Клиническая онкогематология. 2018;11(4):326–37

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

ВЭБ-позитивные лимфопролиферативные заболевания: новая концепция, дифференциальная диагностика (обзор литературы и собственные наблюдения)

А.М. Ковригина

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

РЕФЕРАТ

В последние годы интенсивно разрабатывается концепция ВЭБ-позитивных лимфопролиферативных заболеваний, обусловленных первичным или вторичным иммунодефицитом, возникающих на фоне иммуносупрессивной терапии, персистирующих инфекций. Ввиду прогресса лечения в онкогематологии и онкологии данная патология нередко бывает отсроченным событием при использовании новых терапевтических и хирургических подходов. В статье обосновывается патогенетическая роль вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) в возникновении этого заболевания с различными клиническими проявлениями, представлена эволюция взглядов на посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, морфологическая классификация которых легла в основу ВЭБ+ лимфопролиферативных заболеваний. В пересмотренную классификацию ВОЗ 2017 г. опухолей кроветворной и лимфоидной тканей введены новые нозологические формы ВЭБ+ лимфопролиферативных заболеваний (мукокутанная язва, Т- и NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания детского возраста, в т. ч. кожная и системная формы хронической активной ВЭБ-инфекции) и ВЭБ+ В-крупноклеточных лимфом (неуточненная и фибрин-ассоциированная ДВКЛ), основные характеристики которых изложены в статье и показаны на примере собственных наблюдений.

Ключевые слова: В- и Т-, NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания, вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), иммунодефицит, иммунный дисбаланс, иммуносупрессия, морфология, диагностика.

Получено: 20 июля 2018 г.
Принято в печать: 25 сентября 2018 г.

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

Clinical oncohematology. 2018;11(4):326–37

ONCO clinical HEMATOLOGY

LYMPHOID TUMORS

EBV-Positive Lymphoproliferative Diseases: A New Concept and Differential Diagnosis (Literature Review and Case Reports)

AM Kovrigina

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

ABSTRACT

In recent years increasing attention focuses on the concept of EBV-positive lymphoproliferative diseases related to primary or secondary immunodeficiency resulting from immunosuppressive therapy and persistent infections. Due to the progress of treatment methods in oncohematology and oncology this pathology also occurs as a delayed event when new surgical and therapeutic approaches are applied. The paper presents proof for the pathogenetic significance of Epstein-Barr virus (EBV) in the pathology under consideration with its various clinical manifestations and describes the evolution of knowledge on posttransplant lymphoproliferative disorders with their morphological classification underlying EBV+ lymphoproliferative diseases. The WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues revised in 2017 includes new forms of EBV+ lymphoproliferative diseases (mucocutaneous ulcer, T- and NK-cell childhood lymphoproliferative disorders including cutaneous and systemic forms of chronic active EBV infection) and EBV+ large B-cell lymphomas (unspecified and fibrin-associated diffuse large B-cell lymphomas). The paper summarizes major characteristics of these diseases and exemplifies them by the author's own experience.

Keywords: B-, T-, NK-cell lymphoproliferative diseases, Epstein-Barr virus (EBV), immunodeficiency, immune imbalance, immunosuppression, morphology, diagnosis.

Received: July 20, 2018
Accepted: September 25, 2018

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

© 2018 практическая медицина

Для цитирования: Ковригина А.М. ВЭБ-позитивные лимфопролиферативные 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

For citation: 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

ВВЕДЕНИЕ

В 2015 г. в Лонг-Бич (США) состоялся крупный международный форум Общества гематопатологов/Европейской ассоциации гематопатологов (SH/EAHP) по диагностике лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), связанных с иммунодефицитом, иммунным дисбалансом, в рамках которого обсуждались вопросы классификации, механизмы патогенеза, критерии диагностики данной группы заболеваний с изложением и анализом десятков клинико-патологических наблюдений, представленных гематопатологами из разных стран мира. В настоящее время разрабатываются и уточняются унифицированная терминология, классификационные подходы, диагностика указанных заболеваний. Актуальность изучения данной проблемы обусловлена следующими факторами:

- увеличение продолжительности жизни населения планеты, что сопровождается явлениями возрастного иммунодефицита с иммунным дисбалансом — дисрегуляцией популяций наивных и регуляторных Т-клеток, ограничением репертуара генов TCR;
- персистирующие вирусные инфекции (вирус Эпштейна—Барр [ВЭБ], вирус гепатита С [HCV], герпесвирус человека [HHV] 8-го типа);
- появление в терапевтической практике таргетной терапии «малыми» молекулами (например, ингибиторами фактора некроза опухолей [TNF], интерлейкина-6 [IL-6]);
- отдаленные результаты цитостатической терапии (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид), иммуносупрессивной терапии при аутоиммунных заболеваниях, гипоплазии кроветворения или по поводу трансплантации органов и тканей (циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил, антитимоцитарный иммуноглобулин, глюкокортикоиды);
- возросшая хирургическая активность по трансплантации органов, эндопротезированию.

Прототипом ЛПЗ являются посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛПЗ), морфологическая классификация которых включает [1–3]:

- недеструктивные (ранние поражения): плазмоцитарная гиперплазия, мононуклеозоподобная гиперплазия, «цветущая» фолликулярная гиперплазия;
- полиморфноклеточные ЛПЗ;
- мономорфноклеточные ЛПЗ, согласно перечню В- и Т-клеточных лимфом, которые они напоминают: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома, плазмоцитома, множественная миелома, периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная, классическая лимфома Ходжкина, гепатоспленическая Т-клеточная лимфома, экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома назального типа; ВЭБ+ экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT-лимфома).

Следует отметить, что после 5 лет после трансплантации органов диагностируются ВЭБ-негативные ПТЛПЗ.

ЛПЗ разделяются на В-, Т- и NK-клеточные, могут быть обусловлены первичным (врожденным) иммунодефицитом, вторичным (приобретенным) иммунодефицитом или иммуносупрессией вследствие терапии аутоиммунных заболеваний, заболеваний системы крови/лимфом либо возникать после трансплантации органов, костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток крови. Инфицированность ВЭБ охватывает почти 100 % населения различных регионов мира, поэтому реактивация ВЭБ (тип латентности III) служит «индикатором» иммунодефицита различной этиологии или иммуносупрессивного состояния, что может проявляться в виде ВЭБ+ В-, Т- или NK-клеточных ЛПЗ, ВЭБ+ лимфом, чаще В-клеточных. По сравнению с классификацией ВОЗ 2008 г. [2] анализ накопленного гематопатологами разных стран мира опыта позволил экспертам расширить спектр ВЭБ+ ЛПЗ и дополнить пересмотренную классификацию ВОЗ 2017 г. [3] новыми нозологическими формами ВЭБ+ ЛПЗ (хроническая активная ВЭБ-инфекция, ВЭБ+ мукокутанная язва [МКЯ]) и ВЭБ+ лимфомами. В целом ВЭБ+ ЛПЗ характеризуются широким спектром поли- или моноклональных В-, Т- и NK-клеточных ЛПЗ со сходным патогенезом, онкогенным потенциалом, разнообразным морфологическим субстратом (недеструктивные поражения, полиморфноклеточные и мономорфноклеточные пролифераты) и включают в себя ВЭБ+ лимфомы.

В главе 16 классификации ВОЗ 2017 г. [3] среди **иммунодефицит-ассоциированных ЛПЗ** выделяют:

- ЛПЗ, связанные с первичным иммунодефицитом;
- лимфомы, связанные с ВИЧ-инфекцией;
- ПТЛПЗ;
- другие ятрогенные иммунодефицит-ассоциированные ЛПЗ.

Подчеркнем еще раз, что подавляющее большинство из них протекает с реактивацией ВЭБ.

Среди типов **первичного (врожденного) иммунодефицита** следует выделить 4 клинико-патологические группы, различные по этиопатогенезу и фенотипу и обусловленные:

1) иммунной дисрегуляцией (например, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, Х-сцепленное ЛПЗ);
2) хромосомной нестабильностью, нарушением репарации ДНК (например, атаксия-телеангиэктазия, синдром Ниймеген, синдром Блума);
3) низким уровнем иммуноглобулинов (например, общий вариабельный иммунодефицит);
4) комбинированным иммунодефицитом (например, синдром Вискотта—Олдрича) [4].

При первичном/врожденном иммунодефиците могут возникать лимфома Ходжкина, различные варианты В- (чаще) и Т-клеточных лимфом (редко — Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, периферическая Т-клеточная лимфома), ЛПЗ. Первичный иммунодефицит, за исключением общего вариабельного иммунодефицита, проявляется, как правило, в раннем детском возрасте, часто связан с ВЭБ-инфекцией на фоне иммунорегуляторного Т-клеточного дисбаланса и может приводить к фатальному инфекционному мононуклеозу или ЛПЗ.

Вторичный (приобретенный) иммунодефицит может быть обусловлен следующими факторами:

- аутоиммунными заболеваниями;
- возрастным иммунодефицитом (иммунной дисрегуляцией). В пожилом и старческом возрасте — возникновение олиго-/моноклональной цитотоксической Т-клеточной популяции;
- трансплантацией аллогенного костного мозга/стволовых кроветворных клеток или органов (посттрансплантационный иммунодефицит);
- цитостатической, таргетной и длительной иммуносупрессивной терапией при аутоиммунных заболеваниях, гипоплазиях кроветворной ткани, лимфомах/лейкозах, гипопластическом миелодиспластическом синдроме (дазатиниб, алемтузумаб, флударабин, леналидомид, ингибиторы IL-6 и TNF, глюкокортикоиды, метотрексат, азатиоприн, циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил, антитимоцитарный иммуноглобулин);
- инфекциями (ВЭБ, ВИЧ, HCV, HHV-8);
- физиологическим иммунодефицитом после беременности (редко).

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ЭПШТЕЙНА—БАРР

ВЭБ — HHV 4-го типа, принадлежит к семейству γ-герпесвирусов и является убиквитарной инфекцией. Впервые был выделен в 1964 г. из культуры опухолевой ткани эндемической лимфомы Беркитта М. Эпштейном и И. Барр [5]. Инфицирование происходит в раннем детском возрасте и протекает бессимптомно (60 % детей в возрасте до 2 лет), к 40 годам инфицированность вирусом достигает 80–100 %. Пути передачи ВЭБ включают воздушно-капельный через эпителий верхних дыхательных путей, контактно-бытовой, трансмиссивный, половой, внутриутробный. При вирусном контакте в подростковом возрасте и у молодых взрослых примерно в 30 % случаев отмечается синдром инфекционного мононуклеоза. Мононуклеозоподобный синдром у подростков и молодых взрослых может быть вызван цитомегаловирусом — HHV 5-го или 6-го типа. Для выявления ранней и поздней фаз первичной инфекции, реактивации ВЭБ проводится серодиагностика с антителами классов IgM и IgG к капсидному (VCA), раннему (EA) и ядерному (EBNA-1) антигенам.

Своеобразие патологического процесса определяется способностью ВЭБ к трансформации В-лимфоцитов с их пролиферацией, пожизненной персистенцией в организме человека, причем формирование латентности сопровождает литическую фазу, резервуаром являются В-клетки памяти (тип латентности 0–I). У иммунокомпетентных лиц в течение жизни при антигенной стимуляции реактивации ВЭБ В-клетки памяти элиминируются путем апоптоза или экспрессия антигенов представлена латентными белками. У иммунокомпрометированных лиц процесс клеточной пролиферации преобладает над апоптозом, может формироваться ЛПЗ. При реактивации ВЭБ возможна индукция аутоиммунных реакций, ЛПЗ, злокачественных опухолей (назофарингеальный рак, неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина). Примерно в 15–25 % случаев после первичного инфицирования отмечается хроническая ВЭБ-инфекция.

Хроническая активная ВЭБ-инфекция характеризуется тяжелым прогрессирующим заболеванием в течение более 6 мес. с высоким титром ВЭБ VCA ≥ 1:5120, или ВЭБ EA ≥ 1:640, или с большим числом копий ДНК ВЭБ, или РНК ВЭБ в крови, с лихорадкой, лимфоидной инфильтрацией органов и тканей: лимфатических узлов (лимфаденопатия), печени (ВЭБ+ вирусный гепатит), легких (пневмонит), кожи, почек, сердца, ЦНС; может сопровождаться цитопенией, лимфоцитозом из больших гранулярных лимфоцитов. В пересмотренной классификации ВОЗ 2017 г. хроническая активная ВЭБ-инфекция (системная форма) введена в раздел ВЭБ+ ЛПЗ детского возраста, Т- и NK-клеточный типы.

ВЭБ обладает геномом в виде двухцепочечной ДНК, состоящей приблизительно из 172 000 пар нуклеотидов, которые кодируют около 90 генов. При ВЭБ-латентной инфекции экспрессируется часть генома вируса. 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). Свойства LMP1 во многом определяются высоким сходством данного белка с членами семейства рецепторов фактора некроза опухолей (TNFR1 и CD40), что позволяет ему путем взаимодействия с различными клеточными молекулами и внутриклеточными сигнальными каскадами (NF-κB) осуществлять трансформирующее (антиапоптотическое, стимуляция пролиферации) воздействие на клетки [6]. В зависимости от набора экспрессируемых генов в пораженных вирусом клетках выделяют три типа латентности ВЭБ. Для иммунокомпетентных лиц характерны I и II (EBNA2–) типы латентности, для иммунокомпрометированных — III тип (EBNA2+) [7]. Соответствие типов латентности ВЭБ инфекционному мононуклеозу, ЛПЗ и лимфомам (ВЭБ-позитивным

Таблица 1. Типы латентности генома ВЭБ при лимфопролиферативных заболеваниях и лимфомах

I тип латентности	II тип латентности	III тип латентности
EBNA1+/–, EBER+	EBNA1+, EBNA2–, LMP1+, LMP2+, EBER+	EBNA1+, EBNA2+, EBNA3A+, EBNA3B+, EBNA3C+, LMP1+, LMP2+, EBER+
Лимфома Беркитта	Лимфома Ходжкина	Инфекционный мононуклеоз
Плазмобластная лимфома	Экстранодальная NK/T-клеточная лимфома назального типа	Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ/ПТЛПЗ)
Лимфома серозных полостей	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	Лимфоматоидный гранулематоз
Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ/ПТЛПЗ)	Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ/ПТЛПЗ)	ЛПЗ, связанные с первичным иммунодефицитом (например, Х-сцепленные)
	ВЭБ+ ДВКЛ, неуточненная	ВЭБ+ ДВКЛ, неуточненная

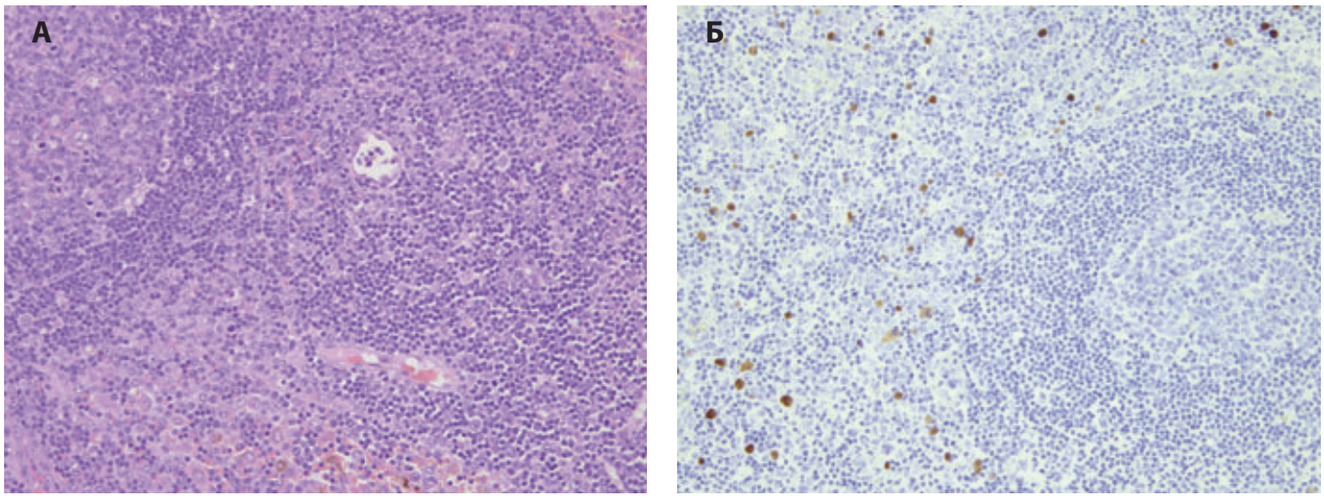

Рис. 1. Инфекционный мононуклеоз:
А — в лимфатическом узле парафолликулярно и в паракортикальной зоне среди лимфоидных клеток и плазмоцитов видны многочисленные иммунобласты. Окраска гематоксилином и эозином, ×400; *Б* — в ткани лимфатического узла парафолликулярно и в паракортикальной зоне рассеяны мелкие и крупные (иммунобласты) EBER-позитивные клетки. Метод CISH с использованием зондов к некодирующим малым РНК ВЭБ, ×400

Fig. 1. Infectious mononucleosis:
A — numerous parafollicular and paracortical immunoblasts in a lymph node among lymphoid and plasma cells. Hematoxylin and eosin stain, ×400; *Б* — small and large parafollicular and paracortical EBER-positive cells (immunoblasts) in lymph node tissue. CISH using probes to small non-coding EBV RNAs, ×400

или ВЭБ-ассоциированным) представлено в табл. 1. Отметим, что при ВЭБ+ ЛПЗ, ВЭБ+ лимфомах реактивация вируса является патогенетическим фактором и встречается во всех случаях. Вместе с тем при некоторых нозологических формах лимфом отмечается только связь с ВЭБ [8, 9]:

- спорадическая лимфома Беркитта — примерно 30 % случаев (ВИЧ–);
- плазмобластная лимфома — 60–75 % случаев;
- ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома — 70 % случаев;
- лимфома Ходжкина — 20–70 % случаев;
- экстранодальная NK/T-клеточная лимфома назального типа — более 90 % случаев.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

Инфекционный мононуклеоз чаще встречается у подростков, является прообразом недеструктивной (ранней, в т. ч. мононуклеозоподобной) стадии лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ/ПТЛПЗ). Проведение биопсии лимфатического узла при подозрении на инфекционный мононуклеоз нежелательно в связи с высоким риском ошибочного диагноза лимфомы. Для верификации этиопатогенеза ВЭБ+ лимфаденопатии необходимо окрашивание ткани на малые некодирующие РНК ВЭБ (EBER) с помощью гибридизационных зондов методом хромогенной *in situ* гибридизации (CISH).

При гистологическом исследовании биоптата лимфатических узлов (см. рис. 1, *А*) морфологическая картина характеризуется расширением паракортикальной зоны за счет полиморфноклеточного состава пролиферата с наличием мелких лимфоидных клеток, зрелых плазматических клеток, значительного количества разрозненно расположенных иммунобластов, отдельные из них могут иметь ходжкиноподобную морфологию. В расширенных синусах обычно присутствуют моноцитоидные В-клетки, мелкие лимфоидные клетки, плазмоциты, отдельные иммунобласты. Фолликулы с выраженными или неширокими центрами размножения, отчетливой зоной мантии. В паракортикальной зоне крупные (расположенные в т. ч. парафолликулярно) и мелкие В-клетки экспрессируют CD20, CD30; характерно присутствие крупных Т-клеток CD3+ с морфологией иммунобластов. Морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют экстрафолликулярную В-клеточную активацию,

обусловленную ВЭБ-инфекцией. Дифференциально-диагностическим критерием инфекционного мононуклеоза являются разного размера EBER-позитивные клетки (см. рис. 1, *Б*) в отличие от многочисленной (> 50 %) EBER-позитивной популяции крупных клеток при ВЭБ+ ДВКЛ, неуточненной.

Наблюдение 1 (рис. 1)

Пациентка, 22 года, обследовалась в НМИЦ гематологии МЗ РФ. После туристической поездки во время каникул и отдыха у моря отмечались лихорадка, боль в горле, увеличение заднешейных лимфатических узлов. Абсолютный лимфоцитоз.

ВЭБ+ В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Недеструктивная ранняя стадия В-ЛПЗ с морфологическими признаками фолликулярной гиперплазии, плазмоклеточной гиперплазии или мононуклеозоподобной гиперплазией встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями на фоне иммуносупрессивной терапии, у ВИЧ-инфицированных лиц, у пациентов после трансплантации органов, аллогенного костного мозга на фоне сопроводительной иммуносупрессивной терапии. Предоставление клинико-анамнестических данных врачу-патологоанатому служит обязательным условием точной диагностики.

Наиболее сложной задачей является дифференциальная диагностика между полиморфноклеточным и мономорфноклеточным вариантами В-ЛПЗ, которые могут иметь вариабельное количество крупных одноядерных и ходжкиноподобных клеток, различное соотношение В- и Т-клеток реактивного микроокружения, признаки плазмоцитарной дифференцировки. С другой стороны, мономорфноклеточный вариант Т-ЛПЗ по выраженности реактивного микроокружения напоминает полиморфноклеточный вариант В-ЛПЗ. К этому следует добавить, что как В-ЛПЗ, так и Т-ЛПЗ, полиморфно- и мономорфноклеточный морфологические варианты, могут характеризоваться сочетанием клональных реаранжировок генов IgHV и TCR при ПЦР-исследовании. Характерным морфологическим дифференциальным признаком для полиморфноклеточного и мономорфноклеточного вариантов В-ЛПЗ является плазмоцитарная дифференцировка (крупных клеток и реактивного микроокружения).

Полиморфноклеточный вариант ВЭБ+ В-ЛПЗ характеризуется диффузной популяцией на всех этапах В-клеточной дифференцировки с наличием клеток терминальной стадии дифференцировки — зрелых плазматических клеток с разного размера CD30+ и EBER-позитивными клетками (см. наблюдение 2). Этот вариант не является автономной клональной или неклональной лимфоидной пролиферацией, регресс инфильтрата может наступить при отмене иммуносупрессивной терапии, проведении антивирусной терапии (при ВИЧ-инфекции) или монотерапии ритуксимабом, монохимиотерапии, что объясняется восстановлением эффекторного звена Т-клеточной популяции и обосновывает феномен иммунной дисрегуляции как основы патогенеза ЛПЗ [10]. В зависимости от клинических симптомов и данных лабораторного, инструментального исследований может быть назначена иммунополихимиотерапия.

Наблюдение 2 (рис. 2)

Пациент, 77 лет. Консультативный материал. Генерализованная лимфаденопатия, лимфатические узлы до 2 см, В-симптомы.

Мономорфноклеточный вариант ВЭБ+ В-ЛПЗ морфологически является аналогом В-клеточной лимфомы (согласно перечню В-клеточных лимфом при ПТЛПЗ), предполагает проведение иммуно(поли) химиотерапии; иногда при отмене иммуносупрессии после трансплантации органа при поражении ЦНС может наступить регрессия новообразования [11]. В практической работе врач-патологоанатом может отнести исследуемый лимфоидный субстрат к мономорфноклеточному варианту В-ЛПЗ исключительно при наличии клинико-анамнестических данных, например, о длительной иммуносупрессивной терапии по поводу аутоиммунного заболевания или в посттрансплантационный период либо при условии документированного первичного иммунодефицита.

ЛПЗ с морфологией В-крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками и/или гистиоцитами (ТГбВКЛ), при иммунодефицитных/иммуносупрессивных состояниях характеризуется экспрессией В-клеточных маркеров, CD30+, EBV+/EBER+, иногда CD15+. Опухолевые клетки малочисленны и расположены разрозненно, без формирования кластеров крупных клеток, среди Т-клеточного реактивного микроокружения и/или гистиоцитов. В опухолевой популяции могут присутствовать ходжкиноподобные клетки. Морфологически может напоминать полиморфноклеточный вариант ЛПЗ, но эти случаи лучше относить (по аналогии с ТГбВКЛ у иммунокомпетентных лиц) к мономорфноклеточному ЛПЗ (при наличии анамнестических данных, экспрессии ВЭБ). Случаи мономорфноклеточных ВЭБ+ ЛПЗ/ВЭБ+ лимфом с морфологическими и иммунофенотипическими признаками, занимающими промежуточное положение между ДВКЛ и классической лимфомой Ходжкина, не следует относить к ВЭБ+ лимфоме «серой зоны». Такие случаи нужно классифицировать как ВЭБ+ ДВКЛ, морфологический вариант — с ходжкиноподобной морфологией.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МОНОМОРФНОКЛЕТОЧНОГО ВАРИАНТА ВЭБ+ ЛПЗ И ВЭБ+ ДВКЛ

Классическая лимфома Ходжкина является одним из клинико-патологических вариантов мономорфноклеточного ЛПЗ. Опухолевая популяция характеризуется классическим иммунофенотипом: CD15+, CD30+, PAX5 (слабо), CD30 > CD20. Особенностью классической лимфомы Ходжкина в рамках группы ЛПЗ является частая экспрессия цитолитических молекул TIA-1, гранзима B/перфорина. Крупные опухолевые клетки расположены, как правило, среди выраженного

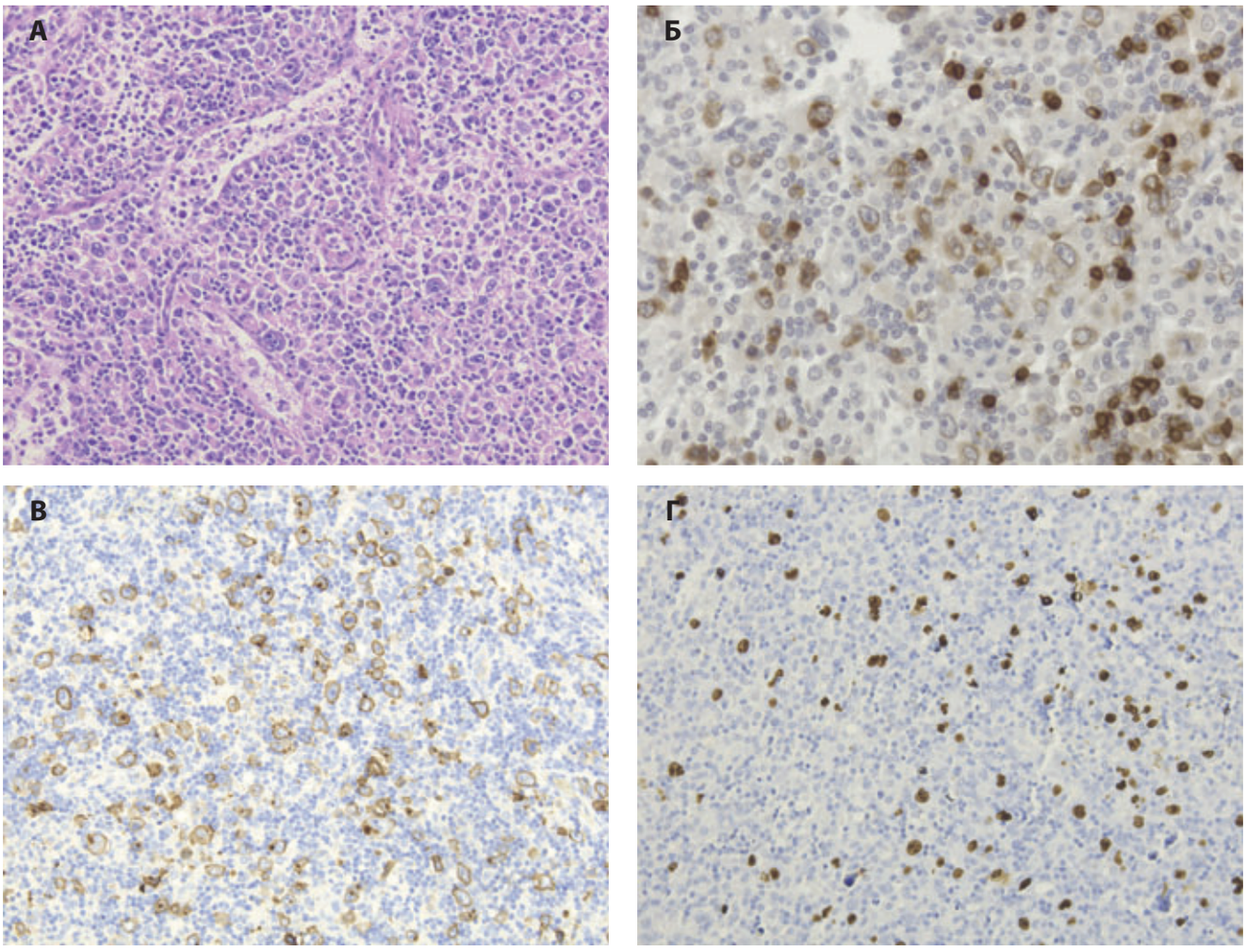

Рис. 2. Полиморфноклеточный вариант ВЭБ+ лимфопролиферативного заболевания:
А — лимфатический узел с нарушенной гистоархитектоникой, представлен диффузным пролифератом из лимфоидных клеток разной степени зрелости с плазмоцитарной дифференцировкой, многочисленными иммунобластами с наличием отдельных ходжкиноподобных клеток, вовлечением синусов. Окраска гематоксилином и эозином, ×200; *Б* — реакция с антителами к CD79a. Лимфоидные клетки разного размера с плазмоцитарной дифференцировкой экспрессируют CD79a. Иммуноферментный анализ, ×400; *В* — реакция с антителами к CD30. Лимфоидные клетки разного размера экспрессируют активационный антиген CD30. Иммуноферментный анализ, ×200; *Г* — EBER-позитивные лимфоидные клетки разного размера. Метод CISH с использованием зондов к некодирующим малым РНК ВЭБ, ×200

Fig. 2. Polymorphic cellular EBV+ lymphoproliferative disease:
A — impaired tissue architecture of a lymph node with diffuse proliferation of lymphoid cells of different maturation degrees with plasma cell differentiation and numerous immunoblasts with some Hodgkin-like cells, sinus involvements. Hematoxylin and eosin stain, ×200; *Б* — CD79a antibody assay. Lymphoid cells of different sizes with plasma cell differentiation express CD79a. Immunoenzyme assay, ×400; *B* — CD30 antibody assay. Lymphoid cells of different sizes express the CD30 activation antigen. Immunoenzyme assay, ×200; *Г* — EBER-positive lymphoid cells of different sizes. CISH using probes to small non-coding EBV RNAs, ×200

реактивного микроокружения с наличием большого количества эозинофильных гранулоцитов (отличие от ВЭБ+ ДВКЛ с ходжкиноподобной морфологией). При использовании метода CISH EBER-позитивные клетки разного размера (мелкие лимфоидные клетки реактивного микроокружения и крупные опухолевые клетки).

У ВИЧ-инфицированных пациентов в патоморфологических заключениях используются различные нозологии В-клеточных лимфом (ВОЗ 2017, глава 16), например лимфома Беркитта (ВИЧ+, EBER+, коинфекция) или плазмобластная лимфома (ВИЧ+, EBER+).

Отсутствие единых классификационных подходов к ЛПЗ, протекающих на фоне иммунодефицита или иммуносупрессивной терапии, сохранилось и в пересмотренной классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2017 г. Так, вне рамок главы 16, посвященной иммунодефицит-ассоциированным ЛПЗ, отдельными нозологическими формами обозначены ВЭБ+ В-клеточные ЛПЗ, не отраженные в морфологических вариантах мономорфноклеточного ПТЛПЗ/ЛПЗ (аналогах В-клеточных лимфом): В-клеточное ЛПЗ — лимфоматоидный гранулематоз, ВЭБ+ МКЯ, ДВКЛ, связанная с хроническим воспалением, и ее вариант — фибрин-ассоциированная ДВКЛ (III тип латентности). Последняя имеет благоприятное течение и хороший прогноз, возникает среди фибриновых масс после имплантации металлических или синтетических конструкций/эндопротезирования, в фибриновых тромбах крупных кровеносных

сосудов, хронической гематоме, стенках псевдокист органов, при миксоме сердца [12]. Кроме того, впервые в классификации выделены новые нозологические формы ДВКЛ: ВЭБ+ ДВКЛ, неуточненная, и HHV+ ДВКЛ, неуточненная. Отличием указанных выше нозологий В-ЛПЗ или лимфом от ДВКЛ у иммунокомпетентных лиц является наличие выраженного реактивного микроокружения, высокий уровень экспрессии PDL1 крупными опухолевыми лимфоидными клетками и наличие реактивного микроокружения в сочетании с генетической аномалией локуса 9p24.1, содержащего *PDL1, PDL2, JAK2* (полисомия, амплификация, удвоение числа копий), что также характерно для первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, ДВКЛ иммунопривилегированных органов — яичка, ЦНС.

ВЭБ+ ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, НЕУТОЧНЕННАЯ

ВЭБ+ ДВКЛ — клональная ВЭБ+ В-клеточная лимфопролиферация (син.: ВЭБ-позитивное ЛПЗ, ассоциированное с пожилым возрастом [2]).

ВЭБ+ ДВКЛ, неуточненная, введена в классификацию ВОЗ 2017 г. [3] как самостоятельная нозологическая форма и включает в т. ч. случаи с промежуточными иммунофенотипом и морфологией между ВЭБ+ лимфомой Ходжкина и ДВКЛ, но без достоверных данных о наличии иммунодефицита/иммуносупрессии.

Накопленные данные о встречаемости этой патологии в детском, подростковом возрасте и у молодых взрослых [13–15] позволили расширить возрастной диапазон по сравнению классификацией ВОЗ 2008 г. ВЭБ+ ДВКЛ может быть нодальной (чаще у молодых пациентов) и/или экстранодальной, встречается в широком возрастном диапазоне, но чаще диагностируется у пациентов в возрасте старше 50 лет. У молодых пациентов без указаний на наличие иммунодефицитного/иммуносупрессивного состояния возрастной пик приходится на 3-е десятилетие.

Морфологическая картина характеризуется следующими признаками:

- ангиоцентрический рост;
- обширные зоны некроза;
- наличие крупных клеток с морфологией иммунобластов и двух-/многоядерных клеток с морфологией клеток Рид—Березовского—Штернберга, с диффузным ростом, плазмоцитарной дифференцировкой;
- мономорфный крупноклеточный одноядерный опухолевый субстрат преимущественно с морфологией иммунобластов +/– отдельные полиморфные/ходжкиноподобные клетки (см. наблюдение 3);
- среди выраженного полиморфноклеточного (преимущественно лимфоплазмоцитарного, с примесью гистиоцитов, без или с единичными эозинофильными гранулоцитами) реактивного микроокружения рыхло расположены опухолевые клетки с ходжкиноподобными/LP-клетками, что создает сходство с лимфомой Ходжкина (промежуточная морфология). Данный морфологический вариант чаще встречается у молодых пациентов;
- морфологически напоминает ТГбВКЛ (ТГбВКЛ-подобные участки, без эозинофильных гранулоцитов). Данный морфологический вариант чаще встречается у молодых пациентов.

Для этой нозологической формы характерна сохранная В-клеточная программа (CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+, Oct.2+, BOB1+, CD45+/–); CD20 > CD30 (в отличие от классической лимфомы Ходжкина), причем экспрессия CD20 отмечается более чем в 50 % позитивных крупных опухолевых клеток; EBER-позитивны более 80–90 % крупных клеток. Вместе с тем отдельные случаи ВЭБ+ ДВКЛ могут быть CD20-негативны, CD15-позитивны. В литературе имеются данные о ВЭБ+ поликлональной В-клеточной гиперплазии с наличием ВЭБ+ широких зародышевых центров фолликулов и ВЭБ+ расширенной паракортикальной зоны, что позволяет предположительно интерпретировать эти наблюдения, как возможно, раннюю морфологическую стадию формирования ВЭБ+ ДВКЛ [16, 17].

Наблюдение 3 (рис. 3)

Пациент, 39 лет, находился на обследовании и лечении в НМИЦ гематологии МЗ РФ. Отмечались анемия, тромбоцитопения, спленомегалия, лимфаденопатия, опухолевое поражение стенки желудка.

ВЭБ+ МУКОКУТАННАЯ ЯЗВА

Данная нозологическая форма впервые внесена в классификацию ВОЗ 2017 г. и относится к ВЭБ+ В-клеточному ЛПЗ [18–20]. Заболевание диагностируется у пациентов с иммунодефицитом/иммуносупрессией (медиана возраста старше 70 лет). ВЭБ+ МКЯ характеризуется локальным, значительно реже — мультифокальным поражением слизистых оболочек орофарингеальной области (часто — нёбо, миндалины, десны, язык), кожи, ЖКТ. Течение индолентное, волнообразное, возможны спонтанные ремиссии и рецидивы заболевания. Регрессия язвенных дефектов отмечается в течение 8 нед. после отмены иммуносупрессивной терапии.

Морфологическая картина ВЭБ+ МКЯ сходна с полиморфноклеточным вариантом ЛПЗ, характеризуется достаточно четко отграниченной зоной изъязвления с реактивным полиморфноклеточным инфильтратом (с эозинофильными гранулоцитами) и разрозненными крупными В-клетками CD20+, CD79a+, Oct.2+, CD30+, MUM1+, EBER+. Выражено цитотоксическое Т-клеточное микроокружение с формированием отграничивающего Т-клеточного «вала» вокруг зоны изъязвления (см. наблюдение 4).

Наблюдение 4 (рис. 4)

Пациентка, 76 лет. Консультативный материал. В анамнезе — ревматоидный артрит с 1985 г. с длительным приемом метотрексата. В апреле 2018 г. после удаления зуба появилась язва на слизистой обо-

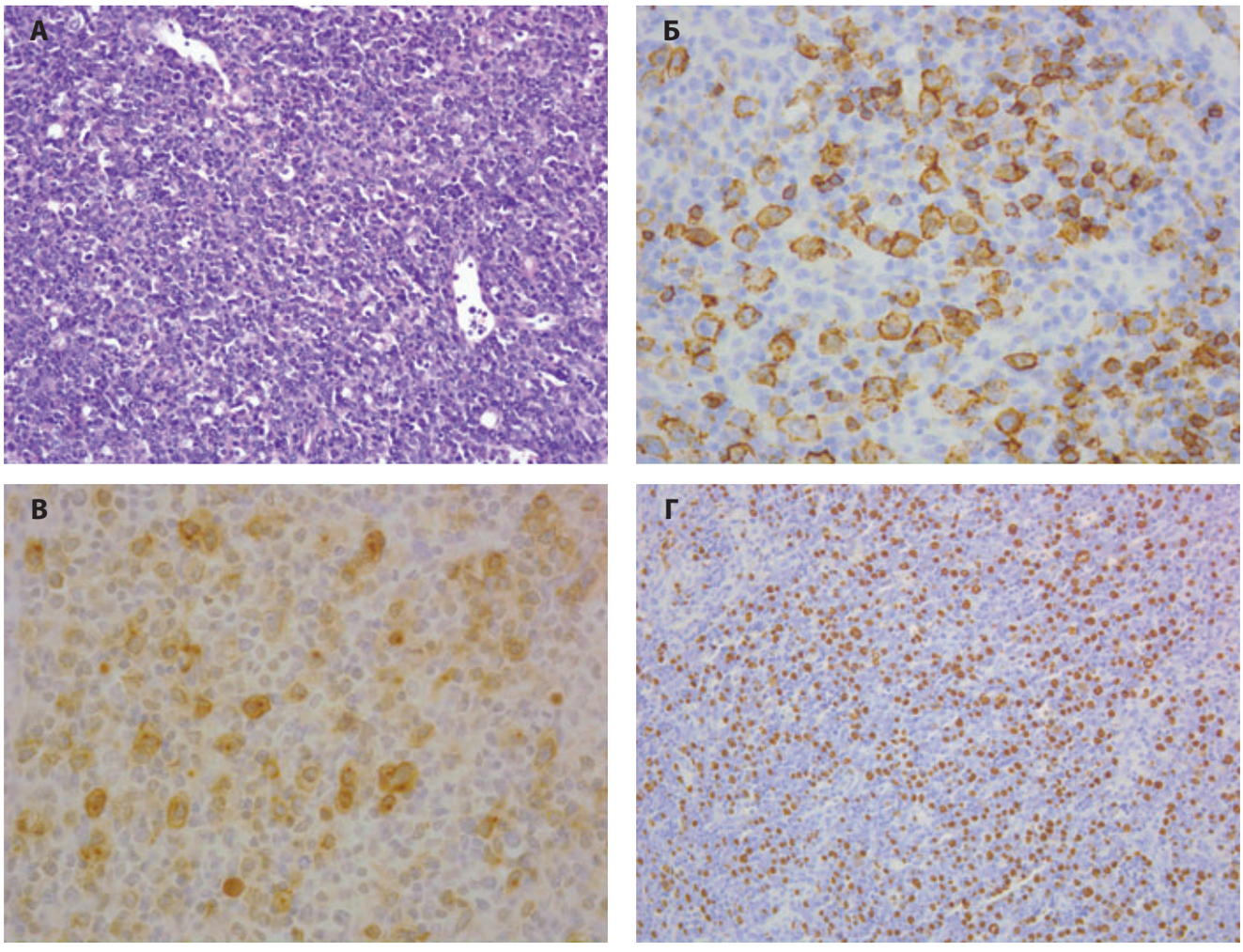

Рис. 3. ВЭБ+ диффузная В-крупноклеточная лимфома, неуточненная, с вовлечением костного мозга, стенки желудка, селезенки: *А* — в ткани лимфатического узла гистоархитектоника нарушена за счет диффузного лимфоидного пролиферата из крупных клеток с признаками плазмоцитарной дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином, ×200; *Б* — опухолевые клетки (> 50 %) экспрессируют CD20. Иммуноферментный анализ, ×400; *В* — опухолевые клетки экспрессируют CD30. Иммуноферментный анализ, ×400; *Г* — EBER-позитивны преимущественно крупные лимфоидные клетки. Метод CISH с использованием зондов к некодирующим малым РНК ВЭБ, ×200

Fig. 3. EBV+ diffuse large B-cell lymphoma, unspecified, with involvements of bone marrow, gastric wall, and spleen: *A* — impaired tissue architecture of a lymph node with diffuse lymphoid proliferation of large cells with signs of plasma cell differentiation. Hematoxylin and eosin stain, ×200; *Б* — tumor cells (> 50 %) express CD20. Immunoenzyme assay, ×400; *B* — tumor cells express CD30. Immunoenzyme assay, ×400; *Г* — EBER-positive predominantly large lymphoid cells. CISH using probes to small non-coding EBV RNAs, ×200

лочке правой щеки. Лимфатические узлы, селезенка не увеличены. Направительный диагноз — лимфома Ходжкина?

ВЭБ+ Т- И NK-КЛЕТОЧНЫЕ ЛПЗ

В отличие от В-ЛПЗ дифференциальная диагностика между Т-клеточной экспансией и Т-ЛПЗ трудна, а наличия ВЭБ-позитивного статуса лимфоидной NK- или Т-клеточной популяции недостаточно для диагноза Т-ЛПЗ, поскольку экспрессия ВЭБ является неотъемлемой составной частью нозологической формы относящихся к этой группе заболеваний. В связи с этим уточнение данных об иммунодефицитном статусе или наличии иммуносупрессивной терапии является крайне важным элементом диагностики [21].

Среди группы Т-ЛПЗ чаще диагностируют периферическую Т-клеточную лимфому, экстранодальную NK/Т-клеточную лимфому назального типа, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому (см. наблюдение 5), ВЭБ+ нодальную NK/Т-клеточную лимфому. У детей и подростков (чаще в странах Центральной и Южной Америки, Юго-Восточной Азии) встречаются системная и кожная формы ВЭБ+ хронической активной инфекции Т- и NK-типов, ВЭБ+ гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, редко — ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (после иммуносупрессивной терапии).

Наблюдение 5 (рис. 5)

Пациент, 32 года, обследовался в 2018 г. в НМИЦ гематологии МЗ РФ. В анамнезе — болезнь Крона с 2003 г. Терапия преднизолоном, азатиоприном, с 2015 г. — терапия адалимумабом (ингибитором TNF-α). С 2018 г. отмечались В-симптомы, гепатоспленомегалия, цитопенический синдром, в связи с чем азатиоприн был отменен, постепенно снижали дозы преднизолона. В гемограмме: лейкоциты — 2,2 × 10^9/л, тромбоциты —

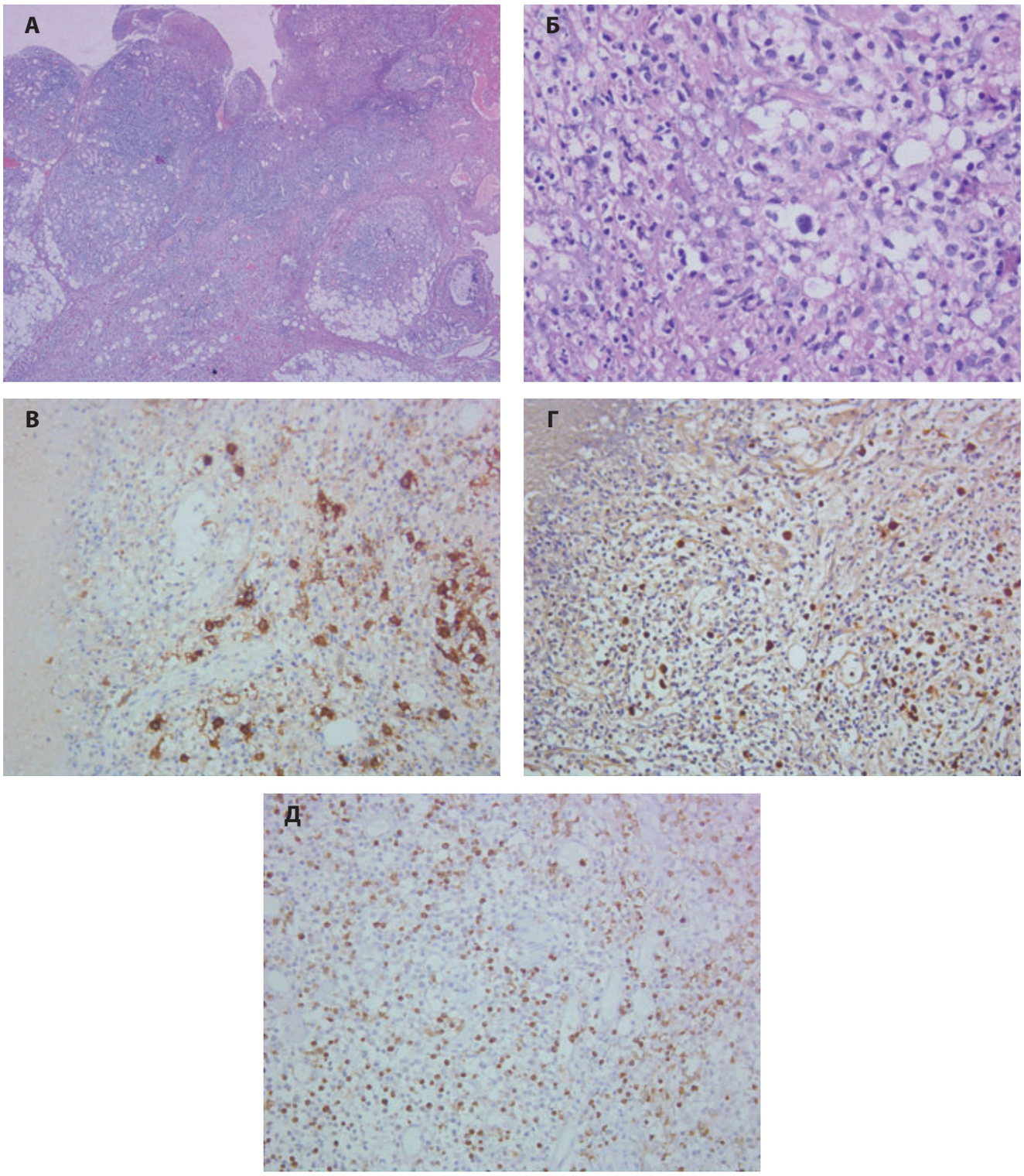

Рис. 4. ВЭБ+ мукокутанная язва. Биоптаты язвы слизистой оболочки щеки:
А — язва слизистой оболочки щеки. Окраска гематоксилином и эозином, ×25; *Б* — в зоне изъязвления определяется полиморфноклеточный реактивный компонент, представленный мелкими лимфоидными клетками, плазмоцитами, гистиоцитами. Рыхло расположенные крупные одно- и двуядерные клетки с гипертрофированными ядрышками немногочисленны. Окраска гематоксилином и эозином, ×400; *В* — клетки разного размера, в т. ч. отдельные крупные, CD30-позитивны. Иммуноферментный анализ, ×200; *Г* — в зоне изъязвления EBER-позитивны лимфоидные клетки разного размера, в т. ч. крупные. Метод CISH с использованием зондов к некодирующим малым РНК ВЭБ, ×200; *Д* — среди реактивного микроокружения определяются многочисленные цитотоксические клетки TIA-1+ (цитоплазматическая мелкогранулярная реакция). Иммуноферментный анализ, ×200

Fig. 4. EBV+ mucocutaneous ulcer. Tissue samples of buccal mucosa ulcerations:
A — buccal mucosa ulceration. Hematoxylin and eosin stain, ×25; *Б* — polymorphic cellular reactive component in the ulcerative area with small lymphoid cells, plasma cells, and histiocytes. Loose large mono- and binuclear cells with hypertrophied nucleoli are inconsiderable in number. Hematoxylin and eosin stain, ×400; *B* — cells of different sizes, also some large ones, are CD30-positive. Immunoenzyme assay, ×200; *Г* — EBER-positive lymphoid cells of different sizes, also the large ones, in the ulcerative area. CISH using probes to small non-coding EBV RNAs, ×200; *Д* — numerous cytotoxic TIA-1+ cells (cytoplasmic fine granular reaction) in reactive microenvironment. Immunoenzyme assay, ×200

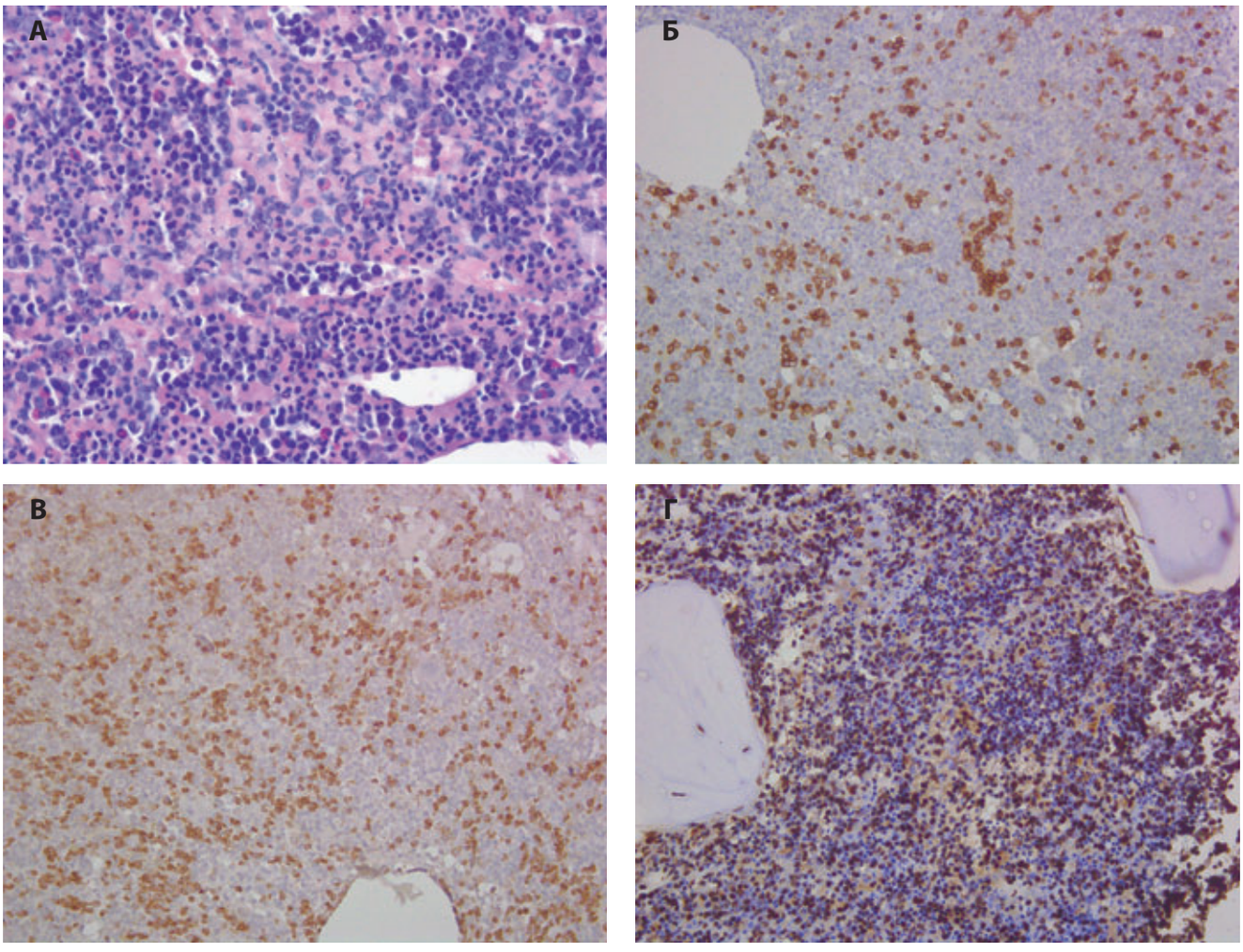

Рис. 5. Мономорфноклеточный вариант ВЭБ+ лимфопролиферативного заболевания, представленный ВЭБ+ гепатоспленической Т-клеточной лимфомой с вовлечением костного мозга, развившейся на фоне длительной иммуносупрессивной терапии по поводу болезни Крона. Трепанобиоптаты костного мозга:

А — гиперклеточный костный мозг. Эритроидный росток расширен, с признаками дизэритропоэза. Гранулоцитарный росток умеренно сужен. Мегакариоциты единичны, небольшого размера с гипо- или монолобулярными ядрами, присутствуют микроформы. Интерстициально с внутрисосудистым компонентом имеется выраженная мелкоклеточная лимфоидная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, ×400; *Б* — при иммуногистохимическом исследовании с антителами к CD3 (клон ε) интерстициально с внутрисосудистым компонентом визуализируется выраженная Т-клеточная CD3+ инфильтрация. Иммуноферментный анализ, ×200; *В* — при иммуногистохимическом исследовании с антителами к TIA-1 интерстициально с внутрисосудистым компонентом присутствует выраженная TIA-1+ популяция мелких лимфоидных клеток. Иммуноферментный анализ, ×200; *Г* — EBER-позитивны многочисленные мелкие лимфоидные клетки (количество положительных клеток и иммуногистоархитектоника сопоставимы с реакцией с антителами к CD3). Метод CISH с использованием зондов к некодирующим малым РНК ВЭБ, ×200

Fig. 5. Monomorphic cellular EBV+ lymphoproliferative disease in the form of EBV+ hepatosplenic T-cell lymphoma with bone marrow involvements developed during with long-term immunosuppressive therapy related to Crohn's disease. Bone marrow core biopsies:

A — hypercellular bone marrow. Expanded erythroid lineage with signs of dyserythropoiesis. Moderately narrow granulocytic lineage. Occasional small megakaryocytes with hypo- and monolobular nuclei, microforms are present. Pronounced small cell lymphoid infiltration with interstitial and intravascular distribution. Hematoxylin and eosin stain, ×400; *Б* — immunohistochemical analysis with CD3 antibodies (ε clone) reveals pronounced T-cell CD3+ infiltration with interstitial and intravascular distribution. Immunoenzyme assay, ×200; *B* — immunohistochemical analysis with TIA-1 antibodies reveals pronounced TIA-1+ population of small lymphoid cells with interstitial and intravascular distribution. Immunoenzyme assay, ×200; *Г* — numerous EBER-positive small lymphoid cells (positive cell count and immunohistological architecture are consistent with CD3 antibody assay). CISH using probes to small non-coding EBV RNAs, ×200

129 × 10^9/л, гемоглобин — 83 г/л, лимфоциты — 48 %. В лаборатории кариологии НМИЦ гематологии (заведующий канд. мед. наук Т.Н. Обухова) при цитогенетическом исследовании выявлен сложный кариотип: трисомия 6, тетрасомия 8, дериваты хромосом 7 и 10; возможно, t(7;10). В лаборатории молекулярной гематологии НМИЦ гематологии (заведующий д-р биол. наук А.Б. Судариков) выявлена клональная реаранжировка генов β-цепи TCR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, концепция ВЭБ+ В- и Т-клеточных ЛПЗ в настоящее время находится на этапе терминологических согласований, становления и уточнения основных диагностических критериев, с постепенным накоплением опыта и выделением новых морфологических вариантов и нозологических форм. Возрас-

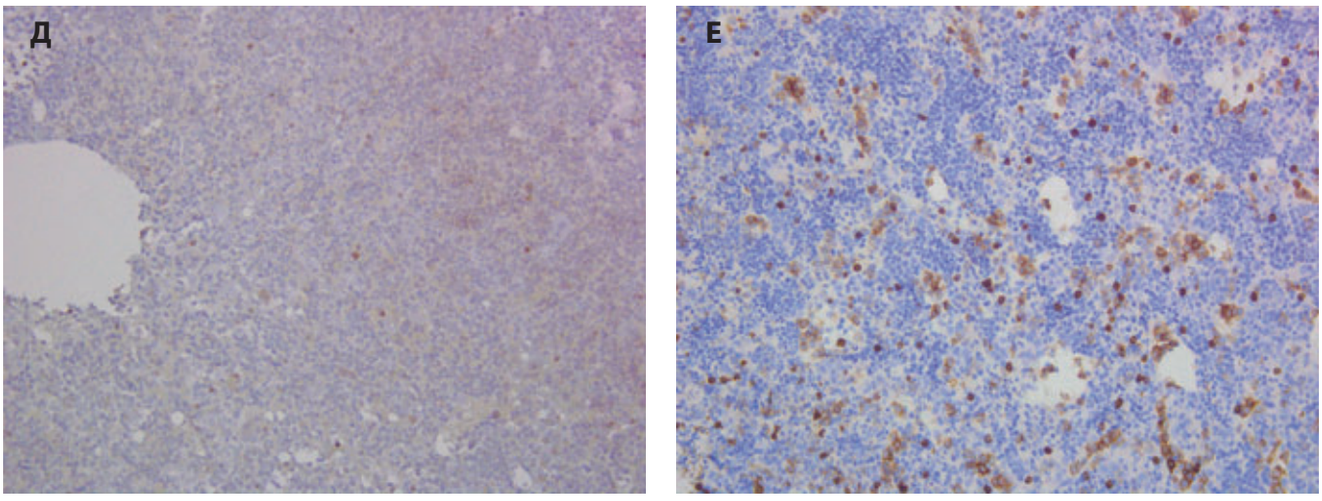

Рис. 5. Мономорфноклеточный вариант ВЭБ+ лимфопролиферативного заболевания, представленный ВЭБ+ гепатоспленической Т-клеточной лимфомой с вовлечением костного мозга, развившейся на фоне длительной иммуносупрессивной терапии по поводу болезни Крона. Трепанобиоптаты костного мозга:
Д — при реакции с антителами к гранзиму В положительные клетки единичны. Иммуноферментный анализ, ×200; *Е* — при реакции с антителами к CD8 определяются многочисленные положительные клетки с интерстициальным и внутрисосудистым расположением. Иммуноферментный анализ, ×200

Fig. 5. Monomorphic cellular EBV+ lymphoproliferative disease in the form of EBV+ hepatosplenic T-cell lymphoma with bone marrow involvements developed during with long-term immunosuppressive therapy related to Crohn's disease. Bone marrow core biopsies:
Д — Granzyme B antibody assay shows occasional positive cells. Immunoenzyme assay, ×200; *E* — CD8 antibody assay reveals numerous positive cells with interstitial and intravascular distribution. Immunoenzyme assay, ×200

тающая частота данной патологии связана также с прогрессом терапии в онкогематологии, онкологии и нередко является отсроченным событием при использовании новых терапевтических и хирургических подходов. Диагностика заболеваний этой группы крайне трудна, является новой областью гематопатологии и требует междисциплинарного взаимодействия врачей-патологоанатомов, гематологов, онкологов, инфекционистов и педиатров, тщательного изучения клинико-анамнестических данных пациента.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не принимала участия в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibrahim HA, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. Adv Hematol. 2012;2012:230173. doi: 10.1155/2012/230173.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.

3. 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.

4. Gratzinger D, Jaffe ES, Chadburn A. Primary/Congenital Immunodeficiency: 2015 SH/EAHP Workshop Report—Part 5. Am J Clin Pathol. 2017;147(2):204–16. doi: 10.1093/AJCP/AQW215.

5. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet. 1964;1:702–3.

6. Гурцевич В.Э. Роль вируса Эпштейна—Барр в онкогематологических заболеваниях человека. Клиническая онкогематология. 2010;3(3):222–32.
[Gurtsevich VE. Role of Epstein-Barr virus in human hematological malignancies. Klinicheskaya onkogematologiya. 2010;3(3):222–32. (In Russ)]

7. Tse E, Kwong Y-L. Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative diseases: the virus as a therapeutic target. Exp Mol Med. 2015;47(1):e136. doi: 10.1038/emm.2014.102.

8. Roschewski M, Wilson WH. EBV-associated lymphomas in adults. Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(1):75–89. doi: 10.1016/j.beha.2012.01.005.

9. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein–Barr virus-associated lymphomas. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017;372(1732):20160271. doi: 10.1098/rstb.2016.0271.

10. Natkunam Y, Goodlad JR, Chadburn A, et al. EBV-Positive B-Cell Proliferations of Varied Malignant Potential: 2015 SH/EAHP Workshop Report—Part 1. Am J Clin Pathol. 2017;147(2):129–52. doi: 10.1093/AJCP/AQW214.

11. Гаврилина О.А., Троицкая В.В., Звонков Е.Е. и др. Лимфопролиферативное EBV-позитивное заболевание с поражением центральной нервной системы, ассоциированное с иммуносупрессией после органной трансплантации: длительная ремиссия без химиотерапевтического лечения. Терапевтический архив. 2017;89(7):69–75. doi: 10.17116/terarkh201789769-75.
[Gavrilina OA, Troitskaya VV, Zvonkov EE, et al. EBV-positive central nervous system lymphoproliferative disease associated with immunosuppression after organ transplantation: long-term remission without chemotherapy. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(7):69–75. doi: 10.17116/terarkh201789769-75. (In Russ)]

12. Boyer DF, McKelvie PA, de Leval L, et al. Fibrin-associated EBV-positive large B-cell lymphoma: an indolent neoplasm with features distinct from diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation. Am J Surg Pathol. 2017;41(3):299–312. doi: 10.1097/PAS.0000000000000775.

13. Cohen M, De Matteo E, Narbaitz M, et al. Epstein-Barr virus presence in pediatric diffuse large B-cell lymphoma reveals a particular association and latency patterns: Analysis of viral role in tumor microenvironment. Int J Cancer. 2013;132(7):1572–80. doi: 10.1002/ijc.27845.

14. Uccini S, Al-Jadiry MF, Scarpino S, et al. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in children: A disease reminiscent of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. Hum Pathol. 2015;46(5):716–24. doi: 10.1016/j.humpath.2015.01.011.

15. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: A nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. Blood. 2015;126(7):863–72. doi: 10.1182/blood-2015-02-630632.

16. Kunitomi A, Hasegawa Y, Asano N, et al. EBV-positive reactive hyperplasia progressed into EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly over a 6-year period. Intern Med. 2018;57(9):1287–90. doi: 10.2169/internalmedicine.9112-17.

17. de la Hera Magallanes AI, Montes-Moreno S, Hernandez SG, et al. Early phase of Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B cell lymphoma of the

elderly mimicking EBV-positive reactive follicular hyperplasia. Histopathology. 2011;59(3):571–5. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03950.x.

18. Roberts TK, Chen X, Liao JJ. Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: a case report and systematic review of the literature. Exp Hematol Oncol. 2016;5(1):13. doi: 10.1186/s40164-016-0042-5.

19. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, et al. EBV positive mucocutaneous ulcer–a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. Am J Surg Pathol. 2010;34(3):405–17. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf8622.

20. Docinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. Blood. 2011;117(8):4726–35. doi: 10.1182/blood-2010-12-323238.

21. Gratzinger D, Jong D, Jaffe ES, et al. T- and NK-Cell Lymphomas and Systemic Lymphoproliferative Disorders and the Immunodeficiency Setting: 2015 SH/EAHP Workshop Report—Part 4. Am J Clin Pathol. 2017;147(2):188–203. doi: 10.1093/AJCP/AQW213.