

## РЕДКИЕ НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

## RARE NON-NEOPLASTIC TUMORS AND SYNDROMES

### Сравнительная патоморфологическая характеристика изменений в лимфатических узлах при болезни Кикучи—Фуджимото и аутоиммунных заболеваниях, протекающих с лимфаденопатией (собственные данные)

### Comparative Pathomorphology of Lymph Node Changes in Kikuchi-Fujimoto and Autoimmune Diseases with Lymphadenopathy: Own Experience

*А.М. Ковригина*

*AM Kovrigina*

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

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

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Актуальность.** Патоморфологическое исследование ткани лимфатических узлов при иммуноопосредованных лимфаденопатиях нередко предполагает проведение дифференциальной диагностики с опухолями лимфоидной и миелоидной тканей с частичным поражением лимфатического узла. Кроме того, патогенетическая взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями, протекающими с лимфаденопатией, и болезнью Кикучи—Фуджимото (БКФ), морфологический субстрат которой характеризуется некротизирующим гистиоцитарным лимфаденитом, к настоящему времени в полной мере не изучена.

**Background.** Pathomorphological analysis of lymph node tissues in immune-mediated lymphadenopathies commonly presupposes differential diagnosis with tumors of lymphoid and myeloid tissues with partial lesions in lymph nodes. Besides, further study is required on pathogenetic relationship between autoimmune diseases with lymphadenopathy and Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) with morphological substrate characterized by histiocytic necrotizing lymphadenitis.

**Цель.** На основе изучения биопсийного материала сопоставить морфоиммуногистохимические характеристики изменений в ткани лимфатических узлов у пациентов с патоморфологическим диагнозом БКФ и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, протекающими с лимфаденопатией: системной красной волчанкой (СКВ) и болезнью Стилла взрослых (БСВ).

**Aim.** To compare, based on biopsy material, morpho-immunohistochemical characteristics of changes in lymph node tissues in patients with pathomorphological diagnosis of KFD and in patients with autoimmune diseases with lymphadenopathy, i.e. systemic lupus erythematosus (SLE) and adult Still's disease (ASD).

**Материалы и методы.** Морфологическое и иммуногистохимическое исследования проведены на биопсийном материале лимфатических узлов 20 пациентов, из них 16 с БКФ (соотношение мужчин/женщин 15:1, медиана возраста 26,5 года, диапазон 18–47 лет; в 44 % случаев единственной зоной поражения были шейные лимфатические узлы). У 2 пациенток (19 и 33 года) по клинико-лабораторным данным установлена СКВ, еще у 2 (женщина 43 года и мужчина 25 лет) — БСВ.

**Materials & Methods.** Morphological and immunohistochemical analyses were carried out on lymph node biopsies of 20 patients, 16 out of them with KFD (men/women 15:1, median age 26.5 years, range 18–47 years; in 44 % of cases lesions were only in cervical lymph nodes). In 2 female patients (aged 19 and 33 years) SLE was diagnosed based on clinical and laboratory data, and 2 patients (a woman aged 43 years and a man aged 25 years) were diagnosed with ASD.

**Результаты.** При морфологическом и иммуногистохимическом исследованиях выявлены три основные клеточные популяции, сходные между БКФ и СКВ и, возможно, отражающие патогенетическую взаимосвязь этих заболеваний: гистиоциты с экспрессией миелопероксидазы (MPO+), плазмцитоподобные дендритные клетки CD123+, цитотоксические Т-клетки CD8+ и гранзим В+. В 55 % наблюдений БКФ и 2 случаях СКВ отмечалось значительное количество активированных лимфоидных клеток CD30+, расположенных в скоплениях и разрозненно в зонах цитотоксических Т-клеток.

**Results.** Morphological and immunohistochemical analyses detected three major cell populations similar in KFD and SLE and probably reflecting pathogenetic relationship of these diseases: histiocytes expressing myeloperoxidase (MPO+), CD123+ plasmacytoid dendritic cells, cytotoxic CD8+ T-cells, and granzyme B+. In 55 % of KFD cases and 2 SLE cases there were many activated CD30+ lymphoid cells clustered and scattered in the areas of cytotoxic T-cells.

**Conclusion.** To exclude SLE during subsequent additional examination of patients with morphological substrate characterized by histiocytic necrotizing lymphadenitis it is reasonable to use the term “Kikuchi-like changes” instead of KFD. When the data of immunohistochemical analysis in KFD, SLE, and ASD patients are compared, MPO+ histiocytes in lymph node tissue can serve as diagnostic immu-

**Заключение.** С целью исключить СКВ при последующем дообследовании пациентов с морфологическим субстратом некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита целесообразно использование термина «Кикучи-подобные изменения» вместо БКФ. При сопоставлении данных иммуногистохимического исследования у пациентов с БКФ, СКВ и БСВ гистиоциты МРО+ в ткани лимфатического узла могут служить диагностическими иммуногистохимическими маркерами иммуновоспалительного процесса. Их обнаружение обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики с миелоидной саркомой. Экспрессия CD30 активированными цитотоксическими лимфоидными клетками обнаружена при СКВ и в 55 % наблюдений БКФ, что является еще одной важной общей диагностической характеристикой субстрата двух заболеваний (БКФ и СКВ) и предполагает проведение дифференциальной диагностики с анапластической крупноклеточной лимфомой, лимфомой Ходжкина. В исследованной группе из 20 пациентов морфологический субстрат лимфатических узлов у 2 пациентов с БСВ отличался по морфологическим и иммуногистохимическим признакам от БКФ и СКВ и характеризовался расширением паракортикальной зоны, а также морфоиммуногистохимическими признаками экстрафолликулярной В-клеточной активации.

**Ключевые слова:** морфология, иммуногистохимия, болезнь Кикучи—Фуджимото, некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит, системная красная волчанка, болезнь Стилла взрослых, CD30, миелопероксидаза.

**Получено:** 30 июля 2020 г.

**Принято в печать:** 2 декабря 2020 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

*Для цитирования:* Ковригина А.М. Сравнительная патоморфологическая характеристика изменений в лимфатических узлах при болезни Кикучи—Фуджимото и аутоиммунных заболеваниях, протекающих с лимфаденопатией (собственные данные). Клиническая онкогематология. 2021;14(1):80–90.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-80-90

nohistochemical marker of immunoinflammatory process. If they are detected, differential diagnosis with myeloid sarcoma is required. CD30 expression by activated cytotoxic lymphoid cells was identified in SLE and in 55 % of KFD cases, which is another important common diagnostic characteristic of the substrate of two diseases (KFD and SLE) and requires differential diagnosis with anaplastic large-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma. Within the analyzed group of 20 patients morphological substrate of lymph nodes in 2 ASD patients differed in its morphological and immunohistochemical parameters from that in KFD and SLE patients and was characterized by expanded paracortex and morpho-immunohistochemical characteristics of extrafollicular B-cell activation.

**Keywords:** morphology, immunohistochemistry, Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, systemic lupus erythematosus, adult Still's disease, CD30, myeloperoxidase.

**Received:** July 30, 2020

**Accepted:** December 2, 2020

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

*For citation:* Kovrigina AM. Comparative Pathomorphology of Lymph Node Changes in Kikuchi-Fujimoto and Autoimmune Diseases with Lymphadenopathy: Own Experience. Clinical oncohematology. 2021;14(1):80–90. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-80-90

## ВВЕДЕНИЕ

Выделение морфофункциональных зон лимфатического узла позволяет систематизировать реактивные изменения лимфатических узлов и соотносить их с той или иной неопухолевой патологией, лимфоидными опухолями. Вместе с тем большинство неопухолевых лимфаденопатий имеет смешанный характер с изменением типа реакций морфофункциональных зон на разных стадиях неопухолевого процесса. Кроме того, динамически сменяющие друг друга выраженные признаки фолликулярной гиперплазии, расширение паракортикальной зоны с пролиферацией сосудов и иммунобластов, большим количеством плазматических клеток, гистиоцитов и дендритных клеток могут характеризовать различные стадии аутоиммунных

процессов, протекающих с лимфаденопатией, и не являются строго специфичными [1].

К системным заболеваниям аутоиммунной природы с тяжелой иммуновоспалительной реакцией относятся системная красная волчанка (СКВ) и болезнь Стилла взрослых (БСВ). БСВ имеет два пика заболевания: 15–25 и 36–60 лет [2]; этиологический фактор неизвестен (ранее относился к серонегативному варианту ювенильного ревматоидного артрита). При БСВ ведущими симптомами являются поражение суставов, лихорадка, папулезная кожная сыпь, гепатоспленомегалия, серозиты, нейтрофильный лейкоцитоз при отсутствии ревматоидного и антинуклеарного факторов, антител к циклическому цитруллиновому пептиду в сыворотке и синовиальной жидкости. При БСВ может развиваться синдром активации макрофагов, а в 60–90 % наблюдений — лимфаденопатия. Патогномоничные

клинические и лабораторные признаки отсутствуют, поэтому БСВ является диагнозом исключения. Лимфаденопатия при СКВ возникает у 15–25 % пациентов, из них почти в 80 % случаев — в течение 1-го года заболевания; характеризуется локализованной или генерализованной лимфаденопатией с вовлечением шейных, надключичных, подмышечных, паховых, иногда — забрюшинных, мезентериальных, медиастинальных лимфатических узлов. Лимфатические узлы, как правило, небольшие (до 3 см в диаметре), могут быть выражены конституциональные симптомы, цитопения, спленомегалия. Морфологически в лимфатических узлах при СКВ могут присутствовать неспецифические признаки реактивных изменений в виде фолликулярной гиперплазии или расширения пара-кортикальной зоны либо морфологические признаки гиалиново-вазкулярного варианта болезни Каслмана [3]. В 26 % случаев субстрат СКВ [4] характеризуется морфологической картиной некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита и может имитировать лимфоидные опухоли с частичным поражением лимфатического узла: анапластическую крупноклеточную лимфому, В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами, лимфому Ходжкина, а также миелоидную саркому. Таким образом, к спектру дифференциальной диагностики негранулематозных некротизирующих гистиоцитарных лимфаденитов относятся СКВ и болезнь Кикучи—Фуджимото (БКФ).

БКФ с морфологической картиной некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита была последовательно описана в 1972 г. японскими исследователями [5, 6]. Она чаще диагностируется у молодых женщин по биоптату шейного лимфатического узла, могут быть вовлечены паховые, подмышечные лимфатические узлы. Начиная с 1980-х годов подобные данные публиковались европейскими и американскими патологами [7–10]. Заболевание характеризуется различными симптомами, в т. ч. миалгией, лихорадкой, болью в горле. Этиологический фактор до сих пор не установлен. Считается, что БКФ может сочетаться с реактивацией вируса Эпштейна—Барр (EBV), иногда клинико-лабораторные, серологические исследования демонстрируют признаки инфекции или коинфекции (*Yersinia enterocolitica*, *Toxoplasma gondii*, *Brucella*, вирус герпеса человека 6-го и 8-го типов, парвовирус В19, цитомегаловирус), что затрудняет установление этиологического фактора [11–15]. У некоторых пациенток с патоморфологическим диагнозом БКФ при динамическом наблюдении была диагностирована СКВ, что позволило предположить наличие причинно-следственной связи или ассоциацию между этими заболеваниями [16–20].

**Цель настоящего исследования** — на основе биопсийного материала сопоставить морфоиммуногистохимические характеристики изменений ткани лимфатических узлов у пациентов с патоморфологическим диагнозом БКФ и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, протекающими с лимфаденопатией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В патолого-анатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2018–2019 гг. пато-

морфологический диагноз БКФ по данным морфологического и иммуногистохимического исследований консультативного биопсийного материала лимфатических узлов, направленного для референсной диагностики, установлен у 16 пациентов. Из них у 11 (69 %) вовлечена одна лимфатическая зона, причем в 44 % (7 из 16) случаев единственной зоной поражения были шейные лимфатические узлы, у 5 (31 %) — две лимфатические зоны выше диафрагмы. Для референсной диагностики были предоставлены клинические данные, результаты инструментального и лабораторного обследований пациентов. Так, наиболее частыми клиническими симптомами у пациентов с БКФ были слабость, потливость, миалгия, субфебрильная температура или лихорадка. У одной из пациенток присутствовали клинические проявления полиартрита. Из лабораторных показателей отмечались анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, повышение СОЭ. Демографические и клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1. Кроме того, биоптаты шейных и подмышечных лимфатических узлов были исследованы у 2 пациенток (19 и 33 года) с клинико-лабораторными признаками СКВ и у 2 пациентов с установленной при дообследовании БСВ (мужчина 25 лет и женщина 43 года). С учетом проведенных по месту жительства пациентов морфологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала наиболее частыми направлятельными клинико-патоморфологическими диагнозами были лимфома Ходжкина, Т-клеточная лимфома, из них в 2 случаях биоптаты лимфатических узлов были направлены после проведенной полихимиотерапии.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием иммуноштейнера Bond Max (Leica), перечень маркеров указан в табл. 2. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD30 выполнено у 11 из 16 пациентов с БКФ, у 2 — с СКВ и у всех пациентов с БСВ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Болезнь Кикучи—Фуджимото

Среди биоптатов лимфатических узлов с установленным патоморфологическим диагнозом БКФ пролиферативная стадия выявлена в 5 наблюдениях, некротическая — в 10, поздняя ксантоматозная (организация обширных зон некрозов) — в 1.

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с болезнью Кикучи—Фуджимото

Показатель	Число пациентов
Все пациенты	16
Медиана (диапазон) возраста, лет	26,5 (18–47)
Соотношение женщин/мужчин	15:1
Поражение лимфатических узлов	
Шейные	7
Надключичные	2
Шейные и надключичные	2
Подмышечные	2
Подмышечные и подключичные	2
Неуточненные	1

При ранней стадии БКФ в 5 биоптатах лимфатических узлов наблюдалась фолликулярная гиперплазия разной степени выраженности, в субкапсулярных отделах присутствовали светлые зоны в виде скоплений гистиоцитов, часть из них с характерными перстневидными ядрами. Отмечались признаки кариорексиса, без или с фокусами некроза (< 10 % площади среза), содержащими ядерный детрит.

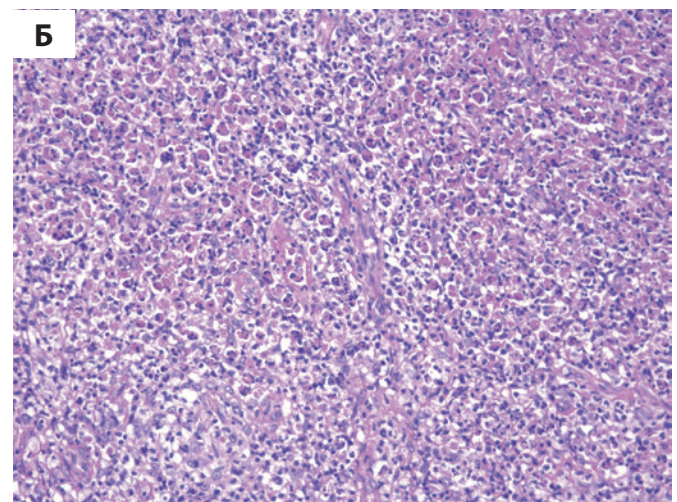
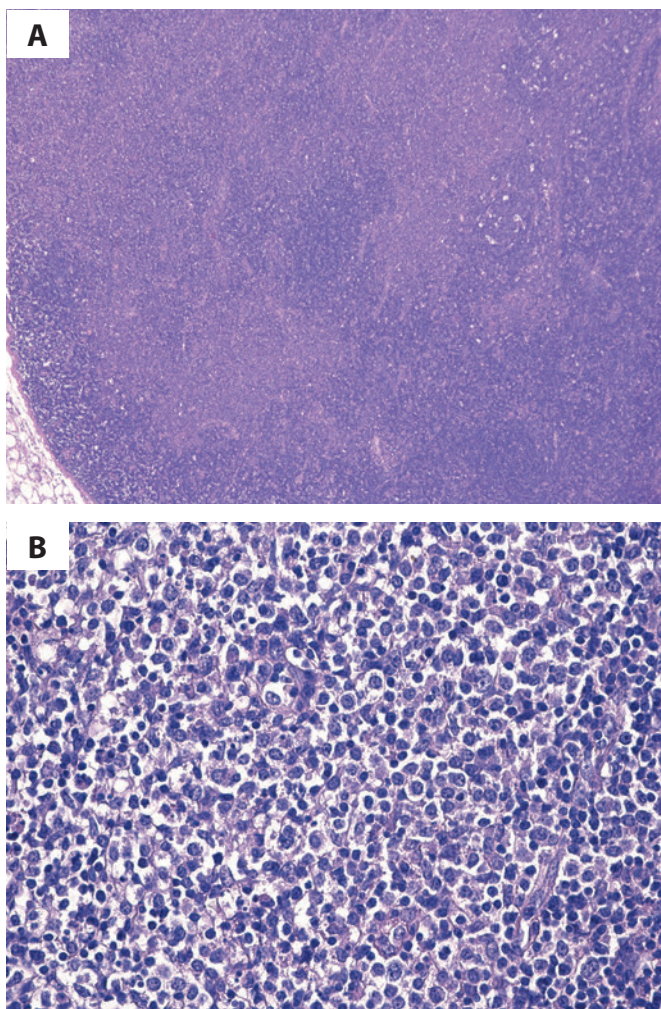
Некротическая стадия БКФ в 10 биоптатах лимфатических узлов характеризовалась некротизирующим гистиоцитарным лимфаденитом с расширением паракортикальной зоны, представленной лимфоидными клетками разной степени зрелости с увеличенным количеством крупных активированных элементов с морфологией иммунобластов. Для некротической стадии БКФ характерны массивные скопления гистиоцитов, экспрессирующих миелопероксидазу (MPO+), с признаками кариорексиса, минимальными признаками фагоцитоза ядерного детрита, формированием крупных эозинофильных зон коагуляционного некроза, представленным фибриноидным матриксом с ядерным детритом, фокусами инфильтрации перинодальной ткани. Отличительной особенностью БКФ является отсутствие нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, в т. ч. в зонах некроза, формирование в паракортикальной зоне (периваскулярно) достаточно крупных плотных кластеров плазмоцитоидных дендритных клеток (ПДК) CD123+ разного размера, а по периферии некрозов эти клетки смешаны с гистиоцитами. При сопоставлении

**Таблица 2.** Характеристика антител для иммуногистохимического исследования

Антитело	Клон, производитель	Разведение
CD3	LN10, Leica Bond	RTU
CD4	4B12, Leica Bond	RTU
CD8	4B11 Leica Bond	RTU
CD15	Carb-3, Dako	1:50
CD20	MJ1, Leica Bond	RTU
CD30	JCM 182, Leica	1:50
CD68	514H12, Leica Bond	RTU
CD123	BR4MS, Leica	1:20
CD30	JCM 182, Leica	1:50
Ki-67	MiB1, Dako	1:70
Гранзим В	11F1, Leica	1:40
ALK	ALK1, DAKO	1:25
MPO	Polyclonal, DAKO	1:500

RTU — готовый к применению.

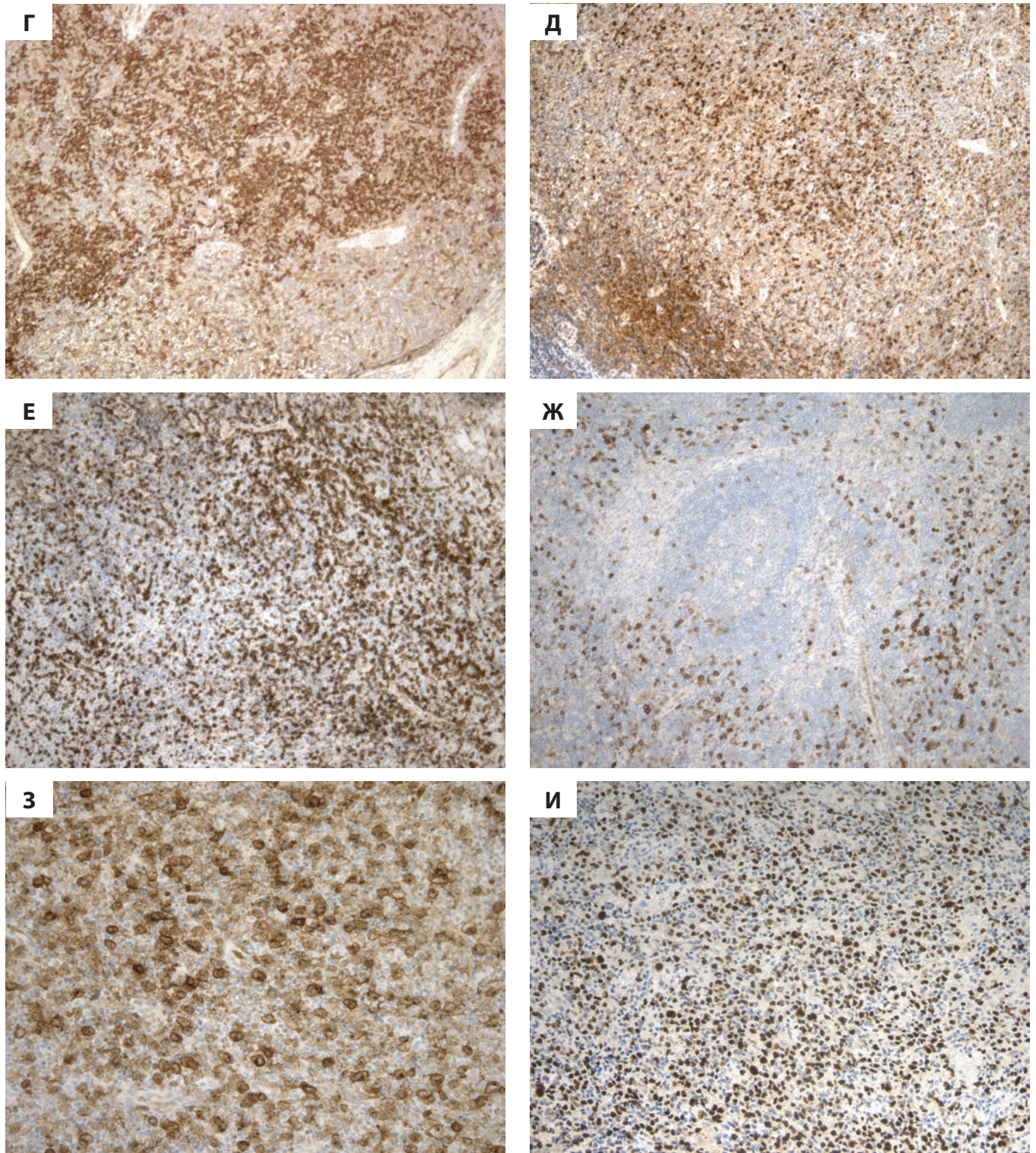
иммуногистоархитектоники с антителами к MPO, CD123 и CD68 было выявлено, что в ткани лимфатического узла CD68-позитивны как часть ПДК, так и гистиоциты. При поздней ксантоматозной стадии (1 наблюдение) массивные зоны некрозов замещались крупными гистиоцитами с компактными гиперхромными ядрами и широкой светлой цитоплазмой с морфологией ксантомных клеток (признаки организации), гистиоциты MPO+ были немногочисленны (рис. 1).



**Рис. 1.** Болезнь Кикучи—Фуджимото, некротическая стадия. Биоптат лимфатического узла:

А — субкапсулярно в корковой зоне, расширенной паракортикальной зоне присутствуют многочисленные очаги некроза. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$ ; Б — скопления гистиоцитов, формирующих зоны некроза, часть из них с перстневидными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; В — скопление плазмоцитоидных дендритных клеток. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$  (продолжение на следующей странице)

**Fig. 1.** Kikuchi-Fujimoto disease, necrotic stage. Lymph node biopsy: A — numerous subcapsular necrotic lesions in cortical area and expanded paracortex. H&E stain,  $\times 50$ ; B — clusters of histiocytes forming necrotic areas, a part of them with signet-ring nuclei. H&E stain,  $\times 200$ ; C — clusters of plasmacytoid dendritic cells. H&E stain,  $\times 400$  (continued on the next page)



**Рис. 1.** Болезнь Кикучи—Фуджимото, некротическая стадия. Биоптат лимфатического узла (*продолжение*):

Г — массивные плотные скопления плазмацитоидных дендритных клеток CD123+. Иммуноферментный метод, реакция с антителами к CD123,  $\times 100$ ; Д — скопления гистиоцитов, экспрессирующих миелопероксидазу (цитоплазматическая гранулярная реакция), с очагом некроза (в нижнем углу слева). Иммуноферментный метод,  $\times 100$ ; Е — в паракортикальной зоне определяются скопления цитотоксических клеток CD8+. Иммуноферментный метод,  $\times 200$ ; Ж — в пределах скоплений лимфоидных клеток определяются клетки CD30+. Иммуноферментный метод,  $\times 200$ ; З — реакция с антителами к CD30. В паракортикальной зоне определяется значительное количество положительных лимфоидных клеток разного размера (мембранная, цитоплазматическая и «dot-like» реакции). Иммуноферментный метод,  $\times 200$ ; И — реакция с антителами к Ki-67. В паракортикальной зоне в скоплениях лимфоидных клеток отмечается повышенный уровень пролиферативной активности. Ki-67-позитивные лимфоидные клетки разного размера с наличием крупных лимфоидных элементов. Иммуноферментный метод,  $\times 200$

**Fig. 1.** Kikuchi-Fujimoto disease, necrotic stage. Lymph node biopsy (*continued*):

Г — massive dense clusters of CD123+ plasmacytoid dendritic cells. CD123 antibody immunoassay,  $\times 100$ ; Д — clusters of histiocytes expressing myeloperoxidase (cytoplasmic granular reaction) with necrotic lesion (in the lower left corner). Immunoassay,  $\times 100$ ; Е — clusters of cytotoxic CD8+ cells in paracortex. Immunoassay,  $\times 200$ ; Ж — CD30+ cells within the clusters of lymphoid cells. Immunoassay,  $\times 200$ ; З — CD30 antibody assay. A considerable number of positive lymphoid cells of different sizes in paracortex (membrane, cytoplasmic, and dot-like reactions). Immunoassay,  $\times 200$ ; И — Ki-67 antibody assay. High proliferative activity in paracortex in the clusters of lymphoid cells. Ki-67-positive lymphoid cells of different sizes with large lymphoid elements. Immunoassay,  $\times 200$

### Системная красная волчанка

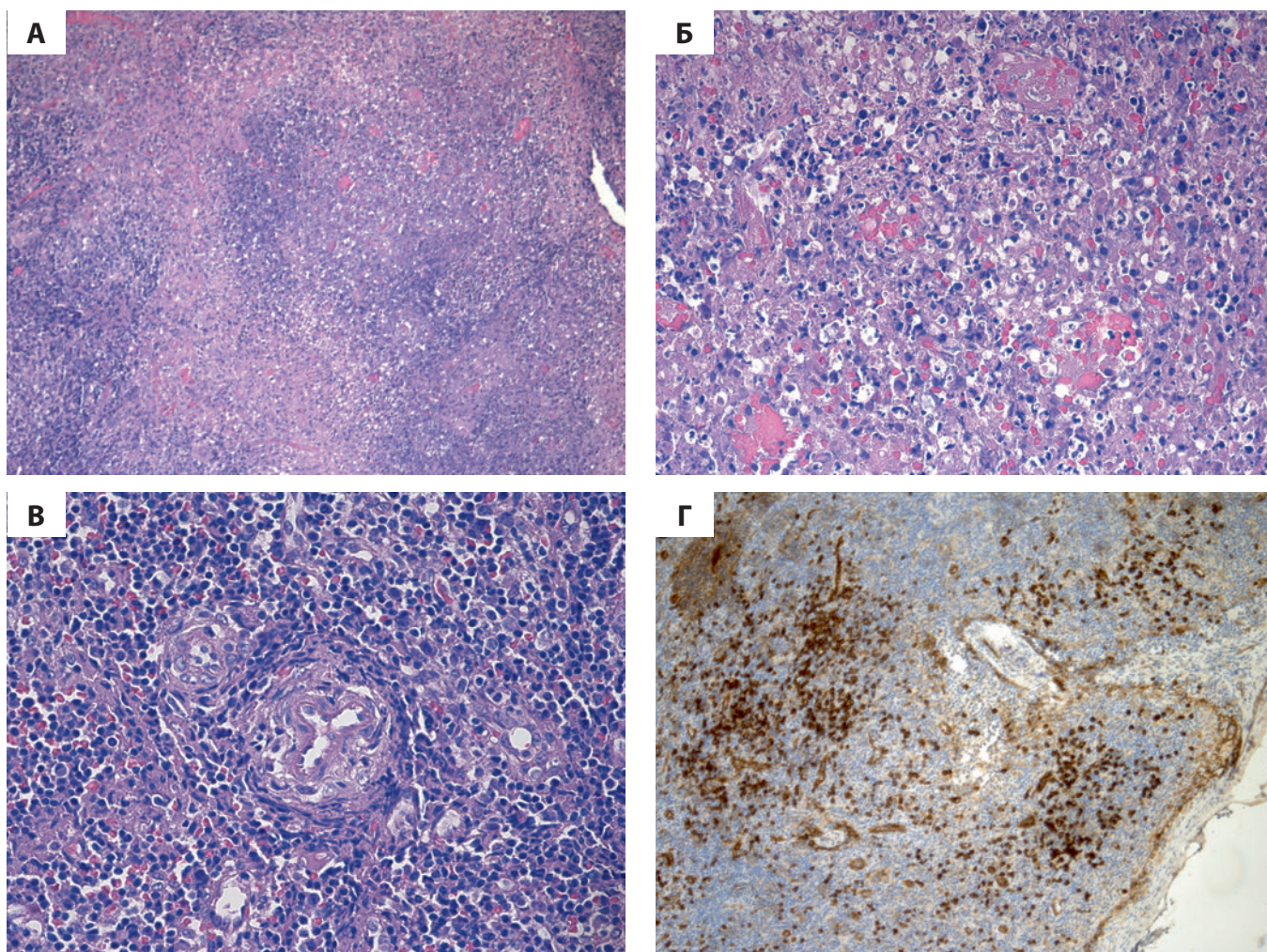
У 2 пациенток с СКВ отмечались все морфологические и иммуногистохимические признаки, характерные для некротической стадии БКФ с картиной некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита, а в лимфатическом узле одной из пациенток были обнаружены также морфологические проявления васкулита. В обоих случаях СКВ мы не наблюдали гематоксифильные тельца (феномен Azzopardi) среди очагов некроза или в стенках кровеносных сосудов.

При некротической стадии БКФ и при СКВ в зависимости от выраженности зон некрозов отмечалась разной степени редукция фолликулов В-зоны CD20+, а CD68-позитивными были как ПДК, так гистиоциты (рис. 2).

### Болезнь Стилла взрослых

При БСВ в биоптатах лимфатических узлов 2 пациентов морфологическая картина характеризовалась фолликулами разного размера с отчетливой зоной

мантии, расширением паракортикальной зоны с пролиферацией сосудов венулярного типа, наличием разрозненно расположенных или в виде небольших скоплений гистиоцитов, макрофагов, рассеянных крупных активированных лимфоидных клеток, многочисленных плазмочитов и незначительной или умеренной примесью эозинофильных гранулоцитов. Отмечались признаки фибриноидного набухания стенок мелких кровеносных сосудов с периваскулярным коллаgenoзом. В просвете сосудов венулярного типа встречались нейтрофильные гранулоциты. Часть фолликулов была с гиалинозом центров, парафолликулярно присутствовали крупные лимфоидные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов. При иммуногистохимическом исследовании гистиоциты с экспрессией MPO были единичными, располагались в просвете синусов и в паракортикальной зоне, а количество ПДК CD123+ было значительно меньше, чем при СКВ и БКФ, клетки располагались разрозненно или в виде небольших рыхлых кластеров (рис. 3).

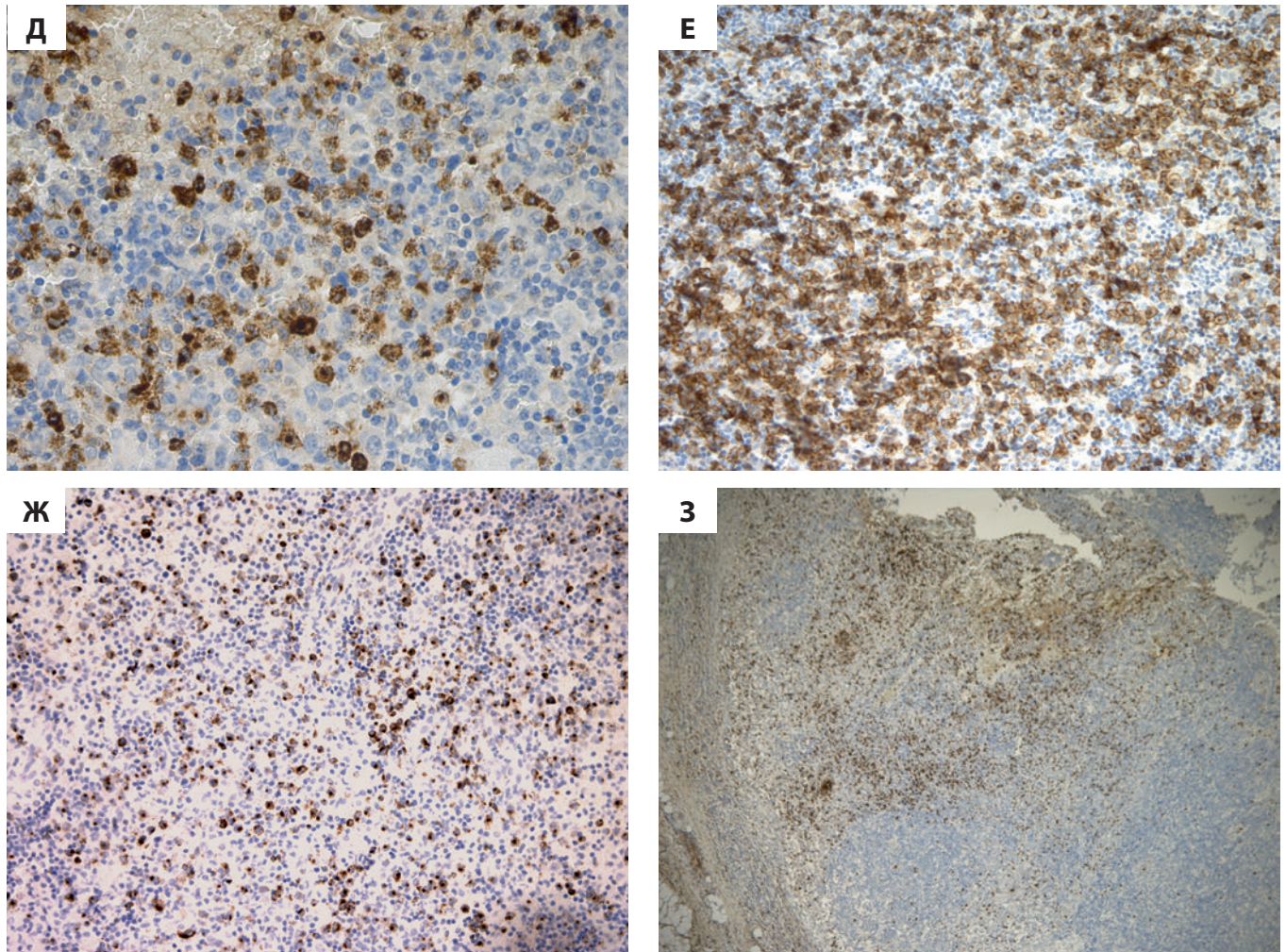


**Рис. 2.** Биоптат лимфатического узла у пациентки с системной красной волчанкой:

А — морфологические признаки некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; Б — скопления гистиоцитов с признаками кариорексиса. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; В — морфологические признаки васкулита. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; Г — скопления плазмочитоидных дендритных клеток, экспрессирующих CD123. Иммуноферментный метод, реакция с антителами к CD123,  $\times 200$  (продолжение на следующей странице)

**Fig. 2.** Lymph node biopsy of a female patient with systemic lupus erythematosus:

А — morphological signs of histiocytic necrotizing lymphadenitis. H&E stain,  $\times 100$ ; Б — clusters of histiocytes with characteristics of karyorrhexis. H&E stain,  $\times 400$ ; В — morphological signs of vasculitis. H&E stain,  $\times 400$ ; Г — clusters of plasmacytoid dendritic cells expressing CD123. CD123 antibody immunoassay,  $\times 200$  (continued on the next page)



**Рис. 2.** Биоптат лимфатического узла у пациентки с системной красной волчанкой (продолжение):

*Д* — скопления гистиоцитов с экспрессией миелопероксидазы (цитоплазматическая гранулярная реакция). Иммуноферментный метод,  $\times 400$ ; *Е* — цитотоксические клетки CD8<sup>+</sup> в расширенной паракортикальной зоне. Иммуноферментный метод,  $\times 200$ ; *Ж* — экспрессия лимфоидными клетками гранзима В, цитоплазматическая мелкогранулярная реакция. Иммуноферментный метод,  $\times 200$ ; *З* — в расширенной паракортикальной зоне экспрессия CD30 лимфоидными клетками разного размера, расположенными разрозненно и в скоплениях. Иммуноферментный метод,  $\times 50$

**Fig. 2.** Lymph node biopsy of a female patient with systemic lupus erythematosus (continued):

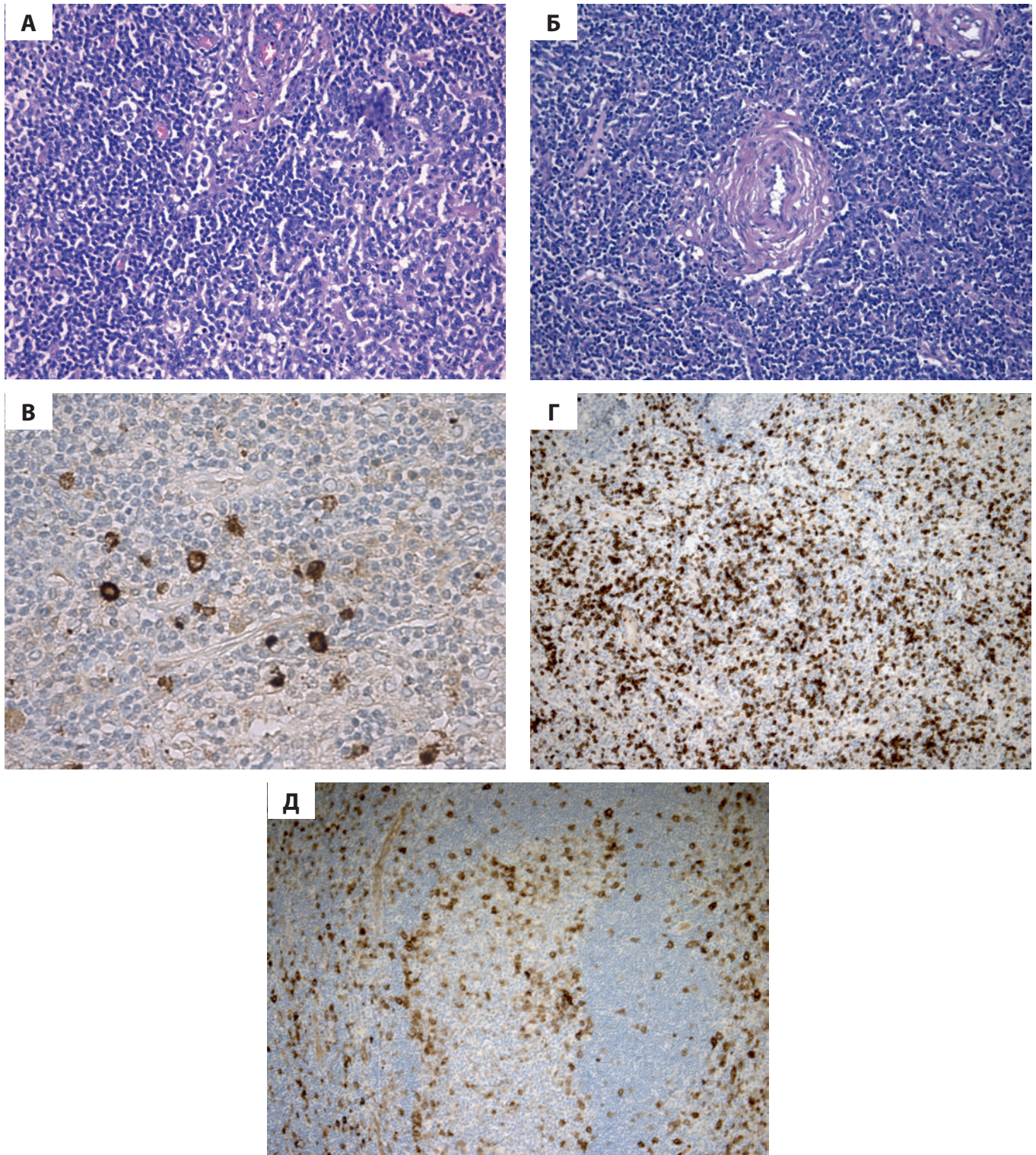
*D* — clusters of histiocytes expressing myeloperoxidase (cytoplasmic granular reaction). Immunoassay,  $\times 400$ ; *E* — cytotoxic CD8<sup>+</sup> cells in expanded paracortex. Immunoassay,  $\times 200$ ; *Ж* — granzyme B expression by lymphoid cells, cytoplasmic fine granular reaction. Immunoassay,  $\times 200$ ; *З* — CD30 expression by lymphoid cells of different sizes, scattered and clustered, in expanded paracortex. Immunoassay,  $\times 50$

### Сравнительная морфологическая и иммуногистохимическая характеристика БКФ, СВК и БСВ

При иммуногистохимическом исследовании субстратов БКФ, СКВ и БСВ особый интерес представляло сопоставление иммуногистоархитектоники цитотоксической Т-клеточной популяции CD8<sup>+</sup>, гранзим В<sup>+</sup> и экспрессии CD30 активированными лимфоидными клетками. В расширенной паракортикальной зоне во всех случаях БКФ и СКВ преобладала популяция цитотоксических Т-клеток CD8<sup>+</sup>, гранзим В<sup>+</sup>, расположенных разрозненно и в виде массивных скоплений, в т. ч. вблизи или по периферии зон некроза, с вовлечением части фолликулов (визуализация в иммуногистохимических препаратах, окрашенных гематоксилином). При сопоставлении иммуногистоархитектоники с антителами к CD8, гранзиму В и CD30 в 6 (55 %) из 11 случаев БКФ экспрессия активационного антигена CD30 была выраженной, присутствовала

в активированных цитотоксических лимфоидных клетках разного размера и трансформированных крупных лимфоидных клетках (Т-иммунобласты), в т. ч. в двуядерных формах. CD30-позитивные лимфоидные клетки разного размера располагались разрозненно или в виде рыхлых скоплений. В участках скоплений активированных и трансформированных цитотоксических клеток отмечался повышенный уровень пролиферативной активности Ki-67 — до 60 % положительных клеток.

У пациентов с БСВ экспрессия CD30 имела иной характер иммуногистоархитектоники и отражала признаки экстрафолликулярной В-клеточной активации. Активированные крупные В-клетки CD20<sup>+</sup>, CD30<sup>+</sup> были расположены разрозненно в зоне мантии вторичных фолликулов со светлыми зародышевыми центрами, парафолликулярно и в паракортикальной зоне; соотношение лимфоидных клеток CD4/CD8 в паракортикальной зоне было переменным.



**Рис. 3.** Биоптат лимфатического узла у пациента с болезнью Стилла взрослых:

*А* — в расширенной паракортикальной зоне присутствуют лимфоидные клетки разного размера с наличием крупных активированных элементов, многочисленные плазматические клетки. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; *Б* — в центре стенка мелкого кровеносного сосуда с фибриноидным набуханием. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; *В* — экспрессия разрозненными гистиоцитами миелопероксидазы (цитоплазматическая гранулярная реакция). Иммуноферментный метод,  $\times 400$ ; *Г* — в паракортикальной зоне присутствуют многочисленные клетки CD8<sup>+</sup>. Иммуноферментный метод,  $\times 100$ ; *Д* — лимфоидные клетки CD30<sup>+</sup> разного размера расположены у внутреннего края зоны мантии, инфильтрируют ее, рассеяны парафолликулярно. Иммуноферментный метод,  $\times 100$

**Fig. 3.** Lymph node biopsy of a patient with adult Still's disease:

*A* — lymphoid cells of different sizes with large activated elements, numerous plasma cells in expanded paracortex. H&E stain,  $\times 200$ ; *B* — in the center, wall of a small blood vessel with fibrinoid swelling. H&E stain,  $\times 200$ ; *B* — myeloperoxidase expression by scattered histiocytes (cytoplasmic granular reaction). Immunoassay,  $\times 400$ ; *Г* — numerous CD8<sup>+</sup> cells in paracortex. Immunoassay,  $\times 100$ ; *Д* — CD30<sup>+</sup> lymphoid cells of different sizes at inner mantle border, infiltrating it, scattered parafollicularly. Immunoassay,  $\times 100$



Сравнительная морфологическая и иммуногистохимическая характеристика БКФ, СКВ и БСВ представлена на рис. 1, 2 и 3 соответственно.

Таким образом, при БКФ и СКВ отмечалась расширенная паракортикальная зона с некрозами и сходной гисто- и иммуногистоархитектоникой, представленной крупными плотными скоплениями ПДК CD123+, инфильтратами из гистиоцитов MPO+ с формированием зон некроза, активацией цитотоксического ответа в виде выраженной популяции лимфоидных клеток CD8+, гранзим В+ с наличием клеток CD30+ разного размера, в т. ч. крупных Т-иммунобластов. По периферии зон некроза наблюдалась смешанная популяция ПДК CD123+, гистиоцитов MPO+, лимфоидных клеток CD30+ разного размера, в т. ч. крупных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Важным клеточным звеном, характерным для БКФ и СКВ, являются ПДК, расположенные в виде многочисленных мелко- и крупноочаговых скоплений. На протяжении длительного периода морфологическим доказательством БКФ считалось наличие в биоптате лимфатического узла ПДК [21], впервые описанных К. Lennert и соавт. в 1958 г. [22] и изначально получивших название плазмцитоподобных Т-клеток, или плазмцитоподобных моноцитов. Морфологически популяция ПДК представлена клетками среднего размера с округло-овальными, слегка эксцентрически расположенными ядрами без отчетливых ядрышек, с признаками апоптоза и кариопикноза. ПДК объединяют в себе функции врожденной и адаптивной иммунной системы, являются естественными продуцентами интерферона 1-го типа (ИФН-1). Активация ПДК осуществляется главным образом через рецепторный аппарат TLR7, TLR9, опосредуется Toll-подобным сигнальным каскадом вследствие вирусного антигенного воздействия или стимуляцией ядерными фрагментами — комплексами ДНК с антителами. Активированные ПДК регулируют апоптоз, стимулируют созревание дендритных клеток, продуцируют ИФН-1 (ИФН- $\alpha$ ) и провоспалительные цитокины (интерлейкины: IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23) с последующей активацией Т-хелперов (Th1 и Th2) и В-клеток, макрофагов, NK-клеток [23, 24]. Выраженная активация ПДК с продукцией ИФН-1 характерна как для вирусного, так и аутоиммунного воздействия [25], а похожая морфологическая картина при БКФ и СКВ, возможно, является отражением патогенетического сходства этих заболеваний. Это позволяет предположить вирусную или аутоиммунную природу БКФ либо вирусную коинфекцию при аутоиммунном генезе БКФ. Вместе с тем, по данным М.А. Rollins-Raval и соавт. [26], при вирусных лимфаденитах ПДК расположены в меньшем количестве, разрозненно или в виде небольших рыхлых кластеров. Это предполагает наличие иного, скорее аутоиммунного, генеза БКФ с учетом сочетания в морфологическом субстрате БКФ выраженной инфильтрации ПДК с циркулирующими «воспалительными» моноцитами/тканевыми гистиоцитами MPO+. Отметим, что небольшие скопления

ПДК присутствуют в ткани лимфатического узла также при EBV-ассоциированной лимфаденопатии, токсоплазмозе, саркоидозе, гранулематозных некротизирующих лимфаденитах.

В противоположность СКВ, согласно нашим данным, при БСВ ПДК немногочисленны, что свидетельствует в пользу иной модели активации клеточного звена врожденного и адаптивного иммунитета.

Для аутоиммунных процессов, как для СКВ, так и ревматоидного артрита [27, 28] и, возможно, БСВ, при антигенном воздействии характерна инфильтрация органов, тканей и лимфатических узлов циркулирующими «воспалительными» моноцитами с дефектом фагоцитарной функции [27, 28]. В исследованных случаях при СКВ и БКФ скопления гистиоцитов имеют общие морфологические особенности с наличием клеток с перстневидными ядрами и признаками кариорексиса, нерезко выраженным фагоцитозом, являются вторым после кластеров ПДК важным клеточным компонентом морфологического субстрата. В морфологическом субстрате БСВ гистиоциты расположены разрозненно или в виде небольших скоплений в паракортикальной зоне лимфатического узла.

При СКВ «воспалительные» моноциты запускают aberrantный иммунный ответ, стимулируют продукцию ПДК ИФН-1, провоспалительных цитокинов, обладают повышенной способностью к дифференцировке в дендритные клетки, модулируют выработку аутоантител путем aberrantной В- и Т-клеточной активации (Th1, Th2, Treg). Кроме того, при СКВ нарушена дифференцировка в макрофаги и дефектен механизм фагоцитоза для элиминации апоптотических телец лимфоидных клеток и гистиоцитов. Запускается так называемый воспалительный фагоцитоз, что, в свою очередь, вновь приводит к продукции аутоантител против детрита ДНК погибших путем апоптоза клеток (обратная «петля активации»).

При СКВ и БКФ в лимфатических узлах уникальной и важной для диагностики особенностью гистиоцитов является aberrantная экспрессия ими цитотоксического фермента MPO, что характеризует особую популяцию гистиоцитов. Следует отметить, что в условиях «нормы» моноциты могут экспрессировать MPO при оксидативном стрессе [29], что необходимо для жизнедеятельности клетки, однако при дифференцировке моноцитов/гистиоцитов в макрофаги экспрессия MPO иммуногистохимически не определяется. Сохраняющаяся экспрессия MPO при аутоиммунных заболеваниях, скорее, отражает процессы модуляции циркулирующими «воспалительными» моноцитами и тканевыми гистиоцитами адаптивного иммунного ответа с подавлением активации дендритных клеток, что приводит к ингибированию избыточного иммунного ответа [30]. Учитывая накопленные литературные данные о гетерогенности и пластичности субпопуляций гистиоцитов, возможно, MPO-позитивные гистиоциты, экспрессирующие CD11c+ и/или CD68+/CD163+ выполняют функции дендритных клеток [31, 32]. Важно отметить, что экспрессия рассеянными гистиоцитами MPO отмечена нами и при БСВ, что позволяет расценить этот критерий как диагностически значимый при лимфаденопатиях, обусловленных аутоиммунными заболеваниями.

Третьим важным клеточным компонентом исследованных нами иммуноопосредованных лимфаденопатий является выраженная цитотоксическая популяция лимфоидных клеток CD8+, гранзим В+. Важная роль Т-клеткам CD8+ отводится в борьбе с патогенами, в поддержании толерантности. Для аутоиммунных процессов, в частности СКВ, характерно снижение цитотоксических функций лимфоидных клеток CD8+, что приводит, с одной стороны, к клиническим проявлениям в виде роста инфекционных осложнений, а с другой — к формированию аутореактивной популяции Т-клеток путем дифференцировки в двойные негативные Т-клетки и увеличению популяции PD1-позитивных клеток [33, 34]. В 55 % наблюдений БКФ, 2 случаях СКВ мы также обнаружили выраженную популяцию активированных Т-клеток CD30+, включая крупные лимфоидные элементы, представленные разрозненно и/или в рыхлых скоплениях, соответствующую по иммуногистоархитектонике клеткам CD8+, гранзим В+ и расположенную в паракортикальной зоне и вблизи некрозов. Экспрессия CD30 крупными активированными цитотоксическими Т-клетками может имитировать анапластическую крупноклеточную лимфому.

Этот вопрос мало изучен, в литературе нам встретилась лишь одна публикация, посвященная БКФ с выраженной популяцией CD30+ [35]. Возможно, большое количество CD30-позитивных случаев БКФ в нашей серии наблюдений обусловлено селекцией трудных для диагностики случаев, присланных для референсной диагностики в патолого-анатомическое отделение НМИЦ гематологии. При ревматоидном артрите и БСВ активированные лимфоидные клетки CD30+ имеют иной характер распределения, по типу экстрафолликулярной В-клеточной активации, т. е. расположены разрозненно в расширенной зоне мантии вторичных фолликулов, парафолликулярно и в паракортикальной зоне.

Как следует из вышеизложенного, интегральным субстратом, объединяющим БКФ и СКВ (по данным E. Graef и соавт., примерно  $\frac{1}{3}$  случаев СКВ [4]), служит морфологическая картина некротизирующего гистиоцитарного лимфаденита. Среди общих для БКФ и СКВ иммуноморфологических клеточных компонентов, отражающих патогенез заболеваний, следует выделить:

- 1) кластеры ПДК CD123+;
- 2) гистиоциты MPO+;
- 3) преобладание цитотоксической лимфоидной популяции CD8+, гранзим В+;
- 4) лимфоидные клетки CD30+: в 55 % наблюдений БКФ и 2 случаях СКВ выявлено значительное количество активированных Т-клеток CD30+ с наличием крупных форм.

Особенности морфологического субстрата, иммунофенотипа и иммуногистоархитектоники наиболее выраженных клеточных популяций создают трудности дифференциальной диагностики с анапластической крупноклеточной лимфомой, лимфомой Ходжкина, миелоидной саркомой с частичным поражением лимфатического узла. Кроме того, возможная патогенетическая взаимосвязь аутоиммунных процессов и БКФ в настоящее время остается

предметом исследований [36, 37]. Учитывая сходство морфоиммуногистохимических проявлений при анализе биопсийного материала у группы пациентов с БКФ и СКВ, на этапе диагностики для описания морфологических изменений в лимфатических узлах представляется целесообразным использование термина «Кикучи-подобные признаки» вместо «болезнь Кикучи—Фуджимото». Это послужит основанием для дообследования и исключения манифестации СКВ, протекающей с лимфаденопатией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменения в лимфатических узлах при иммуноопосредованных лимфаденопатиях подлежат детальному патоморфологическому изучению с использованием иммуногистохимического метода исследования и правильной интерпретацией полученных данных. Верификация диагноза возможна только с учетом всей полноты данных клинико-лабораторного, инструментального обследования пациентов в рамках комплексной мультидисциплинарной диагностики.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jeon YK, Paik JH, Park SS, et al. Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol.* 2004;57(10):1052–6. doi: 10.1136/jcp.2004.018010.
2. Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 1987;30(2):186–94. doi: 10.1002/art.1780300209.
3. Kojima M, Nakamura S, Itoh H, et al. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Lymphadenopathy Presenting with Histopathologic Features of Castleman' Disease: A Pathologic Study of Five Cases. *Pathol Res Pract.* 1997;193(8):565–71 doi: 10.1016/S0344-0338(97)80015-5.
4. Graef E, Magliulo D, Hollie N, et al. Clinical Characteristics of Lymphadenopathy in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Control Study from a Tertiary Care Center. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl 10): Abstract.
5. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi.* 1972;35:379–80.
6. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Naika.* 1972;20:920–7.
7. Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virch Arch Pathol Anat.* 1982;395(3):257–71. doi: 10.1007/bf00429352.
8. Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(2):115–23.
9. Feller AC, Lennert K, Stein H, et al. Immunohistology and etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis: report of three instructive cases. *Histopathology.* 1983;7(6):825–39. doi: 10.1111/j.1365-2559.1983.tb02299.x.
10. Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med.* 1987;111(11):1026–9.
11. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Ohshima K, et al. Human herpesvirus-6 genomes in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) and other forms of lymphadenitis. *Am J Clin Pathol.* 1993;99(5):609–14. doi: 10.1093/ajcp/99.5.609.
12. Huh J, Kang GH, Gong G, et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in Kikuchi's disease. *Hum Pathol.* 1998;29(10):1091–6. doi: 10.1016/S0046-8177(98)90419-1.
13. Chiu CF, Chow KC, Lin TY, et al. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein-Barr virus, type 1 human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(6):774–81. doi: 10.1309/1A6Y-YCKP-5AVF-QTYR.

14. Adoue D, Rauzy O, Rigal-Huguet F. Syndrome de Kikuchi, infection a Cytomegalovirus et maladie lupique. *Rev Med Intern.* 1997;18(4):338–42. doi: 10.1016/S0248-8663(97)84023-4.
15. Imamura M, Ueno H, Matsuura A, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol.* 1982;107(3):292–9.
16. Meyer O, Kahn MF, Grossin M, et al. Parvovirus B19 infection can induce histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1991;1(1):37–41. doi: 10.1177/096120339100100107.
17. Lamzaf L, Harmouche H, Maamar M, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: Report of 4 cases and review of the literature. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(6):329–32. doi: 10.1016/j.anorl.2013.01.007.
18. Ferrao E, Grade M, Arez L, et al. Kikuchi-Fujimoto's disease associated to a systemic erythematosus lupus: a clinical case. *Eur J Intern Med.* 2003;14(S76). doi: 10.1016/S0953-6205(03)91417-8.
19. Merwald-Fraenk H, Wiesent F, Dorfler R, et al. Lymphadenitis und systemischer Lupus erythematosus. *Z Rheumatol.* 2016;75(10):1028–31. doi: 10.1007/s00393-016-0170-7.
20. Dumas G, Prendki V, Haroche J, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):372–82. doi: 10.1097/MD.0000000000000220.
21. Kishimoto K, Tate G, Kitamura T, et al. Cytologic features and frequency of plasmacytoid dendritic cells in the lymph nodes of patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Diagn Cytopathol.* 2010;38(7):521–6. doi: 10.1002/dc.21265.
22. Lennert K, Remmele W. Karyometric research on lymph node cells in man. I. Germinoblasts, lymphoblasts & lymphocytes. *Acta Haematol.* 1958;19(2):99–113. doi: 10.1159/000205419.
23. Ronnblom L, Alm GV. A pivotal role for the natural interferon alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in the pathogenesis of lupus. *J Exp Med.* 2001;194(12):F59–F64. doi: 10.1084/jem.194.12.f59.
24. Pabon-Porras MA, Molina-Rios S, Florez-Suarez JB. Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Pathophysiological mechanisms related to innate immune system. *SAGE Open Med.* 2019;7:1–24. doi: 10.1177/2050312119876146.
25. Barrat FJ, Su LJ. A pathogenic role of plasmacytoid dendritic cells in autoimmunity and chronic viral infection. *Exp Med.* 2019;216(9):1974–85. doi: 10.1084/jem.20181359.
26. Rollins-Raval MA, Marafioti T, Swerdlow SH, Roth CG. The number and growth pattern of plasmacytoid dendritic cells vary in different types of reactive lymph nodes: an immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 2013;44(6):1003–10. doi: 10.1016/j.humpath.2012.08.020.
27. Katsiari CG, Lioussis S-NC, Sfrikakis PP. The Pathophysiologic Role of Monocytes and Macrophages in Systemic Lupus Erythematosus: A Reappraisal. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):491–503. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.002.
28. Ma W-T, Gao F, Gu K, et al. The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Front Immunol.* 2019;10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140.
29. Pileri SA, Facchetti F, Ascani S, et al. Myeloperoxidase expression by histiocytes in Kikuchi's and Kikuchi-like lymphadenopathy. *Am J Pathol.* 2001;159(3):915–24. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61767-1.
30. Strzepa A, Pritchard KA, Dittel BN. Myeloperoxidase: A new player in autoimmunity. *Cell Immunol.* 2017;317:1–8. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.05.002.
31. Pilichowska ME, Pinkus JL, Pinkus GS. Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto Disease). *Am J Clin Pathol.* 2009;131(2):174–82. doi: 10.1309/AJCP7V1QHJLOTKKJ.
32. Jang SJ, Min JH, Kim D, Yang WI. Myeloperoxidase positive histiocytes in subacute necrotizing lymphadenitis express both CD11c and CD163. *Basic Appl Pathol.* 2011;4(4):110–5. doi: 10.1111/j.1755-9294.2011.01114.x.
33. Andersen MH, Schrama D, Straten PT, et al. Cytotoxic T cells. *J Invest Dermatol.* 2006;126(1):32–41. doi: 10.1038/sj.jid.5700001.
34. Suarez-Fueyo A, Bradley SJ, Tsokos GC. T cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 2016;43:32–8. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.001.
35. Tabata T, Takata K, Miyata-Takata T, et al. Characteristic Distribution Pattern of CD30-positive Cytotoxic T Cells Aids Diagnosis of Kikuchi-Fujimoto Disease. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(4):274–82. doi: 10.1097/pai.0000000000000411.
36. Salman-Monte TC, Ruiz JP, Almirall M, et al. Lymphadenopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: Is it Kikuchi-Fujimoto disease? *Reumatol Clin.* 2017;13(1):55–6. doi: 10.1016/j.reuma.2016.04.004.
37. Sukswai N, Jung HR, Amr SS. Immunopathology of Kikuchi-Fujimoto Disease: A reappraisal using novel immunohistochemistry markers. *Histopathology.* 2020;77(2):262–74. doi: 10.1111/his.14050.

