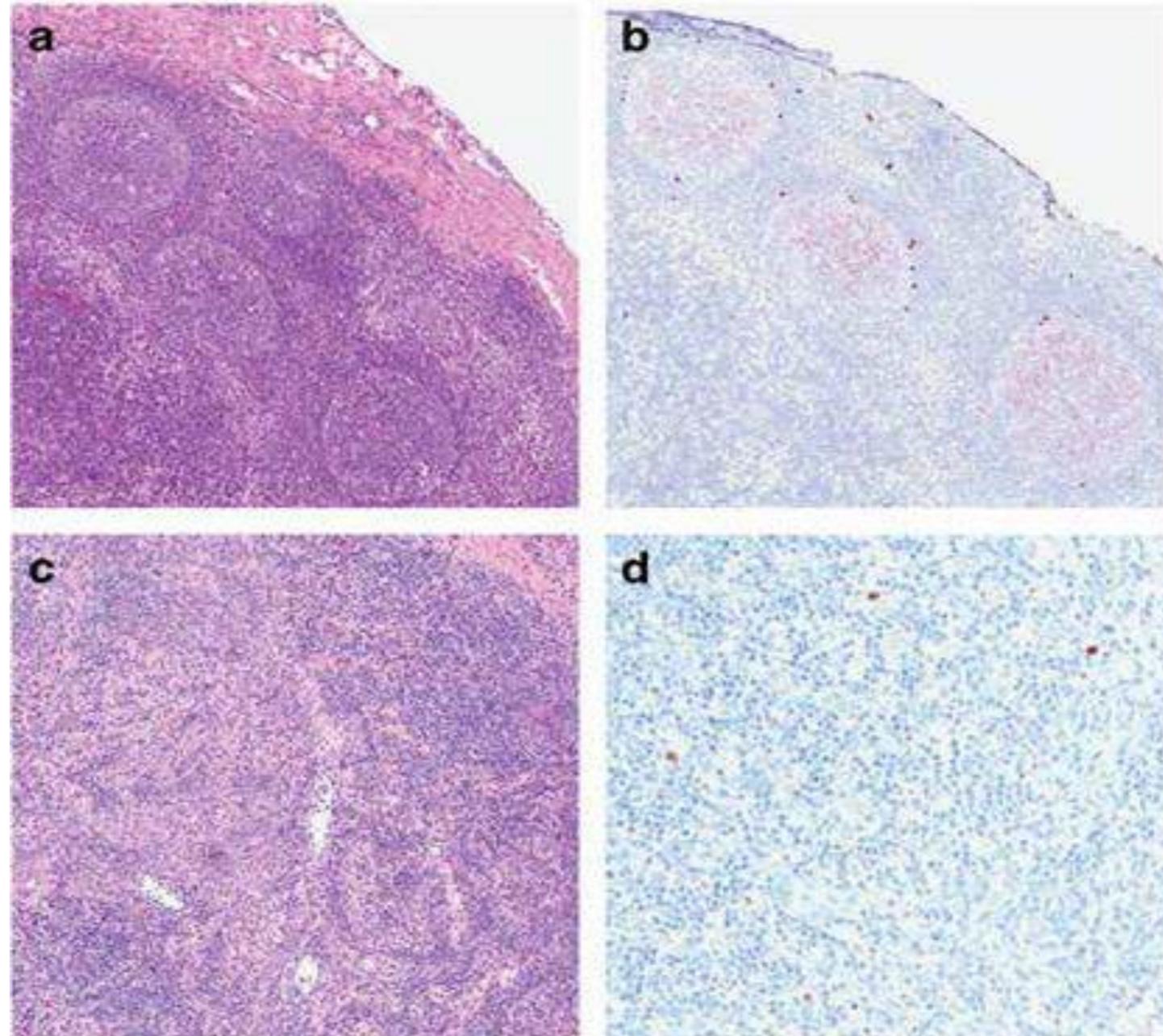
200um

## HHV-8



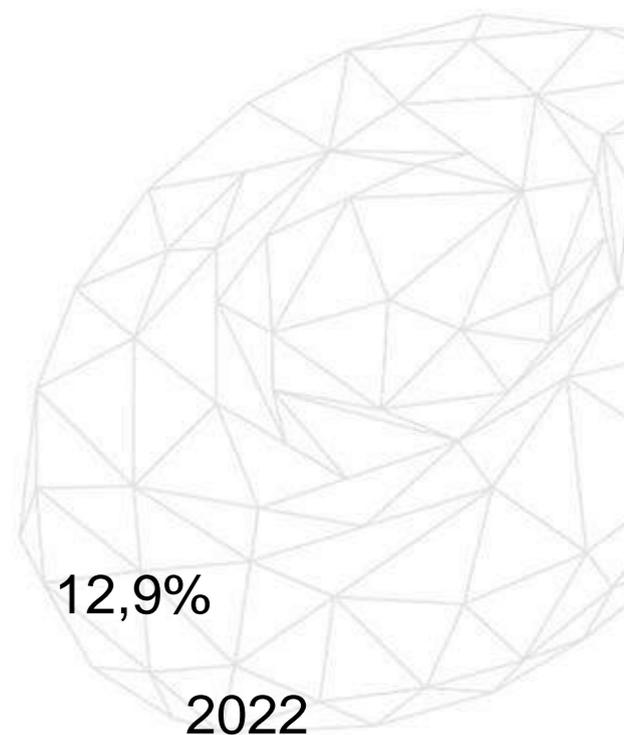
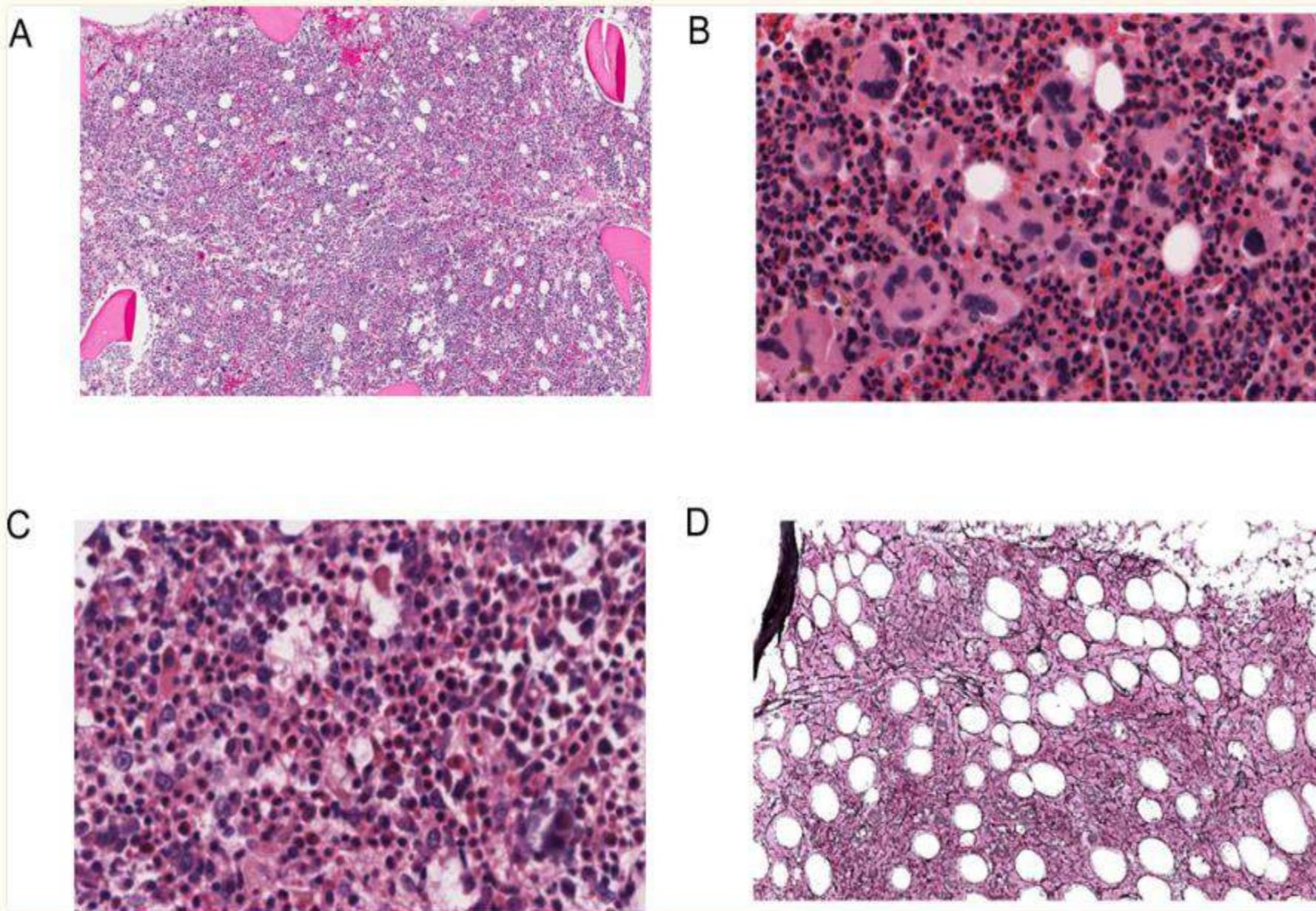
HHV8+ мультицентрическая болезнь Кастлемана, плазмноклеточный вариант

## Дифференциальная диагностика: HHV8+ лимфоидная гиперплазия



# Bone Marrow Findings of Idiopathic Multicentric Castleman Disease: A Histopathologic Analysis and Systematic Literature Review

[Elizaveta Belyaeva](#),<sup>1</sup> [Ayelet Rubenstein](#),<sup>2</sup> [Sheila K. Pierson](#),<sup>2</sup> [Delaney Dalldorf](#),<sup>3</sup> [Dale Frank](#),<sup>4</sup> [Megan S. Lim](#),<sup>4,\*</sup> and [David C. Fajgenbaum](#)<sup>2,\*</sup>





# Критерии диагноза идиопатической мультицентрической болезни Кастлемана

## Большие критерии:

- Морфология лимфатического узла – смешанно-клеточный или плазмноклеточный вариант БК
- Лимфаденопатия  $\geq 1$  см,  $\geq 2$  лимфатических узлов

## Малые критерии:

### *Клинические:*

- В-симптомы
- Спленомегалия и/или гепатомегалия
- Отек/анасарка/асцит/плевральный выпот
- Интерстициальная лимфоцитарная пневмония
- Кожный папулез/гемангиоматоз

### *Лабораторные:*

- Повышение СРБ, СОЭ
- анемия
- Тромбоцитопения или тромбоцитоз
- гипоальбуминемия
- почечная дисфункция или протеинурия
- Гипергаммаглобулинемия

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ

IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH и/или B2M

Заболевания, ассоциированные с iMCD:

Полинейропатия (без POEMS)  
гломерулярная нефропатия  
паранеопластический пемфигус  
VOOP  
аутоиммунная цитопения  
IMT

Критерии iMCD: 2 больших и 2/11 малых критериев, один из них - лабораторный

# Пациентка 53г

- ПЭТ-КТ

Во множественных лимфоузлах шеи с обеих сторон в верхней трети шеи (верхние яремные, поднижнечелюстные, подбородочные) SUVmax 4.16 до 16\*11мм; в средней трети шеи (средние яремные, в заднем треугольнике шеи) SUVmax 2.61 до 7\*9мм; в нижней трети шеи (надключичных ямках) SUVmax 1.97 до 13\*9мм. Аксиллярные с обеих сторон SUVmax 1.32 до 8\*6мм. В лимфоузлах кардиодиафрагмальных углов с обеих сторон SUVmax 2.2 до 11\*7мм. Остальные л/узлы средостения и корней легких не увеличены. В отдельных л/узлах и конгломератах ворот печени, малого сальника, чревной области SUVmax 6.0 до 38\*24мм. во множественных л/узлах забрюшинного пространства SUVmax 3.5 до 25\*15мм. во множественных л/узлах по ходу подвздошных сосудов SUVmax 4.46 до 23\*11мм. В пахово-бедренных лимфоузлах SUVmax 3,68 до 18мм. в костном мозге диффузный метаболизм SUVmax 4.15 без явных очаговых образований.

**Заключение: получены данные о наличии патологической ткани с гиперметаболической активностью в л/у брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза.**

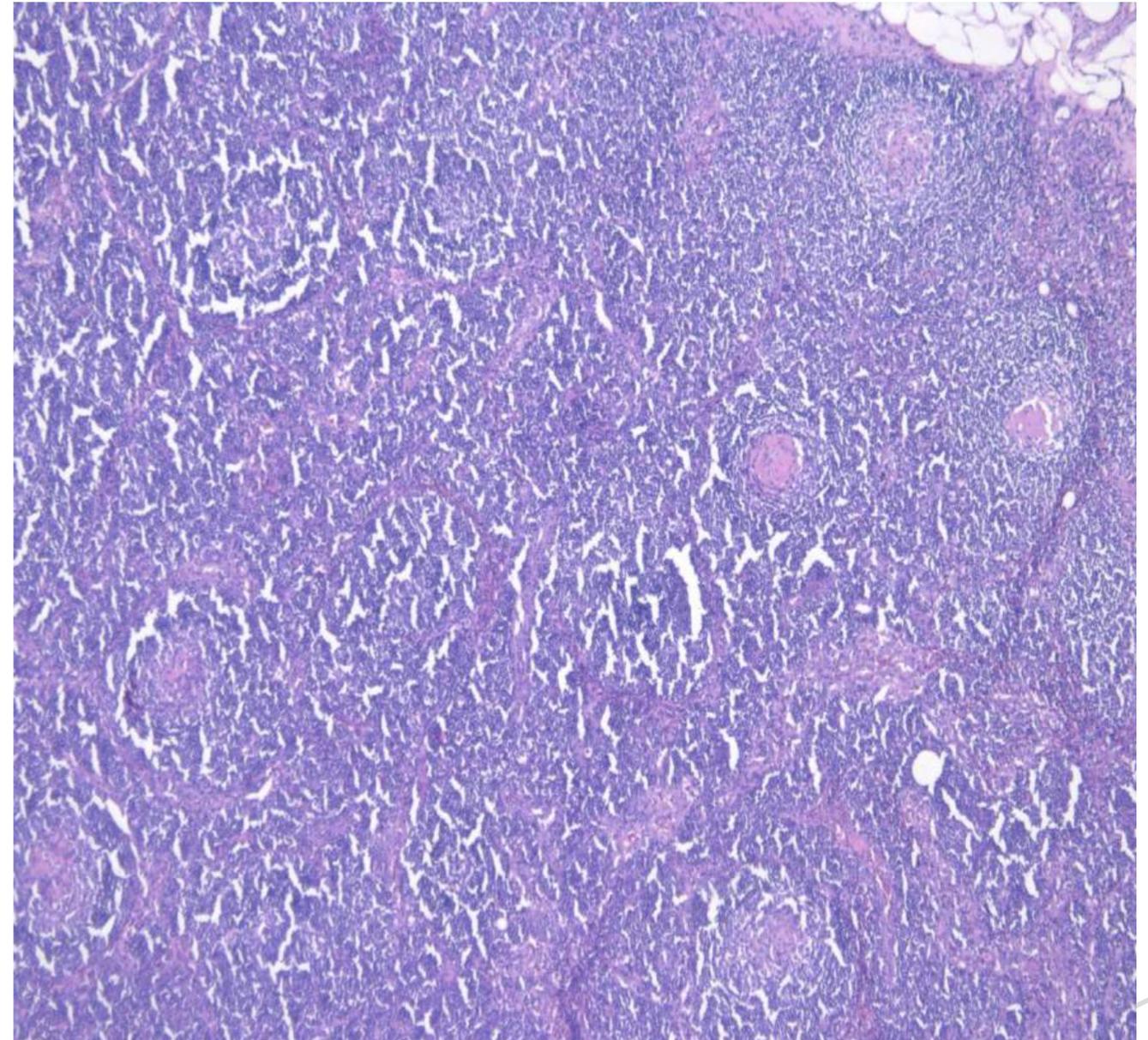
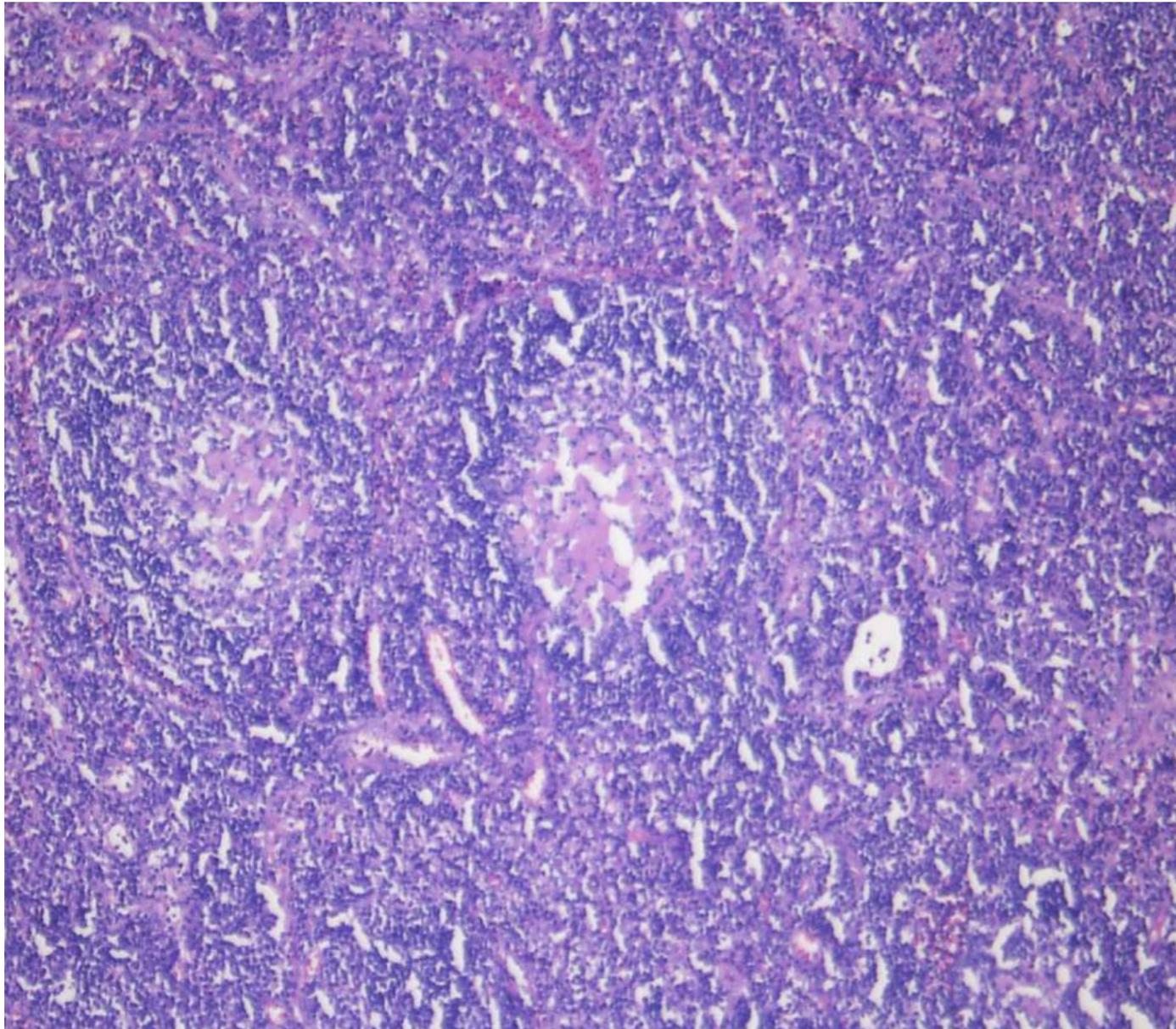
13.12.22 выполнена лапаротомия с лимфаденэктомией забрюшинного л/у.

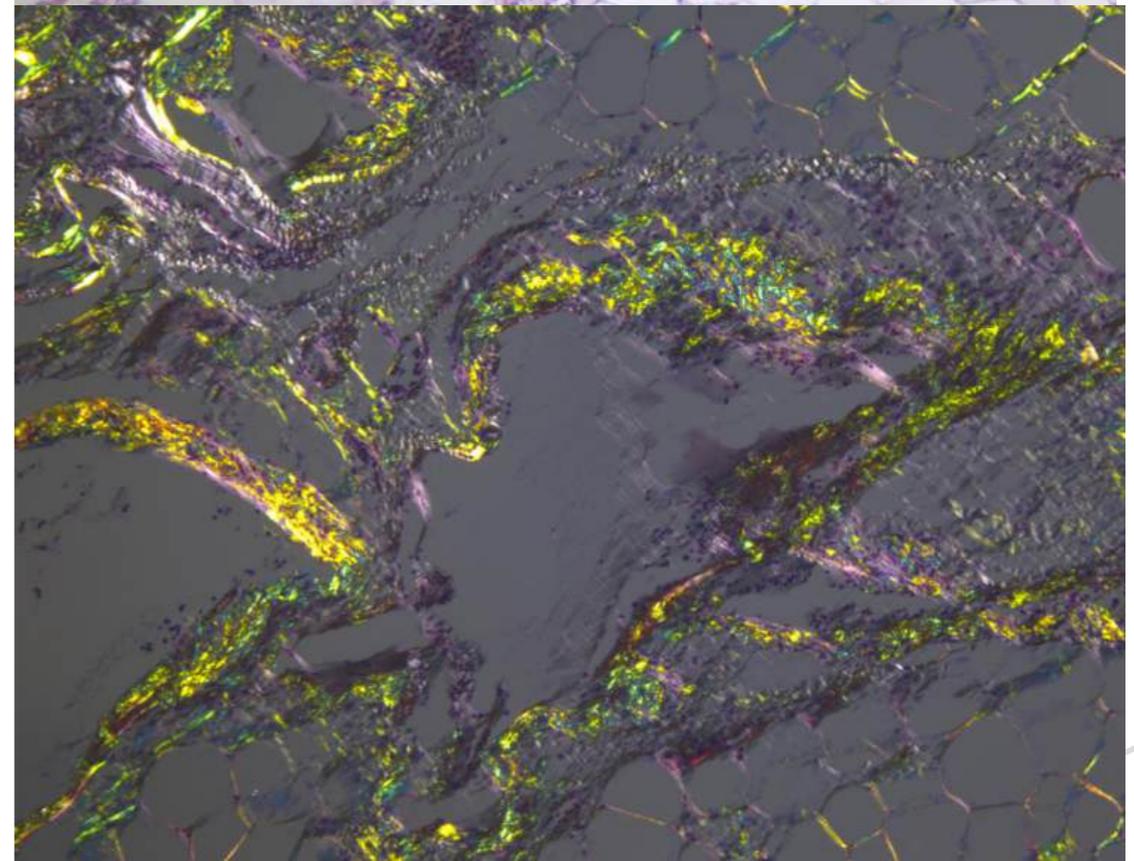
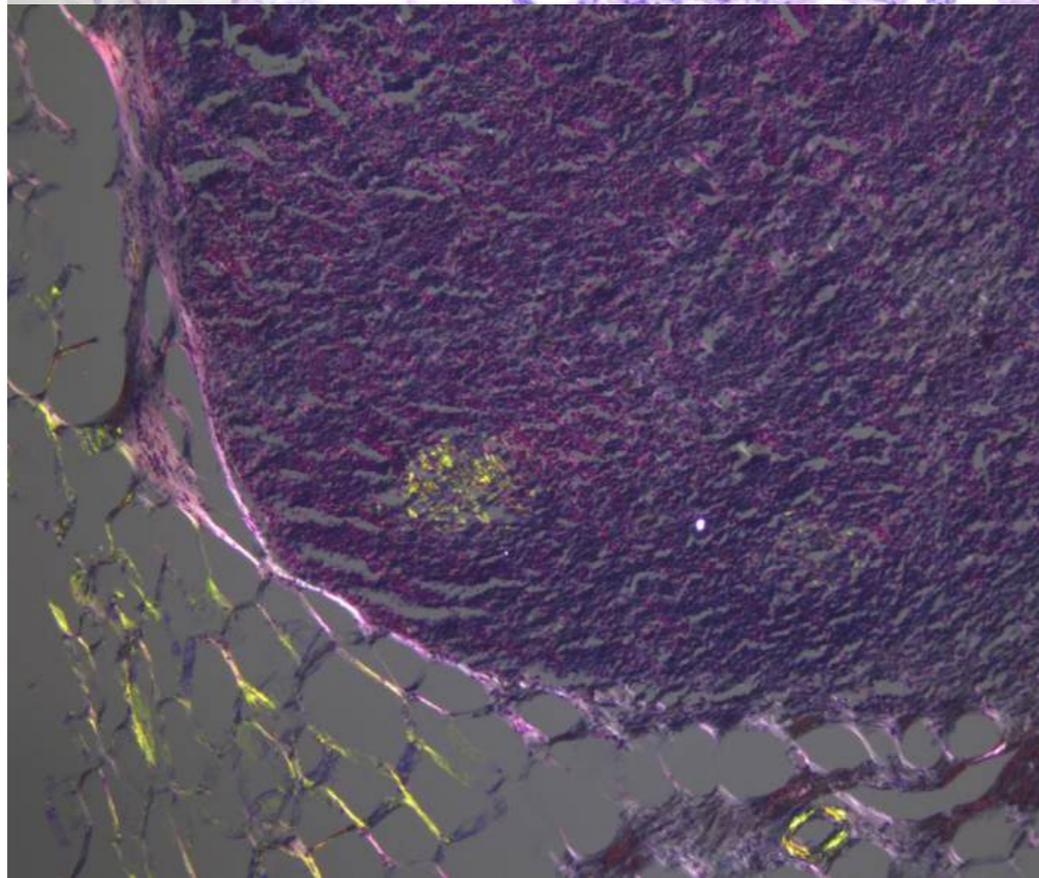
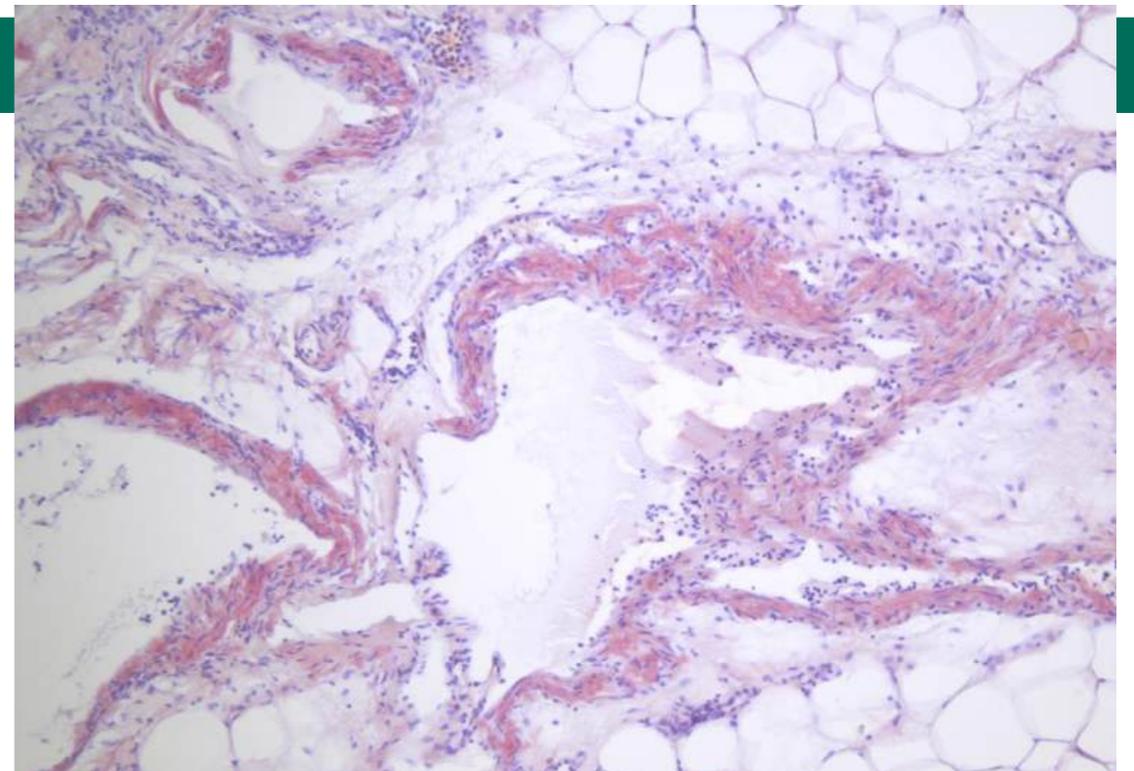
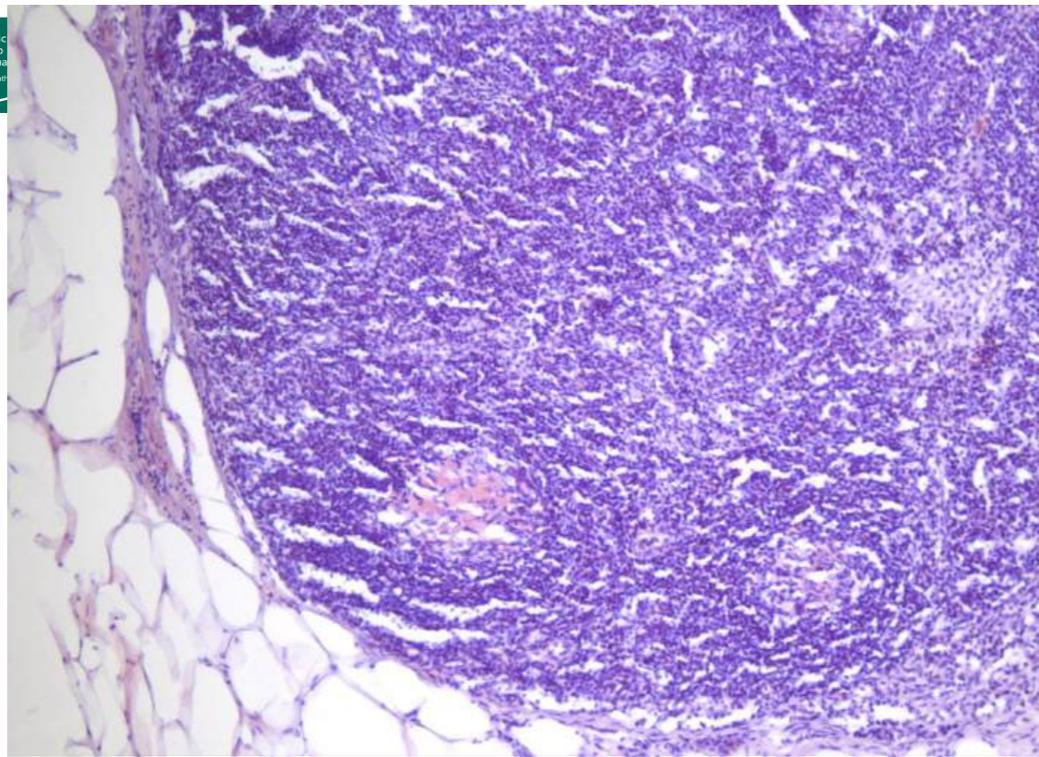
Гистологическое исследование биоптата л/у № 38347/2022 от 13.12.22 гистологическая картина соответствует индолентной В-клеточной лимфоме признаками плазмочитарной дифференцировки, выявленные морфологические признаки **в большей степени соответствуют нодальной лимфоме из клеток маргинальной зоны**

Направлена в НМИЦ гематологии

- **Общий анализ крови (12.01.2023): Гемоглобин: 83 г/л; Тромбоциты: 623 x10 /л; Лейкоциты: 13.17 x10 /л; Нейтрофилы: 9.75 x10 /л; Лимфоциты: 1.58 x10 /л; Моноциты: 1.58x10 /л; Эозинофилы: 0.13 x10 /л; Базофилы: 0 x10 /л ; Гемоглобин: 83 г/л; Лимфоциты: 12%**
- **УЗИ брюшной полости (13.01.2023): Печень размеры левой доли 90x55 мм, размеры правой доли 167x105 мм; структура с незначительными диффузными изменениями. Селезенка: 135x46 мм; Эхогенность неравномерно понижена за счет мелких гипоэхогенных очагов (лимфоидная инфильтрация?) Добавочная долька диаметром 16 мм. Измененные лимфоузлы: подвздошные справа: 17 x 12 мм, единичные; в воротах селезенки: 7 x 7 мм. Заключение: **Гепатоспленомегалия. Диффузные изменения селезенки. Эхографические признаки забрюшинной лимфаденопатии. Незначительный асцит.****
- **Молекулярно-генетическое исследование В-клеточной клональности по генам тяжелой цепи иммуноглобулина (парафиновый блок 24.01.2023): По реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина В-клеточная клональность не выявлена. Определение точечной мутации p.L625P в гене MYD88 методом ПЦР (Кровь 24.01.2023): Клетки с мутацией p.L265P гена MYD88 в препарате не обнаружены.**
- **Имунохимическое исследование сыворотки крови (09.01.2023): повышена концентрация IgA (274 МЕ/ мл), остальные иммуноглобулины в пределах нормы. Увеличено количество циркулирующих иммунных комплексов. Воспалительная диспротеинемия. Повышено содержание СРБ (193 мг/л) и β2-микроглобулина (2.71 мг/л). Моноклональной секреции в сыворотке не выявлено.**

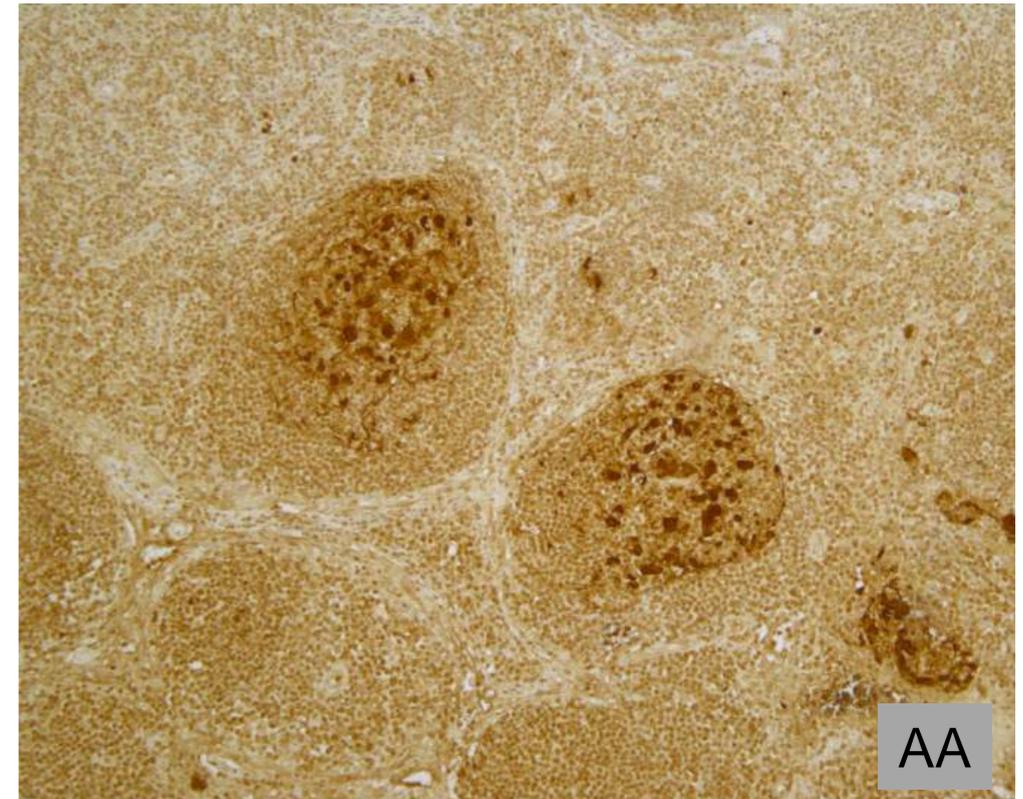
Пациентка 53 г. Генерализованная лимфаденопатия  
Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана, HHV8-  
с амилоидозом AA



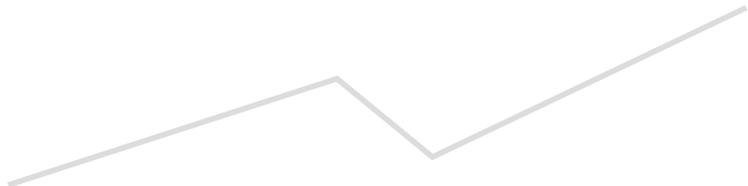


ИГХ:  
HHV8-  
Карра+  
Lambda+

- Проведено типирование амилоида– на срезах с парафиновых блоков после ферментативной обработки использованы FITC-меченые антитела, исключен AL-амилоидоз
- AA (воспалительный) амилоидоз
- Тоцилизумаб+ 4 курса терапии R-VCD



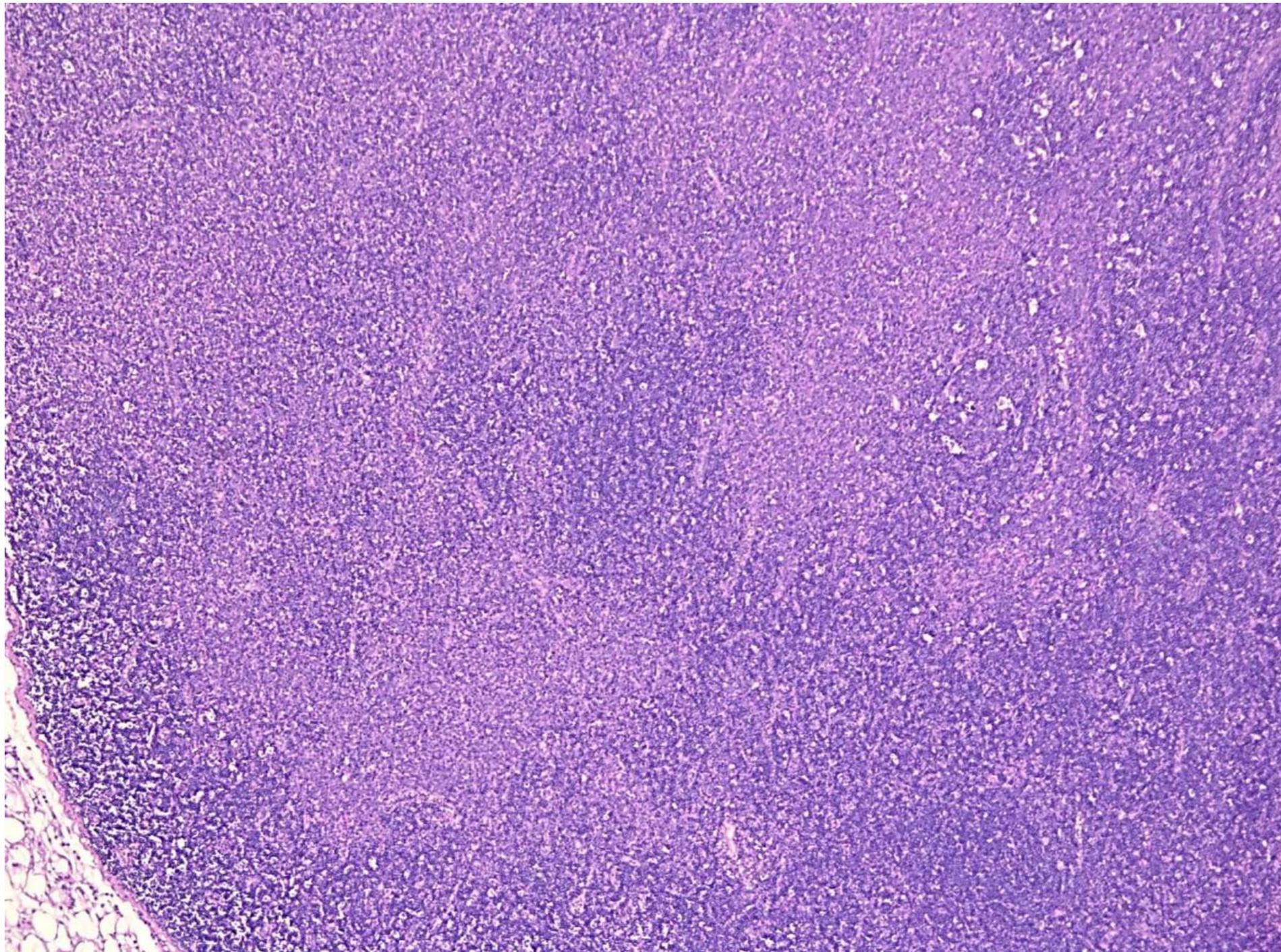
# Опухолевидные поражения с преобладанием Т-клеток ВОЗ 5 изд. «Гематолимфоидные опухоли»

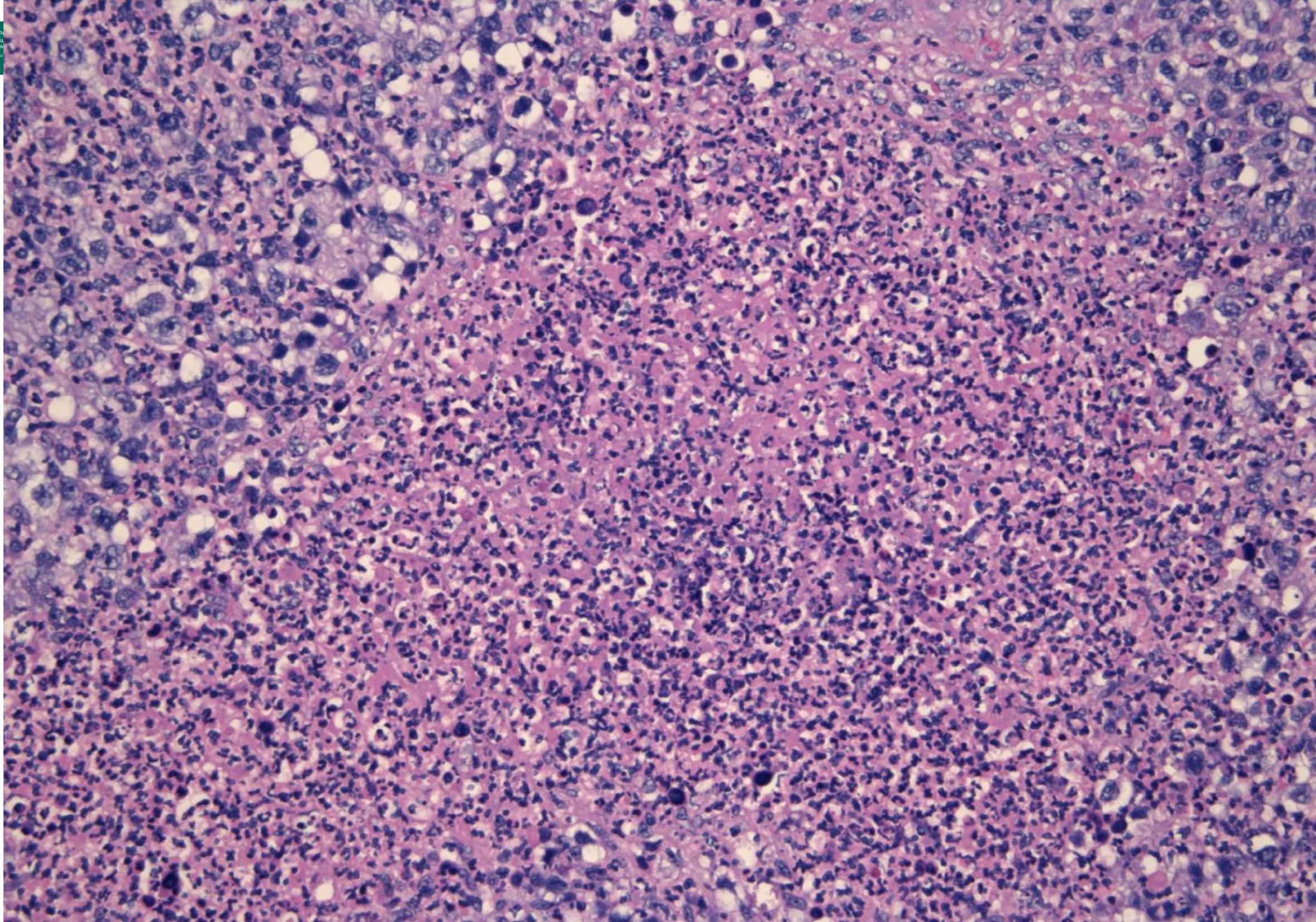
- **1. Болезнь Кикучи-Фуджимото**
  - **2. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS)**
  - **3. Индолентная Т-лимфобластная лимфопролиферация**
- 

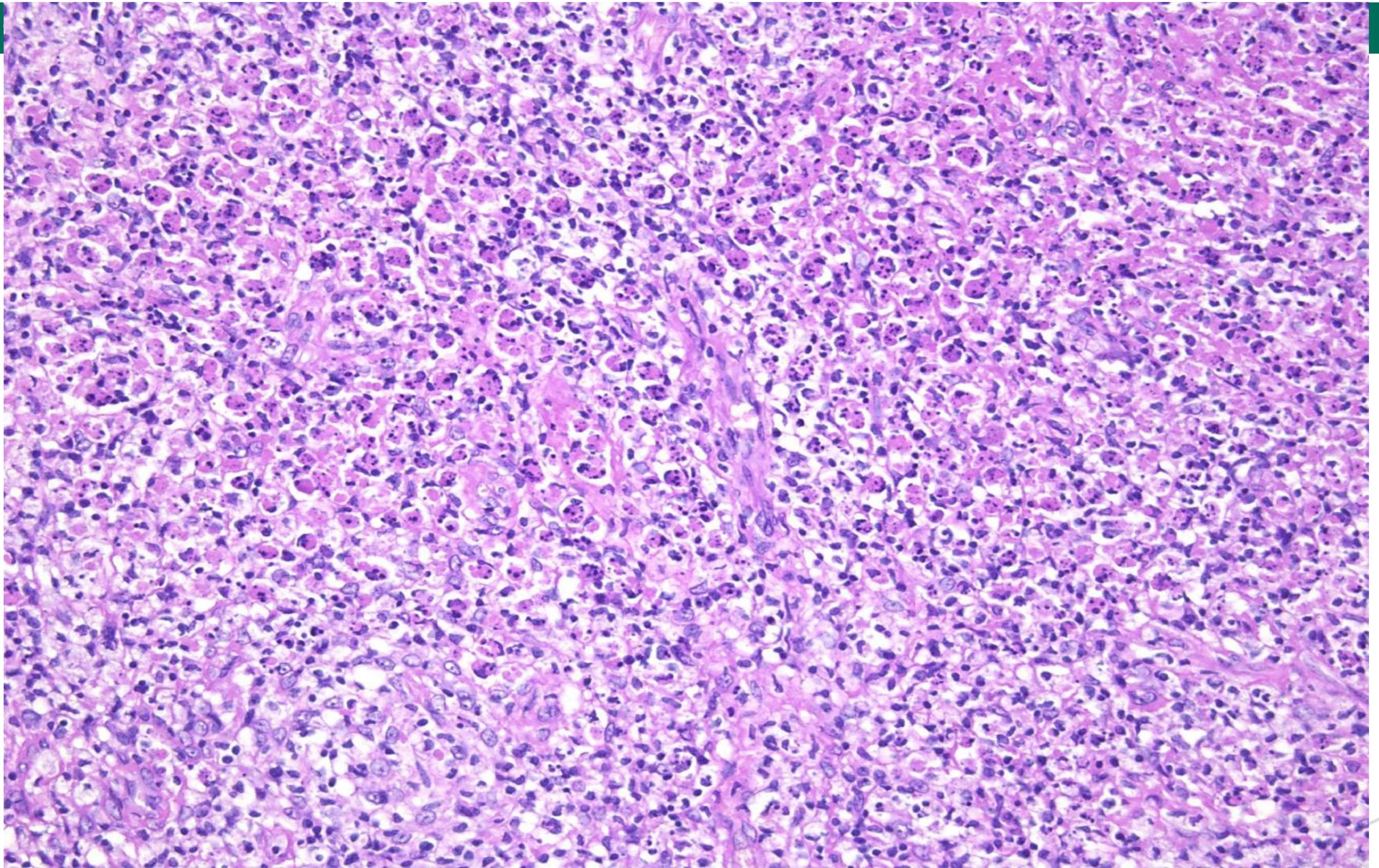
# **Значение экспрессии CD30 в дифференциальной диагностике: «лимфома/не – лимфома»**



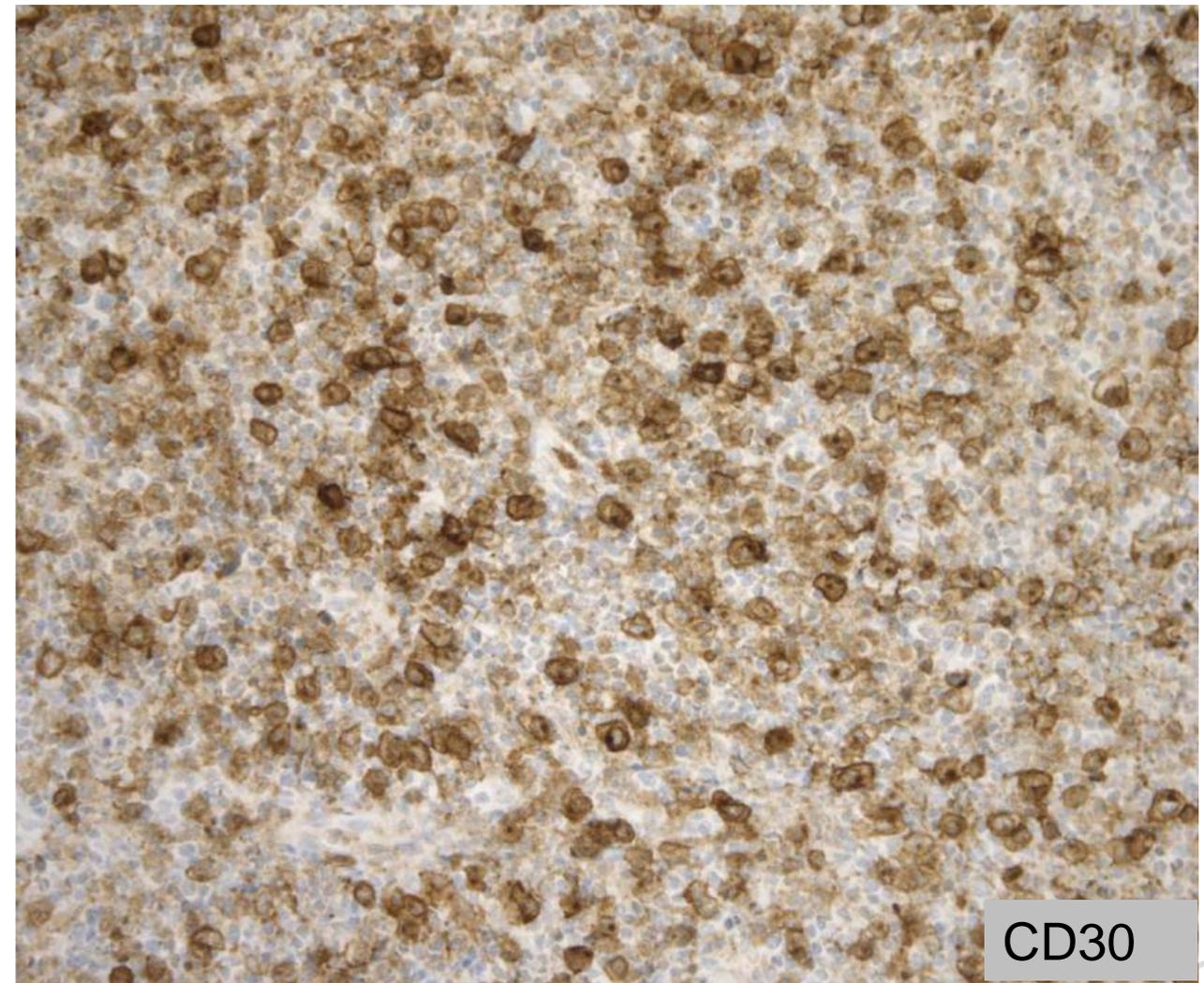
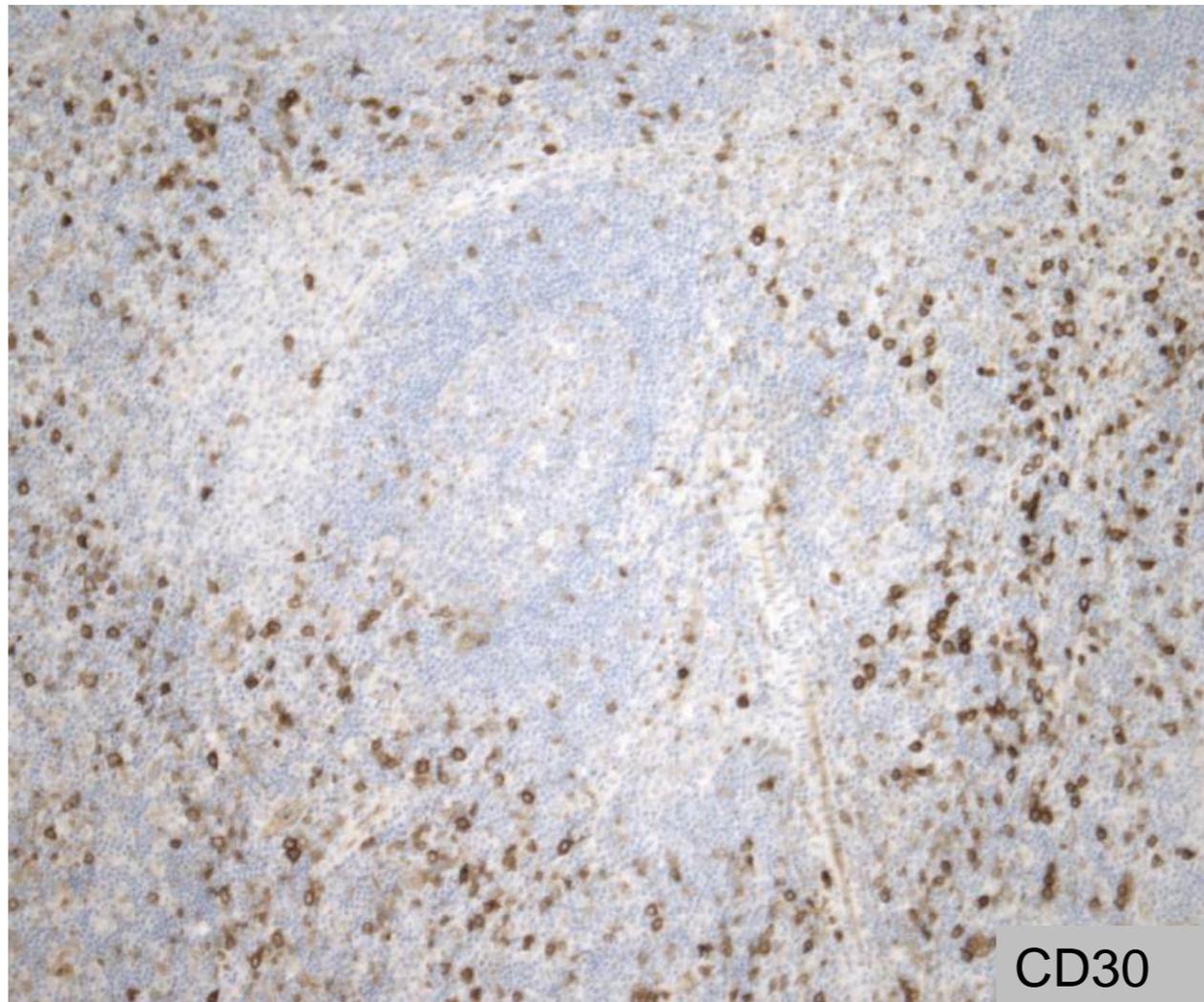
## Пациентка 28 лет. Биоптат шейного лимфатического узла

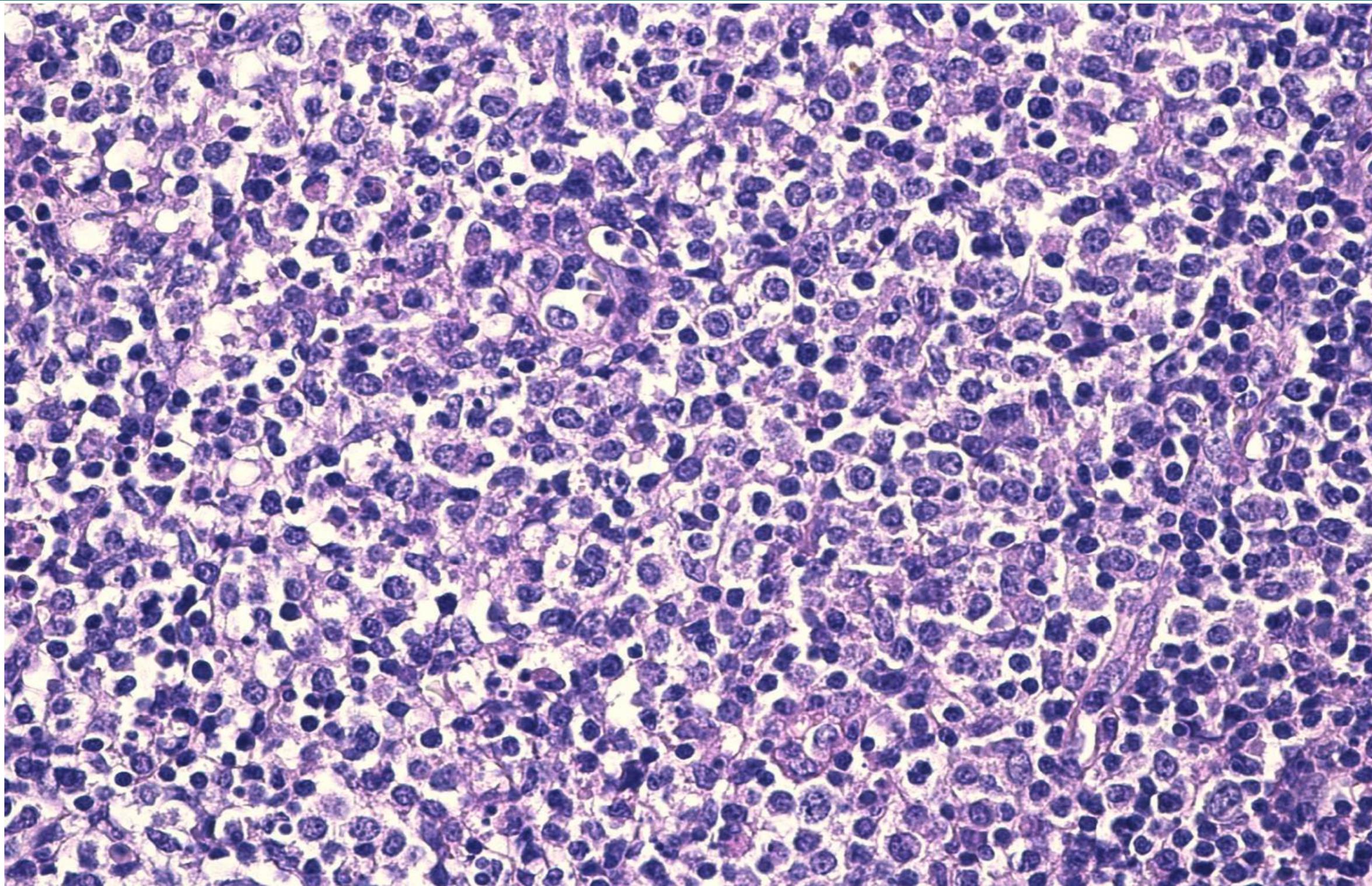


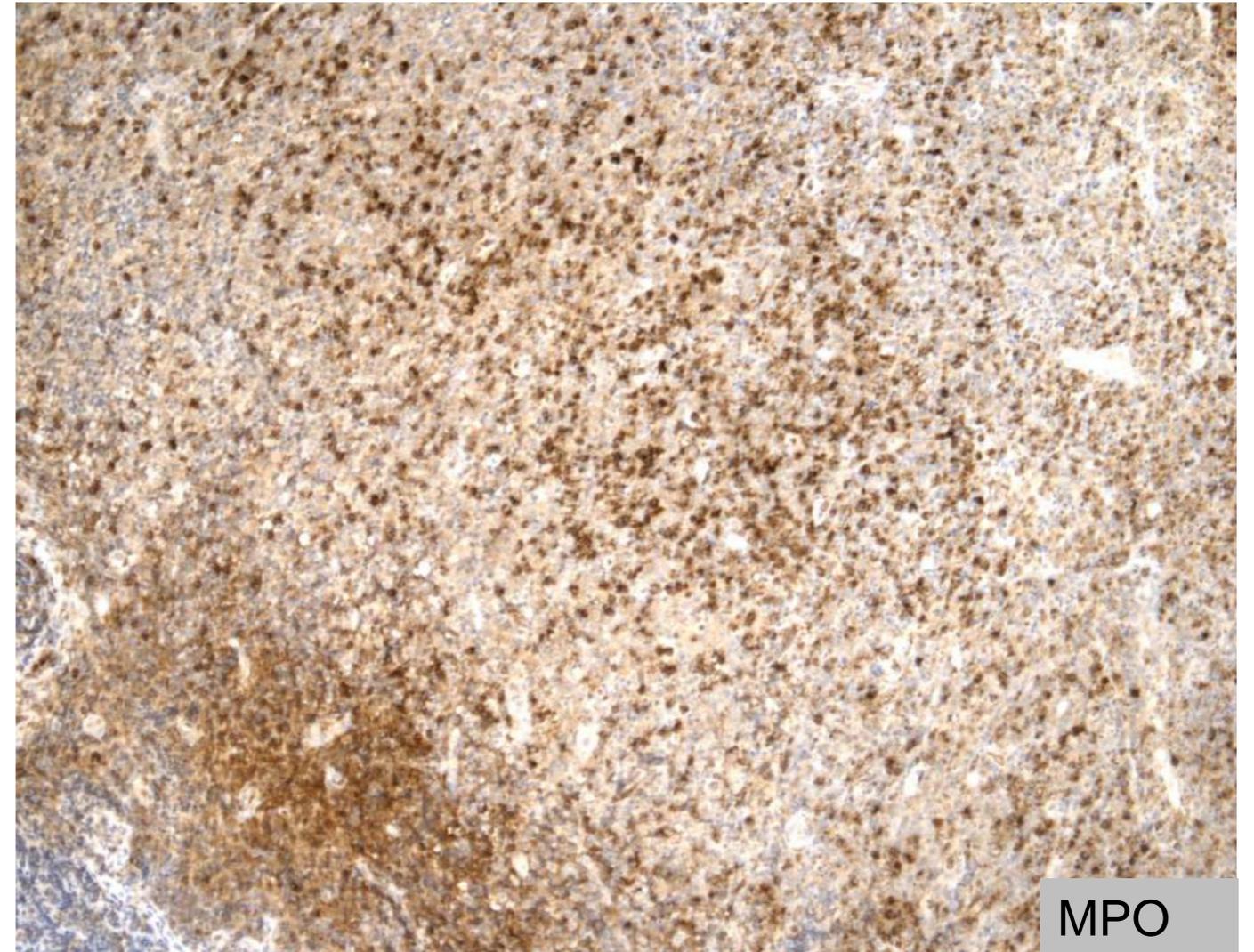
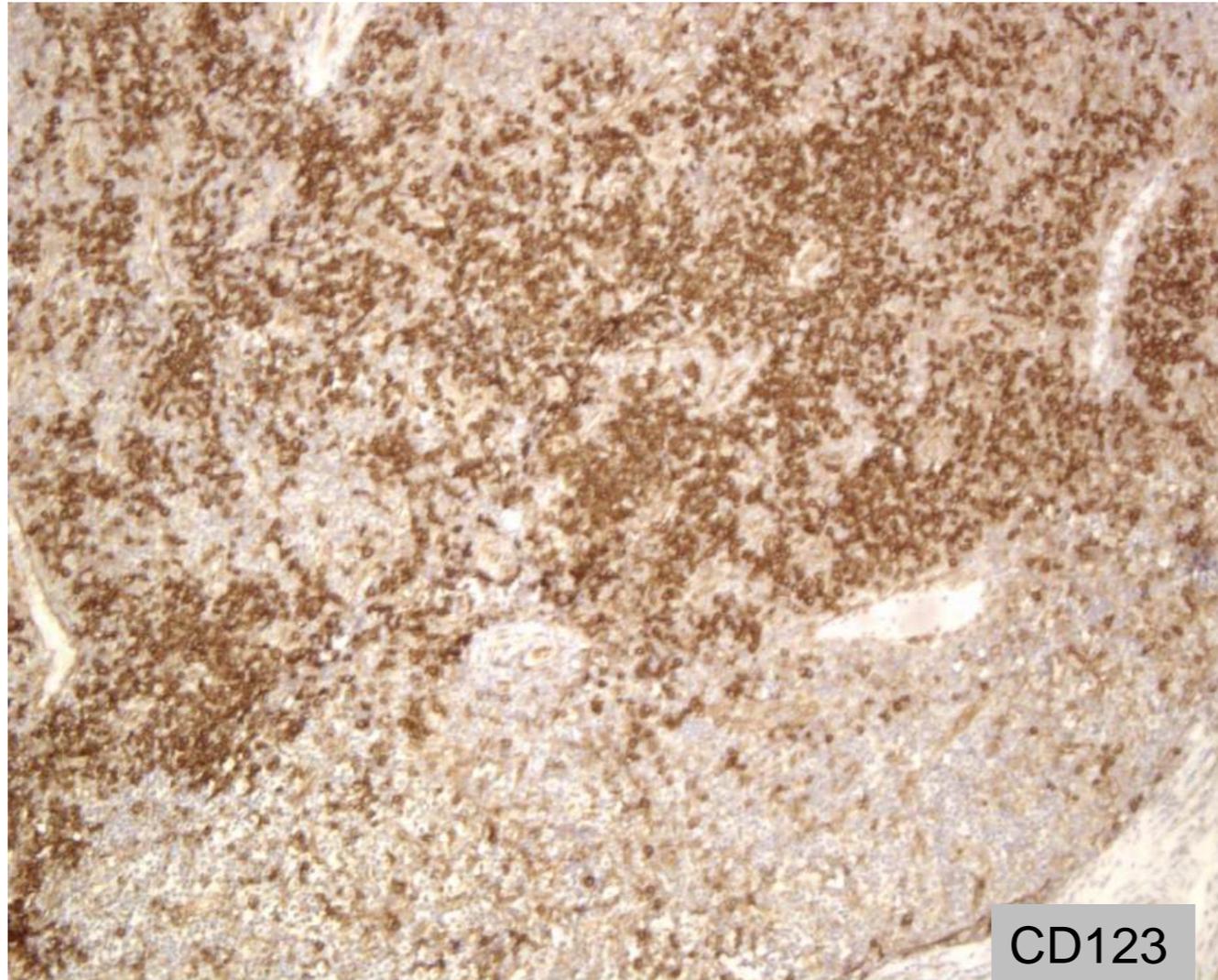


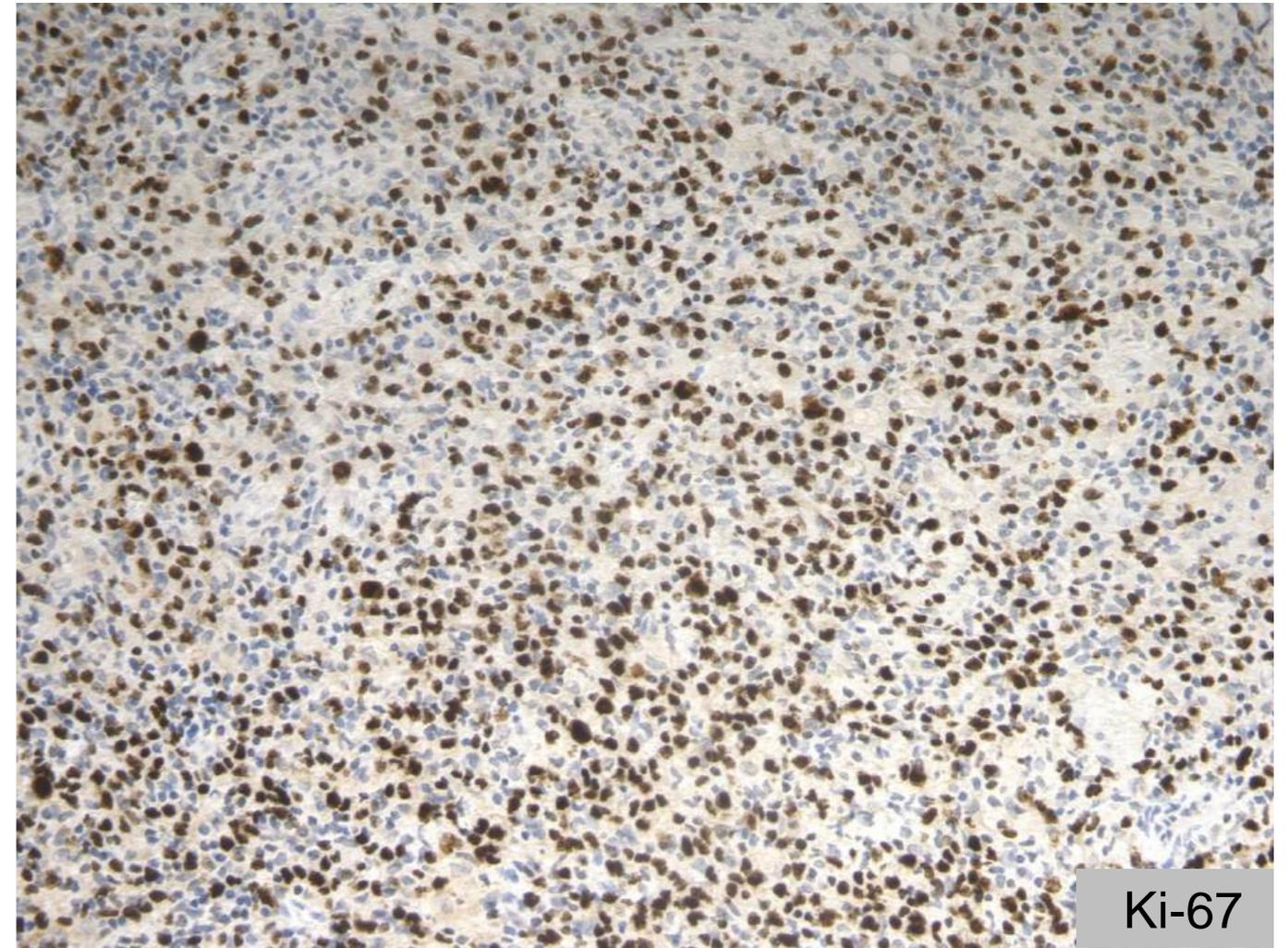
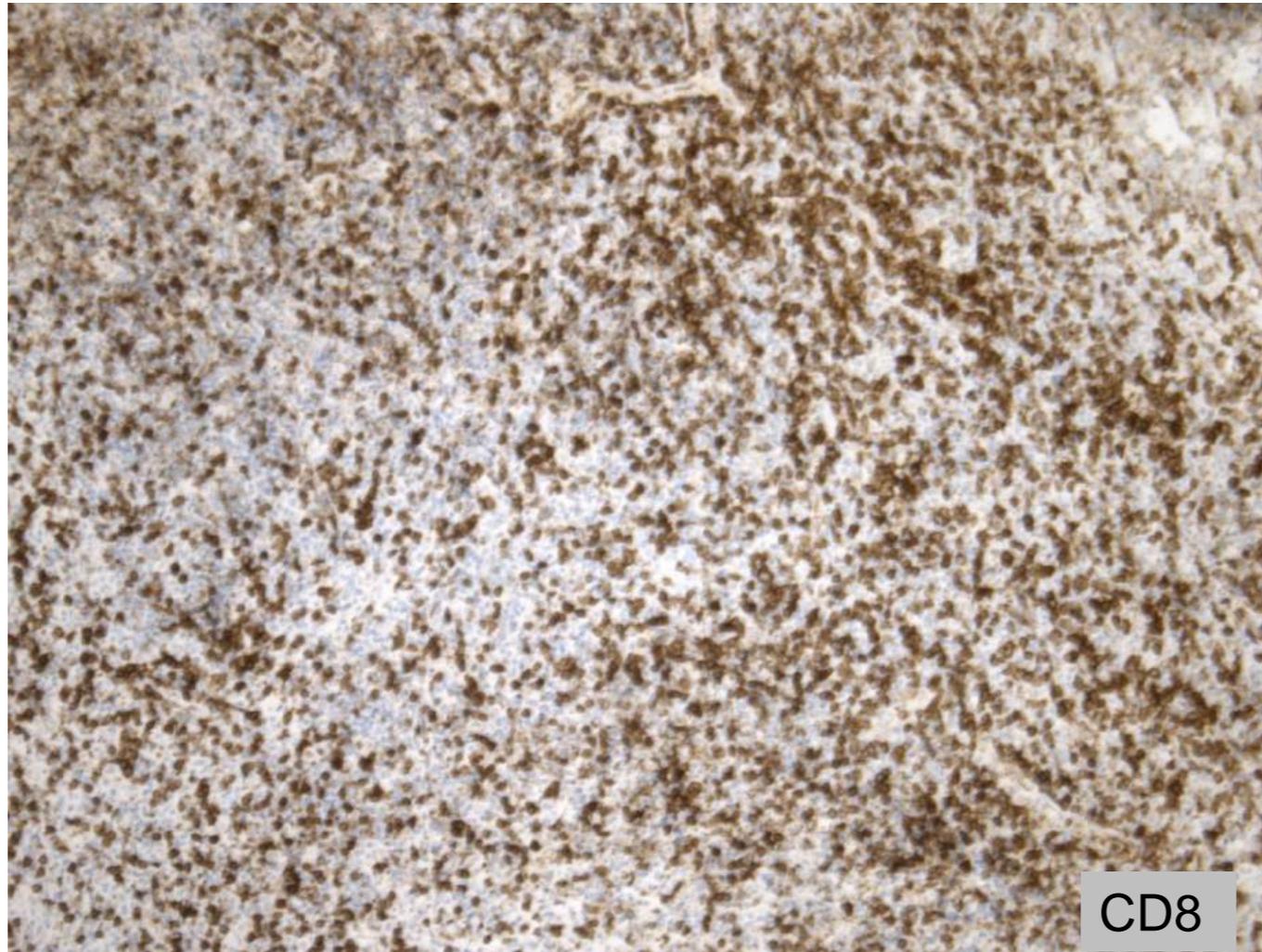


# Направительные патоморфологические диагнозы (с ИГХ): анапластическая крупноклеточная лимфома/лимфома Ходжкина

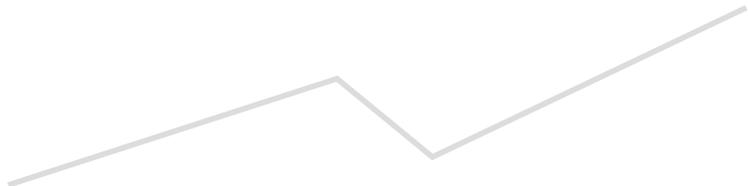








## Основные популяции морфологического субстрата

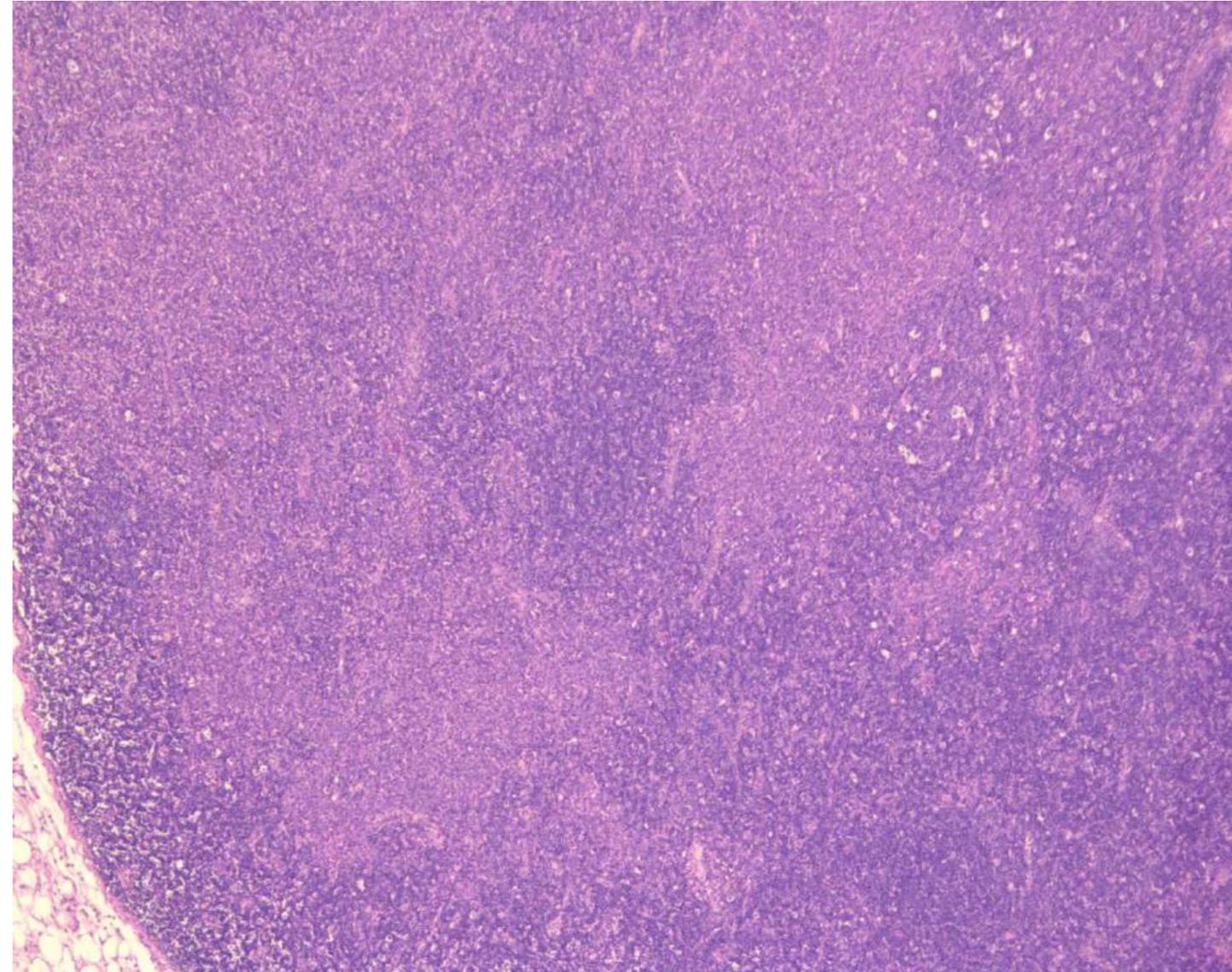
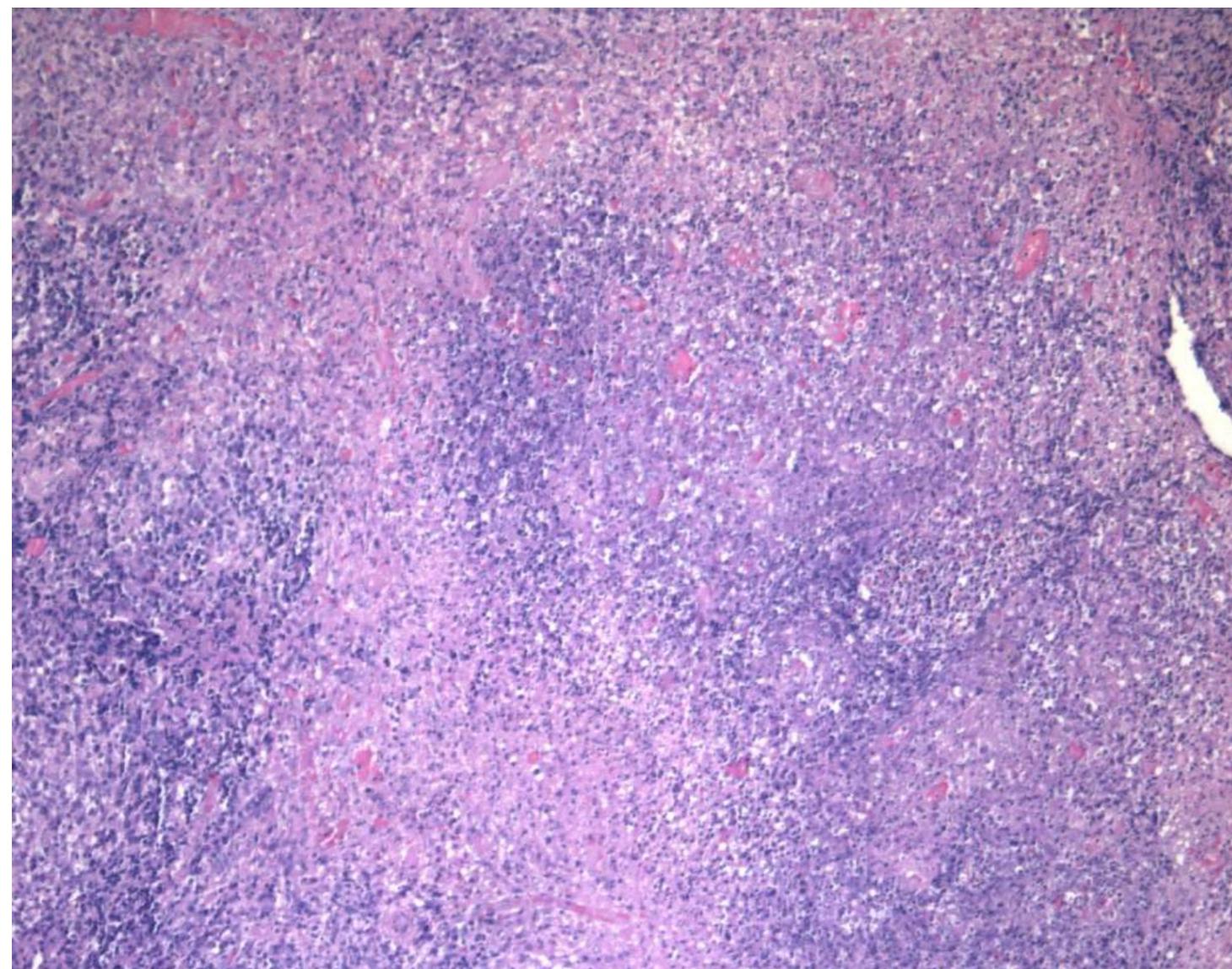
1. Кластеры ПДК CD123+
  2. Гистиоциты MPO+
  3. Преобладание цитотоксической CD8+, Granzyme B+ лимфоидной популяции
  4. **CD30+ лимфоидные клетки: по данным ПАО НМИЦ гематологии в 55% наблюдений БК и 2-х случаях СКВ выявлено значительное количество CD30+ активированных Т-клеток с наличием крупных форм.**
- 

# НМИЦ гематологии: некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит - болезнь Кикуши-Фуджимото

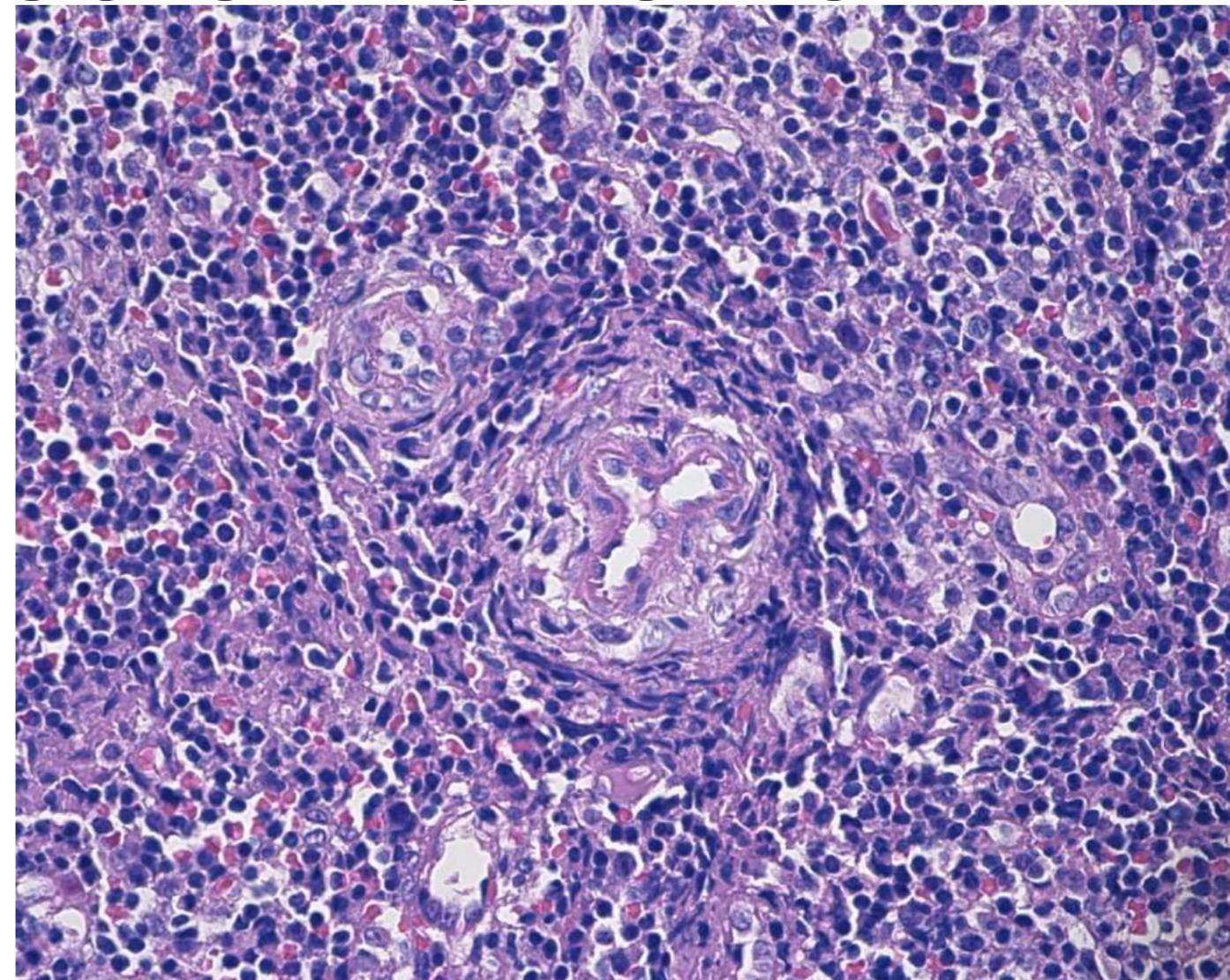
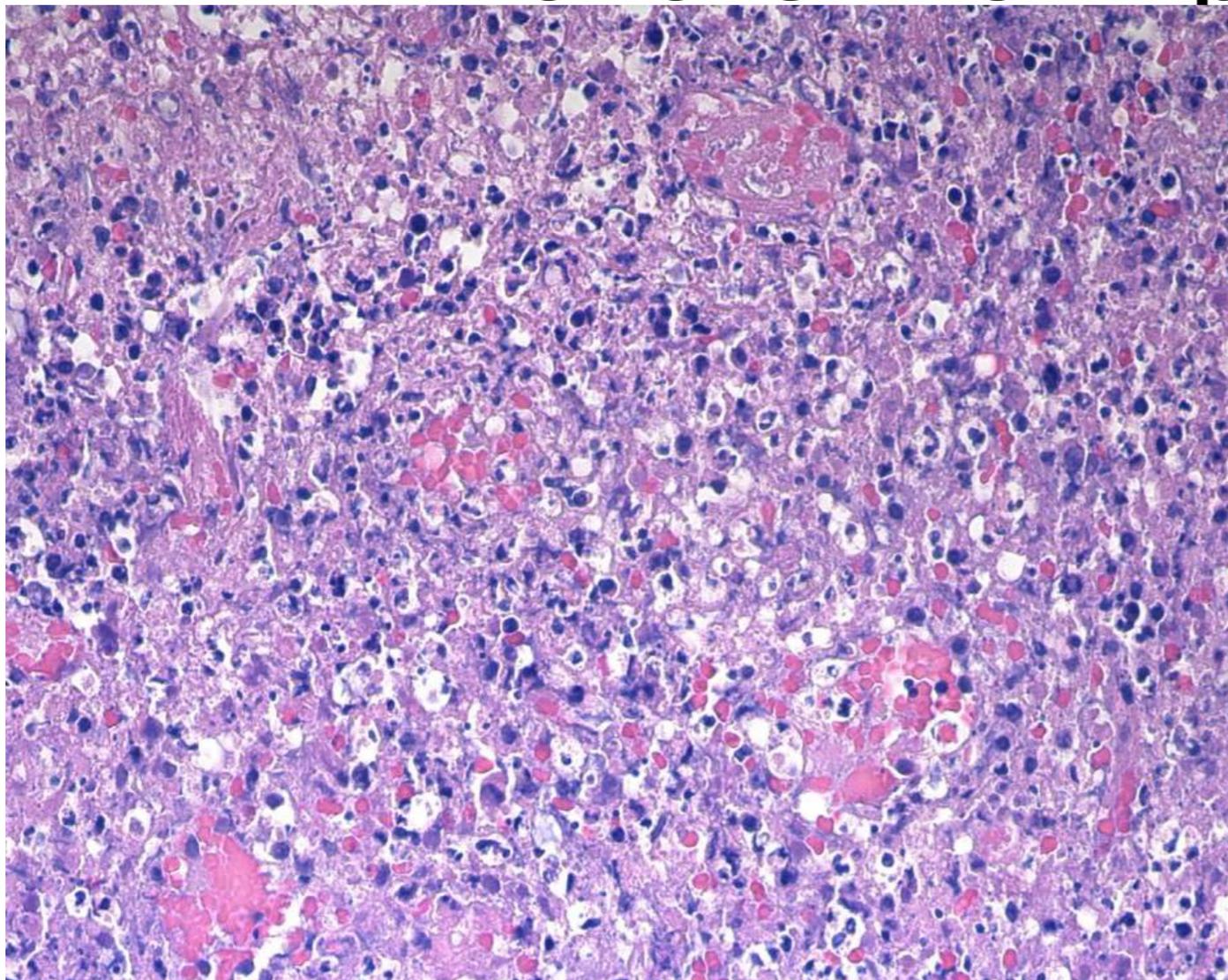
Характеристика	Число пациентов	
Число	16	
Возраст	медиана 26,5 (18-47)	наиболее частыми
Пол женщины:мужчины	15:1	клиническими симптомами
Локализация лимфаденопатии:		у пациентов были слабость,
шейные	7	потливость, миалгия,
надключичные	2	субфебрильная температура
шейные и надключичные	2	или лихорадка; среди
аксиллярные	2	лабораторных показателей
аксиллярные и подключичные	2	отмечались анемия,
неуточненная	1	лейкопения, нейтропения,
		тромбоцитопения,
		повышение СОЭ.
		Ковригина А.М.,
		«Клиническая
		онкогематология» 2021,
		90 (1), 80-90

# Болезнь Кикучи-Фуджимото

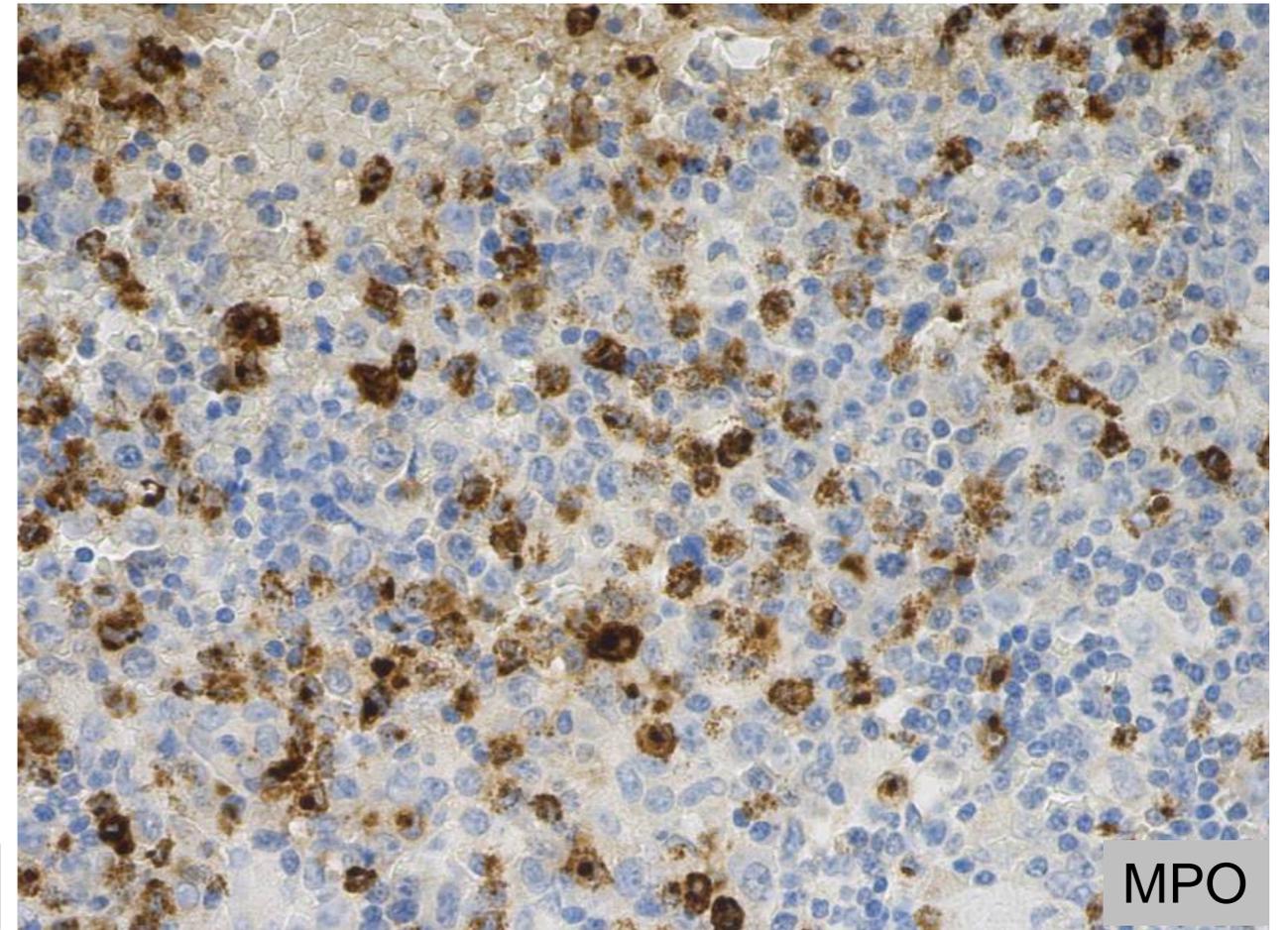
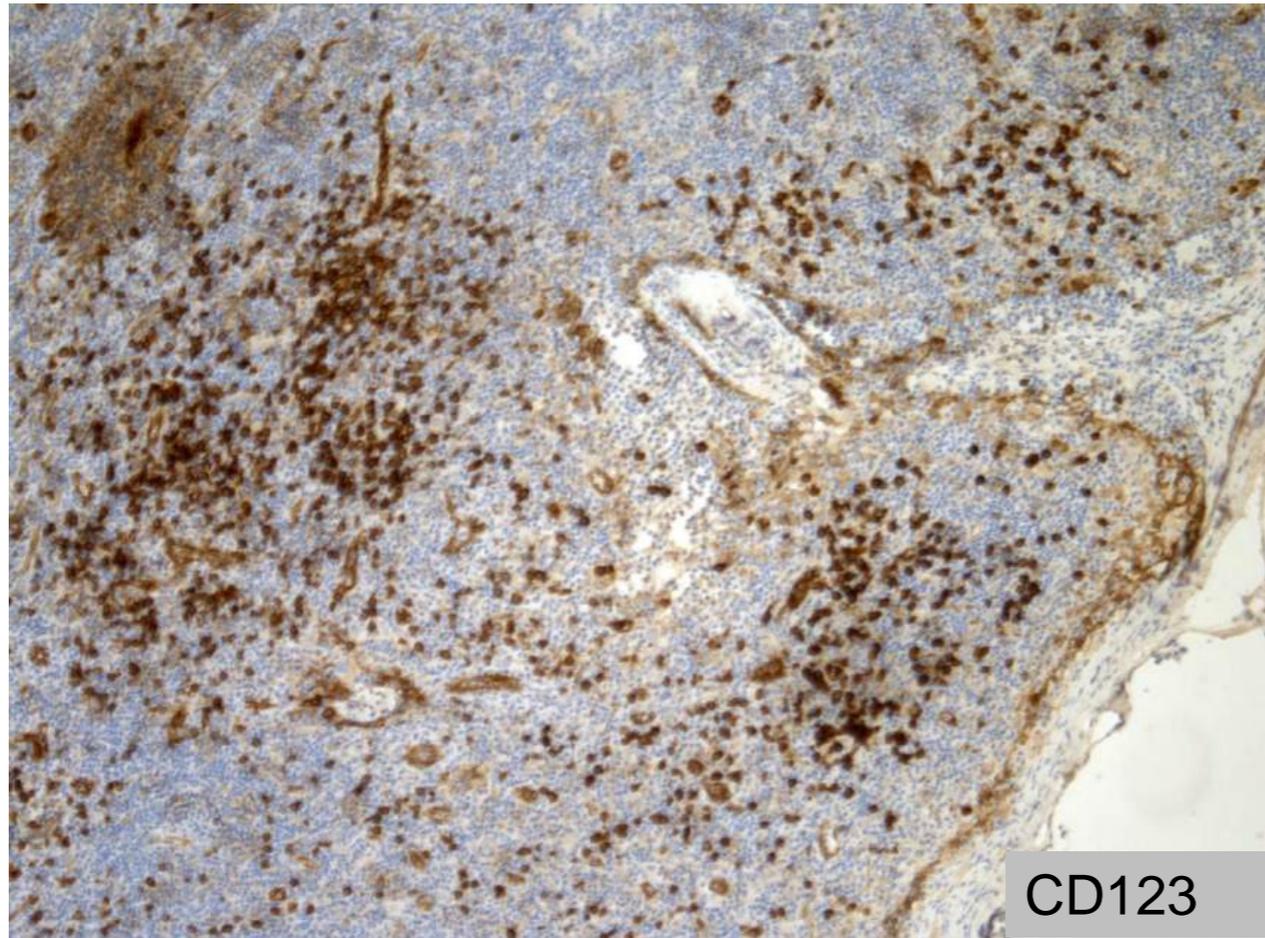
СКВ

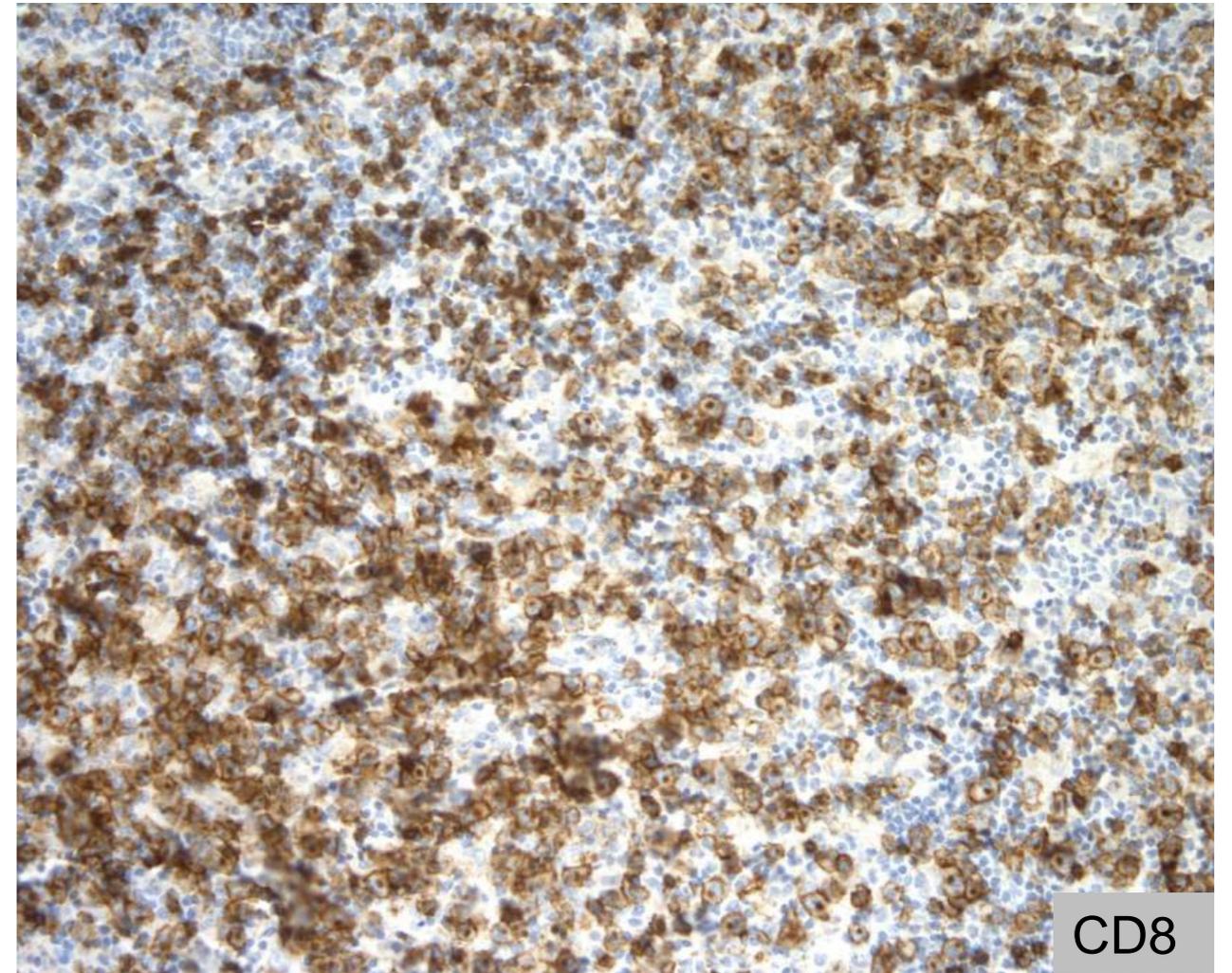
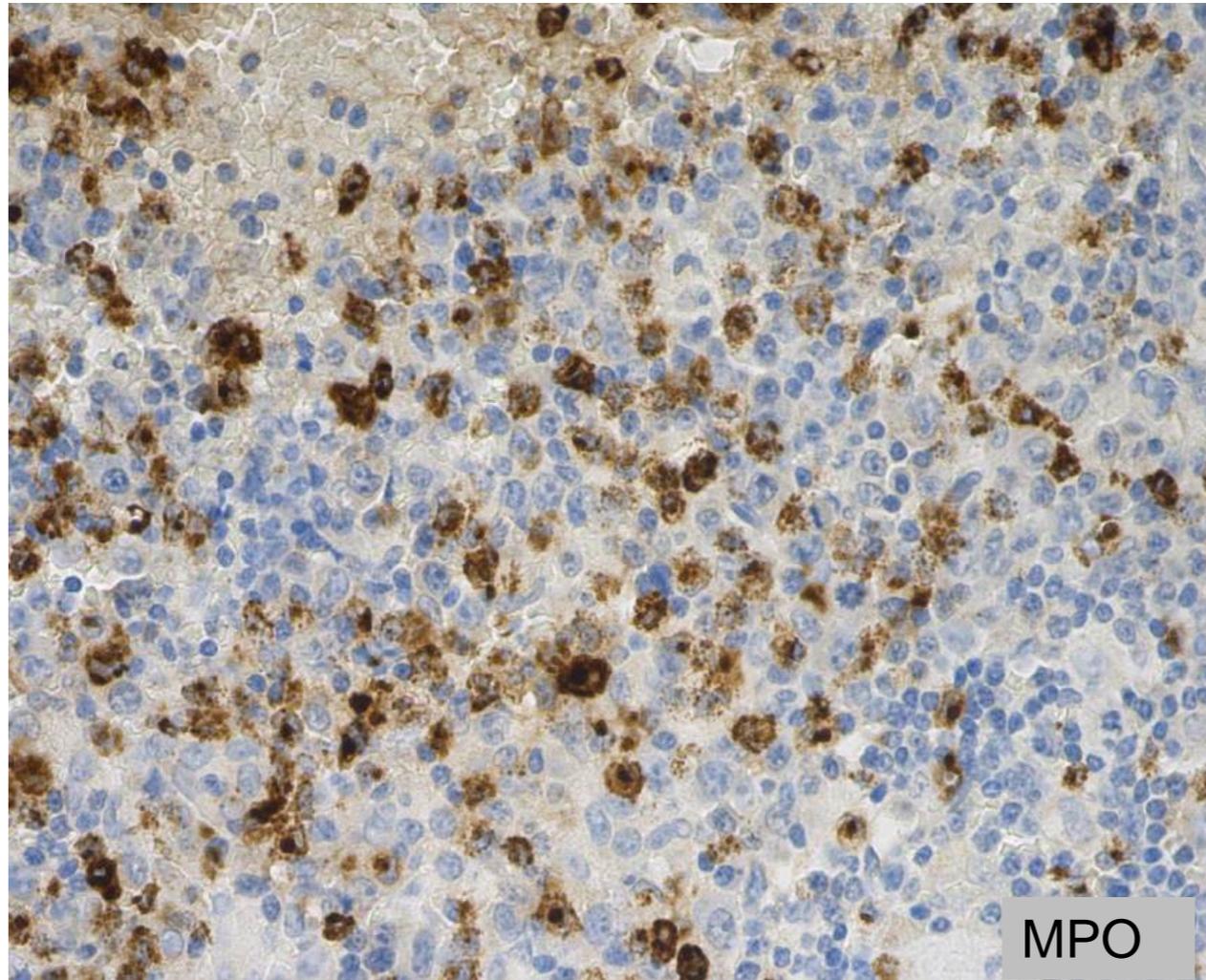


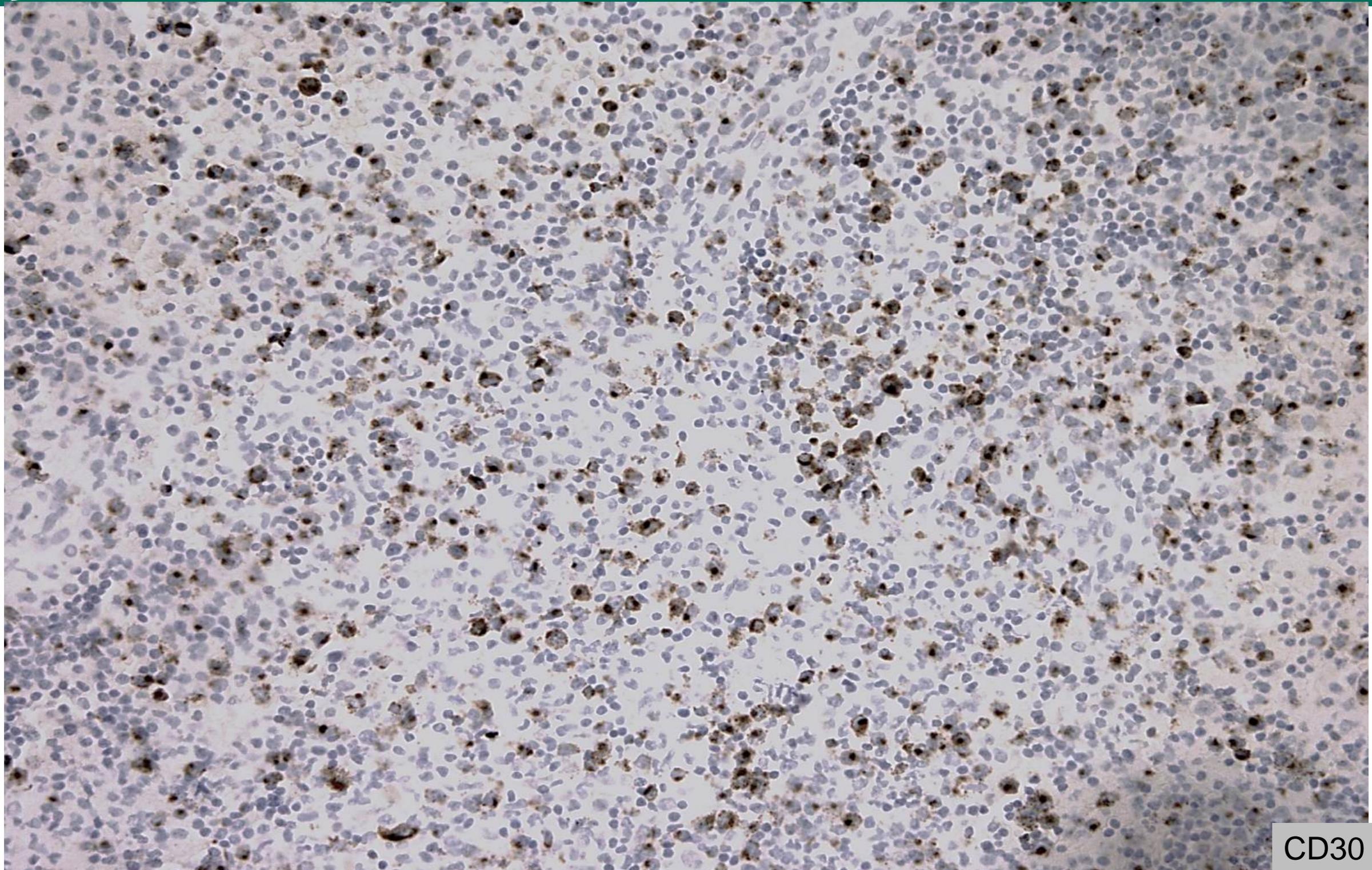
# НМИЦ гематологии, патологоанатомическое отделение: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА



# СКВ





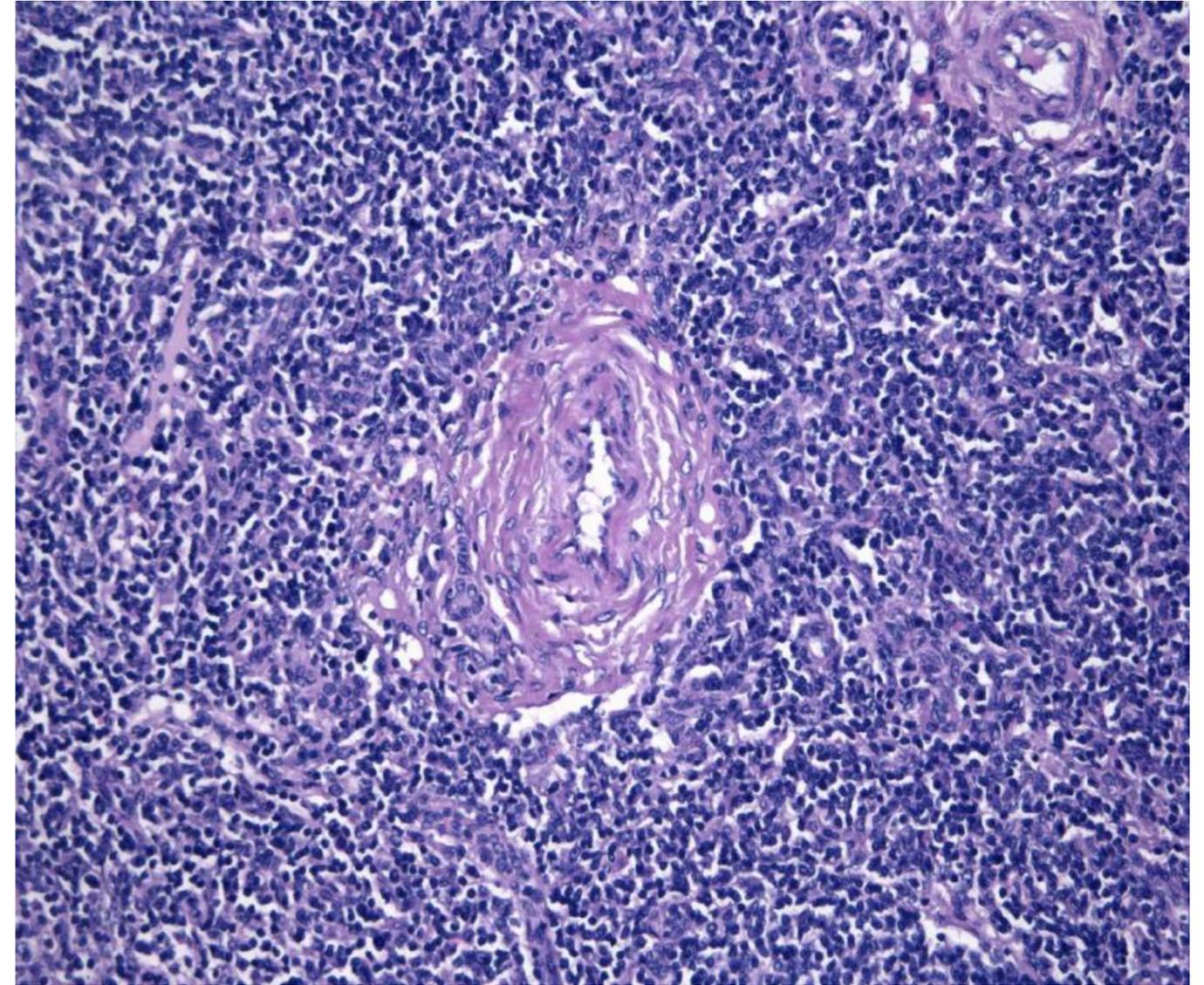
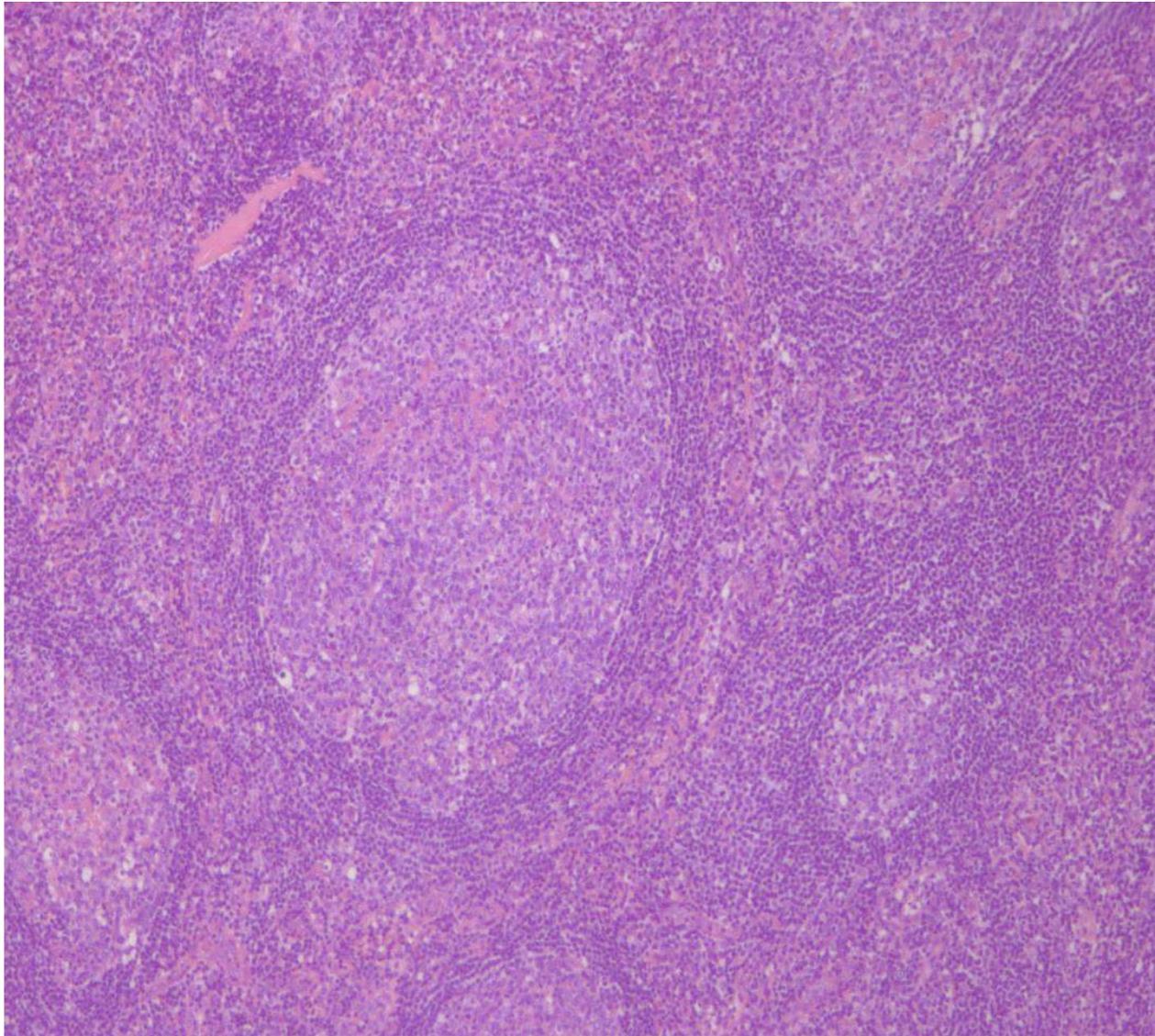


CD30

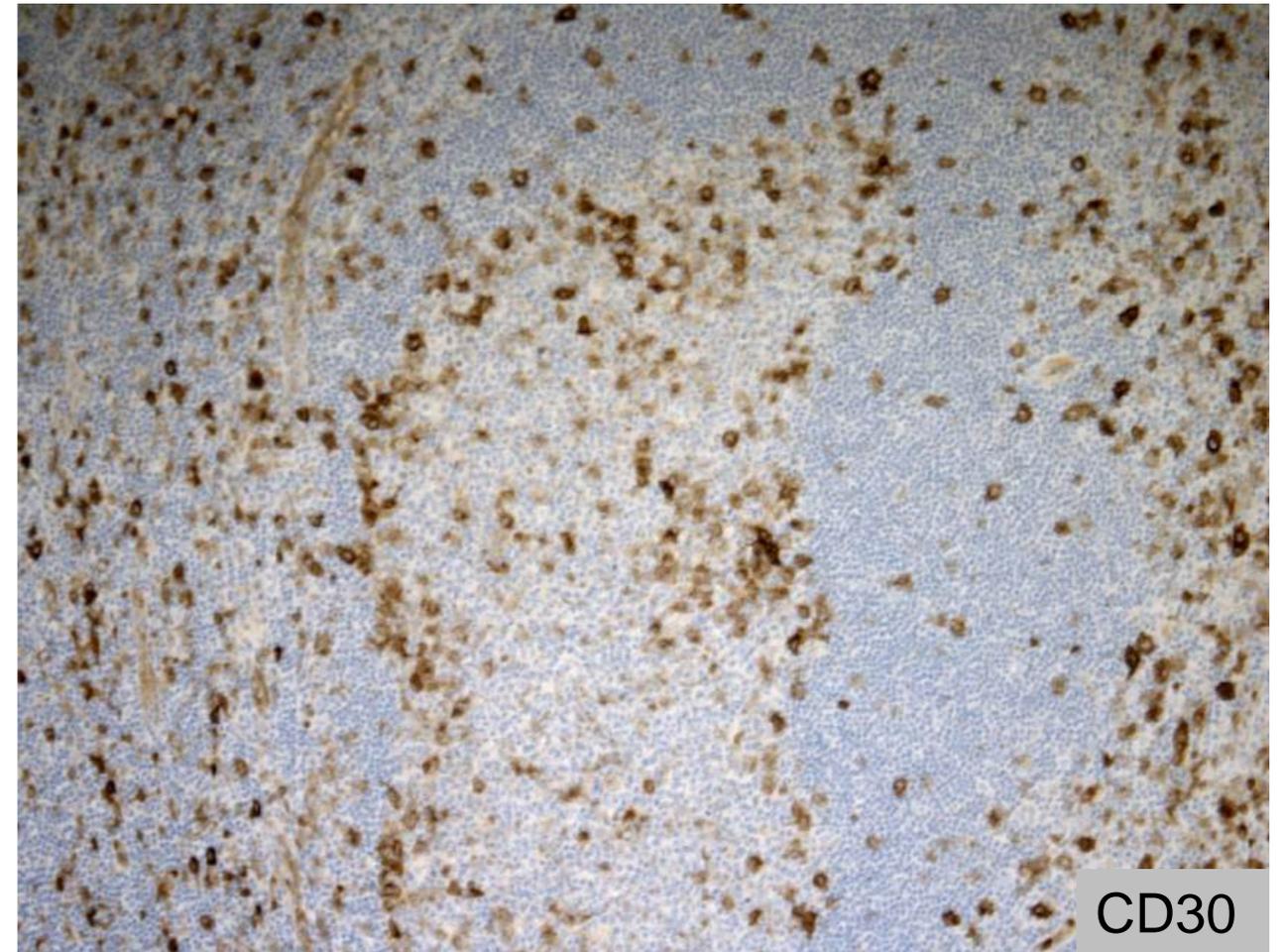
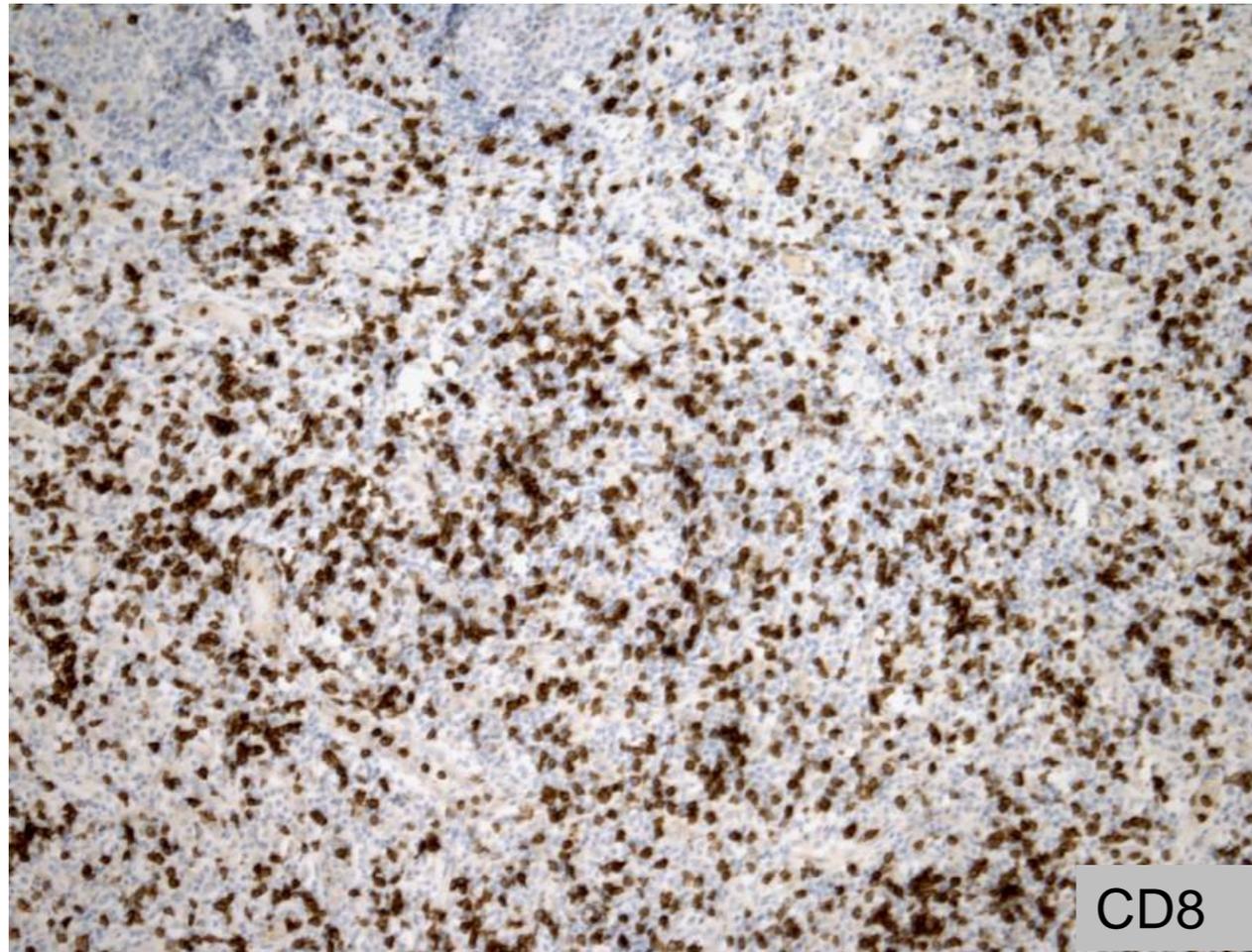
## СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

- Лимфаденопатия при СКВ возникает у 15-25% пациентов, из них почти в 80% случаев - в течение первого года заболевания, и характеризуется локализованной или генерализованной лимфаденопатией с вовлечением шейных, надключичных, аксиллярных, паховых, **иногда - забрюшинных, мезентериальных, медиастинальных лимфатических узлов**. Лимфатические узлы, как правило, небольшие (до 3 см), могут быть выражены конституциональные симптомы, цитопения, спленомегалия.
- Морфологически в лимфатических узлах при СКВ могут присутствовать неспецифические признаки реактивных изменений в виде фолликулярной гиперплазии или расширения паракортикальной зоны, или морфологические признаки гиалиново-васкулярного варианта болезни Каслмана
- В 26% случаев субстрат СКВ характеризуется **морфологической картиной некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита**, и может имитировать лимфоидные опухоли с частичным поражением лимфатического узла: анапластическую крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами В-крупноклеточную лимфому, лимфому Ходжкина, а также миелоидную саркому. Таким образом, к спектру дифференциальной диагностики негранулематозных некротизирующих гистиоцитарных лимфаденитов относятся СКВ и БК.

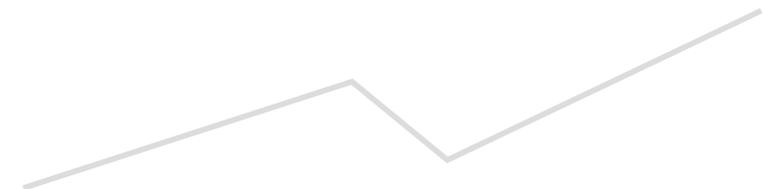
# Болезнь Стилла взрослых



# Болезнь Стилла взрослых

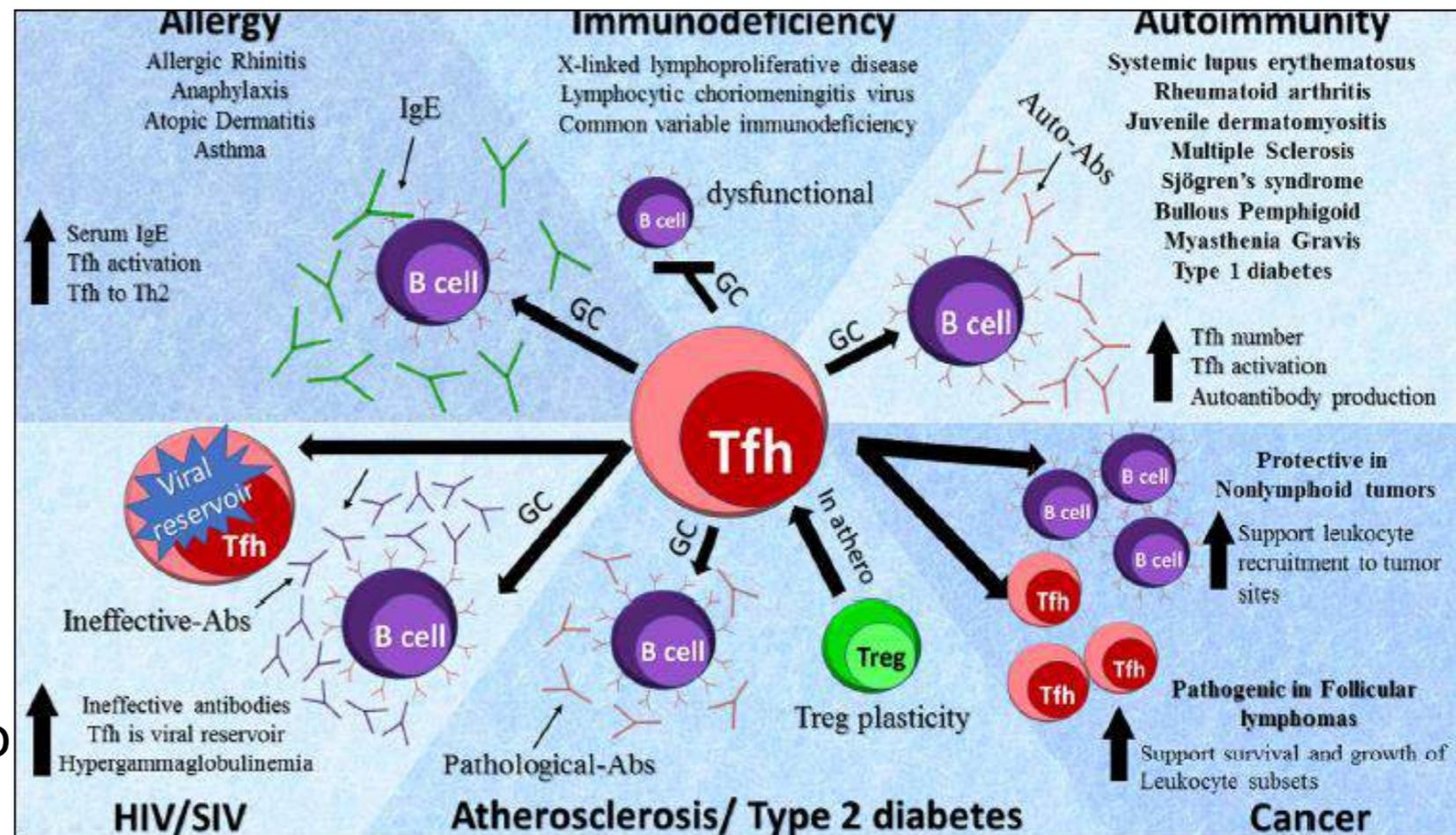


Существует ли лимфопролиферативное  
заболевание (LPD) с пролиферацией  
Tfh –клеток?



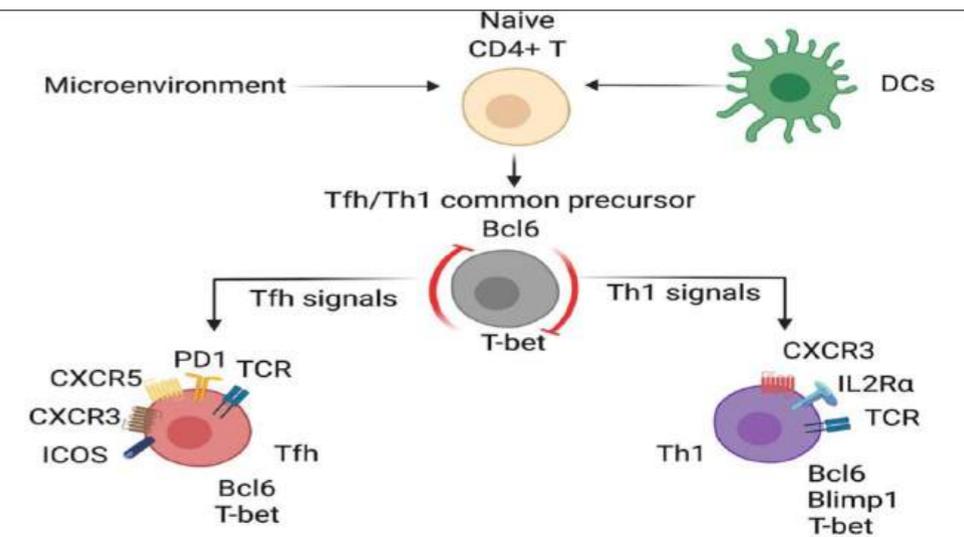
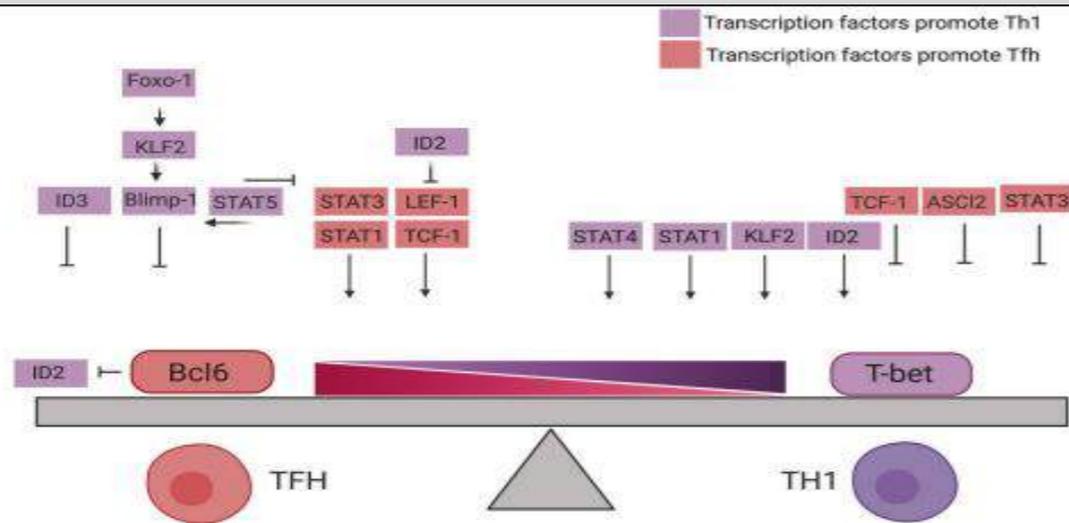
# Активация Tfh-клеток при аутоиммунных заболеваниях, воспалении, опухоли иммунодефиците

- IgG4-связанное заболевание
  - Псориаз
  - СКВ
  - Ревматоидный артрит
  - Рассеянный склероз
  - Болезнь Шегрена
  - Аллергия
  - Вирусные инфекции
  - Карциномы, лимфомы (?)
- (благоприятное клиническое течение при большом количестве Tfh-клеток)



# Tfh-клетки могут дифференцироваться из наивных CD4+ и CD4+ клеток памяти

24-25 МАЯ 2024 г.



Scheikh A. et al.  
2020

## A novel memory-like Tfh cell subset is precursor to effector Tfh cells in recall immune responses

Han Feng , Zixuan Zhao , Xiaohong Zhao , Xue Bai , Weiwei Fu , Liangtao Zheng , Boxi Kang , Xiaohu Wang , Zemin Zhang , Chen Dong

2024

Фолликулярные Т-клетки 62L+ (CXCR5+/BCL6+) – подобные клеткам памяти, предшественники эффекторных Tfh

Фолликулярные Т-клетки (CD4, CD8) с экспрессией CXCR5, PD-1, Bcl6, CXCL13, ICOS

Tfh13 – коэкспрессия BCL6, GATA3 при анафилаксии

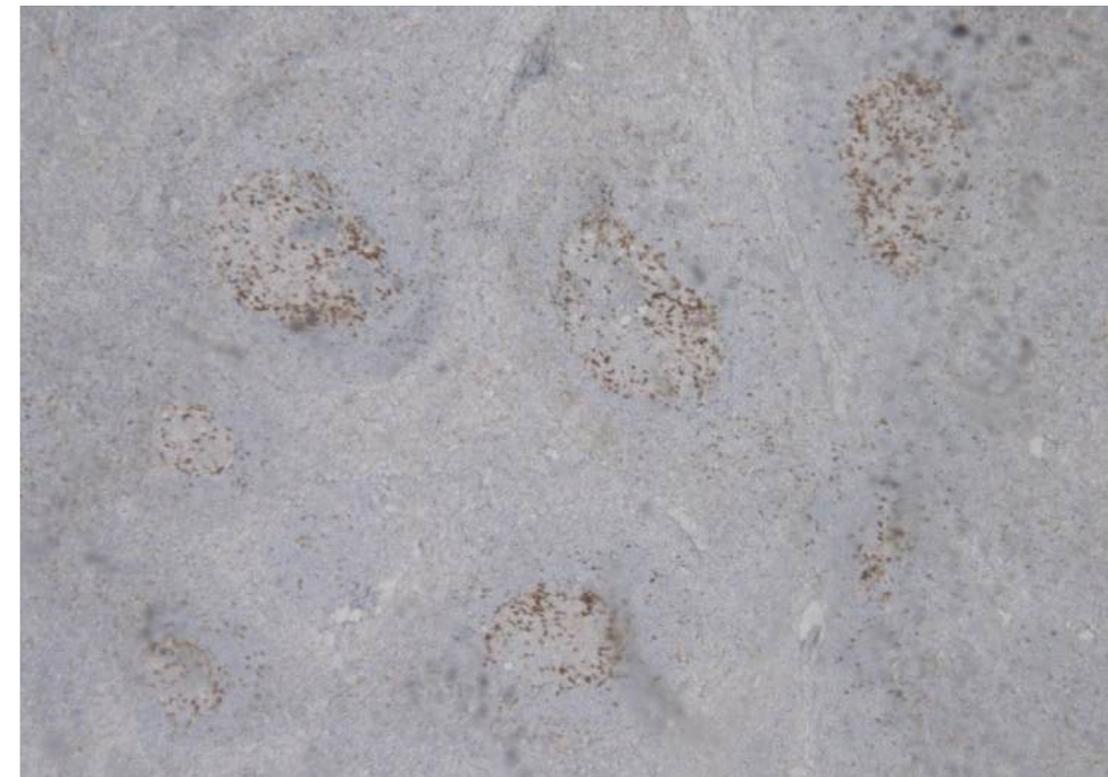
фолликулярные CD8+ Т-клетки

Фолликулярные NK/Т клетки

Экспрессия **PD1** как маркера «истощения» Т-клеток: Treg, Tfh, Tfr (Sage 2013, 2016)

**ICOS** реализует ко-стимулирующую функцию путем активации PI3K- Akt сигнального пути (Weber et al., 2015)

- В центре фолликула функция Tfh-клеток – дифференцировка В-клеток - формирование популяции В-клеток с высокоаффинным BCR; продукция Ig , переключение изотипа регулируется Tfh-клетками. Функция Tfh-клеток опосредуется **PI3K-сигнальным путем за счет активации ICOS**, снижение активности KLF2, активации BCL6.

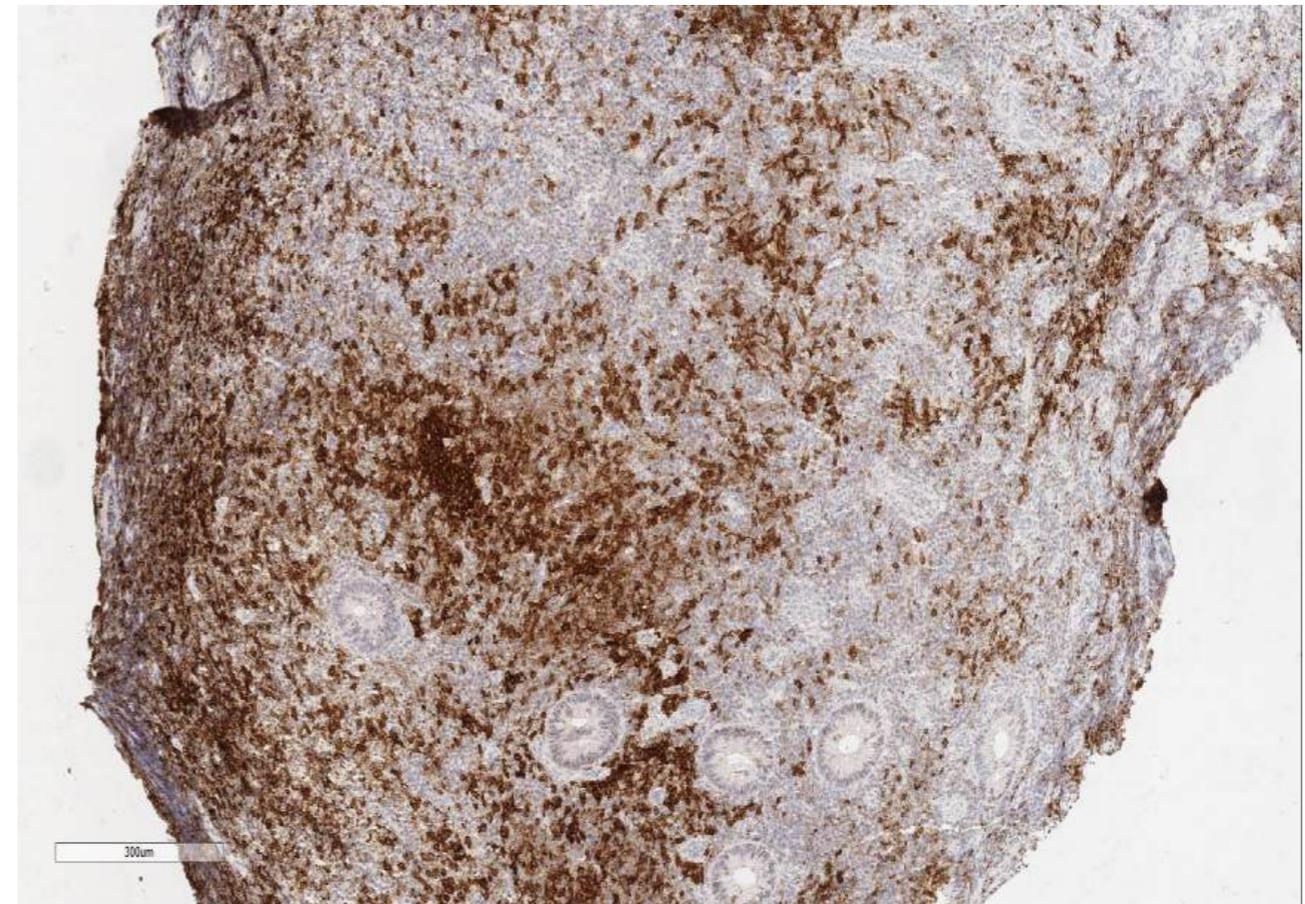
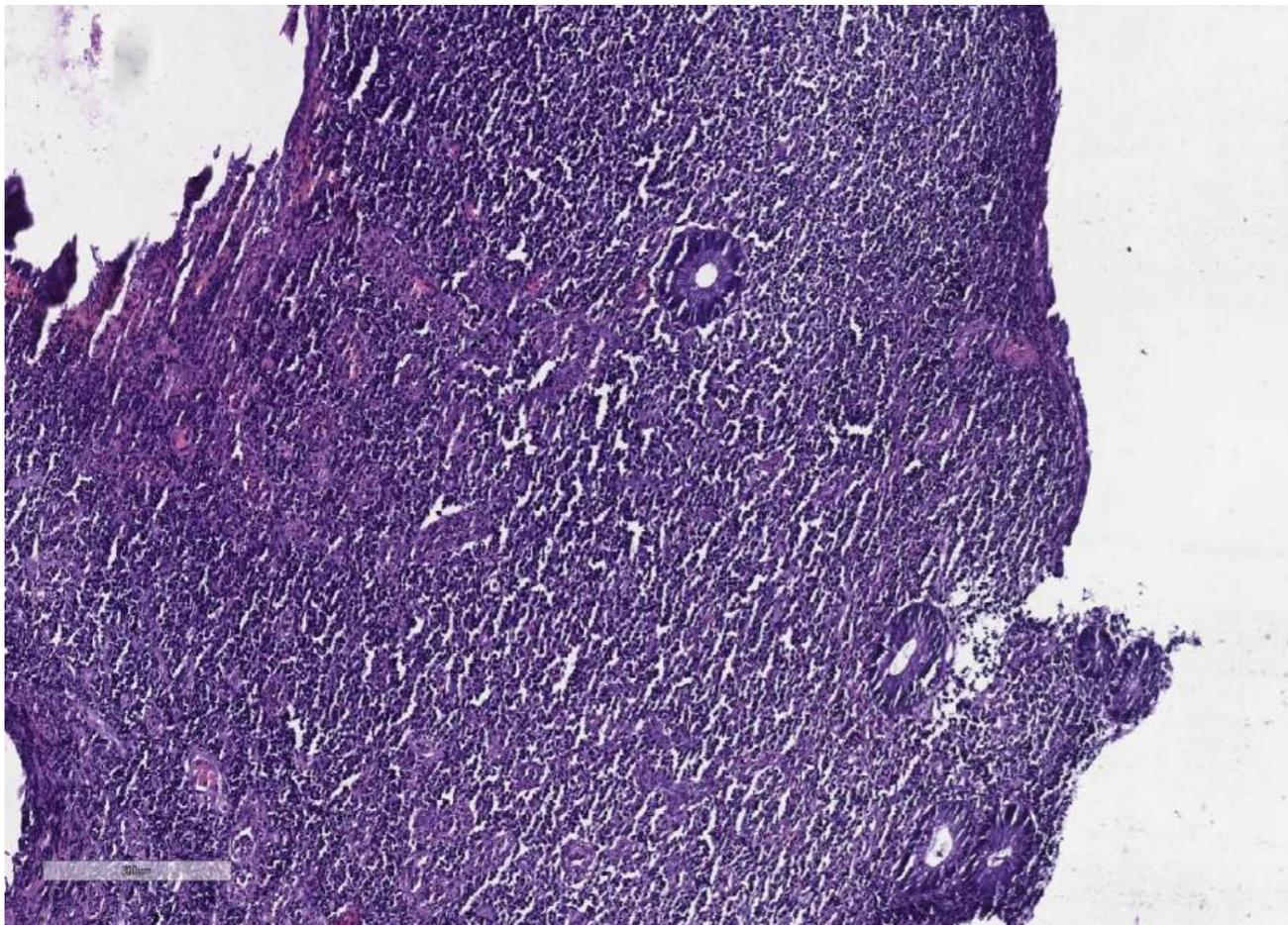


# Tfh клетки и первичный иммунодефицит

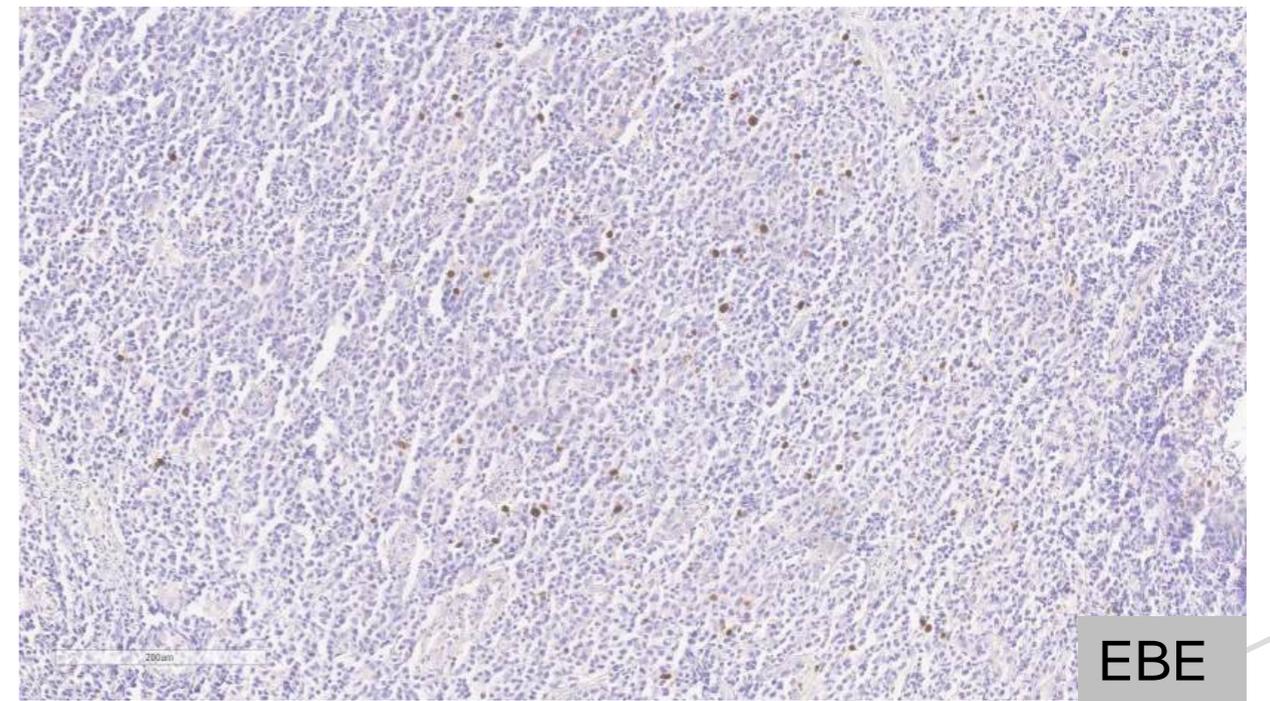
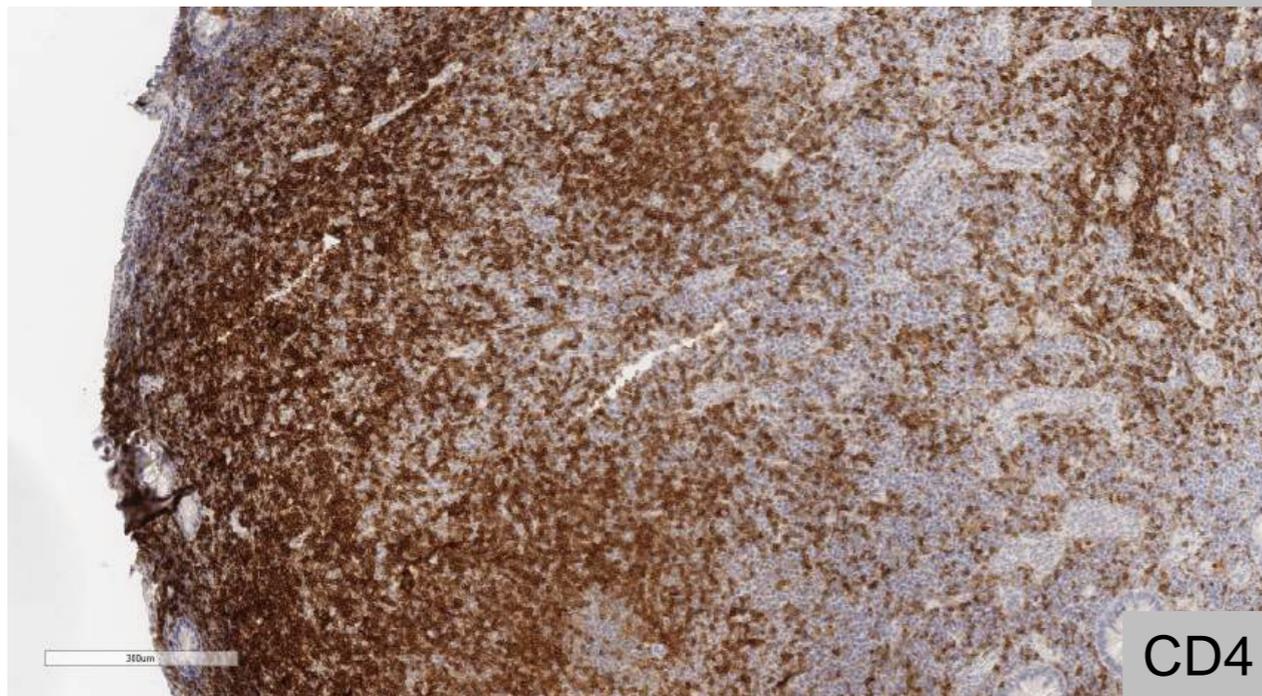
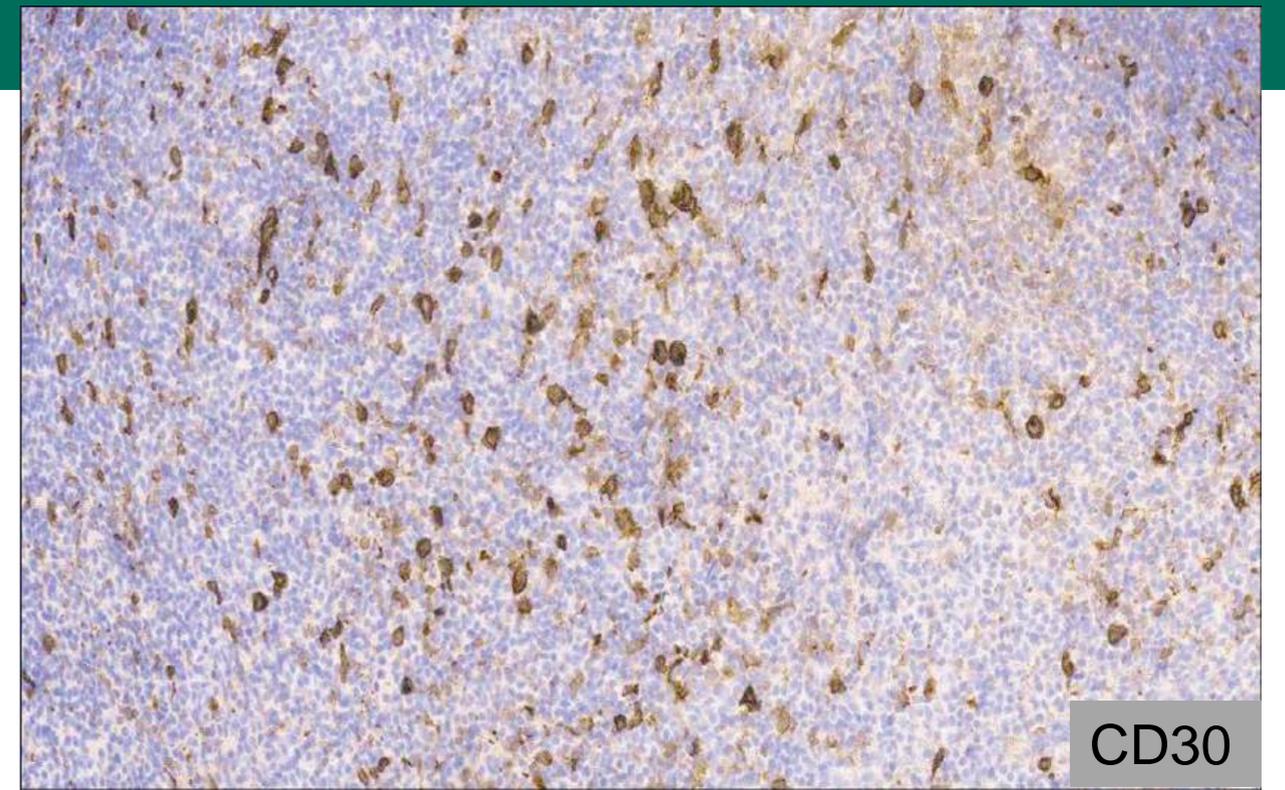
Нарушение формирования В-клеточных фолликулов и В-клеточного ответа:

mut *SH2D1A, CD40L, ICOS, STAT3* [Gerosa J. et al. 2017; Cicalese MP et al., 2018 De Leo P. et al, 2019]

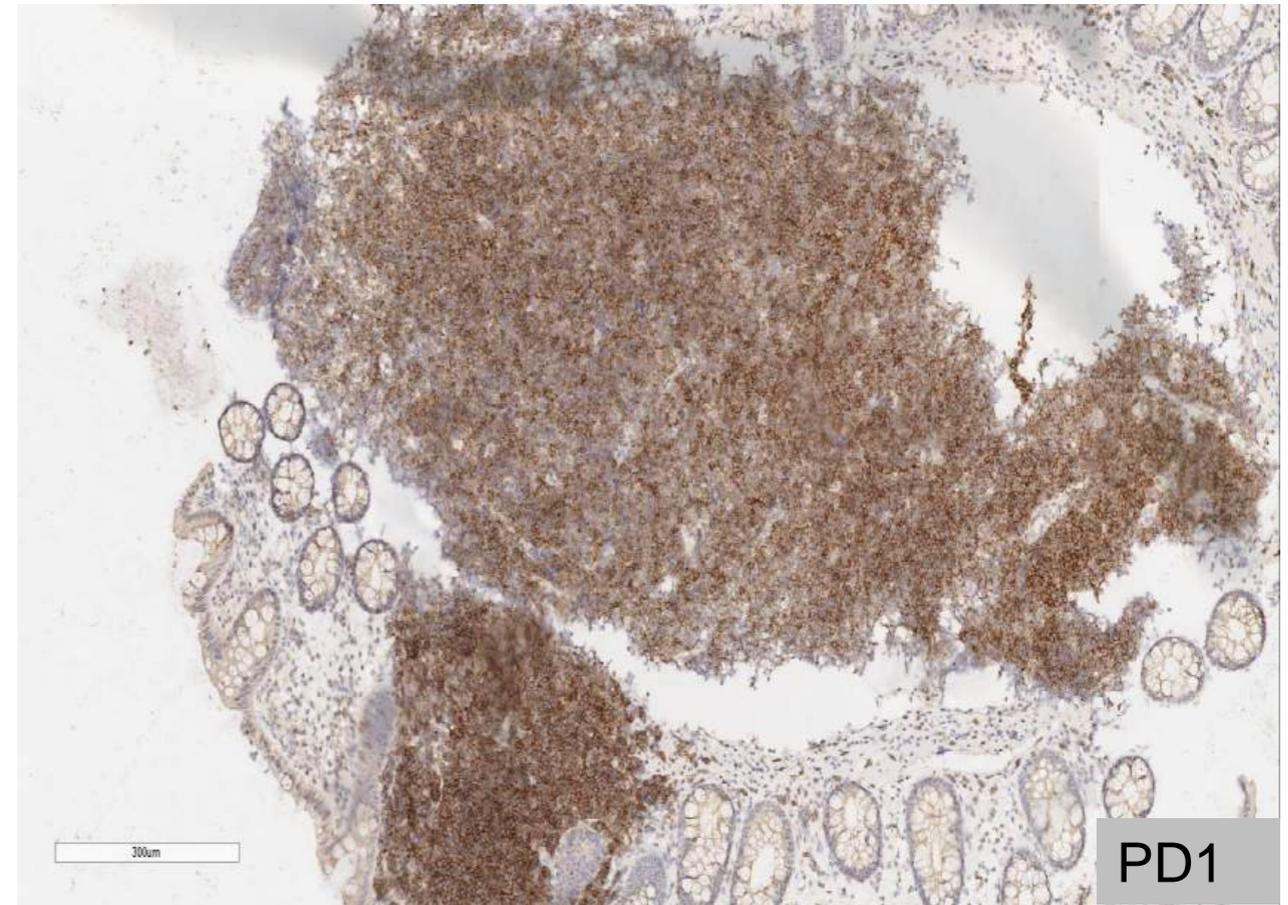
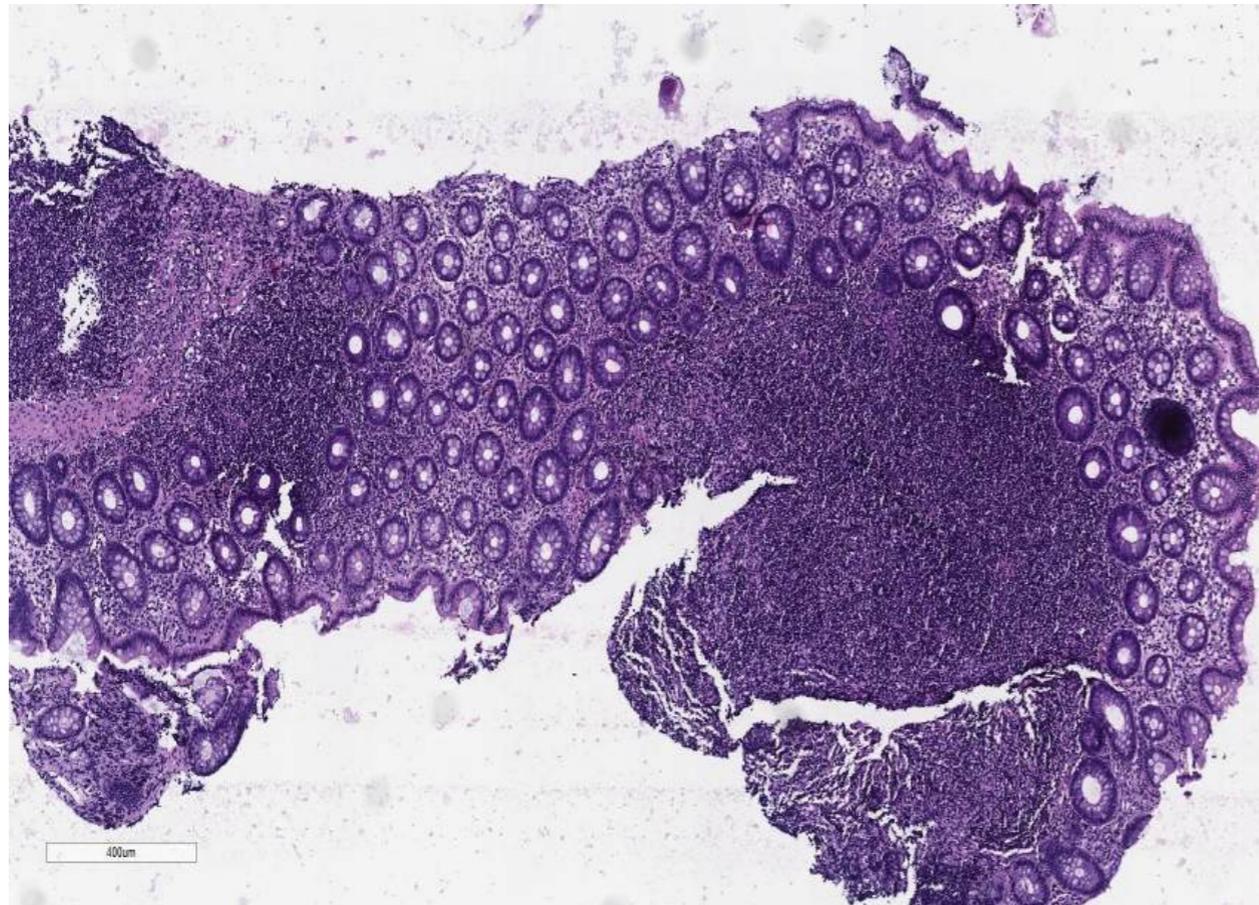
Пац. 31 г. Незначительная лимфаденопатия. Гиперплазия миндалин, множественные полиповидные утолщения слизистой оболочки ЖКТ.  
Снижение IgG, IgA. **2022г.**



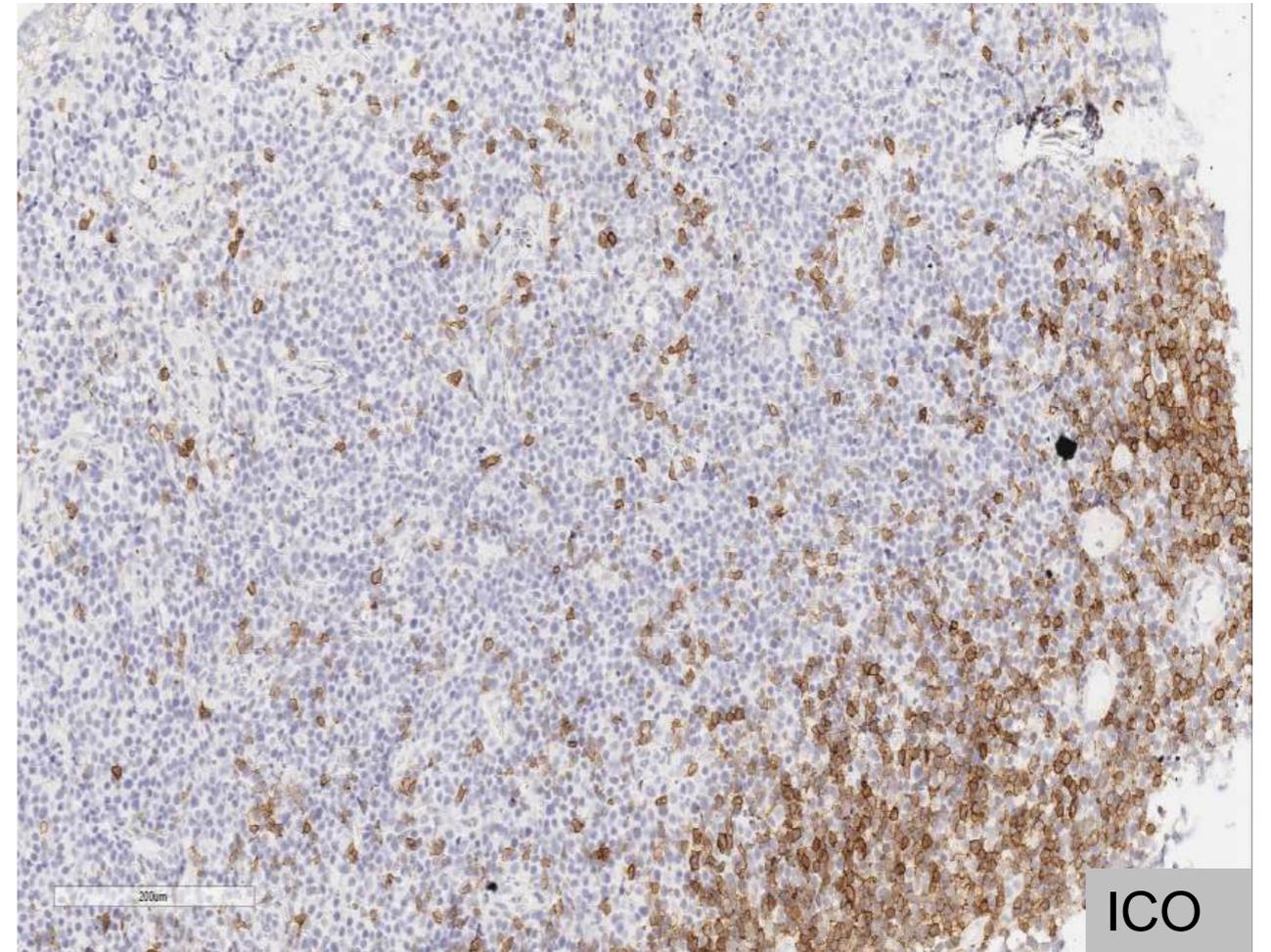
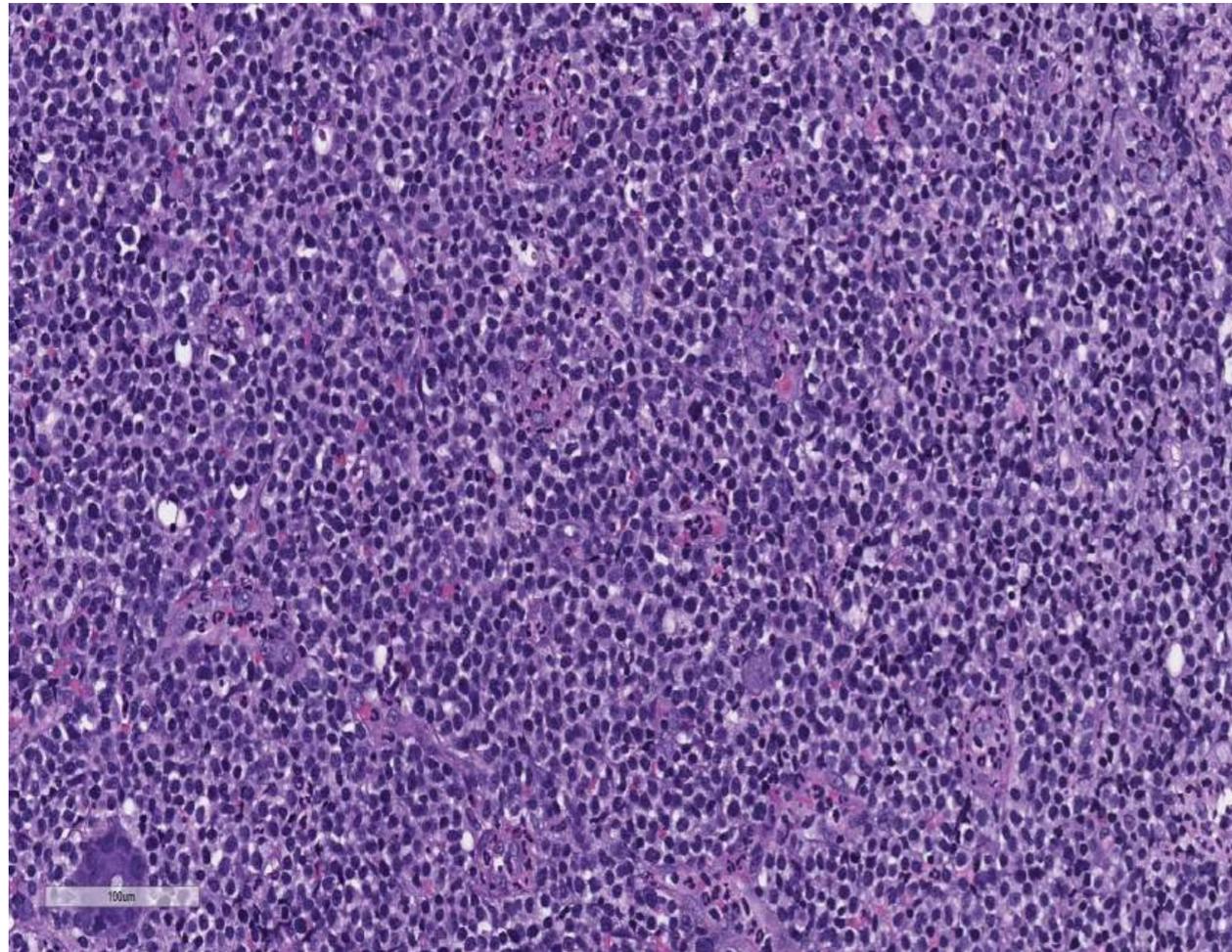
Обнаружена Т-клеточная клональность. Данные лаб молекулярной гематологии, зав. Судариков А.Б.



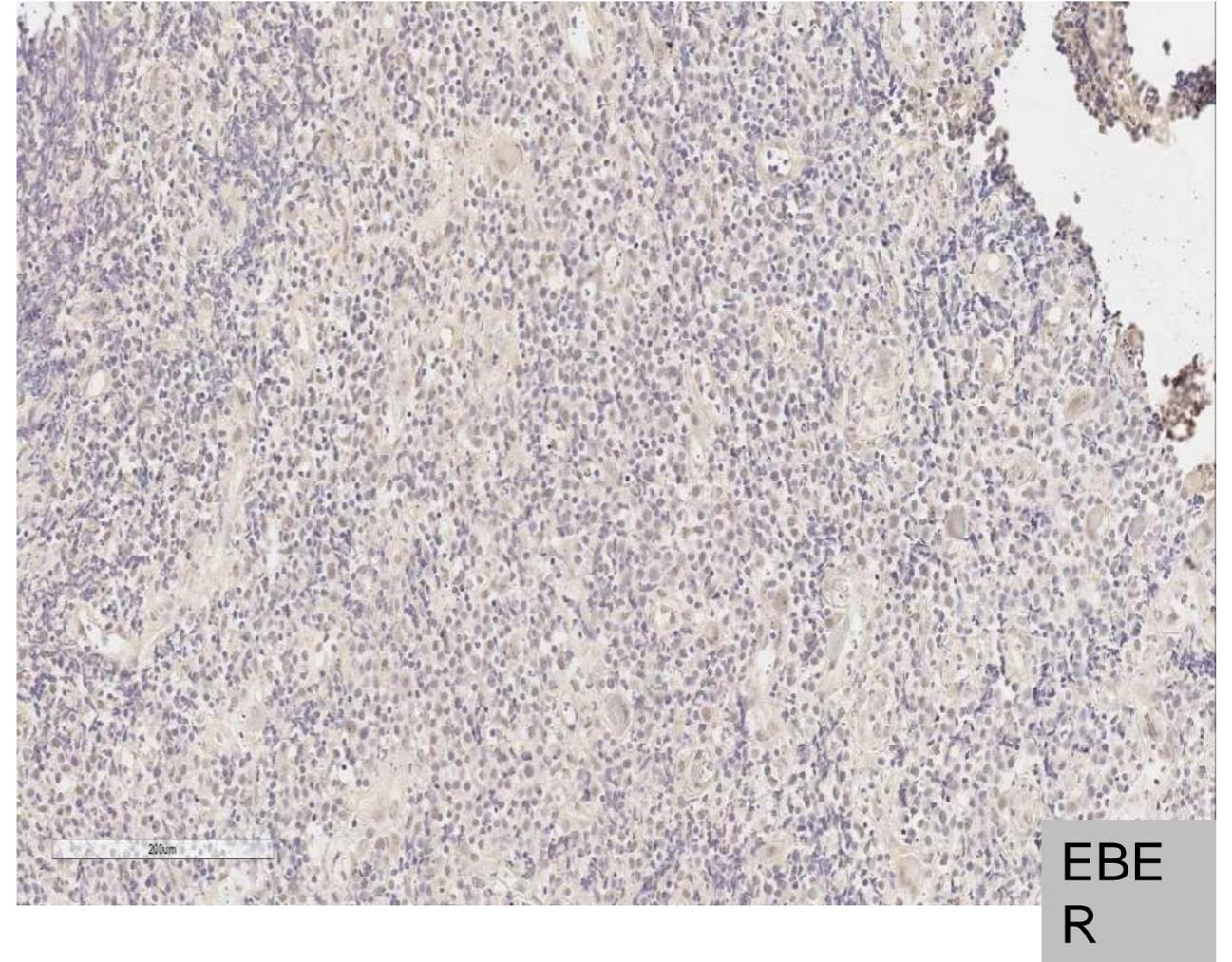
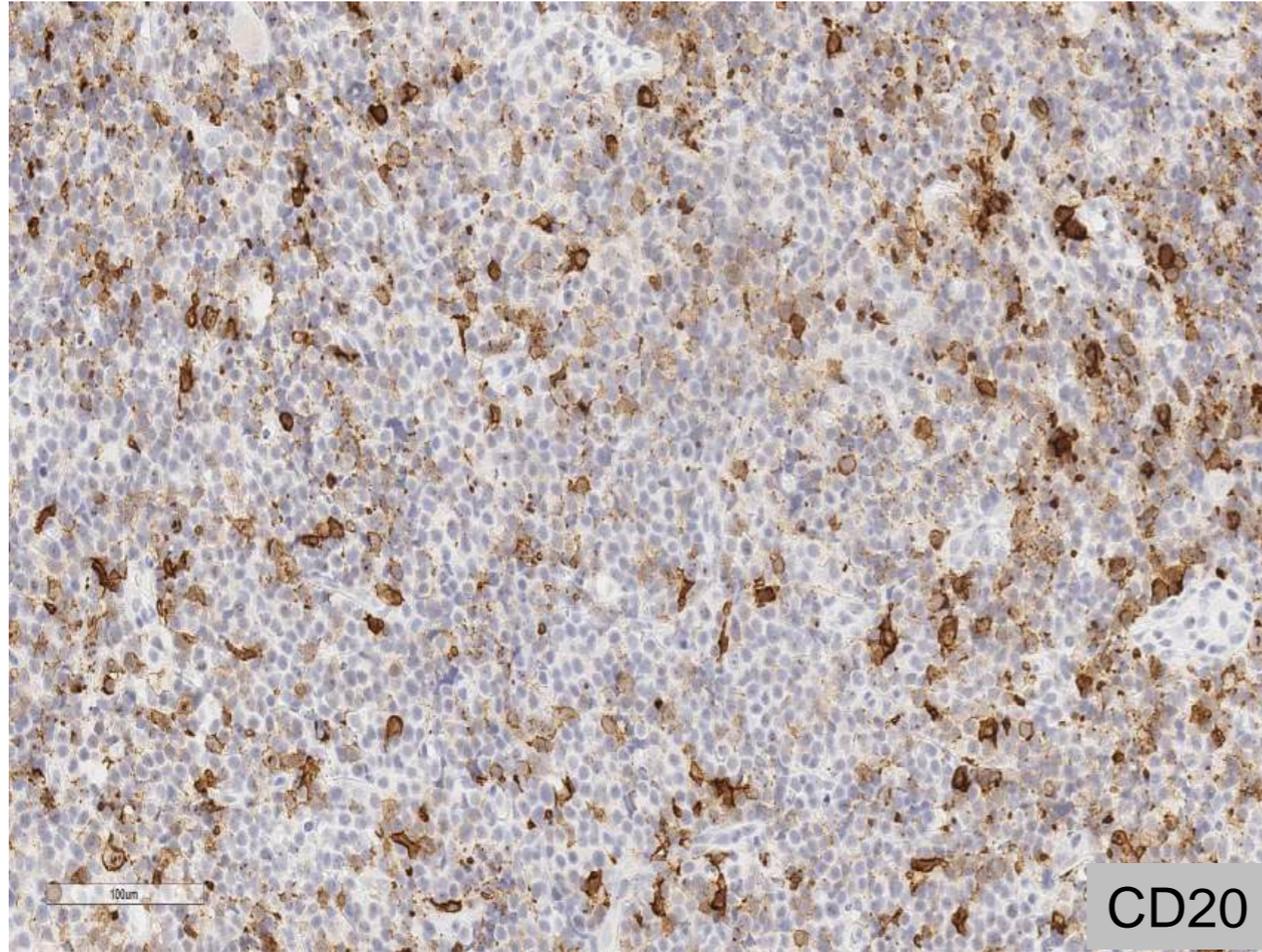
# Биоптат толстой кишки 2024 из зоны утолщения слизистой оболочки Нодулярная лимфоидная гиперплазия преимущественно из Tfh-клеток

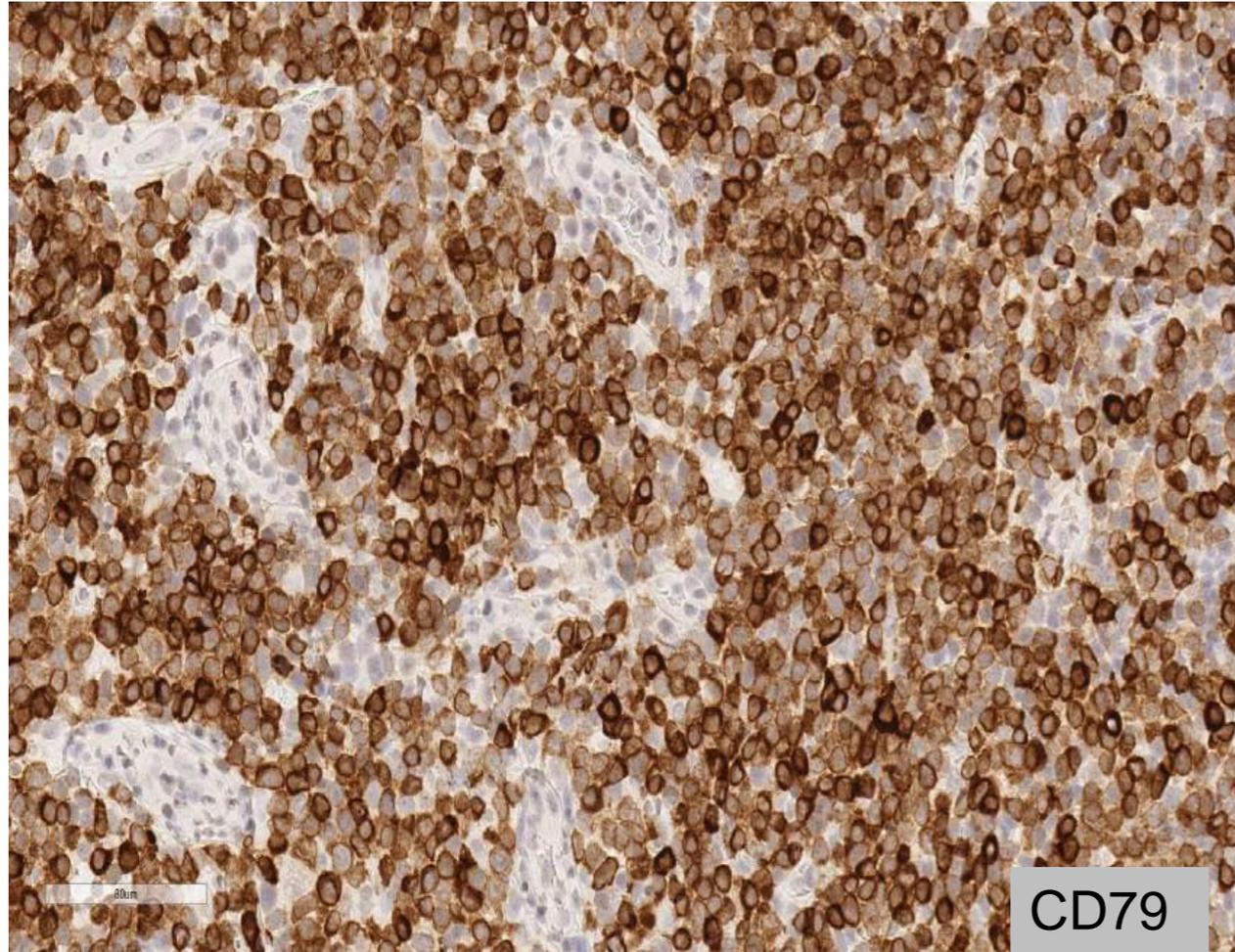


# 2-е новообразование толстой кишки с изъязвлением 2024г.

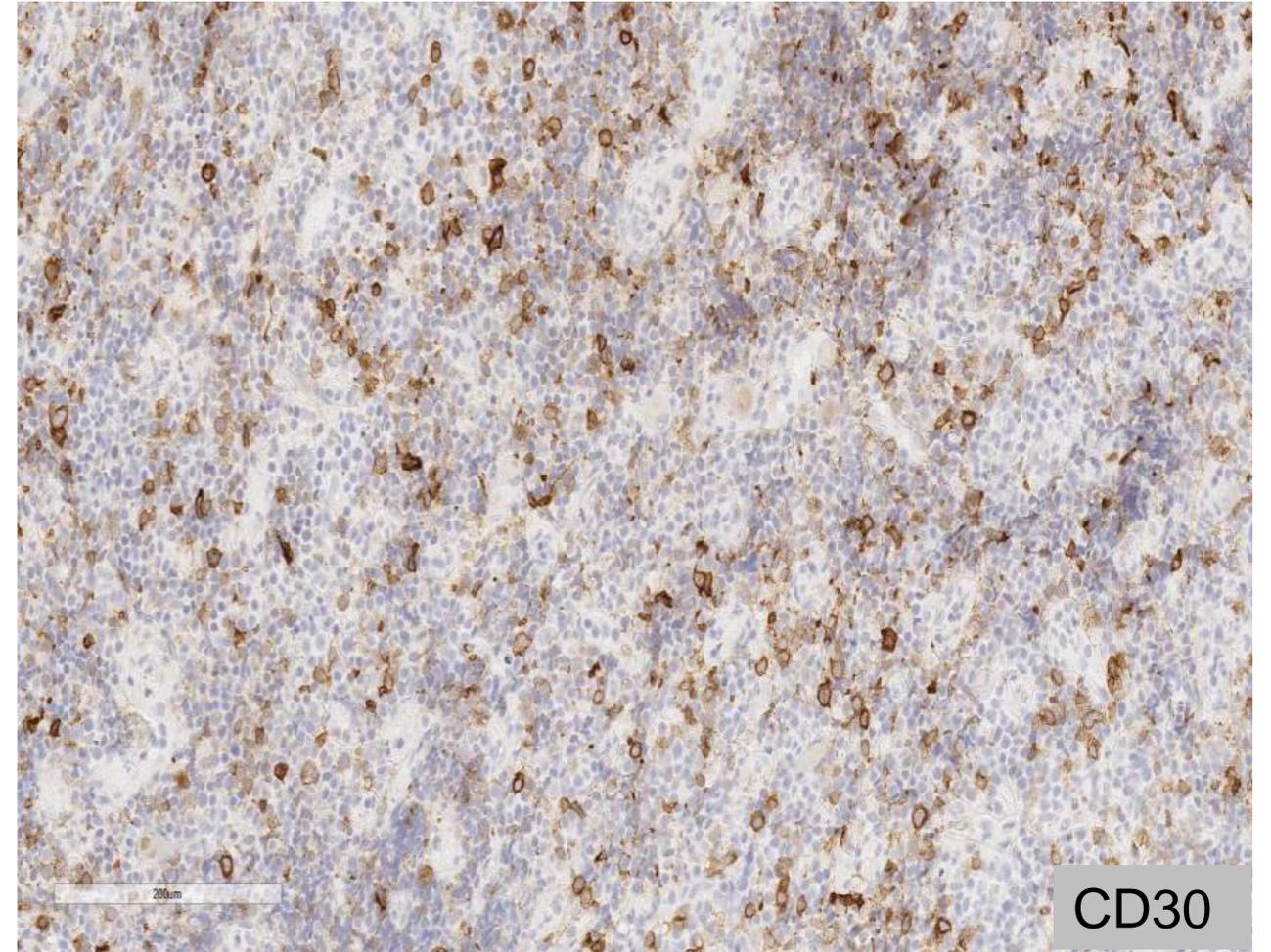


ICO  
S



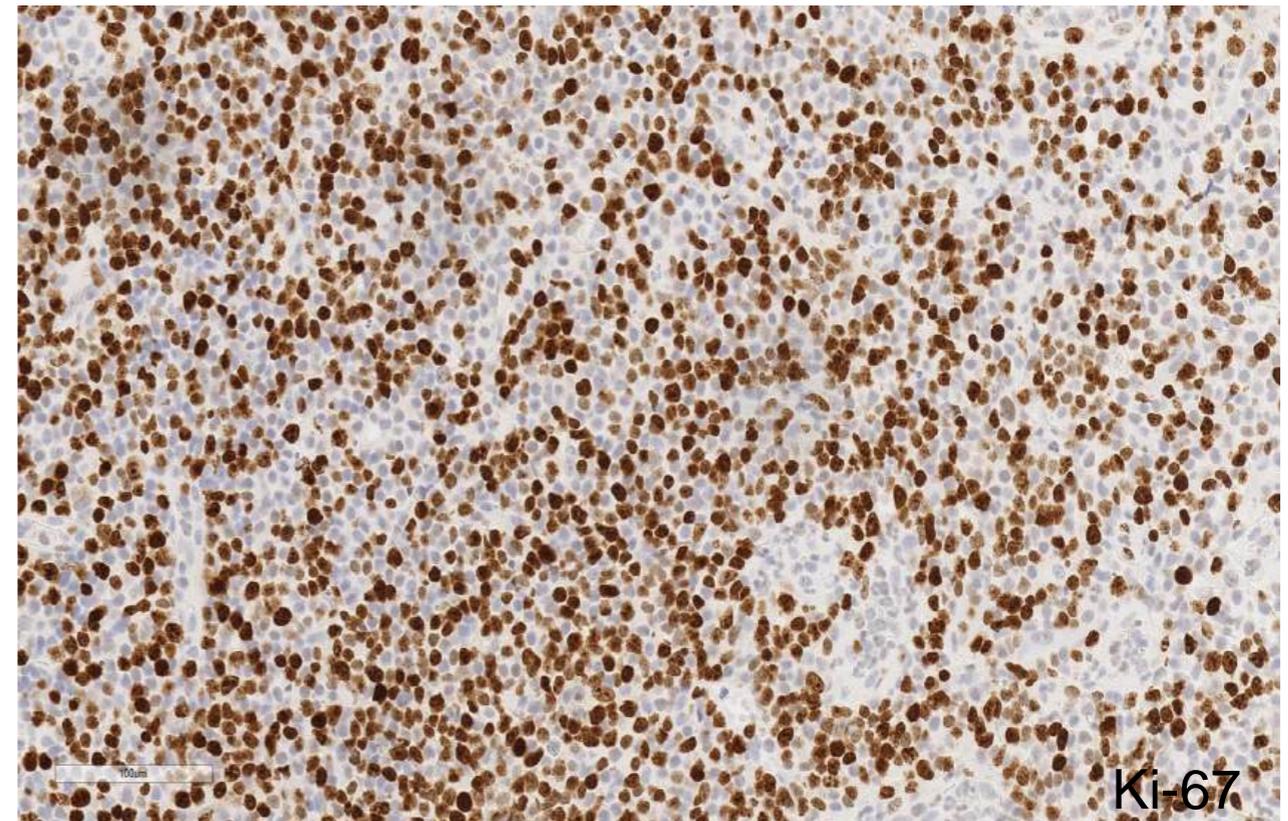
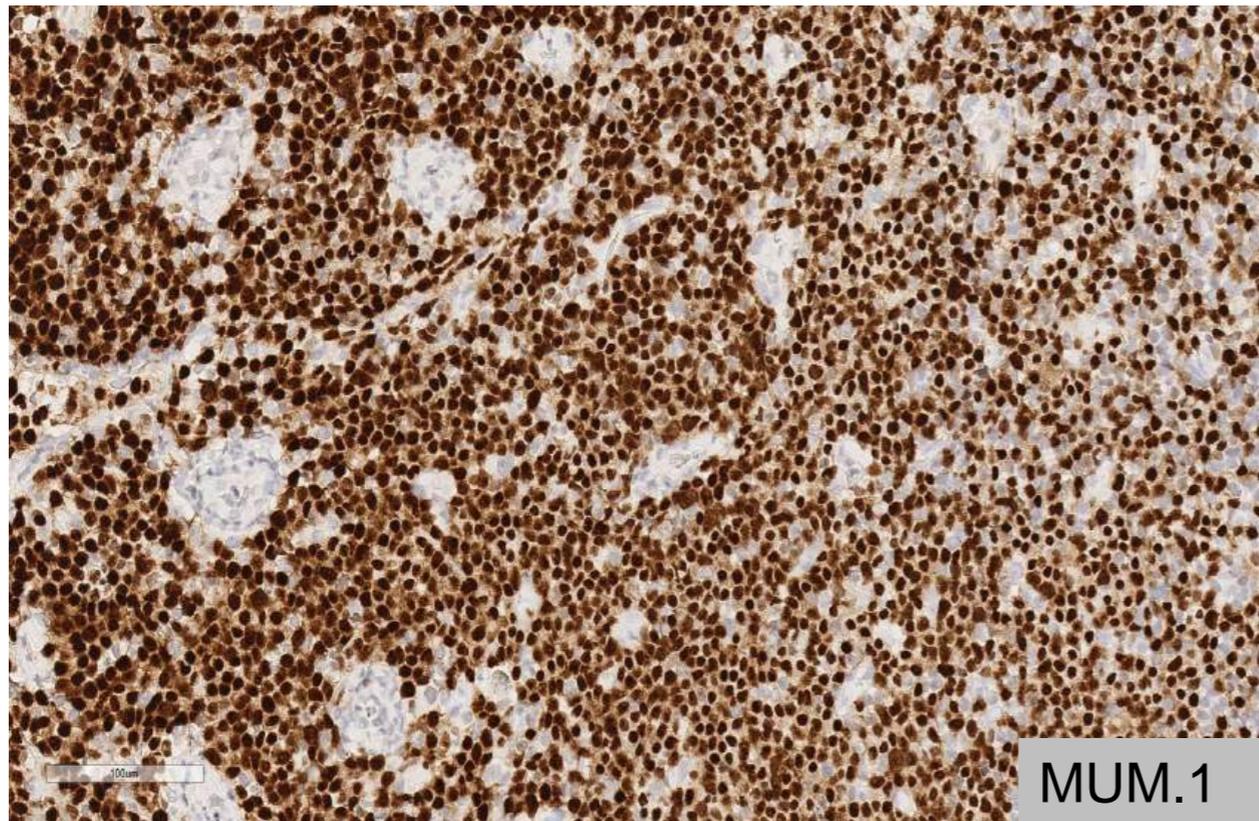


CD79  
a



CD30

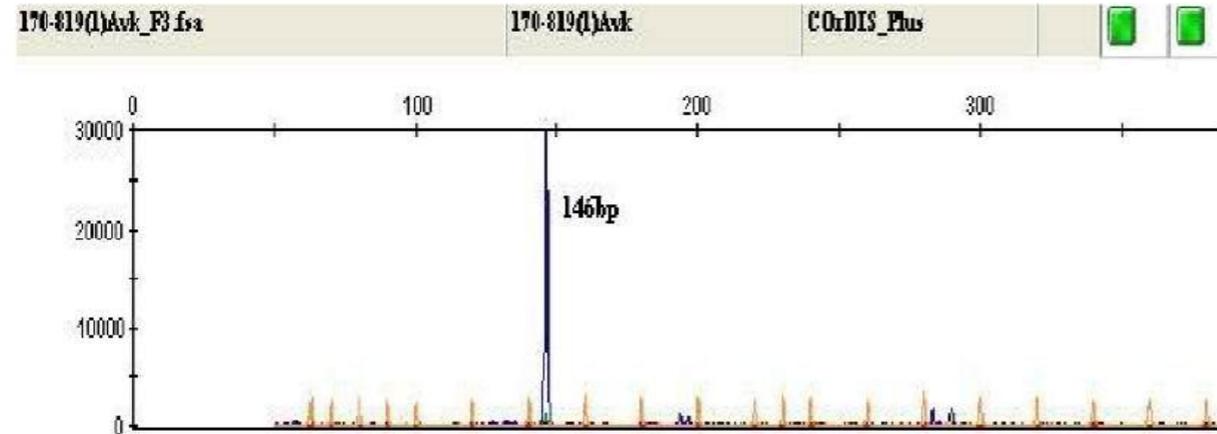
# LPD с пролиферацией Tfh-клеток, трансформацией в плазмобластную лимфому EBER- (мономорфноклеточный вариант LPD)



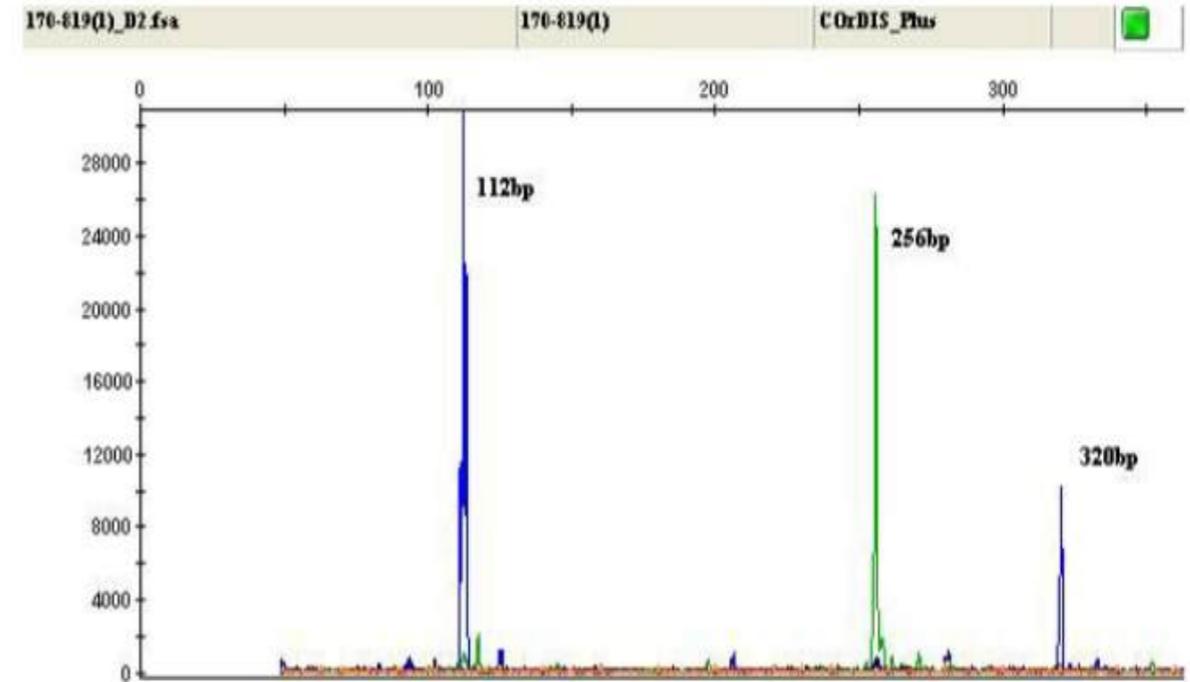
Проводится NGS-исследование – первичный иммунодефицит с mut *PI3Kdelta*?

# 2024 г. Биоптат толстой кишки (из зоны изъязвления) Данные лаб. молекулярной генетики, зав. Судариков А.Б.

Результат PCR анализа: Выявлена В-клеточная клональность по реаранжировкам генов IGK<sub>Vk</sub>-Jk, V<sub>k</sub>-KDE/intron-KDE



Результат PCR анализа: Выявлена В-клеточная клональность по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина



## Синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы $\delta$ (APDS)

представляет собой комбинированный первичный иммунодефицит, возникающий в результате мутаций в генах, кодирующих p110 $\delta$  (PIK3CD) и p85 $\alpha$  (PIK3R1) в белке PI3K $\delta$ , который проявляется широким спектром клинических фенотипов; введен в ВОЗ 5 изд. 2022, глава «Лимфопролиферативные заболевания и лимфомы, ассоциированные с иммунодефицитом и иммунной дисрегуляцией»

### Activated PI3K $\delta$ syndrome (APDS)

Abnormal T-lymphocyte signalling due to gain-of-function mutations in *PIK3CD* or loss-of-function mutations in *PIK3R1*, *PTEN*

Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, nodular mucosal lymphoid hyperplasia, herpesvirus infections, (EBV, CMV, HSV)

DLBCL > CHL > EMZL > others; majority of DLBCL and CHL cases are EBV+

# ВОЗ 5 изд Гематолимфоидные опухоли

Pathogenesis, clinical features, and associated lymphoproliferative disorders across major categories of inborn errors of immunity (IEIs) of T and B cells {31953710; 33598806}

IEI subtype	Pathogenesis	Clinical features	Lymphoproliferative disorders
<p>Predominantly antibody deficiencies: 52% of IEIs worldwide {32720819}</p>			
<p><b>Common variable immunodeficiency (~35% of PIDs)</b> {28606585}</p>	<p>Marked decrease in at least two immunoglobulin subsets (IgG and either IgA or IgM or both) often due to defects in B-cell development and maturation; altered T-cell repertoire {26311730 ; 22042693 ; 31942606 ; 33256375}</p>	<p>Infections, autoimmunity, lymphoproliferation; lymphoma and gastric cancer predisposition</p>	<p>EBV+/- DLBCL &gt; EBV+ CHL &gt; EMZL &gt; T-LGLL {32185577 ; 34255892 ; 33876323}; cutaneous and other extranodal CD8+ T-cell-rich lymphoid or lymphohistiocytic infiltrates</p>
<p><b>Activated PI3Kδ syndrome (APDS)</b></p>	<p>Abnormal T-lymphocyte signalling due to gain-of-function mutations in <i>PIK3CD</i> {24165795} or loss-of-function mutations in <i>PIK3R1</i>, <i>PTEN</i> {31111319}</p>	<p>Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, nodular mucosal lymphoid hyperplasia, herpesvirus infections, (EBV, CMV, HSV)</p>	<p>DLBCL &gt; CHL &gt; EMZL &gt; others; majority of DLBCL and CHL cases are EBV+ {27555459 ; 27221134 ; 31942637}</p>
<p><b>Hyper-IgM syndrome</b></p>	<p>Defective class-switch recombination, lack of germinal centres, e.g. AID deficiency {33098766}</p>	<p>Bacterial infections, lymphadenopathy, plasmacytosis</p>	<p>DLBCL, CHL, EMZL {32192142}</p>
<p><b>Agammaglobulinaemia</b></p>	<p>Decreased to absent B cells, e.g. mutations in <i>BTK</i> (X-linked agammaglobulinaemia) {24909997}</p>	<p>Severe bacterial infections</p>	<p>Lymphoma uncommon {33584693}; rare cutaneous granulomatous CD8+ T-cell lymphoproliferative disorder {24813299}</p>

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

