



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.001>



Жаранкова Ю.С.✉, Михалевская Т.М., Алешкевич С.Н., Шарапова С.О., Сакович И.С.,
Гурьянова И.Е., Полякова Е.А., Шитикова М.Г., Жилинский В.Э., Углова Т.А.,
Белевцев М.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Клинико-морфологическая характеристика синдрома лимфопролиферации у пациентов с врожденными дефектами иммунитета (первичными иммунодефицитами)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Жаранкова Ю.С., Михалевская Т.М., Белевцев М.В.; сбор материала – Жаранкова Ю.С., Михалевская Т.М., Алешкевич С.Н., Шитикова М.Г., Гурьянова И.Е., Полякова Е.А., Сакович И.С., Шарапова С.О., Углова Т.А.; обработка данных, анализ и интерпретация результатов – Жаранкова Ю.С., Михалевская Т.М.; написание текста – Жаранкова Ю.С.; редактирование – Жаранкова Ю.С.; фоторедакция – Жилинский В.Э.

Подана: 05.09.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: marukovich85@mail.ru

Резюме

Введение. Синдром лимфопролиферации является одним из клинических проявлений первичных иммунодефицитов (ПИД). Чаще всего синдром лимфопролиферации представлен незлокачественной лимфаденопатией и/или спленомегалией. Трудно интерпретируемым может быть экстранодальное лимфопролиферативное поражение легких, печени, кишечника, кожи. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование позволяет более точно определить клеточный состав, дифференцировку, степень зрелости клеточных компонентов различных тканевых структур, но не позволяет дифференцировать различные варианты ПИД. К настоящему времени не изучены особенности клинико-морфологической картины синдрома лимфопролиферации при различных формах врожденных дефектов иммунитета, установлению которых и было посвящено данное исследование.

Цель. Проанализировать результаты морфологического исследования биопсийного материала пациентов с ПИД-ассоциированной лимфопролиферацией и на основании установления с использованием значимых морфологических и иммуногистохимических биомаркеров особенностей изменений клинико-морфологической картины исследуемой ткани повысить эффективность диагностики первичных иммунодефицитов, протекающих с синдромом лимфопролиферации.

Материалы и методы. Данное исследование было проведено на базе Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) детской онкологии, гематологии и иммунологии. В исследование включены 58 пациентов Республики Беларусь с установленным диагнозом ПИД (составивших 13,1% от общего числа пациентов с ПИД), в клинической картине заболевания которых присутствовали лимфаденопатия, спленомегалия и/или экстранодальное лимфопролиферативное поражение, обнаруженные нами в ходе клинического исследования пациентов. У 32 из них была

выполнена диагностическая биопсия ткани лимфатического узла, легкого, кишечника, печени, кожи. В работе были применены гистологические, иммунохимические и молекулярно-генетические методы исследования. Гистологическое исследование проводилось с использованием «рутинных» гистохимических окрасок гематоксилином и эозином. Во всех случаях проведено иммуногистохимическое исследование, состоящее в использовании антител против CD20, Pax5, CD3, CD4, CD8, TdT, Ki67, LMO2, CD10, CD79a, CD34, EBV. Мутационный анализ генов проводили методом секвенирования следующего поколения (NGS) и методом стандартного исследования по Сэнгеру. При проведении NGS использовали разработанную нами кастомную панель из 350 генов, предположительно связанных с развитием ПИД. По результатам NGS анализировали кодирующие области генов, прилежащие к ним сайты сплайсинга, регуляторные области. Все клинически значимые генетические варианты подтверждали секвенированием по Сэнгеру. В случае подтвержденного генетического дефекта у пациентов, включенных в исследование, были обследованы родственники первой линии для определения характера наследования и пенетрантности гена.

Результаты. На базе РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии с использованием методов молекулярно-генетического исследования у 34 из 58 пациентов были установлены следующие генетические дефекты: FAS-TNFRSF6 (12 пациентов), PIK3CDGOF (6 пациентов), STAT3GOF (3 пациента), LRBA (2 пациента), SH2D1A (2 пациента), XIAP (2 пациента), NFkB1 (1 пациент), NFkB2 (1 пациент), CTLA4 (3 пациента), C2 (1 пациент), HAVCR2 (1 пациент). В большинстве случаев у пациентов с ПИД диагностирована В-клеточная доброкачественная лимфопрлиферация. Синдром лимфопрлиферации выявлен у 30,9% пациентов с ОБИН (26 пациентов), у троих из этого числа – В-клеточная лимфома. В-клеточная доброкачественная лимфопрлиферация отмечена у 100% пациентов с АЛПС, APDS, XLPI, XLPII, дефектами T-reg. У одной пациентки с В-клеточной лимфопрлиферацией выявлен дефект в гене C2. У пациентки с Т-клеточной лимфомой кожи установлен дефект в гене HAVCR2. ВЭБ-ассоциированная В-клеточная лимфома диагностирована у пациента с мутацией в гене SH2D1A (XLPI) и пациента с мутацией в гене CTLA-4 (дефекты T-reg). Лимфоцитарно-гранулематозное интерстициальное поражение легких установлено у пациентов с мутациями в генах LRBA, CTLA-4. У 7 пациентов с ОБИН (26,9%) и у одного пациента с мутацией CTLA-4 (33,3%) выполнена биопсия кишечника, которая выявила узловую лимфоидную гиперплазию кишечника.

Заключение. Впервые в Республике Беларусь на базе РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии описаны особенности изменений клинко-морфологической картины при ПИД-ассоциированной лимфопрлиферации. ПИД-ассоциированный синдром лимфопрлиферации у пациентов Республики Беларусь преимущественно представлен незлокачественной В-клеточной прлиферацией, приводящей к лимфаденопатии и/или спленомегалии, у 7 пациентов (12,1%) диагностирована лимфома. Для большинства пациентов с ПИД отсутствовали специфические гистологические изменения. Характерным гистологическим изменением у пациентов с АЛПС было появление инфильтрата из атипичных TCRab+CD3+CD4-CD8 лимфоцитов. ВЭБ-ассоциированная лимфопрлиферация отмечалась у всех пациентов с Х-сцепленным лимфопрлиферативным синдромом, у 50% пациентов с синдромом активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта и у 37,5% пациентов с дефектами Т-регуляторных лимфоцитов. У двоих пациентов ВЭБ-инфекция привела



к развитию лимфомы Беркитта: у одного пациента с XLP I типа и у одного пациента с дефектами T-reg, вызванными мутацией CTLA-4. Незлокачественная лимфоидная гиперплазия в кишечнике приводит к картине хронического воспалительного заболевания кишечника у пациентов с ОВИН, дефектами T-reg. Установлен дефект в гене C2 у пациентки, имеющей в дебюте заболевания спленомегалию и генерализованную лимфаденопатию. У другой пациентки была диагностирована панникулитоподобная кожная Т-клеточная лимфома, вызванная герминогенной мутацией в гене HAVCR2, кодирующем Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3 (TIM-3).

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, синдром лимфопролиферации, иммунная дисрегуляция, фолликулярная гиперплазия, лимфома

Zharankova Yu.✉, Mikhalevskaya T., Aleshkevich S., Sharapova S., Sakovich I., Guryanova I., Polyakova E., Shitikova M., Zhilinski V., Uglova T., Belevtsev M.
Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Clinical-Morphological Characteristics of Lymphoproliferation Syndrome in Patients with Inborn Errors of Immunity (Primary Immunodeficiency)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Zharankova Yu., Mikhalevskaya T., Belevtsev M.; collection of material – Zharankova Yu., Mikhalevskaya T., Aleshkevich S., Shitikova M., Guryanova I., Polyakova E., Sakovich I., Sharapova S., Uglova T.; data processing, analysis and interpretation of the results – Zharankova Yu., Mikhalevskaya T.; writing the text – Zharankova Yu.; editing – Zharankova Yu.; photo editing – Zhilinski V.

Submitted: 05.09.2023

Accepted: 13.11.2023

Contacts: marukovich85@mail.ru

Abstract

Introduction. Lymphoproliferation syndrome is one of the clinical manifestations of primary immunodeficiencies (PID). Most often, lymphoproliferation syndrome is represented by non-malignant lymphadenopathy and/or splenomegaly. Extranodal lymphoproliferative lesions of the lungs, liver, intestines, and skin may be difficult to interpret. Morphological and immunohistochemical studies make it possible to more accurately determine the cellular composition, differentiation, and degree of maturity of the cellular components of various tissue structures of the lymph node, but does not allow differentiating different variants of PID. To date, the features of the clinical and morphological picture of lymphoproliferation syndrome in various forms of congenital immune defects, the establishment of which was the focus of this study, have not been studied.

Purpose. To analyze the results of a morphological study of biopsy material in patients with PID-associated lymphoproliferation, and, based on establishing the characteristics of changes in the clinical and morphological picture, to increase the efficiency of diagnosing primary immunodeficiencies occurring with lymphoproliferation syndrome through the use of significant morphological, immunohistochemical biomarkers.

Materials and methods. This study was conducted at the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. The study included 58 patients with an established diagnosis of PID in the Republic of Belarus (13.1% of the total number of analyzed patients with PID), whose clinical picture of the disease included lymphadenopathy, splenomegaly and/or extranodal lymphoproliferative lesions, which we discovered during the clinical examination of the patient. In 32 patients, a diagnostic biopsy was performed (tissue from the lymph node, lung, intestine, liver, skin). The work used histological, immunochemical and molecular genetic research methods. Histological examination was performed using routine hematoxylin and eosin histochemical stains. In all cases, an immunohistochemical study was performed with antibodies against CD20, Pax5, CD3, CD4, CD8, TdT, Ki67, LMO2, CD10, CD79a, CD34, EBV. Mutational analysis of genes was carried out using the next generation sequencing (NGS) method and the standard Sanger method. When conducting NGS, we used a custom panel of 350 genes that we developed, presumably associated with the development of PID. Based on the NGS results, the coding regions of genes, adjacent splice sites, and regulatory regions were analyzed. All clinically significant genetic variants were confirmed by Sanger sequencing. In the case of a confirmed genetic defect in patients included in the study, first-degree relatives were examined to determine the pattern of inheritance and penetrance of the gene.

Results. At the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, using molecular genetic research methods, the following genetic defects were identified in 34 out of 58 patients: FAS-TNFRSF6 (12 patients), PIK3CDGOF (6 patients), STAT3GOF (3 patients), LRBA (2 patients), SH2D1A (2 patients), XIAP (2 patients), NFkB1 (1 patient), NFkB2 (1 patient), CTLA4 (3 patients), C2 (1 patient), HAVCR2 (1 patient). In most cases, patients with PID are diagnosed with benign B-cell lymphoproliferation. Lymphoproliferation syndrome was detected in 30.9% of patients with CVID (26 patients), three of this number (11.5%) had B-cell lymphoma. B-cell benign lymphoproliferation was observed in 100% of patients with ALPS, APDS, XLPI, XLP II, and T-reg defects. One patient with B-cell lymphoproliferation had a defect in the C2 gene. A patient with cutaneous T-cell lymphoma has a defect in the HAVCR2 gene. EBV-associated B-cell lymphoma was diagnosed in a patient with a mutation in the SH2D1A gene (XLPI) and a patient with a mutation in the CTLA-4 gene (T-reg defects). Lymphocytic granulomatous interstitial lung disease was observed in patients with mutations in the LRBA and CTLA-4 genes. In 7 patients with CVID and 1 patient with CTLA-4, an intestinal biopsy was performed, which revealed nodular lymphoid hyperplasia of the intestine.

Conclusion. For the first time in the Republic of Belarus, on the basis of the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, the features of changes in the clinical and morphological picture in PID-associated lymphoproliferation were described for the first time. PID-associated lymphoproliferation syndrome in patients of the Republic of Belarus is predominantly represented by non-malignant B-cell proliferation leading to lymphadenopathy and/or splenomegaly; lymphoma was diagnosed in 7 patients (12.1%). For most PIDs, there were no specific histological changes. A characteristic histological change in patients with ALPS was the appearance of an infiltrate of atypical TCRab+CD3+CD4-CD8 lymphocytes. EBV-associated lymphoproliferation was observed in all patients with X-linked lymphoproliferative syndrome, in 50% of patients with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, in 37.5% of patients with defects in T-regulatory lymphocytes. In two patients, EBV infection led to the development of



Burkitt's lymphoma – one patient with XLP type I and one patient with T-reg defects caused by a CTLA-4 mutation. Non-malignant lymphoid hyperplasia in the intestine leads to the picture of chronic inflammatory bowel disease in patients with CVID, T-reg defects. A defect in the C2 gene was identified in a patient who had splenomegaly and generalized lymphadenopathy at the onset of the disease. Another patient was diagnosed with panniculitis-like cutaneous T-cell lymphoma caused by a germ cell mutation in the HAVCR2 gene encoding T-cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3).

Keywords: primary immunodeficiency, lymphoproliferation syndrome, immune dysregulation, follicular hyperplasia, lymphoma

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром лимфопролиферации является частью клинического спектра различных вариантов моногенных врожденных дефектов иммунитета, включая заболевания с иммунной дисрегуляцией и аутовоспалительными нарушениями [1, 6, 7]. Лимфопролиферация, ассоциированная с врожденными дефектами иммунитета, приводит главным образом к лимфаденопатии и/или спленомегалии, а также может вовлекать нелимфоидные органы (легкие, печень, кишечник, кожа). Такие состояния могут быть трудно интерпретируемыми, а также недооцениваемыми и не распознаваемыми клиницистами как ассоциированные с первичным иммунодефицитом [2–5].

К настоящему времени не изучены особенности клинико-морфологической картины синдрома лимфопролиферации при различных формах врожденных дефектов иммунитета, установлению которых и было посвящено данное исследование. Гистологическое исследование у пациентов с ПИД-ассоциированной лимфопролиферацией вносит дополнительный вклад в постановку диагноза. Иммуногистохимическое исследование позволяет более точно определить клеточный состав, дифференцировку, степень зрелости клеточных компонентов различных тканевых структур лимфоузла, но не позволяет дифференцировать различные варианты ПИД в силу отсутствия у большинства из них специфических изменений.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты морфологического исследования биопсийного материала пациентов с ПИД-ассоциированной лимфопролиферацией и на основании установления с использованием значимых морфологических и иммуногистохимических биомаркеров особенностей изменений клинико-морфологической картины исследуемой ткани повысить эффективность диагностики первичных иммунодефицитов, протекающих с синдромом лимфопролиферации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 пациентов Республики Беларусь с установленным у них диагнозом первичного иммунодефицита (что составило 13,1% от общего числа пациентов с ПИД), в клинической картине заболевания которых присутствовали лимфаденопатия, спленомегалия и/или экстранодальное лимфопролиферативное поражение, обнаруженные в ходе клинического и инструментального исследования.

У 32 пациентов была выполнена диагностическая биопсия ткани лимфатического узла, легкого, кишечника, печени или кожи. В работе применены гистологические, иммунохимические и молекулярно-генетические методы исследования. Гистологическое исследование проводилось с использованием «рутинных» гистохимических окрасок гематоксилином и эозином. Во всех случаях проведено иммуногистохимическое исследование с антителами против CD20, Pax5, CD3, CD4, CD8, TdT, Ki67, LMO2, CD10, CD79a, CD34, EBV. Мутационный анализ генов проводили методом секвенирования следующего поколения (NGS) и методом стандартного исследования по Сэнгеру. При проведении NGS использовали разработанную нами кастомную панель из 350 генов, предположительно связанных с развитием ПИД. По результатам NGS анализировали кодирующие области генов, прилежащие к ним сайты сплайсинга, регуляторные области. Все клинически значимые генетические варианты подтверждали секвенированием по Сэнгеру. В случае подтвержденного генетического дефекта у пациентов, включенных в исследование, были обследованы родственники первой линии для определения характера наследования и пенетрантности гена.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфаденопатия, спленомегалия и/или экстранодальное лимфопролиферативное поражение, выявленные в ходе клинического исследования, имели место у 58 пациентов с установленным диагнозом ПИД в Республике Беларусь (13,1% от общего числа пациентов с установленным диагнозом ПИД). С использованием методов молекулярно-генетического исследования у 34 из 58 пациентов были установлены следующие генетические дефекты: FAS-TNFRSF6 (12 пациентов), PIK3CDGOF (6 пациентов), STAT3GOF (3 пациента), LRBA (2 пациента), SH2D1A (2 пациента), XIAP (2 пациента), NFkB1 (1 пациент), NFkB2 (1 пациент), CTLA4 (3 пациента), C2 (1 пациент), HAVCR2 (1 пациент). У 32 пациентов была выполнена диагностическая биопсия ткани лимфатического узла, легкого, кишечника, печени, кожи. В большинстве случаев у пациентов с ПИД диагностирована В-клеточная доброкачественная лимфопролиферация.

Клинико-морфологическая картина проявлений синдрома лимфопролиферации при различных формах первичных иммунодефицитов

1. Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН). Известно, что пациенты с ОВИН характеризуются переменностью клинико-иммунологических признаков, повышенной восприимчивостью к инфекциям, а также иммунной дисрегуляцией, которая проявляется аутоиммунитетом, лимфопролиферацией и малигнизацией [9–11]. По разным оценкам, частота встречаемости хронической незлокачественной лимфопролиферации у пациентов с ОВИН составляет от 1,4% до 26%, у половины пациентов наблюдаются лимфаденопатия, спленомегалия и/или узловая лимфоидная гиперплазия желудочно-кишечного тракта [9–12].

Патогенез лимфопролиферации при ОВИН до конца не выяснен, и по этой причине в настоящее время изучается роль генетических факторов и иммунологических особенностей в развитии лимфопролиферации в этой группе ПИД.

В Республике Беларусь диагноз ОВИН выставлен у 84 пациентов (данные национального регистра Республики Беларусь по первичным иммунодефицитам). У 26 пациентов (30,9%) из 84 в клинической картине имели место лимфаденопатия и/или



спленомегалия (рис. 1), у 4 пациентов (4,8%) они констатированы в дебюте заболевания. У двоих пациентов (7,7%) из 26 были установлены генетические дефекты NFkB1 (1 пациент), NFkB2 (1 пациент). У 24 пациентов с ОВИН генетический дефект не был идентифицирован, диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных данных (ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID).

Сочетание лимфаденопатии и спленомегалии имелось у 20 пациентов (76,9%). У 4 пациентов (15,4%) периферическая лимфаденопатия сочеталась с медиастиальной лимфаденопатией. У троих пациентов (11,5%) была диагностирована В-клеточная фолликулярная лимфома. Диагностическая биопсия выполнена у 15 пациентов (57,7%). У семи пациентов (26,9%) с хронической диареей была выполнена колоноскопия с биопсией кишечника, которая демонстрировала фолликулярную гиперплазию и очаговую лимфоидную инфильтрацию кишечника.

Интерпретация результатов диагностической биопсии осложнялась характером выраженных в разной степени гистологических изменений. Согласно данным литературы, у некоторых пациентов могут наблюдаться неправильное формирование зародышевых центров, появление клональной популяции лимфоидных клеток в незлокачественных лимфатических узлах, потенциально имитирующее лимфому. На рис. 2 представлена морфологическая картина исследованного биопсийного материала лимфоузла пациентки, которая была направлена к онкологу по поводу медиастиальной и периферической лимфаденопатии.

2. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС). АЛПС обусловлен дефектом FAS-зависимого апоптоза лимфоцитов (Fas R – Fas L). Незлокачественная лимфаденопатия и спленомегалия присутствует у 95% пациентов с АЛПС [14]. Дефектный апоптоз вызывает накопление циркулирующих и паракортикальных дважды негативных Т-лимфоцитов (TCRab+CD3+CD4–CD8–), что приводит к клиническому увеличению лимфатических узлов и/или селезенки. В Республике Беларусь диагноз АЛПС выставлен у 12 пациентов. Изолированная спленомегалия отмечалась нами у 2 пациентов. У 10 пациентов она сочеталась с периферической лимфаденопатией (рис. 3). У 6 пациентов – с висцеральной/мезентериальной лимфаденопатией. У одного пациента развилась В-клеточная лимфома – возраст манифестации 45 лет. Диагностическая биопсия выполнена у 5 пациентов. На рис. 4 представлены данные морфологического исследования биопсийного материала лимфоузла пациента с АЛПС. Характерным гистологическим изменением у пациентов с АЛПС было появление инфильтрата из атипичных TCRab+CD3+CD4–CD8 лимфоцитов в паракортикальной зоне.

3. Синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта (APDS, PASLI-синдром). В основе заболевания лежат мутации молекулярного комплекса фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) – мутация фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата 3-каталитической субъединицы киназы δ (PIK3CD) с усилением функции гена (APDS1) и мутация регуляторной субъединицы фосфоинозитид-3-киназы 1 (PIK3R1) с потерей функции гена (APDS2) [15, 16]. Гиперактивация комплекса PI3K, совершаемая главным образом за счет усиления функции сигнального пути mTOR, приводит к комбинированному иммунному дефекту, часто связанному с уменьшением наивных Т-лимфоцитов, повышением уровня стареющих лимфоцитов

и гипогаммаглобулинемией; типичным также является повышение уровня IgM. У 89% пациентов отмечается стойкая (>6 месяцев) незлокачественная лимфопролиферация в виде хронической лимфаденопатии (~75%), спленомегалии (~43%), лимфоидной инфильтрации лор-органов (~48%) или кишечника (~24%) [15]. В Республике Беларусь диагноз APDS установлен у 6 пациентов. У 5 пациентов (83,3%) на момент постановки диагноза имели место лимфаденопатия и/или спленомегалия. Двое пациентов имели стойкую гиперплазию лимфоидного глоточного кольца. На рис. 5 представлена МРТ-картина гипертрофии Вальдейерова кольца у 20-летней пациентки.

У троих пациентов (50%) периферическая лимфаденопатия и спленомегалия сочетались с висцеральной/мезентериальной лимфаденопатией. У троих пациентов (50%) лимфаденопатия/спленомегалия были ассоциированы с персистирующей ВЭБ-инфекцией. Диагностическая биопсия была выполнена у 4 пациентов (66,7%). На рис. 6 представлены данные морфологического исследования биопсийного материала лимфоузла пациента с APDS, на рис. 7 – ВЭБ-ассоциированная лимфаденопатия у пациента с APDS.

4. Дефекты Т-регуляторных лимфоцитов. К настоящему времени описаны молекулярные дефекты, приводящие к нарушению функции Т-регуляторных лимфоцитов и клинике иммунной дисрегуляции. Лимфопролиферация является частью клинического спектра у пациентов с мутациями в генах LRBA, CTLA-4, STAT3GOF и встречается не менее чем у 50% пациентов [13, 17].

В Республике Беларусь у 8 пациентов были идентифицированы генетические дефекты STAT3GOF (3 пациента), LRBA (2 пациента), CTLA-4 (3 пациента), приводящие к нарушению T-reg.

Молекулярно-генетические дефекты CTLA-4 и LRBA приводят к схожим клиническим фенотипам у пациентов ввиду того, что являются звеньями одного патогенетического механизма. CTLA-4, экспрессируемый Treg, играет ключевую роль в снижении экспрессии костимулирующих молекул CD80 и CD86 на поверхности

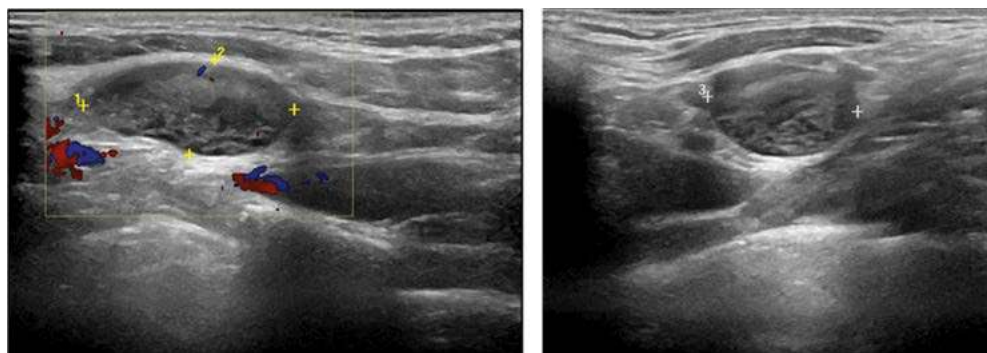


Рис. 1. УЗИ-картина надключичной лимфаденопатии с признаками патологической перестройки лимфоузла у пациента с ОВИН

Fig. 1. Ultrasound picture of supraclavicular lymphadenopathy with signs of pathological restructuring of the lymph node in a patient with CVID

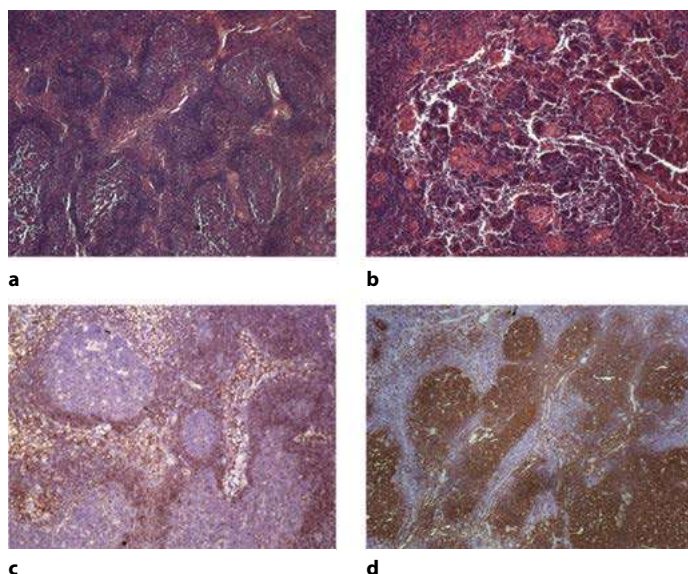


Рис. 2. Биопсия лимфатического узла у пациентки с ОВИН: а – участок ткани гиперплазированного лимфоузла с наличием выраженной «цветущей» фолликулярной гиперплазии со сливающимися и фолликулярными центрами, гематоксилин-эозин, $\times 50$; б – очаговое скопление эпителиоидных гистиоцитов в паракортикальной зоне, гематоксилин-эозин, $\times 200$; в – иммуногистохимическое окрашивание на антитела к bcl2: позитивная реакция клеток зоны мантии, увеличение $\times 100$; д – иммуногистохимическое окрашивание на антитела к CD20: преимущественная экспрессия в клетках фолликулярных центров, $\times 50$

Fig. 2. Biopsy of a lymph node in a patient with CVID: а – tissue area of a hyperplastic lymph node, with a pronounced "blooming" follicular hyperplasia with confluent and follicular centers of hematoxylin-eosin, $\times 50$; б – focal accumulation of epithelioid histiocytes in the paracortical zone of hematoxylin-eosin, $\times 200$; в – immunohistochemical staining for antibodies to bcl2: positive reaction of the cells of the mantle zone, $\times 100$ magnification; д – immunohistochemical staining for antibodies to CD20: predominant expression in the cells of the follicular centers, $\times 50$

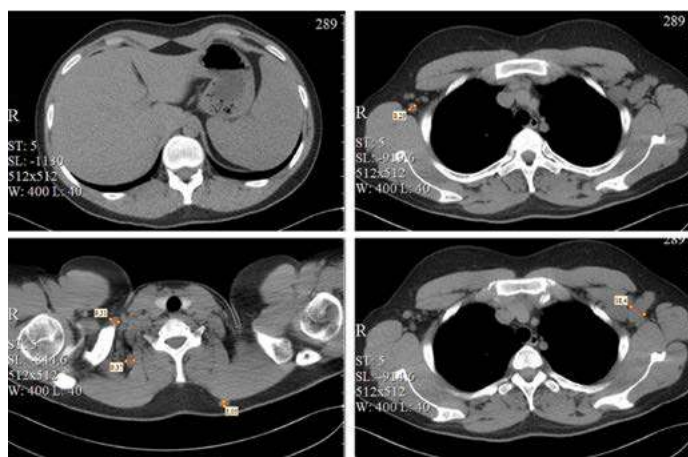


Рис. 3. КТ-картина гепатоспленомегалии, паховой, подмышечной лимфаденопатии у пациента с АЛПС

Fig. 3. CT picture of hepatosplenomegaly, inguinal, axillary lymphadenopathy in a patient with ALPS

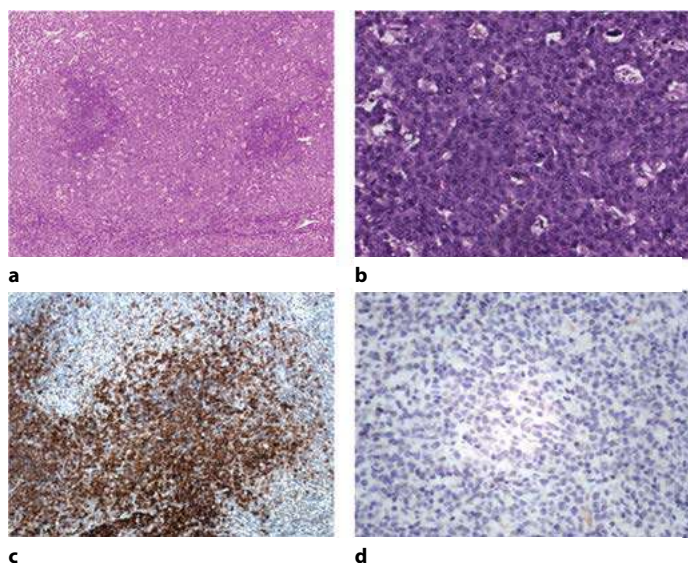


Рис. 4. Биопсия лимфатического узла у пациентов с АЛПС: а – паракортикальная зона лимфатического узла резко расширена за счет инфильтрата из светлых лимфоидных клеток, лимфоидные центры уменьшены в размере, атрофичны, гематоксилин-эозин, $\times 50$; б – инфильтрат представлен мономорфными светлыми лимфоидными клетками без четких границ цитоплазмы с округлым ядром с глыбчатым хроматином и 1–2 ядрышками, гистиоцитами «звездного неба», гематоксилин-эозин, $\times 100$; при иммуногистохимическом исследовании атипичные лимфоциты экспрессируют CD3, $\times 100$ (с) и не экспрессируют CD4/CD8 (d), $\times 400$
Fig. 4. Lymph node biopsy in patients with ALPS: а – the paracortical zone of the lymph node is sharply expanded due to the infiltrate of light lymphoid cells, the lymphoid centers are reduced in size, atrophic, hematoxylin-eosin, $\times 50$; б – the infiltrate is represented by monomorphic light lymphoid cells without clear boundaries of the cytoplasm with a rounded nucleus with clumpy chromatin and 1–2 nucleoli, "starry sky" histiocytes, hematoxylin-eosin, $\times 100$; on immunohistochemical examination, atypical lymphocytes express CD3, $\times 100$ (c) and do not express CD4/CD8 (d), $\times 400$

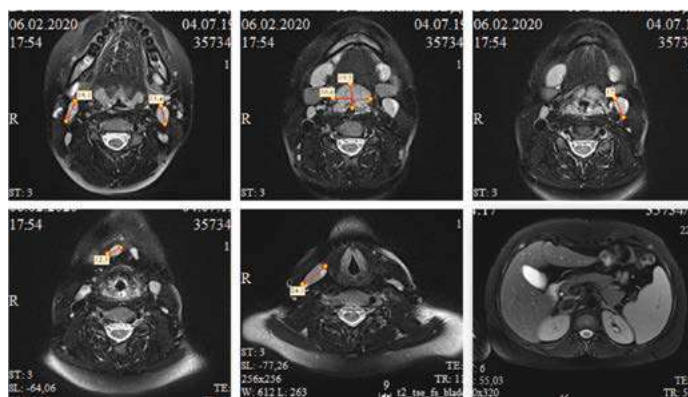


Рис. 5. МРТ-картина гипертрофии Вальдейерова кольца – гипертрофия преимущественно за счет язычной миндалины (20 $\times$ 33 – макс. поперечный размер язычной миндалины), гипертрофии подчелюстных л/у с обеих сторон до 15–18 мм, подбородочных л/у – до 12 мм у пациента с APDS
Fig. 5. MRI picture of hypertrophy of the Waldeyer ring – hypertrophy, mainly due to the lingual tonsil (20 $\times$ 33 max transverse size of the lingual tonsil), hypertrophy of the submandibular lymph node on both sides up to 15–18 mm, submental lymph node – up to 12 mm, in a patient with APDS

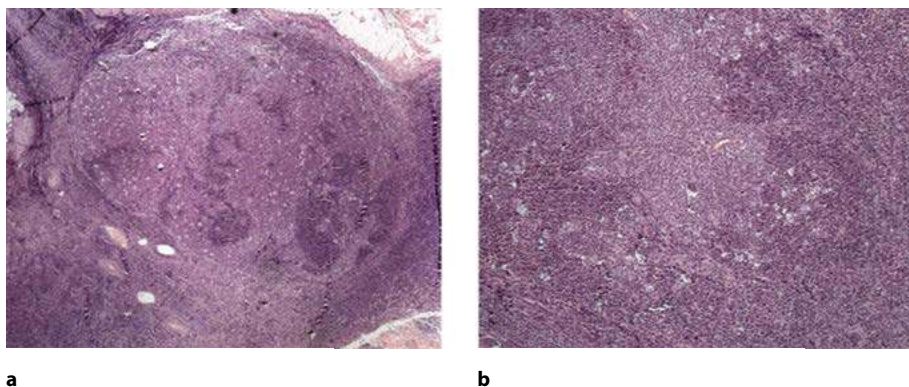


Рис. 6. Биопсия лимфатического узла у пациента с APDS: а – участки ткани лимфоузла с гиперплазированным центром фолликула с нечеткими границами, истончением мантийного слоя, гематоксилин-эозин, $\times 50$; б – скопления моноцитoidных В-лимфоцитов вокруг синусов, гематоксилин-эозин, $\times 100$
Fig. 6. Lymph node biopsy in a patient with APDS: a – areas of lymph node tissue with hyperplastic center of the follicle with fuzzy boundaries, thinning of the mantle layer, hematoxylin-eosin, $\times 50$; b – accumulations of monocytoid B-lymphocytes around the sinuses, hematoxylin-eosin, $\times 100$

антигенпрезентирующих клеток (APC), и LRBA ингибирует лизосомальную деградацию CTLA-4 [18]. До 50% пациентов с мутациями CTLA-4 демонстрируют лимфаденопатию/спленомегалию, которая наблюдается в том же числе случаев у пациентов с мутацией LRBA [17].

Схожая клиническая картина иммунной дисрегуляции характерна также для пациентов с молекулярными дефектами, затрагивающими гены STAT, которые вовлечены в сигнальные пути, активируемые различными цитокинами через фосфорилирование, опосредованное Янус-киназой (JAK). В частности, мутации GOF STAT3 приводят к клинике иммунодефицита, аутоиммунитета и лимфопролиферации (рис. 10).

Лимфаденопатия и спленомегалия была выявлена нами у 7 пациентов с дефектами T-reg в дебюте заболевания. Диагностическая биопсия лимфатических узлов выполнялась у 4 пациентов (50%).

В лимфопролиферативные процессы с экстранодальным поражением чаще всего вовлекались легкие и кишечник. Так, у пациентки с мутацией LRBA установлены КТ-картина генерализованной лимфаденопатии с вовлечением медиастинальных, бронхопульмональных лимфатических узлов, гепатоспленомегалия, а также множественное очаговое поражение легких (рис. 8). Пациентке была выполнена атипичная резекция легкого, биопсия лимфатического узла (рис. 9). У троих пациентов (37,5%) синдром лимфопролиферации был ассоциирован с ВЭБ-инфекцией.

Незлокачественная лимфоидная гиперплазия в кишечнике пациентов с дефектами T-reg, как и у пациентов с ОВИН, может приводить к картине хронического воспалительного заболевания кишечника, хронической диарее, потере массы тела, повышению содержания фекального кальпротектина. Биопсия толстого кишечника подтверждает наличие фолликулярной гиперплазии, очаговой лимфоидной инфильтрации и диффузной эозинофильной инфильтрации (рис. 12).

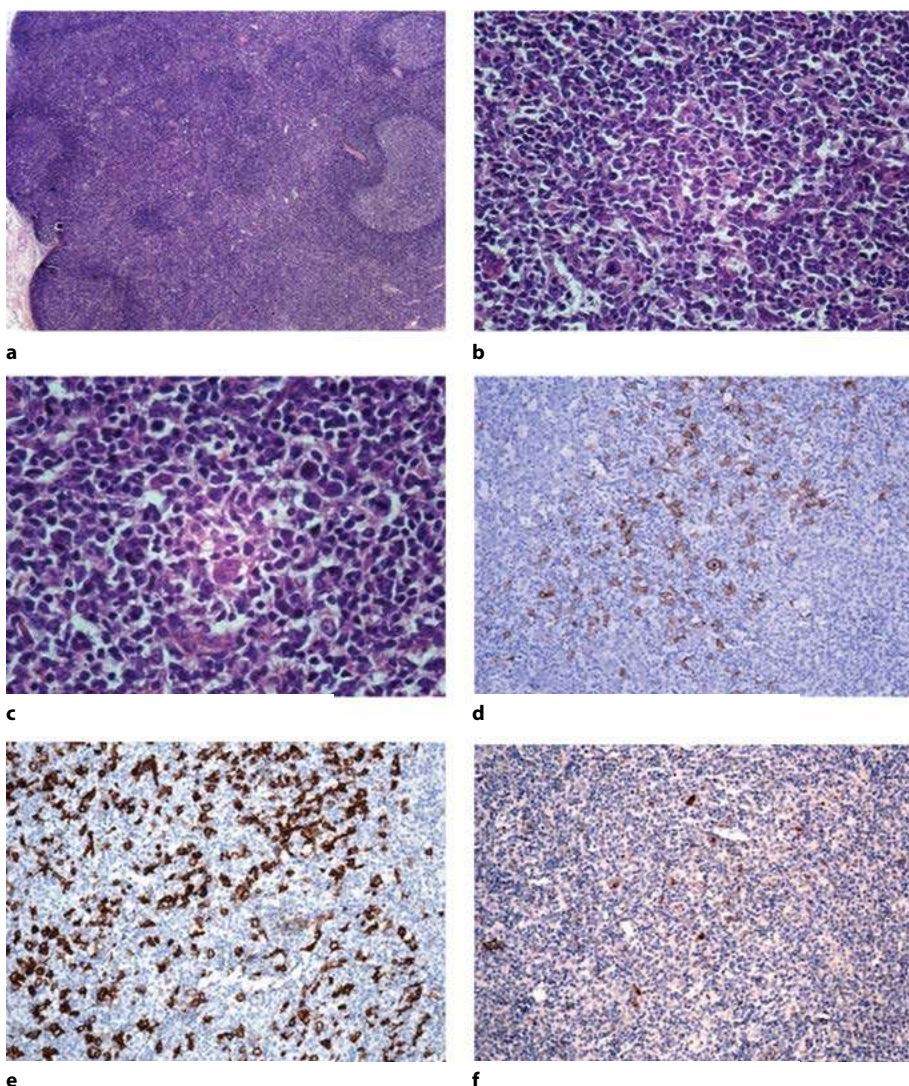


Рис. 7. Лимфаденопатия, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, у пациента с APDS: а – участки ткани лимфоузла с фолликулярной гиперплазией и расширением зоны паракортеса, гематоксилин-эозин, $\times 50$; б – в паракортесе полиморфноклеточный инфильтрат из иммунобластов, плазмочитов и лимфоцитов, гематоксилин-эозин, $\times 400$; в – в инфильтрате встречаются крупные атипичные клетки типа клеток Рид – Штернберга, гематоксилин-эозин, $\times 400$; при иммуногистохимическом исследовании крупные клетки иммунобласты экспрессируют CD30 (д), CD20 (е), EBV LMP (ф), $\times 400$

Fig. 7. Epstein – Barr virus lymphadenopathy in a patient with APDS: а – sites of lymph node tissue with follicular hyperplasia and expansion of the paracortex zone hematoxylin-eosin, $\times 50$; б – in the paracortex polymorphocellular infiltrate of immunoblasts, plasmocytes and lymphocytes, hematoxylin-eosin, $\times 400$; в – large atypical cells of the Reed – Sternberg type, hematoxylin-eosin, $\times 400$ are found in the infiltrate; in immunohistochemical study, large cells of immunoblasts express CD30 (d), CD20 (e), EBV LMP (f), $\times 400$

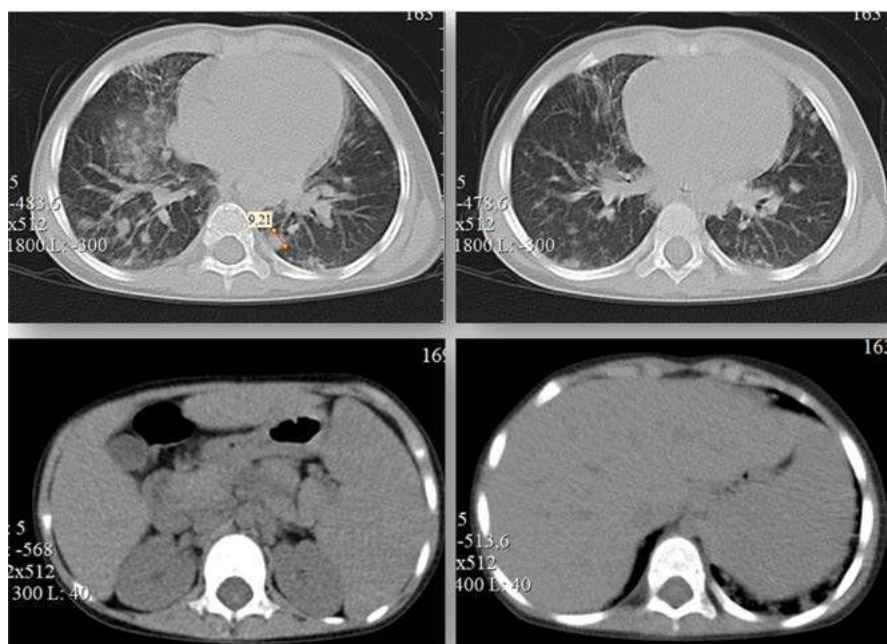
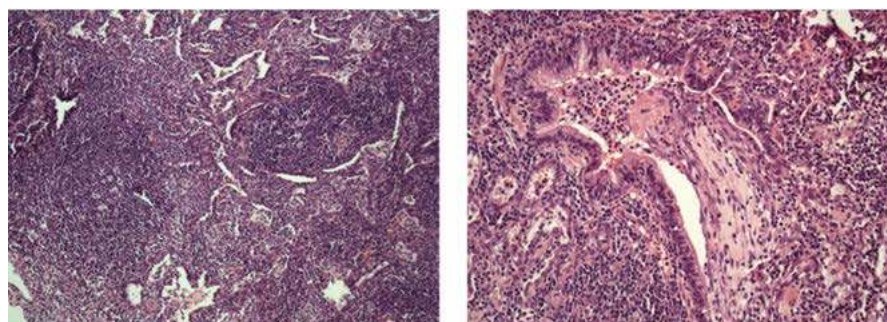


Рис. 8. РКТ-картина лимфоцитарно-гранулематозного интерстициального поражения легких, гепатоспленомегалии у пациента с дефектами Т-регуляторных лимфоцитов – мутация LRBA
Fig. 8. CT scan of lymphocytic-granulomatous interstitial lung disease, hepatosplenomegaly in a patient with defects in T-regulatory lymphocytes – LRBA mutation



a

b

Рис. 9. Биопсия легкого у пациентки с LRBA-мутацией: а – участки ткани паренхимы легкого: нормальное альвеолярное строение полностью отсутствует. В межальвеолярных перегородках – выраженная лимфоплазмацитарная инфильтрация, формирование лимфоидных фолликулов, гематоксилин-эозин, $\times 100$; б – стенка бронхов инфильтрирована лимфоцитами с образованием фибропластической пробки, гематоксилин-эозин, $\times 100$
Fig. 9. Lung biopsy in a patient with LRBA-mutation: a – parts of the lung parenchyma tissue: the normal alveolar structure is completely absent. In the interalveolar septa, there is a pronounced lymphoplasmacytic infiltration, formation of lymphoid follicles, hematoxylin-eosin, $\times 100$; b – the wall of the bronchi is infiltrated with lymphocytes, with the formation of a fibroplastic plug, hematoxylin-eosin, $\times 100$

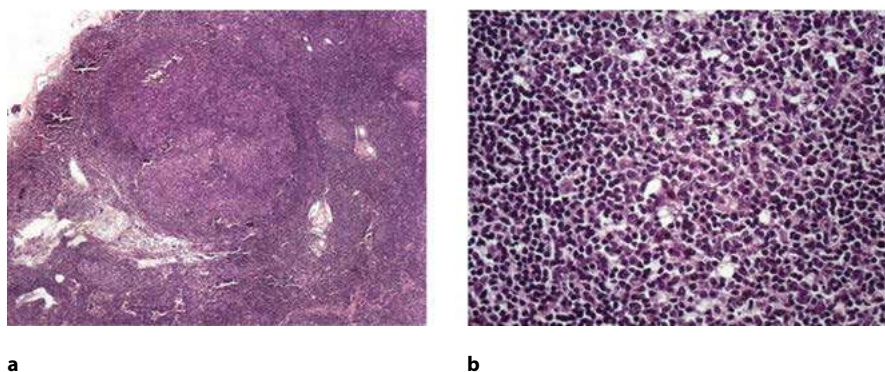


Рис. 10. Биопсия лимфатического узла у пациентки с STAT3GOF: а – участок ткани лимфоузла с наличием гиперплазированного фолликула неправильной формы, гематоксилин-эозин, $\times 50$; б – очаговое скопление плазматических клеток в лимфоидном фолликуле, гематоксилин-эозин, $\times 400$
Fig. 10. Lymph node biopsy in a patient with STAT3GOF: а – area of lymph node tissue with irregularly shaped hyperplastic follicle, hematoxylin-eosin, $\times 50$; б – focal accumulation of plasma cells in the lymphoid follicle, hematoxylin-eosin, $\times 400$

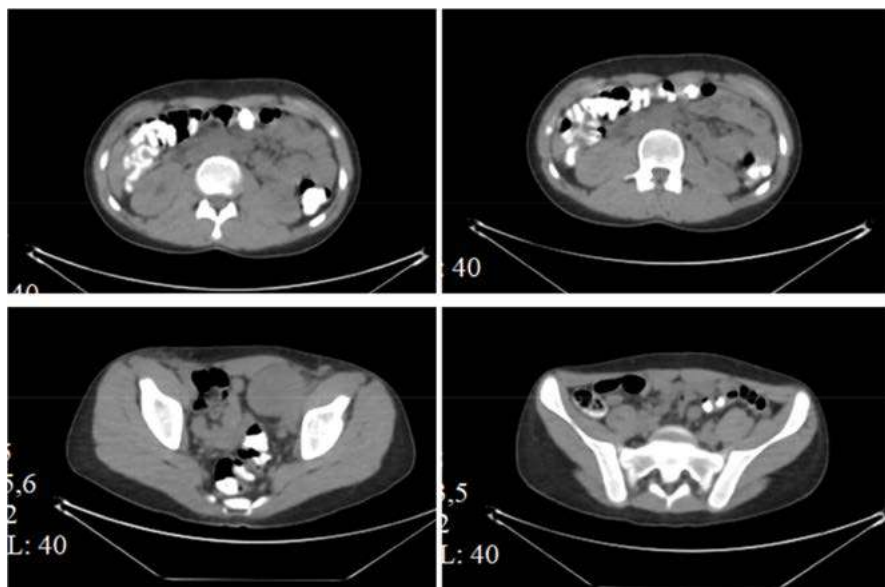


Рис. 11. ПЭТ-КТ-картина метаболически активного злокачественного поражения лимфоузлов брюшной полости, тазовых и паховых лимфоузлов с обеих сторон, левого надпочечника у пациента с дефектами Т-регуляторных лимфоцитов – мутация CTLA-4
Fig. 11. PET-CT picture of a metabolically active malignant lesion of the lymph nodes of the abdominal cavity, pelvic and inguinal lymph nodes on both sides, the left adrenal gland in a patient with defects in T-regulatory lymphocytes – CTLA-4 mutation

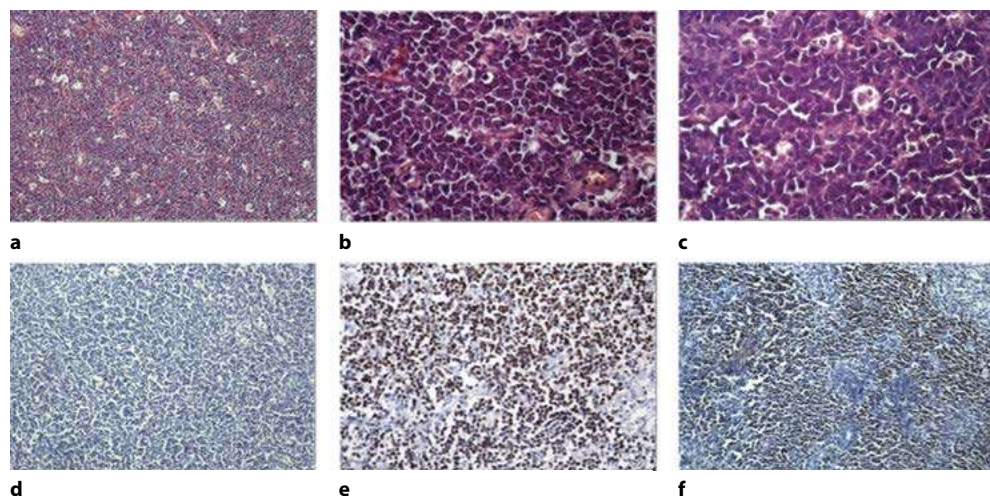


Рис. 12. Биопсия лимфатического узла и кишечника у пациента с CTLA-4: а – участки ткани лимфоузла totally замещены опухолью из мoномoрфных атипичных клеток среднего размера с крупным ядром с глыбчатым хроматином и редкими ядрышками, с высокой митотической активностью, формированием очагов некроза и реактивной гистиоцитарной инфильтрацией. ИГХ: CD20(+++), CD10 (не работает), bcl2(-), bcl6(+++), CMYC(+++), Tdt(-), ki67(95%), заключение: лимфома Беркитта ICD-O 9687/3; б – участок слизистой оболочки тонкой кишки с сохраненной структурой, наличием нескольких гиперплазированных лимфоидных фолликулов, эозинофильной инфильтрации; в – участок слизистой оболочки толстой кишки с наличием гиперплазированного фолликула, очаговой лимфоидной инфильтрации и большого количества эозинофилов; д, е, ф – участки слизистой оболочки толстой кишки с сохраненной гистоархитектоникой, с наличием фолликулярной гиперплазии, очаговой лимфоидной инфильтрации, мелких очажков некроза и диффузной эозинофильной инфильтрации

Fig. 12. Biopsy of the lymph node and intestines in a patient with CTLA-4: а – parts of the lymph node tissue are totally replaced by a tumor of medium-sized monomorphic atypical cells with a large nucleus with clumpy chromatin and rare nucleoli, with high mitotic activity, the formation of foci of necrosis and reactive histiocytic infiltration. IHC: CD20(+++), CD10 (not working), bcl2(-), bcl6(+++), CMYC(+++), Tdt(-), ki67(95%), conclusion: Burkitt's lymphoma ICD-O 9687/3; б – area of the mucous membrane of the small intestine with a preserved structure, the presence of several hyperplastic lymphoid follicles, eosinophilic infiltration; в – area of the mucous membrane of the colon with the presence of a hyperplastic follicle, focal lymphoid infiltration and a large number of eosinophils; д, е, ф – areas of the colon mucosa with preserved histoarchitectonics, with the presence of follicular hyperplasia, focal lymphoid infiltration, small foci of necrosis and diffuse eosinophilic infiltration

Злокачественная лимфопролиферация, согласно приведенным в систематическом обзоре данным, чаще встречается у пациентов с дефицитом CTLA-4. У одного из обследованных нами пациентов с мутацией CTLA-4 в последующем была диагностирована ВЭБ-ассоциированная лимфома Беркитта (рис. 11, 12).

5. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром I, II типов (XLPI и XLPII) характеризуется повышенной восприимчивостью к ВЭБ-инфекции и развитием ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации. Утрата иммунного контроля за ВЭБ может быть как полной, приводя к летальному исходу течения инфекционного мононуклеоза, так и частичной, способной вызывать развитие других лимфопролиферативных заболеваний,

в том числе ВЭБ-ассоциированной лимфомы или ВЭБ-ассоциированного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH) (рис. 14) [8]. Признаки, выявляемые при биопсии, не относятся к специфичным. Как правило, выявляется увеличение содержания фагоцитирующих макрофагов (пороговое значение отсутствует согласно данным литературы) и увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов.

В Республике Беларусь диагноз Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома установлен нами у 4 пациентов. У одного пациента в дебюте заболевания развилась ВЭБ-ассоциированная лимфома Беркитта (рис. 14) с поражением брыжейки тонкого кишечника, мезентериальных и подвздошных лимфоузлов, мочевого пузыря, передней брюшной стенки. У одного пациента ВЭБ-индуцированный синдром лимфопролиферации имел быстро прогрессирующее течение и привел к летальному исходу. У двоих пациентов нами был диагностирован ВЭБ-индуцированный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

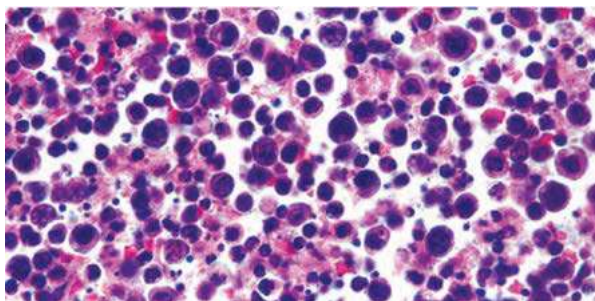


Рис. 13. Лимфопролиферативная болезнь при Х-сцепленном лимфопролиферативном синдроме с признаками тяжелого инфекционного мононуклеоза. Отмечаются признаки пролиферации В-лимфоцитов с плазмацитозом и иммунобластами. Наличие выраженного апоптоза [8]
Fig. 13. Lymphoproliferative disease in X-linked lymphoproliferative syndrome with signs of severe infectious mononucleosis. There are signs of B-lymphocyte proliferation with plasmacytosis and immunoblasts. The presence of pronounced apoptosis [8]



Рис. 14. КТ-картина лимфопролиферативного заболевания с поражением мезентериальных, подвздошных лимфоузлов, стенок кишечника у пациента с Х-сцепленным лимфопролиферативным синдромом I типа
Fig. 14. CT picture of a lymphoproliferative disease with lesions of the mesenteric, iliac lymph nodes, intestinal walls in a patient with type I X-linked lymphoproliferative syndrome



6. Дефекты системы комплемента. Дефекты системы комплемента (исключая дефицит С1-ингибитора) занимают малую часть в структуре ПИД, тем не менее, исследования последних лет показывают, что эта группа заболеваний в значительной степени недооценивается в клинической практике [18]. Чаще всего дефицит системы комплемента представлен С2-дефицитом. Основными клиническими проявлениями дефицита С2 являются инвазивные инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, и аутоиммунная патология. Лимфопролиферативный синдром не является типичным клиническим признаком проявления

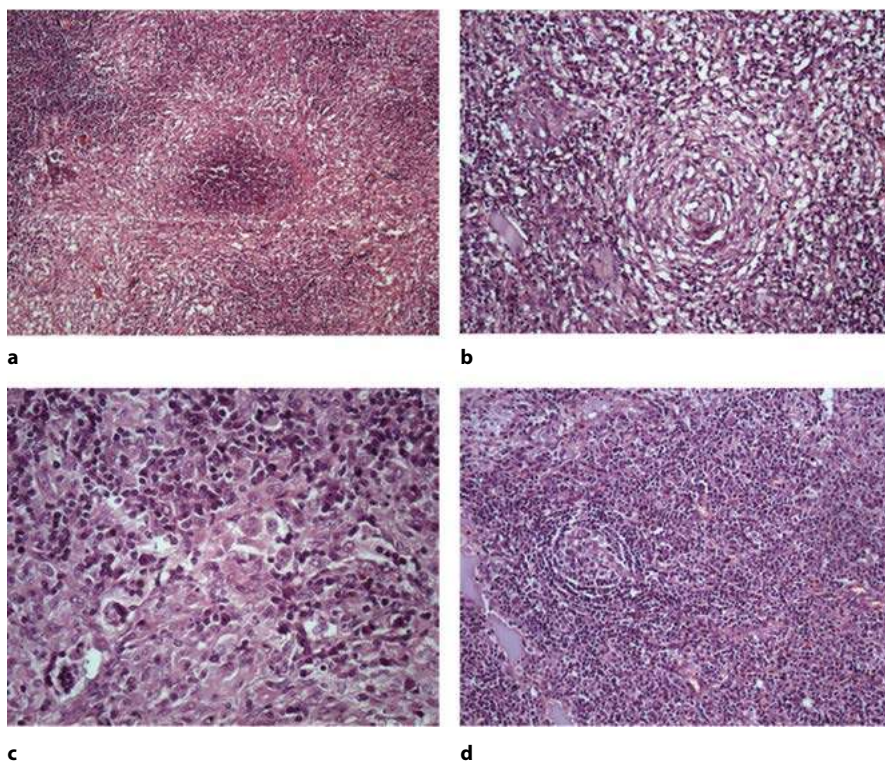


Рис. 15. Биопсия лимфатического узла у пациента с С2-дефицитом: а – в паракортикальной зоне лимфоузла многочисленные сливающиеся между собой гранулемы, в центре которых определяется лейкоцитокластический детрит, гематоксилин-эозин, $\times 100$; б – вокруг мелких сосудов формируются муфты из эпителиоидных гистиоцитов, гематоксилин-эозин, $\times 200$; в – расширенные синусы лимфоузла с макрофагами с признаками эмпириоплеза, гематоксилин-эозин, $\times 400$; г – атрофический лимфоидный фолликул, вокруг в паракортексе инфильтрация плазматическими, эозинофильными лейкоцитами, гематоксилин-эозин, $\times 200$

Fig. 15. Lymph node biopsy in a patient with C2 deficiency: a – in the paracortical zone of the lymph node, numerous merging granulomas, in the center of which leukocytoclastic detritus hematoxylin-eosin $\times 100$ is determined; b – clutches of epithelioid histiocytes, hematoxylin-eosin $\times 200$ are formed around small vessels; c – dilated sinuses of the lymph node with macrophages with signs of emphysema, hematoxylin-eosin, $\times 400$; d – atrophic lymphoid follicle, infiltration around the paracortex with plasmacytes, eosinophilic leukocytes, hematoxylin-eosin, $\times 200$

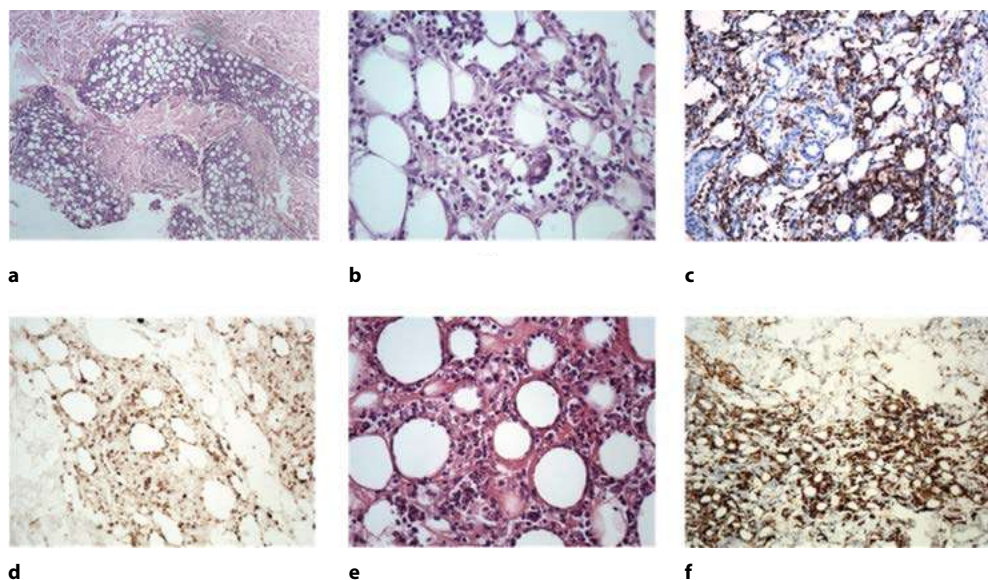


Рис. 16. Биопсия кожи у пациентки с подкожной паникулитоподобной Т-клеточной лимфомой и гемофагocитарным лимфогистиоцитозом на фоне TIM-3 дефицита: а – в подкожно-жировой клетчатке выраженный диффузный полиморфный инфильтрат вокруг долек жировой ткани, $\times 50$; б – инфильтрат представлен атипичными мелкими гиперхромными лимфоцитами и фагоцитирующими макрофагами, формирующими характерные ободки вокруг адипоцитов; при иммуногистохимическом исследовании атипичные лимфоциты экспрессируют CD8 (с) и granzyme B (d), $\times 400$; е – крупные фагоцитирующие форменные элементы крови, макрофаги формируют скопления вокруг адипоцитов, $\times 400$; ф – при иммуногистохимическом исследовании макрофаги экспрессируют CD163, $\times 100$

Fig. 16. Skin biopsy in a patient with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis against the background of TIM-3 deficiency: а – in the subcutaneous fat, a pronounced diffuse polymorphic infiltrate around the lobules of adipose tissue, $\times 50$; б – the infiltrate is represented by atypical small hyperchromatic lymphocytes and phagocytic macrophages, forming characteristic rims around adipocytes; on immunohistochemical examination, atypical lymphocytes express CD8 (с) and granzyme B (d), $\times 400$; е – large, phagocytic blood cells, macrophages form clusters around adipocytes, $\times 400$; ф – in immunohistochemical study, macrophages express CD163, $\times 100$

C2-дефицита. Тем не менее лимфаденопатия и спленомегалия могут развиваться у этих пациентов на фоне персистирующей инфекции и пролиферации кло-на аутореактивных клеток. В Республике Беларусь дефицит C2 был установлен у одной пациентки, которая была направлена в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии по поводу генерализованной лимфаденопатии и спленомегалии. Для исключения злокачественного лимфопрлиферативного заболевания пациентке была выполнена диагностическая биопсия лимфатического узла (рис. 15).

7. Аутовоспалительные синдромы. Группа аутовоспалительных синдромов разнообразна по своим клиническим проявлениям. Наиболее узнаваемая клиническая картина аутовоспалительных синдромов представлена повторяющимися



эпизодами лихорадки, сопровождающимися другими признаками или симптомами, которые могут включать лимфаденопатию. Считается, что в отличие от других заболеваний, аутовоспалительные синдромы не связаны с развитием лимфоидных злокачественных новообразований, но клинический фенотип часто трудно интерпретировать [19, 20]. Лимфаденопатия при аутовоспалительных синдромах в большинстве случаев сопровождается периодическую лихорадку, афтозный стоматит, фарингит при синдроме PFAPA, а также при синдроме гипер-IgD (HIDS).

В публикациях последних лет рассматриваются новые клинические и диагностические аспекты, связанные с мутацией HAVCR2, приводящей к подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфоме (ПТКЛ) и гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу. У пациентов заболевание дебютирует ближе к 20 годам. В основе заболевания лежит герминогенная мутация в гене HAVCR2, кодирующем Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3 (TIM-3), ингибирующий рецептор, который экспрессируется на Т-клетках и клетках врожденного иммунитета. Нарушение экспрессии TIM-3 приводит к стойкой активации Т-клеток и повышению продукции воспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β). В Республике Беларусь такое заболевание было подтверждено нами у одной пациентки в возрасте 15 лет (рис. 16).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в Республике Беларусь на базе РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии были проанализированы результаты морфологического исследования биопсийного материала (лимфатических узлов, кишечника, легких, кожи) и описаны особенности изменений клинко-морфологической картины при ПИД-ассоциированной лимфопролиферации у пациентов с врожденной иммунной дисрегуляцией, общей вариабельной иммунной недостаточностью, редкими формами аутовоспалительных синдромов.

ПИД-ассоциированный синдром лимфопролиферации у пациентов Республики Беларусь преимущественно представлен незлокачественной В-клеточной пролиферацией, приводящей к лимфаденопатии и/или спленомегалии, у 7 пациентов (12,1%) диагностирована лимфома. Причинами развития синдрома лимфопролиферации у пациентов Республики Беларусь были врожденные дефекты апоптоза, ВЭБ-инфекция, пролиферация клона аутореактивных лимфоцитов, хроническая персистирующая инфекция.

Для большинства ПИД отсутствовали специфические гистологические изменения. Характерным гистологическим изменением у пациентов с АЛПС было появление инфильтрата из атипичных TCRab+CD3+CD4-CD8 лимфоцитов. Ассоциации синдрома лимфопролиферации с ВЭБ среди пациентов с АЛПС выявлено не было. ВЭБ-ассоциированная лимфопролиферация отмечалась у всех пациентов с Х-сцепленным лимфопролиферативным синдромом, у 50% пациентов – с синдромом активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта, у 37,5% пациентов – с дефектами Т-регуляторных лимфоцитов. У двоих пациентов ВЭБ-инфекция привела к развитию лимфомы Беркитта: у одного пациента с XLP I типа и у одного пациента с дефектами Т-reg, вызванными мутацией CTLA-4. Таким образом, обнаружение ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации может указывать на наличие ПИД. Экстранодальное лимфопролиферативное поражение легких, кишечника, кожи в сочетании с иммунологическими данными также может указывать на наличие ПИД.

Незлокачественная лимфоидная гиперплазия в кишечнике приводит к картине хронического воспалительного заболевания кишечника у пациентов с ОВИН, дефектом T-reg.

Синдром лимфопрлиферации не является типичным клиническим проявлением у пациентов с дефектами системы комплемента и аутовоспалительными синдромами. Тем не менее, нами был установлен дефект в гене C2 у пациентки, имеющей в дебюте заболевания спленомегалию и генерализованную лимфаденопатию. У другой пациентки была диагностирована панникулитоподобная кожная Т-клеточная лимфома, вызванная герминогенной мутацией в гене HAVCR2, кодирующем Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3 (TIM-3). Данная мутация относится к группе аутовоспалительных синдромов. В связи с редкостью встречаемости этих состояний и сложностью многогранных механизмов их формирования для обеспечения адекватного диагностического подхода необходимы тесное творческое содружество врачей-клиницистов, впервые наблюдающих пациента, и представителей многопрофильной группы специалистов, имеющих богатый опыт в области диагностики первичных иммунодефицитов и аутовоспаления.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yazdani R. (2017) Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology*, 27 (4), pp. 213–224. doi: 10.18176/jiaci.0166
2. Kenneth L. McClain (2019) *Peripheral lymphadenopathy in children: Etiology*.
3. Gangemi S., Allegra A., Musolino C. (2015) Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leukemia Research*, 39 (4), pp. 389–396. doi: 10.1016/j.leukres.2015.02.002
4. Sander C.A., Medeiros L.J., Weiss L.M. (1992) Lymphoproliferative Lesions in Patients with Common Variable Immunodeficiency Syndrome. *The American Journal of Surgical Pathology*, 16 (12), pp. 1170–1182. doi: 10.1097/0000478-199212000-00004
5. Alkhairy O.K., Abolhassani H., Rezaei N. (2015) Spectrum of Phenotypes Associated with Mutations in LRBA. *Journal of Clinical Immunology*, 36 (1), pp. 33–45. doi: 10.1007/s10875-015-0224-7.
6. Delmonte O.M., Notarangelo L.D. (2019) Targeted Therapy with Biologicals and Small Molecules in Primary Immunodeficiencies. *Medical Principles and Practice*, 29 (2), pp. 101–112. doi: 10.1159/000503997
7. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W. (2017) International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*, 38 (1), pp. 96–128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9
8. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe (2017) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.
9. Turpin D., Furudoi A., Parrens M. (2018) Increase of follicular helper T cells skewed toward a Th1 profile in COVID patients with non-infectious clinical complications. *Clinical Immunology*. doi: 10.1016/j.clim.2018.09.006
10. McCusker C., Upton J., Warrington R. (2018) Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14 (S2). doi: 10.1186/s13223-018-0290-5
11. Sánchez-Ramón S., Bermúdez A., González-Granado L.I. (2019) Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Immunology*, 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00586
12. Gathmann B., Mahlaoui N., Gérard L. (2014) Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134 (1), pp. 116–126.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077
13. Fabre A., Marchal S., Barlogis V. (2019) Clinical aspects of STAT3 gain-of-function germline mutations: A Systematic Review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.018
14. Natkunam Y., Gratzinger D., Chadburn A. (2018) Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal? *Blood*, 132 (18), pp. 1871–1878. doi: 10.1182/blood-2018-04-842559
15. Luo Y., Xia Y., Wang W. (2018) Identification of a novel de novo gain-of-function mutation of PIK3CD in a patient with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome. *Clinical Immunology*. doi: 10.1016/j.clim.2018.08.007
16. Costagliola G., Consolini R. (2021) Lymphadenopathy at the crossroad between immunodeficiency and autoinflammation: An intriguing challenge. *Clinical & Experimental Immunology*, 205 (3), pp. 288–305. doi: 10.1111/cei.13620
17. Schubert D., Bode C., Kenefeck R., Hou T.Z. (2014) Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nature Medicine*, 20 (12), pp. 1410–1416. doi: 10.1038/nm.3746
18. Sjöholm A.G., Jönsson G., Braconier J.H. (2006) Complement deficiency and disease: An update. *Molecular Immunology*, 43 (1–2), pp. 78–85. doi: 10.1016/j.molimm.2005.06.025
19. Vargas-Hernández A., Mace E.M., Zimmerman O. (2018) Ruxolitinib partially reverses functional natural killer cell deficiency in patients with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141 (6), pp. 2142–2155.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.040
20. Herber M., Mertz P., Dieudonné Y. (2019) Primary immunodeficiencies and lymphoma: a systematic review of literature. *Leukemia & Lymphoma*, 1–11. doi: 10.1080/10428194.2019.1672056