

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Системное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное с вирусом Эпштейна—Барр: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение

Systemic T-Cell Lymphoproliferative Disease Associated with Epstein-Barr Virus: A Literature Review and a Case Report

Е.А. Шаламова, А.М. Ковригина, И.А. Шуплецова,
Е.Е. Никулина, В.Д. Латышев, Н.В. Цветаева

EA Shalamova, AM Kovrigina, IA Shupletsova,
EE Nikulina, VD Latyshev, NV Tsvetaeva

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) является широко распространенным и выявляется у 90–95 % взрослого населения. Его реактивация в условиях иммунодефицита часто приводит к клональной трансформации В-лимфоцитов, развитию В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) и В-клеточных лимфом. В то же время в странах Северо-Восточной и Восточной Азии, Латинской Америки у пациентов без выявленного иммунодефицита описаны случаи развития Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, связанных с ВЭБ. В настоящей работе представлено редкое наблюдение системного Т-ЛПЗ, ассоциированного с ВЭБ, протекающего с лимфаденопатией, спленомегалией в сочетании с острой формой аутоиммунной гемолитической анемии у мужчины европеоидной расы. Комплексный анализ анамнестических, патоморфологических и лабораторных данных позволил дифференцировать данное заболевание с Т-клеточной лимфомой и выбрать обоснованную тактику ведения пациента.

Epstein-Barr virus (EBV) is ubiquitous, being identified in 90–95 % of adults. Its reactivation in immunodeficiency conditions often leads to clonal transformation of B-lymphocytes and development of B-cell lymphoproliferative diseases (LPD) and B-cell lymphomas. At the same time, in the countries of North-East and East Asia, as well as Latin America, non-immunocompromised patients sometimes demonstrate the development of EBV-associated T-cell lymphoproliferative diseases. The present paper reports a rare case of EBV-associated systemic T-LPD with lymphadenopathy, splenomegaly as well as acute autoimmune hemolytic anemia in a man of Caucasian race. Complex analysis of anamnestic, pathomorphological, and laboratory data allowed to distinguish this disease from T-cell lymphoma and choose the appropriate patient management strategy.

Ключевые слова: лимфопролиферативное заболевание, вирус Эпштейна—Барр, ВЭБ+ Т-ЛПЗ, диагностика, патоморфология.

Keywords: lymphoproliferative disease, Epstein-Barr virus, EBV+ T-LPD, diagnosis, pathomorphology.

Получено: 30 мая 2021 г.

Received: May 30, 2021

Принято в печать: 2 сентября 2021 г.

Accepted: September 2, 2021

Для переписки: Алла Михайловна Ковригина, д-р биол. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

For correspondence: Alla Mikhailovna Kovrigina, PhD in Biology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Для цитирования: Шаламова Е.А., Ковригина А.М., Шуплецова И.А. и др. Системное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное с вирусом Эпштейна—Барр: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. Клиническая онкогематология. 2021;14(4):477–87.

For citation: Shalamova EA, Kovrigina AM, Shupletsova IA, et al. Systemic T-Cell Lymphoproliferative Disease Associated with Epstein-Barr Virus: A Literature Review and a Case Report. Clinical oncohematology. 2021;14(4):477–87. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-477-487

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-477-487

ВВЕДЕНИЕ

Вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) является широко распространенным представителем γ -герпесвирусов, которым инфицировано 90–95 % взрослого населения Земли [1, 2]. Большая часть детей переносит первичную инфекцию бессимптомно. В более позднем возрасте, как правило, развивается клиническая картина инфекционного мононуклеоза [2, 3]. При этом вне зависимости от наличия клинических проявлений первичной инфекции у всех инфицированных ВЭБ отмечается пожизненное бессимптомное носительство этого вируса В-клетками памяти [1, 4, 5].

Сохранение ВЭБ в клетках-носителях при латентной инфекции связано с механизмом подавления экспрессии части генома вируса, что позволяет ему ускользнуть от иммунного ответа. Выделяют 6 ядерных антигенов (EBNA1, -2, -3A, -3B, -3C и LP), 3 интегральных латентных мембранных белка (LMP1, -2A, -2B), 2 кодируемых вирусом РНК (EBER1, EBER2). На основании профиля экспрессии генов выделяют 0, I, II и III типы латентности [1, 4]. В покоящихся В-клетках памяти выявляется только экспрессия малых РНК EBER (латентность 0 типа) [4]. При активации ВЭБ+ В-клеток и их дальнейшей пролиферации происходит реактивация ВЭБ с экспрессией дополнительных генов. Для лиц с сохранным иммунитетом характерны I и II (EBNA2-) типы латентности, для лиц с иммунодефицитом — III тип (EBNA2+) [1, 4, 5]. Таким образом, методом хромогенной гибридизации *in situ* во всех ВЭБ-инфицированных клетках вне зависимости от типа латентности можно обнаружить EBER, что является наиболее надежным маркером ВЭБ-инфекции.

На протяжении долгого времени известно онкогенное трансформирующее действие ВЭБ на инфицированные эпителиоциты, активированные В-клетки. С этим свойством вируса связана его онкогенная роль в патогенезе В-клеточных лимфом, таких как лимфома Беркитта, ВЭБ+ диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Ходжкина, плазмобластная лимфома, первичная лимфома серозных полостей, диффузная В-крупноклеточная лимфома, связанная с хроническим воспалением [5, 6].

Наряду со злокачественными лимфомами выделяют большую группу В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (В-ЛПЗ), ассоциированных с ВЭБ, развивающихся на фоне первичных и приобретенных иммунодефицитных состояний, в т. ч. после трансплантации органов (так называемые посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания — ПЛПЗ) и на фоне ВИЧ-инфекции. В основе данных заболеваний лежит клональная трансформация ВЭБ-инфицированных наивных В-клеток и В-клеток памяти после их активации и их неэффективная элиминация цитотоксическими ВЭБ-специфичными Т-клетками вследствие иммунодефицита [5, 7–9]. Эпителиоциты и В-лимфоциты являются основными клетками-мишенями ВЭБ, механизм их инфицирования подробно изучен. Однако до сих пор остается неясным, как вирус проникает в Т-клетки [5, 6, 10].

Таблица 1. Перечень ВЭБ-ассоциированных Т- и В-клеточных лимфом и лимфопролиферативных заболеваний, согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ-2017 (цит. по [11])

В-клеточные лимфомы	В-ЛПЗ
Лимфома Беркитта	ВЭБ+ мукокутанная язва
Плазмобластная лимфома	Лимфоматоидный гранулематоз
ВЭБ+ диффузная В-крупноклеточная лимфома	ВЭБ+ ПЛПЗ, полиморфноклеточный вариант
Первичная лимфома серозных полостей	ВЭБ+ ПЛПЗ, мономорфноклеточный вариант
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, связанная с хроническим воспалением	ПЛПЗ
Т/НК-клеточные лимфомы	Т-ЛПЗ
Т/НК-клеточная лимфома назального типа	Хроническая активная ВЭБ-инфекция Т- и НК-клеточного типа:
Агрессивный НК-клеточной лейкоз	● Системная форма
Системная Т-клеточная лимфома ВЭБ+ детского возраста	● Кожная форма:
Первичная ВЭБ+ нодальная Т-или НК-клеточная лимфома	1) подобная световой оспе Базена: — классическое течение — тяжелое течение
	2) подобная тяжелой аллергии на укус москита
Классическая лимфома Ходжкина	Классическая лимфома Ходжкина в рамках ПЛПЗ

ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ПЛПЗ — посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание.

В то же время существует спектр ВЭБ-ассоциированных Т/НК-клеточных неоплазий, а именно: Т/НК-клеточная лимфома назального типа, агрессивный НК-клеточной лейкоз и первичная ВЭБ+ нодальная Т- или НК-клеточная лимфома, впервые выделенная в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. [11].

Спектр Т- и В-клеточных лимфом и лимфопролиферативных заболеваний, связанных с ВЭБ, представлен в табл. 1.

В отличие от ВЭБ+ В-ЛПЗ описанные случаи ВЭБ-ассоциированных Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (ВЭБ+ Т-ЛПЗ) выявляются у пациентов без явного иммунодефицита (как правило, у детей и молодых взрослых) как проявление хронической активной ВЭБ-инфекции (chronic active EBV infection, CAEBV) [11–13]. Наибольшее число случаев CAEBV и ВЭБ+ Т-ЛПЗ регистрируется в странах Восточной Азии [4, 11]. Несмотря на редкость данной нозологии в европейских странах среди взрослого населения, специалистам разного профиля, в т. ч. гематологам и онкологам, важно иметь представление о ее возможных клинических проявлениях и необходимости динамического наблюдения с учетом высокого риска развития Т-клеточных лимфом и других угрожающих жизни осложнений в исходе заболевания [14, 15]. В практике патологоанатома случаи ВЭБ+ Т-ЛПЗ могут вызывать значительные трудности в интерпретации морфологических и иммуногистохимических данных при дифференциальной диагностике с Т-клеточными лимфомами. Знание данной патологии имеет большое значение для верификации диагноза и определения тактики лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Н., 54 года, в мае 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию с тяжелым течением (60 % поражения легких). С 15.02.2021 г. отметил внезапное появление эритематозной генерализованной сыпи, регрессировавшей на фоне терапии преднизолоном в течение 4 дней (30–60 мг/сут). Через 5 дней появилась артралгия, лихорадка до 38–40 °С и быстро нарастающая слабость. Госпитализирован 23.02.21 в инфекционную больницу с диагнозом «лихорадка неясного генеза», где была выявлена анемия тяжелой степени (гемоглобин 66 г/л). При КТ органов грудной клетки и брюшной полости обнаружены увеличенные лимфатические узлы (максимально до 18 мм в диаметре) с накоплением контрастного вещества и спленомегалия (150 × 50 × 78 мм). При определении группы крови — панагглютинация эритроцитов. С подозрением на лимфопролиферативное заболевание больной переведен в онкодиспансер, где в биоптате шейного лимфатического узла обнаружены «реактивные изменения». Лечение с 25.02 по 04.03.21: дексаметазон 20–40 мг/сут в/в, иммуноглобулин 12 г, пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг/сут, трансфузии эритроцитарной взвеси по индивидуальному подбору — без эффекта, за исключением уменьшения размеров лимфатических узлов. Лабораторные показатели не имели положительной динамики: гемоглобин — 50–60 г/л, отсутствие ретикулоцитоза (0,7 %), лейкоциты — 11–15 × 10⁹/л за счет зрелых нейтрофилов (до 80 %), тромбоциты — 350–450 × 10⁹/л, лактатдегидрогеназа — 925 ЕД/л, неконъюгированная гипербилирубинемия, в 2 раза превышающая норму. В периферической крови выявлялись ДНК ВЭБ (4,24 копий/10⁵ клеток) и антитела к капсидному антигену VCA EBV (IgG).

В крайне тяжелом состоянии, обусловленном некупируемым анемическим синдромом, 05.03.2021 г. больной был переведен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Пациенту выполнена трепанобиопсия костного мозга, были подтверждены лабораторные признаки гемолиза, определена положительная прямая проба Кумбса в разведении 1:128, а также положительная непрямая проба Кумбса без установленной специфичности антител. Только при генотипировании удалось верифицировать группу крови и резус-принадлежность эритроцитов больного и осуществить оптимальный подбор 2 доноров.

В аспирате костного мозга: эритроидный росток — 1,2 %, общее количество лимфоидных клеток — 15,8 %, плазматических клеток — 1,2 %. В трепанобиоптате — раздражение красного ростка. Дефицита гуморального иммунитета по трем классам иммуноглобулина не выявлено. В крови подтверждена репликация ДНК ВЭБ 5811 копий/10⁵ клеток. ДНК парвовируса В19 в костном мозге не обнаружена.

Лечение

С момента поступления терапия глюкокортикоидными (ГКС) отменена. В течение первых 4 дней проводились ежедневные трансфузии эритроцитарной массы 0(I) Rh(-). Однако в связи с их

неэффективностью и аллоиммунизацией на фоне предшествующих массивных трансфузий (> 20 доз) и достаточной адаптированности больного к концентрации гемоглобина 50 г/л от дальнейших гемотрансфузий решено воздержаться.

Острый гемолиз в сочетании с инфекционно-воспалительным процессом всегда определяет крайне высокую степень тромбогенного риска. Так, с 8 по 10 мая 2021 г. у пациента диагностированы тромбоз внутренней яремной вены справа, связанный с ранее установленным центральным катетером, тромбозы вен нижних конечностей с флотирующим компонентом до 1,5 см, а также тромбозом легочной артерии с пристеночными тромбами в просвете разветвлений легочных артерий. Выявлены начальные симптомы двусторонней плевропневмонии на фоне гиповентиляции нижних долей обоих легких. В дальнейшем была подтверждена инфекция кровотока, вызванная *S. epidermidis* (посев крови от 10.03.21).

Лечение продолжили в отделении реанимации: круглосуточная инфузия гепарина 1000→1500 ЕД/ч; комбинированная терапия антибиотиками с включением ацикловира (в связи с репликацией герпесвирусов I и II типов в слюне). Проводилась терапия иммуноглобулином человека нормальным (суммарно введено 190 г). На этом фоне состояние сохранялось стабильно тяжелым, гемоглобин 50–55 г/л без заместительных трансфузий.

По жизненным показаниям выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия без осложнений. В послеоперационный период наблюдался постепенный прирост гемоглобина, отмечено появление ретикулоцитоза (0,5→14 %). Заместительные гемотрансфузии не проводились. В крови сохранялась репликация ВЭБ. Пациент был выписан из стационара через 3 нед. после спленэктомии в стабильном состоянии (гемоглобин 120 г/л, ДНК ВЭБ 16 копий/10⁵ клеток, прямая проба Кумбса оставалась положительной, при этом признаки гемолиза отсутствовали). В целях дальнейшего контроля исхода болезни была выбрана наблюдательная тактика при динамическом наблюдении в амбулаторных условиях.

Результаты патоморфологического исследования Шейный лимфатический узел

При пересмотре готовых гистологических препаратов обнаружены срезы ткани лимфатического узла с частично нарушенной гистоархитектоникой. Лимфоидные фолликулы немногочисленные, с небольшими светлыми зародышевыми центрами, часть — с признаками лимфоидного истощения. В расширенной паракортикальной зоне отмечались многочисленные эпителиоидноклеточные кластеры, явления ангиоматоза, пролиферация лимфоидных клеток преимущественно небольшого размера с увеличенным количеством укрупненных и крупных лимфоидных клеток с фигурами митозов (рис. 1).

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) визуализировались лимфоидные фолликулы небольшого размера CD20+, часть — с признаками дезорганизации (рис. 2). В расширенной паракортикальной зоне лимфоидный пролиферат был представлен

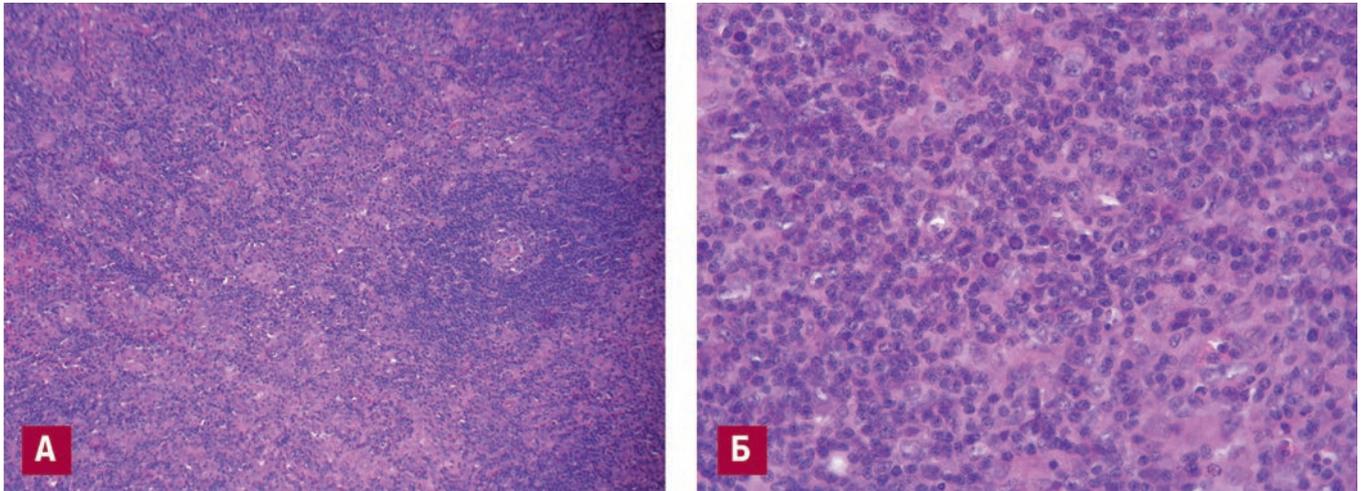


Рис. 1. Морфологическая картина биоптата лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином:

А — лимфоидные фолликулы немногочисленные, расширенная паракортикальная зона с пролиферацией лимфоидных клеток и явлениями ангиоматоза, наличием кластеров эпителиоидных клеток, $\times 100$; Б — многочисленные фигуры митозов среди клеток лимфоидного пролиферата, $\times 400$

Fig. 1. Morphological pattern of lymph node biopsy. H&E stain:

А — few lymphoid follicles, extended paracortical zone with proliferating lymphoid cells and angiomas, epithelioid cell clusters, $\times 100$; Б — many mitotic figures in lymphoid proliferating tissue, $\times 400$

Т-клетками CD3+ с выраженной CD4-позитивной популяцией из клеток разного размера со значительным количеством крупных и укрупненных форм. Кроме того, определялась многочисленная цитотоксическая популяция CD8+, гранзим В+, TIA-1+, представленная клетками разного размера (рис. 3). В Т-клеточном пролиферате отмечались рассеянные укрупненные и крупные В-клетки CD20+ в увеличенном количестве. При реакции с антителами к CD30 визуализировались многочисленные активированные клетки разного размера, при сопоставлении иммуногистоархитектоники представленные Т- и В-клетками. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил в среднем 50–60 % положительных клеток в участках лимфоидного пролиферата с митотической активностью в расширенной паракортикальной зоне. При проведении хромогенной гибридизации *in situ* некодирующие малые РНК ВЭБ обнаружены в лимфоидных клетках разного размера, расположенных в пределах лимфоидных фолликулов и в паракортикальной зоне. При реакции с антителами к CD21 признаков экстрафолликулярной пролиферации сети фолликулярных дендритных клеток не обнаружено. При реакциях с антителами к CD10 и BCL-6 позитивны клетки светлых зародышевых центров фолликулов. ICOS-позитивные лимфоидные клетки (Tfh-клетки) располагались в пределах светлых центров лимфоидных фолликулов. ИГХ-исследование биоптата лимфатического узла позволило исключить диагноз Т-клеточной лимфомы и выявить признаки ВЭБ+ Т-ЛПЗ.

Проведено молекулярно-генетическое исследование ткани лимфатического узла из парафинового блока для определения Т- и В-клеточной клональности. Т- и В-клеточную клональность оценивали по перестройкам *TCRG* и *IGH* соответственно, по протоколу BIOMED-2 для капиллярного электрофореза [16, 17]. В исследованном парафиновом блоке лимфатического узла выявлена Т-клеточная клональность по ре-

аранжировкам генов γ -цепи Т-клеточного рецептора (рис. 4). В-клеточная клональность по генам *IGH* не обнаружена.

Костный мозг

При исследовании трепанобиоптата отмечался костный мозг повышенной клеточности за счет расширения эритроидного ростка, представленного преимущественно эритробластами, умеренного расширения промежуточного пула гранулоцитарного ростка. Признаков лимфомного поражения не обнаружено. При проведении хромогенной гибридизации *in situ* некодирующие малые РНК ВЭБ выявлены в единичных мелких лимфоидных клетках, рассеянных среди элементов миелопоэза.

Селезенка

При макроскопическом исследовании размеры селезенки составили 14,2 \times 9,6 \times 4,3 см, капсула гладкая, без дефектов. Сосуды ворот селезенки не тромбированы. На разрезах ткань селезенки темно-вишневого цвета, однородного вида, с мелкой зернистостью; отмечалось два субкапсулярных очага некроза с геморрагическим венчиком 0,6 и 0,3 см в наибольшем измерении соответственно. Дополнительно обнаружена субкапсулярная серозная киста до 0,9 см в диаметре.

При гистологическом исследовании ткань селезенки с сохранной гистоархитектоникой (рис. 5). Белая пульпа редуцирована: лимфоидные фолликулы небольшого размера, немногочисленные, периартериоларные зоны выражены умеренно. Красная пульпа расширена, полнокровная, с кровоизлияниями, субкапсулярными очагами некроза. В селезеночных тяжах определялась нерезко выраженная инфильтрация мелкими лимфоидными клетками, отмечались рассеянные укрупненные лимфоидные клетки. В синусоидах присутствовало значительное количество эритрокариоцитов с кластерами эритробластов.

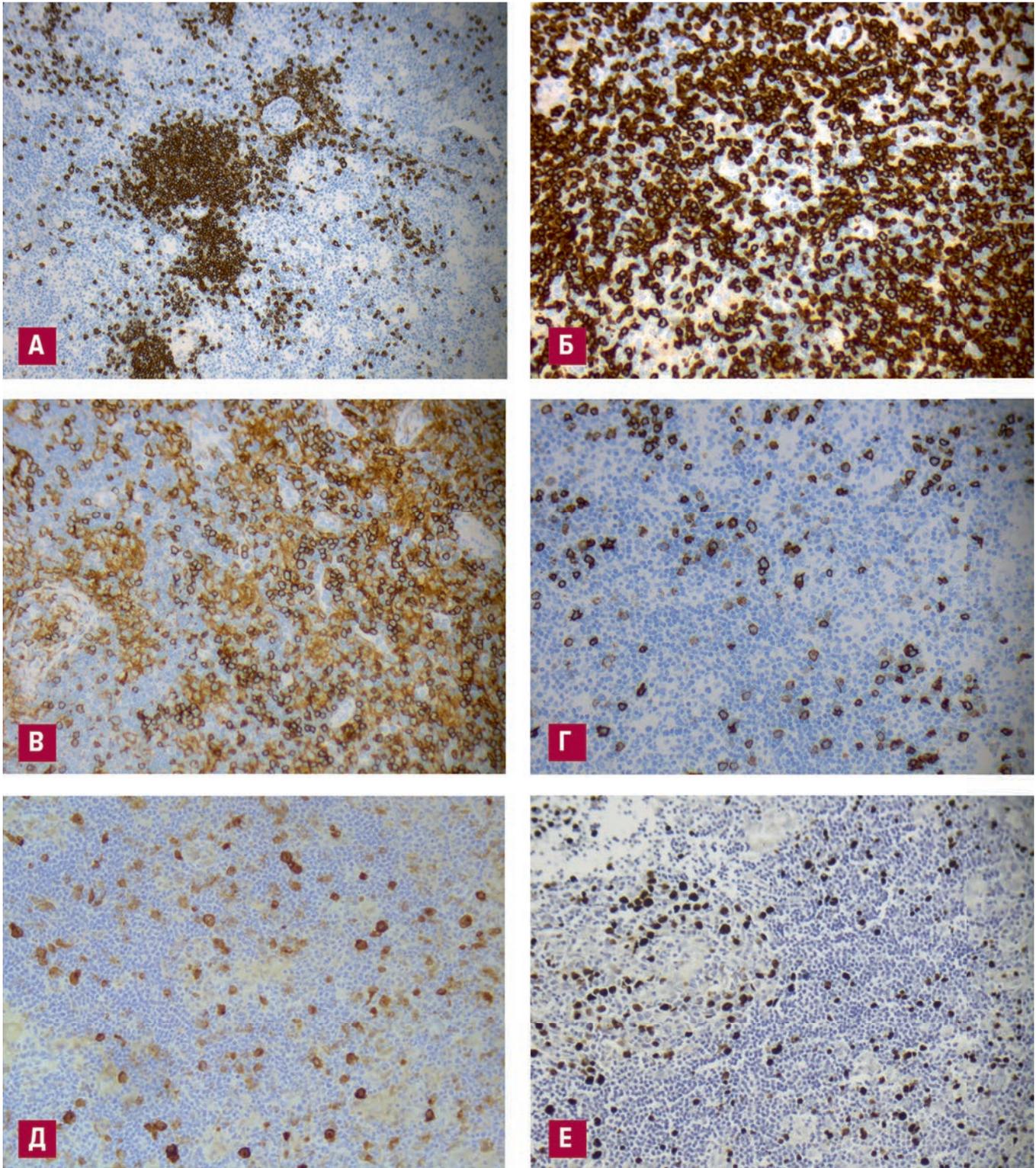


Рис. 2. Особенности иммуногистоархитектоники лимфатического узла:

А — лимфоидные фолликулы с признаками дезорганизации. Иммуноферментный метод, реакция с антителами к CD20+, $\times 100$; Б — пролиферирующая популяция представлена Т-клетками. Иммуноферментный метод, реакция с антителами к CD3+, $\times 200$; В — популяция Т-клеток CD4+ разного размера. Иммуноферментный метод, реакция с антителами к CD4+, $\times 200$; Г — укрупненные и крупные В-клетки, рассеянные в паракортикальной зоне. Иммуноферментный метод, реакция с антителами к CD20+, $\times 200$; Д — активированные лимфоидные В- и Т-клетки разного размера. Иммуноферментный метод, реакция с антителами к CD30+, $\times 200$; Е — EBV+ лимфоидные клетки разного размера в пределах лимфоидных фолликулов и в паракортикальной зоне. Хромогенная *in situ* гибридизация с зондами к малым РНК EBV (CISH EBER), $\times 200$

Fig. 2. Characteristics of the lymph node immune tissue architecture:

А — lymphoid follicles with signs of disorganization. CD20+ antibody immunoassay, $\times 100$; Б — proliferating population of T-cells. CD3+ antibody immunoassay, $\times 200$; В — population of CD4+ T-cells of different sizes. CD4+ antibody immunoassay, $\times 200$; Г — paracortical enlarged and large B-cells. CD20+ antibody immunoassay, $\times 200$; Д — activated lymphoid B- and T-cells of different sizes. CD30+ antibody immunoassay, $\times 200$; Е — intrafollicular and paracortical EBV+ lymphoid cells of different sizes. Chromogenic *in situ* hybridization with probes to small EBV RNAs (CISH EBER), $\times 200$

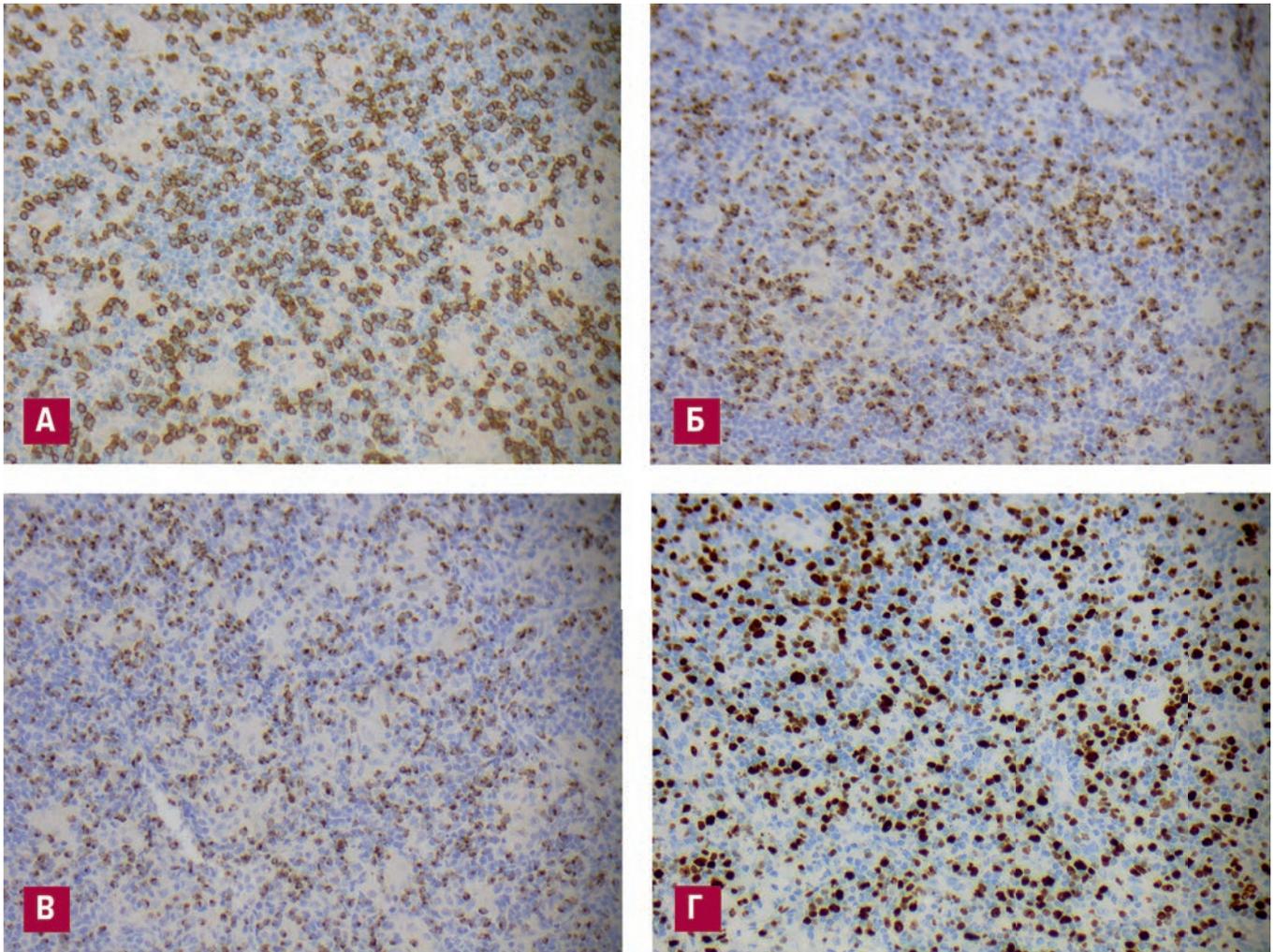


Рис. 3. Иммуногистохимическая характеристика выраженной цитотоксической популяции Т-клеток. Иммуноферментный метод, $\times 200$:

А — разного размера Т-клетки экспрессируют CD8; Б — цитоплазматическая гранулярная реакция в Т-клетках с антителами к гранзиму В; В — цитоплазматическая гранулярная реакция в Т-клетках с антителами к TIA-1; Г — на участках Т-клеточной пролиферации высокий индекс Ki-67 (50–60 %)

Fig. 3. Immunohistochemical characteristics of pronounced cytotoxic population of T-cells. Immunoassay, $\times 200$:

A — CD8-expressing T-cells of different sizes; Б — Granzyme B antibody cytoplasmic granular reaction in T-cells; В — TIA-1 antibody cytoplasmic granular reaction in T-cells; Г — high (50–60 %) Ki-67 index of T-cell proliferation

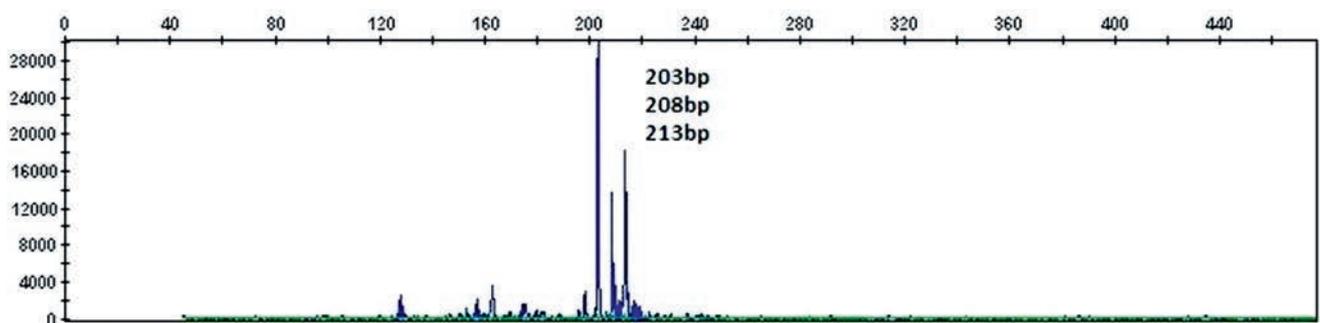


Рис. 4. Результаты определения Т-клеточной клоальности по реаранжировкам генов *TCRG*

Fig. 4. Determination of T-cell clonality by *TCRG* gene rearrangements

При ИГХ-исследовании (рис. 6) визуализировались небольшие CD20-позитивные лимфоидные фолликулы, рассеянные в красной и белой пульпе укрупненные и крупные В-клетки. В селезеночных тяжах определялась рыхлая Т-клеточная инфильтрация CD3+, преимуще-

ственно представленная цитотоксической популяцией CD8+, гранзим В+. При реакции с антителами к CD30 определялись активированные лимфоидные Т- и В-клетки разного размера в увеличенном количестве. При хромогенной гибридизации *in situ* выявлены

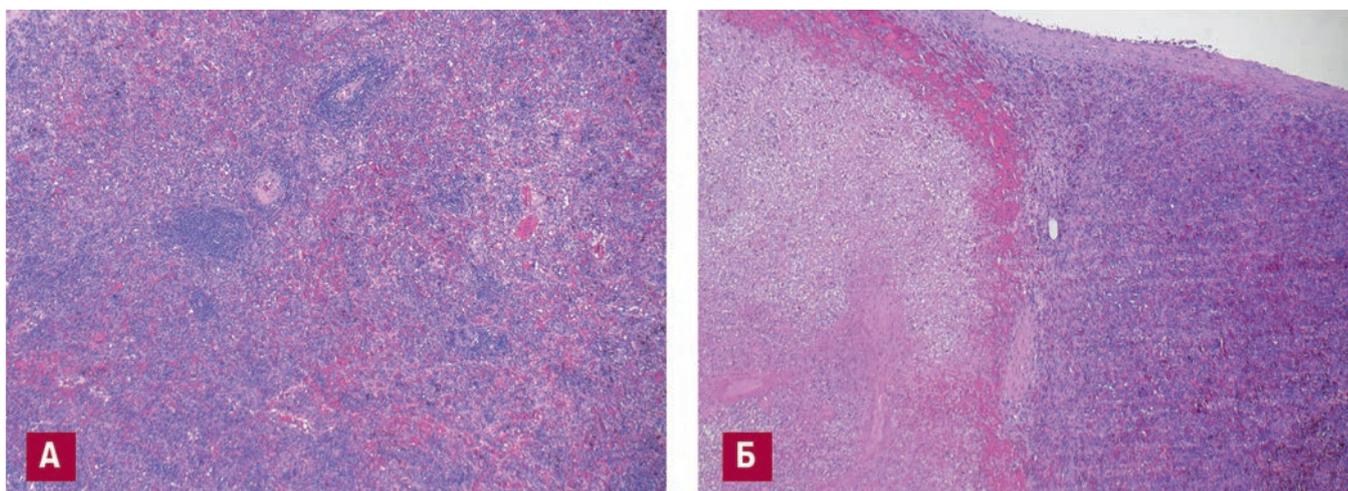


Рис. 5. Морфологическая картина ткани селезенки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$:

А — лимфоидные фолликулы немногочисленные, красная пульпа расширена, с кровоизлияниями; **Б** — субкапсулярный очаг некроза с геморрагическим пропитыванием по периферии

Fig. 5. Morphological pattern of spleen tissue. H&E stain, $\times 100$:

A — few lymphoid follicles, extended red pulp with hemorrhages; **B** — subcapsular necrotic lesion with peripheral hemorrhage

расположенные преимущественно в белой пульпе EBV-позитивные лимфоидные клетки. При реакции с антителами к CD71 в синусоидах визуализировались эритрокарициты разной степени зрелости с наличием небольших кластеров эритробластов (рис. 7).

Таким образом, особенности иммуногистоархитектоники и морфологическая картина позволили сделать вывод о вовлечении селезенки при ВЭБ+Т-ЛПЗ. Морфологические особенности выраженности, омоложения и гистотопографии эритроидного ростка соответствовали гемолитической анемии.

При ПЦР-исследовании в ткани селезенки выявлена ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), ВЭБ и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6).

На основании комплекса клинико-лабораторных данных и результатов патоморфологического исследования лимфатического узла, костного мозга и селезенки был установлен диагноз системного ВЭБ+Т-ЛПЗ в сочетании с острой формой аутоиммунной гемолитической анемии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили редкий случай системного ВЭБ+Т-ЛПЗ/CAEBV у пациента 54 лет европеоидной расы. Данная демографическая характеристика в целом нетипична для ВЭБ+Т-ЛПЗ, однако в настоящее время в литературе появляется все больше данных о случаях заболевания у взрослых, в т. ч. среди европейцев [14, 15, 18]. Недавно была продемонстрирована примерно равная заболеваемость среди детей и взрослых в Японии [19]. Неоднократные попытки найти генетическую предрасположенность к CAEBV и доказать их эндемичный характер не увенчались успехом [19]. Таким образом, несмотря на редкость подобных случаев, необходимо учитывать возможность развития данной нозологии у европейцев среднего возраста.

CAEBV является системным прогрессирующим лимфопролиферативным заболеванием и характеризуется

следующими диагностическими критериями: 1) мононуклеозоподобный синдром более 3 мес. постоянного или волнообразного характера при исключении первичной ВЭБ-инфекции; 2) высокая вирусная нагрузка ВЭБ в крови ($> 10^{2.5}$ копий/мг ДНК); 3) морфологически верифицированная инфильтрация пораженных органов ВЭБ+ лимфоидными клетками; 4) исключение других заболеваний: врожденных иммунодефицитных состояний, ВИЧ-инфекции, аутоиммунных заболеваний/коллагенозов, а также ятрогенного иммунодефицита, вызванного иммуносупрессивной терапией; 5) исключение лимфомы (классической лимфомы Ходжкина, экстранодальной Т-/NK-клеточной лимфомы назального типа, периферической Т-клеточной лимфомы, агрессивного NK-клеточного лейкоза).

Вопрос о патогенезе ВЭБ+Т-ЛПЗ остается малоизученным. Показано, что ВЭБ способен инфицировать как цитотоксические Т-клетки, так и популяцию Т-хелперов [20–22]. Существуют единичные работы, в которых авторы рассматривают популяции ВЭБ-инфицированных Т-клеток как прогностический признак, однако данных пока недостаточно [21, 22]. В то же время непосредственный механизм инфицирования Т-клеток до сих пор неясен. В 2000-е годы была выдвинута гипотеза о наличии CD21-рецептора на мембране Т-клеток, используемого ВЭБ также для проникновения в В-клетки. Предполагалась либо постоянная слабая экспрессия данного гликопротеида, либо его индуцированная экспрессия при активации Т-клеток в ответ на первичную ВЭБ-инфекцию [19]. Однако убедительных доказательств данного механизма в дальнейшем не получено.

В настоящее время предполагается инфицирование ранних лимфоидных клеток-предшественниц с экспрессией CD21, а также возможность неспецифичной прямой передачи вирионов от первично инфицированных В-клеток Т-клеткам через межклеточные контакты иммунного синапса во время первичной инфекции [23]. Вне зависимости от механизма инфицирования Т-клеток очевидно суще-

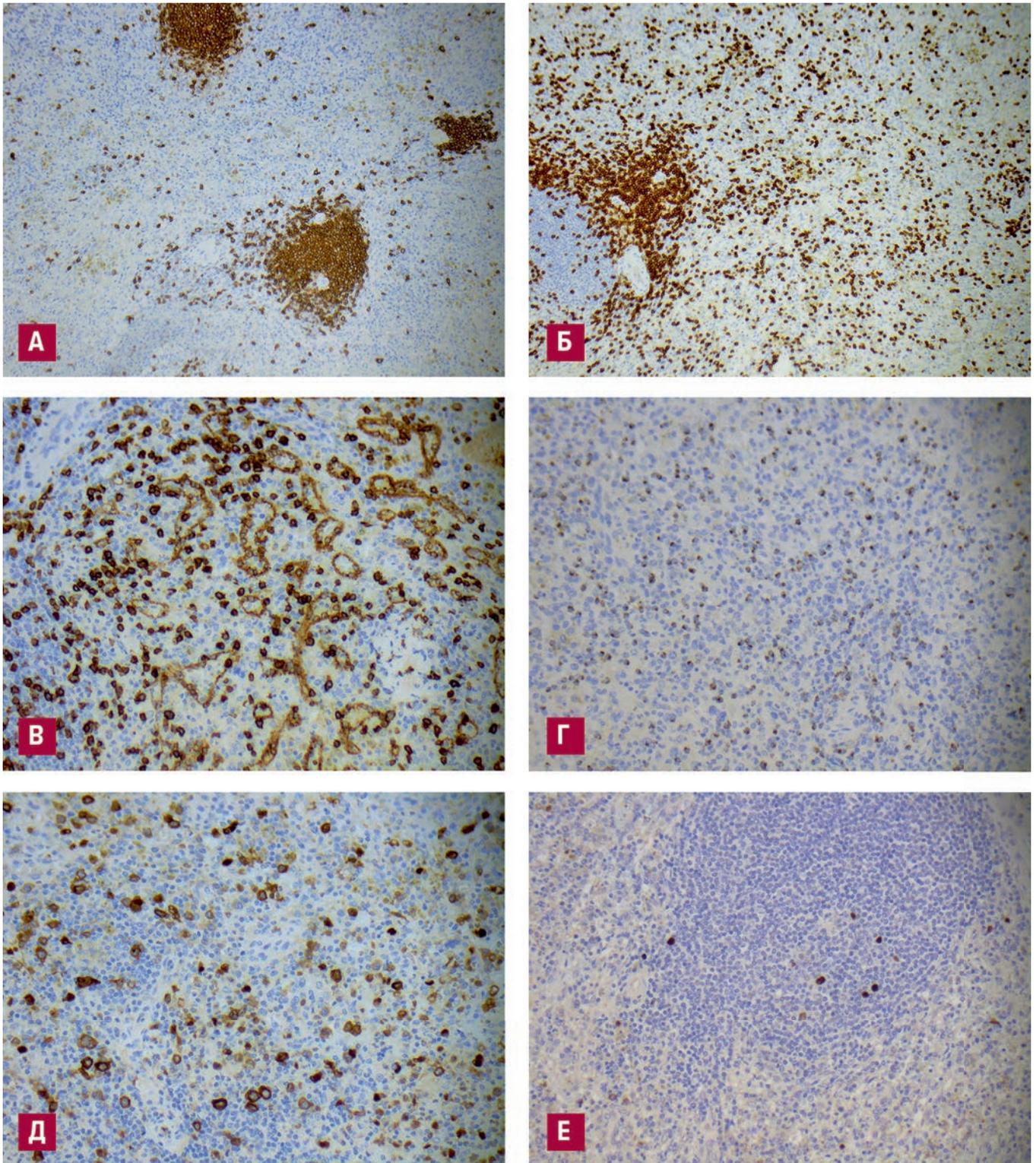


Рис. 6. Иммуногистоархитектоника селезенки. Иммуноферментный метод:

А — CD20-позитивные лимфоидные фолликулы небольшого размера, $\times 100$; Б — рыхлая Т-клеточная инфильтрация CD3⁺ в селезеночных тяжах, $\times 100$; В — Т-клетки CD8⁺ и эндотелиоциты синусоидов, $\times 200$; Г — экспрессия гранзима В в мелких Т-клетках в красной пульпе, $\times 200$; Д — активированные лимфоидные Т- и В-клетки разного размера, CD30⁺, $\times 200$; Е — немногочисленные EBV⁺ лимфоидные клетки разного размера в центре размножения лимфоидного фолликула, $\times 200$

Fig. 6. Spleen immune tissue architecture. Immunoassay:

А — CD20-positive small-sized lymphoid follicles, $\times 100$; Б — loose CD3⁺ T-cell infiltration in splenic cords, $\times 100$; В — CD8⁺ T-cells and sinusoidal endothelial cells, $\times 200$; Г — Granzyme B expression in small T-cells in red pulp, $\times 200$; Д — activated lymphoid T- and B-cells of different sizes, CD30⁺, $\times 200$; Е — few EBV⁺ lymphoid cells of different sizes in the germinal center of lymphoid follicle, $\times 200$

ствование Т-клеточной ВЭБ-инфекции с потенциалом опухолевой трансформации клеток-носителей ВЭБ [5, 21–23]. Так, недавно сообщалось о возможной ВЭБ-индуцированной экспрессии Т-клетками CD40 с

аутокринным сигнальным комплексом CD40/CD40L, что обеспечивает активацию NF κ B-сигнального пути с блоком апоптоза лимфоидных клеток [24]. Генетические аномалии при CAEBV редки, однако описаны

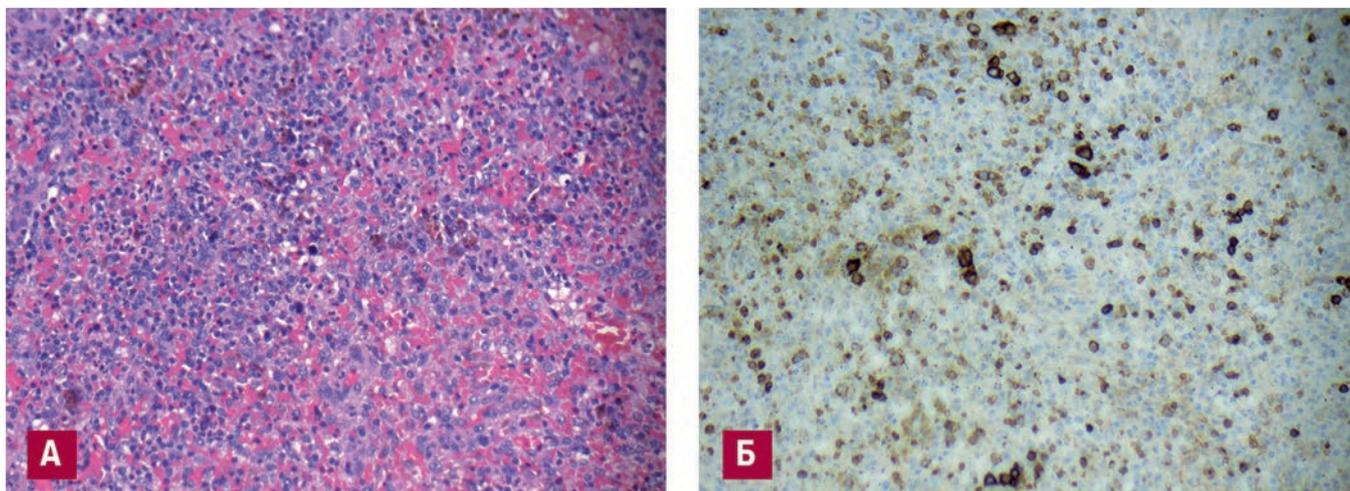


Рис. 7. Особенности эритроидного роста в красной пульпе селезенки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$:

А — в синусоидах красной пульпы многочисленные эритрокариоциты с признаками омоложения; *Б* — эритрокариоциты разной степени зрелости с наличием небольших кластеров эритробластов CD71+

Fig. 7. Characteristics of erythroid lineage in the spleen red pulp. H&E stain, $\times 200$:

A — many erythrocytes with a number of less mature cells in red pulp sinusoids; *B* — erythrocytes of different maturity with small-sized CD71+ erythroblast clusters

соматические мутации DDX3X и PRF1 (в гене перфорины) [25, 26].

Согласно пересмотренной классификации ВОЗ 2017 г. [11], САЕВУ представляет собой групповое понятие, включающее спектр поли-, олиго- и моноклональных Т- и НК-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с ВЭБ, в сочетании с мононуклеозоподобным синдромом длительностью более 3 мес. без ранее выявленного иммунодефицита. Описанный нами случай демонстрирует моноклональное ВЭБ+ Т-ЛПЗ с ИГХ-верификацией диагноза.

Наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика данной нозологии с Т-клеточными лимфомами [4, 27, 28]. Морфологическая картина в лимфатическом узле была крайне подозрительной в отношении лимфомы. Однако при анализе иммуногистоархитектоники мы смогли выделить ряд признаков, позволяющих подтвердить ВЭБ+ Т-ЛПЗ и исключить лимфому. Так, обращали на себя внимание: 1) истощение лимфоидных фолликулов с В-клетками CD20+ наряду с их относительно сохранной структурой; 2) Т-клеточный пролиферат был представлен примерно в равной мере популяцией из клеток CD4+ разного размера и цитотоксической популяцией; 3) значительное количество укрупненных и крупных клеток, экспрессировавших активирующий антиген CD30, относящихся как к популяции Т-клеток CD4+, так и популяции В-клеток CD20+ (при сравнении иммуногистоархитектоники); 4) укрупненные и крупные EBER-положительные клетки отмечались в количестве, сопоставимом с активированными CD30+ лимфоидными клетками, и располагались как в пределах лимфоидных фолликулов, так и в паракортикальной зоне. Необходимо отметить, что индекс пролиферативной активности Ki-67 был высоким (50–60 %), однако это не следует рассматривать в качестве критерия в пользу субстрата лимфомы и необходимо учитывать в комплексе со всеми данными ИГХ- и морфологического исследований.

Выраженная популяция Т-клеток CD4+ в сочетании с ангиоматозом и наличием эпителиоидноклеточных кластеров вызывала высокую настороженность в отношении ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (АИТЛ) с интерфолликулярным ростом, при которой также возможно наличие рассеянных EBER-положительных трансформированных клеток. Однако при АИТЛ данные клетки принадлежат к пулу В-клеток, т. к. реактивация ВЭБ-инфекции при АИТЛ является следствием вторичного иммунодефицита, а не патогенетически значимым звеном в развитии данной лимфомы [29, 30]. Следовательно, описанные особенности иммуногистоархитектоники нашего случая (активированные Т-клетки EBER+ CD4+) можно отнести к дифференциально-диагностическим критериям ВЭБ+ Т-ЛПЗ. Дополнительное ИГХ-исследование для оценки сохранности и выраженности сети фолликулярных дендритных клеток, определения иммуногистоархитектоники популяции клеток с Tfh-иммунофенотипом позволило окончательно исключить АИТЛ.

К дифференциально-диагностическому ряду следует отнести первичную нодальную ВЭБ+ Т- или НК-клеточную лимфому (ВОЗ, 2017), которую рекомендуется рассматривать в рамках группы нодальных Т-клеточных лимфом, неуточненных. Первичная ВЭБ+ Т- или НК-клеточная лимфома характеризуется агрессивным клиническим течением, диагностируется у пациентов пожилого возраста с иммунодефицитом. При морфологическом исследовании субстрат характеризуется диффузным лимфоидным инфильтратом из среднего размера или крупных клеток с округло-овальными ядрами либо анаплазированной цитоморфологией или клетки с плазматоидной дифференцировкой без ангиодеструкции и некроза. При ИГХ-исследовании для данной нозологии характерна экспрессия CD8, но в отличие от экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы назального типа — с минимальной экспрессией CD56 [31–34].

Согласно определению CAEBV в пересмотренной классификации ВОЗ 2017 г. и многочисленным исследованиям ВЭБ+ Т-ЛПЗ, данные заболевания развиваются у пациентов без ранее выявленного иммунодефицита [11–13]. Однако существует ряд работ, демонстрирующих возможную роль в клинической манифестации ВЭБ+ Т-ЛПЗ селективной дисфункции ВЭБ-специфических цитотоксических Т-клеток, что приводит к неэффективности элиминации трансформированных клеток [35, 36]. В анамнезе пациента обращала на себя внимание перенесенная новая коронавирусная инфекция с тяжелым течением. В настоящее время накапливаются данные о длительной иммунной дисфункции у таких больных [37–39]. В пользу иммунной дисфункции у пациента свидетельствует одномоментное выявление в ткани селезенки ДНК трех герпесвирусов: ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6.

Описанные у больного симптомы, такие как лихорадка, кожные высыпания, спленомегалия и анемия, могут быть частью воспалительного (мононуклеозоподобного) синдрома при CAEBV [18, 19]. Однако доминирующей в клинической картине была резистентная к терапии ГКС гемолитическая анемия. Частично гемолиз мог быть вызван аллоиммунизацией при переливаниях эритроцитов с частичной несовместимостью по минорным антигенам. При этом следует учитывать, что быстрое снижение гемоглобина у пациента отмечено до гемотрансфузий, что и потребовало их проведения. Кроме того, прямая проба Кумбса, хотя и была проведена впервые после массивных гемотрансфузий, сохранялась положительной без значимого снижения титра на протяжении всех 4 нед. наблюдения пациента в стационаре.

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) описана в качестве редкого осложнения инфекционного мононуклеоза [40–42]. Вызывает интерес наличие у пациента выраженной ретикулоцитопении на фоне гемолитической анемии. В мировой литературе данное явление описано как при идиопатической, так и вторичной АИГА (в т. ч. инфекционного генеза) [43–46]. Более того, ряд авторов выделяют ретикулоцитопению в качестве прогностического фактора резистентности к терапии [43–45]. Наряду с ретикулоцитопенией в крови у больного наблюдалось резкое омоложение эритроидного ростка в костном мозге с преобладанием эритробластов. При этом среди элементов миелопоэза отмечались единичные мелкие ВЭБ-инфицированные лимфоидные клетки (некодирующие РНК ВЭБ — EBV+), морфология которых позволяет предположить бессимптомное носительство вируса (латентность 0 типа), отсутствие их трансформации. Морфологические признаки гемофагоцитарного синдрома не обнаружены. На основании вышеизложенного механизм неэффективного эритропоэза в данном случае остается неясным. Важно отметить, что спленэктомия оказалась эффективной в лечении резистентной к первой линии терапии АИГА. Более того, после спленэктомии у пациента наблюдался ретикулоцитоз. Постепенное восстановление показателей гемоглобина и купирование клинической картины гемолиза свидетельствуют в пользу преимущественно экстраваскулярного механизма гемолиза с его локализацией в селезенке [45].

Самостоятельное снижение копий ДНК ВЭБ в крови практически до значений, характерных для бессимптомного носительства [46], представляется необычным для ВЭБ+ Т-ЛПЗ, CAEBV и вызывает оптимистичный оптимизм. Однако известно, что CAEBV может иметь волнообразное течение [11, 14, 15]. Кроме того, существуют данные, полученные при исследовании пациентов с ПЛПЗ, об отсутствии прямой корреляции между значениями вирусной нагрузки в крови и реальной вирусной нагрузкой в инфицированных клетках [47]. С учетом удовлетворительного самочувствия больного, купирования угрожающей жизни АИГА, изначально преобладавшей в клинической картине, и отсутствия показаний к химиотерапии, а также отсутствия эффективной противовирусной терапии на сегодняшний момент [48] пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе представлено редкое наблюдение ВЭБ+ Т-ЛПЗ, протекавшего с лимфаденопатией, спленомегалией и доминирующей в клинической картине острой формой АИГА. Использование комплексного подхода с учетом анамнестических, патоморфологических и лабораторных данных позволило избежать необоснованного лекарственного противоопухолевого воздействия, а выполненная спленэктомия способствовала купированию гемолиза и восстановлению эритроидного ростка миелопоэза.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.М. Ковригина.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: И.А. Шуплецова, Е.Е. Никулина.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: Е.А. Шаламова, А.М. Ковригина, В.Д. Латышев.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018;8:211. doi: 10.3389/fonc.2018.00211.

2. Kuri A, Jacobs BM, Vickaryous N, et al. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2020;20(1):912. doi: 10.1186/s12889-020-09049-x.
3. Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226436. doi: 10.1371/journal.pone.0226436.
4. Montes-Mojarro IA, Kim WY, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferations: Morphological features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 2020;37(1):32–46. doi: 10.1053/j.semdp.2019.12.004.
5. Shannon-Lowe C, Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front Oncol*. 2019;9:713. doi: 10.3389/fonc.2019.00713.
6. Pei Y, Lewis AE, Robertson ES. Current Progress in EBV-Associated B-Cell Lymphomas. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1018:57–74. doi: 10.1007/978-981-10-5765-6_5.
7. Martinez OM, Krams SM. The Immune Response to Epstein Barr Virus and Implications for Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Transplantation*. 2017;101(9):2009–16. doi: 10.1097/TP.0000000000001767.
8. Compagno F, Basso S, Panigari A, et al. Management of PTLD After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Immunological Perspectives. *Front Immunol*. 2020;11:567020. doi: 10.3389/fimmu.2020.567020.
9. Ковригина А.М. ВЭБ-позитивные лимфолифферативные заболевания: новая концепция, дифференциальная диагностика (обзор литературы и собственные наблюдения). *Клиническая онкогематология*. 2018;11(4):326–37. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-326-337.
- [Kovrigina AM. EBV-Positive Lymphoproliferative Diseases: A New Concept and Differential Diagnosis (Literature Review and Case Reports). *Clinical oncohematology*. 2018;11(4):326–37. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-326-337. (In Russ)]
10. Kimura H, Fujiwara S. Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Front Pediatr*. 2019;6:417. doi: 10.3389/fped.2018.00417.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 358–60.
12. Coffey AM, Lewis A, Marcogliese AN, et al. A clinicopathologic study of the spectrum of systemic forms of EBV-associated T cell lymphoproliferative disorders of childhood: A single tertiary care pediatric institution experience in North America. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8):e27798. doi: 10.1002/pbc.27798.
13. Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int*. 2008;58(4):209–17. doi: 10.1111/j.1440-1827.2008.02213.x.
14. Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features. *Haematologica*. 2018;103(6):1018–28. doi: 10.3324/haematol.2017.174177.
15. Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatr Int*. 2014;56(2):159–66. doi: 10.1111/ped.12314.
16. van Dongen JJ, Langerak AW, Bruggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17(12):2257–317. doi: 10.1038/sj.leu.2403202.
17. Чернова Н.Г., Сидорова Ю.В., Смирнова С.Ю. и др. Молекулярная диагностика ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):63–9. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000330.
- [Chernova NG, Sidorova YuV, Smirnova SYu, et al. Molecular diagnosis angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(7):63–9. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000330. (In Russ)]
18. Cohen JL, Jaffe ES, Dale JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*. 2011;117(22):5835–49. doi: 10.1182/blood-2010-11-316745.
19. Arai A. Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development. *Front Pediatr*. 2019;7:14. doi: 10.3389/fped.2019.00014.
20. Fournier B, Boutboul D, Bruneau J, et al. Rapid identification and characterization of infected cells in blood during chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Exp Med*. 2020;217(11):e20192262. doi: 10.1084/jem.20192262.
21. Kawabe S, Ito Y, Gotoh K, et al. Application of flow cytometric in situ hybridization assay to Epstein-Barr virus-associated T/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Cancer Sci*. 2012;103(8):1481–8. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02305.x.
22. Paik JH, Choe JY, Kim H, et al. Clinicopathological categorization of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disease: an analysis of 42 cases with an emphasis on prognostic implications. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):53–63. doi: 10.1080/10428194.2016.1179297.
23. Kimura H. EBV in T-NK-Cell Tumorigenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1045:459–75. doi: 10.1007/978-981-10-7230-7_21.
24. Takada H, Imadome KI, Shibayama H, et al. EBV induces persistent NF-κB activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174136. doi: 10.1371/journal.pone.0174136.
25. Okuno Y, Murata T, Sato Y, et al. Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol*. 2019;4(3):404–13. doi: 10.1038/s41564-018-0334-0.
26. Katano H, Ali MA, Patera AC, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood*. 2004;103(4):1244–52. doi: 10.1182/blood-2003-06-2171.
27. Beer T, Dorion P. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Presenting with an Acute Serologic Epstein-Barr Virus Profile. *Hematol Rep*. 2015;7(2):5893. doi: 10.4081/hr.2015.5893.
28. Steciuk MR, Massengill S, Banks PM. In immunocompromised patients, Epstein-Barr virus lymphadenitis can mimic angioimmunoblastic T-cell lymphoma morphologically, immunophenotypically, and genetically: a case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 2012;43(1):127–33. doi: 10.1016/j.humpath.2011.02.024.
29. Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. Advances in understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2020;34(10):2592–606. doi: 10.1038/s41375-020-0990-y.
30. Yabe M, Dogan A, Horwitz SM, Moskowitz AJ. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. In: *Querfeld C, Zain J, Rosen S, eds. T-Cell and NK-Cell Lymphomas*. Cancer Treatment and Research. Springer; 2019. Vol. 176. pp. 99–126. doi: 10.1007/978-3-319-99716-2_5.
31. Kato S, Takahashi E, Asano N, et al. Nodal cytotoxic molecule (CM)-positive Epstein-Barr virus (EBV)-associated peripheral T cell lymphoma (PTCL): a clinicopathological study of 26 cases. *Histopathology*. 2012;61(2):186–99. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04199.x.
32. Jeon YK, Kim J-H, Sung J-Y, et al.; Hematopathology Study Group of the Korean Society of P. Epstein-Barr virus-positive nodal T/NK-cell lymphoma: an analysis of 15 cases with distinct clinicopathological features. *Hum Pathol*. 2015;46(7):981–90. doi: 10.1016/j.humpath.2015.03.002.
33. Takahashi E, Asano N, Li C, et al. Nodal T/NK-cell lymphoma of nasal type: a clinicopathological study of six cases. *Histopathology*. 2008;52(5):585–96. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.02997.x.
34. Ng SB, Chung TH, Kato S, et al. Epstein-Barr virus-associated primary nodal T/NK-cell lymphoma shows a distinct molecular signature and copy number changes. *Haematologica*. 2018;103(2):278–87. doi: 10.3324/haematol.2017.180430.
35. Edwards ESJ, Bier J, Cole TS, et al. Activating PIK3CD mutations impair human cytotoxic lymphocyte differentiation and function and EBV immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):276–291.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.030.
36. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev*. 2019;291(1):174–89. doi: 10.1111/imr.12791.
37. Files JK, Boppana S, Perez MD, et al. Sustained cellular immune dysregulation in individuals recovering from SARS-CoV-2 infection. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e140491. doi: 10.1172/JCI140491.
38. Liu J, Yang X, Wang H, et al. The analysis of the long-term impact of SARS-CoV-2 on the cellular immune system in individuals recovering from COVID-19 reveals a profound NK/T cell impairment. *mBio*. 2021 (Preprint). doi: 10.1101/2020.08.21.20179358.
39. Kooor JG, Scott NA, Tivey DR, et al. Proposed delay for safe surgery after COVID-19. *ANZ J Surg*. 2021;91(4):495–506. doi: 10.1111/ans.16682.
40. Dematopitiya C, Perera C, Chinthaka W, et al. Cold type autoimmune hemolytic anemia – a rare manifestation of infectious mononucleosis; serum ferritin as an important biomarker. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):68. doi: 10.1186/s12879-019-3722-z.
41. Teijido J, Tillotson K, Liu JM. A Rare Presentation of Epstein-Barr Virus Infection. *J Emerg Med*. 2020;58(2):e71-e73. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.11.043.
42. Whitelaw F, Brook MG, Kennedy N, Weir WR. Haemolytic anaemia complicating Epstein-Barr virus infection. *Br J Clin Pract*. 1995;49(4):212–3.
43. Aveiro M, Ferreira G, Matias C, et al. Hard-To-Treat Idiopathic Refractory Autoimmune Hemolytic Anaemia with Reticulocytopenia. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(12):002112. doi: 10.12890/2020_002112.
44. Fattizzo B, Giannotta JA, Serpenti F, Barcellini W. Difficult Cases of Autoimmune Hemolytic Anemia: A Challenge for the Internal Medicine Specialist. *J Clin Med*. 2020;9(12):3858. doi: 10.3390/jcm9123858.
45. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014;124(19):2930–6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583021.
46. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:635670. doi: 10.1155/2015/635670.
47. Fink S, Tsai MH, Schnitzler P, et al. The Epstein-Barr virus DNA load in the peripheral blood of transplant recipients does not accurately reflect the burden of infected cells. *Transpl Int*. 2017;30(1):57–67. doi: 10.1111/tri.12871.
48. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. *Molecules*. 2019;24(5):997. doi: 10.3390/molecules24050997.