

Патоморфологическая диагностика первичного кожного CD4-позитивного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток: серия из 28 случаев

А.А. Шерстнев, А.М. Ковригина, Л.Г. Горенкова

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский институт гематологии Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Введение. Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток (ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток) – новая нозологическая единица, выделенная в классификации ВОЗ 2017 года. Цель исследования – охарактеризовать морфологические и иммуногистохимические признаки ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток.

Материалы и методы. В исследовании изучено 28 биоптатов кожи пациентов с ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких и средних клеток (13 мужчин и 15 женщин). На срезах с парафиновых блоков были проведены гистологические и иммуногистохимические исследования.

Результаты. При проведении гистологического исследования характер роста инфильтрата кожи был представлен нодулярным, очагово-диффузным, диффузным типом. В каждом случае определялась выраженная лимфоидная инфильтрация Т-клетками с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов (Tfh-иммунофенотип), количество В-клеток варьировало.

Заключение. ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких и средних клеток – редкое заболевание, которое требует дальнейшего изучения для определения критериев диагностики и лечения.

Ключевые слова: первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток, Tfh-клетки, иммунофенотип

Для корреспонденции: Андрей Алексеевич Шерстнев. E-mail: sherstnevandrejj@mail.ru

Для цитирования: Шерстнев А.А., Ковригина А.М., Горенкова Л.Г. Патоморфологическая диагностика первичного кожного CD4-позитивного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток: серия из 28 случаев. Клини. эксп. морфология. 2023;12(2):54–60. DOI: 10.31088/СЕМ2023.12.2.54-60.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 10.03.2023. Получена после рецензирования 30.03.2023. Принята в печать 10.04.2023.

Pathomorphological diagnosis of primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder: a 28-case series

А.А. Sherstnev, А.М. Kovrigina, L.G. Gorenkova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Primary cutaneous CD4+ lymphoproliferative disorder of small and medium cells (PC CD4+ T-LPD small/medium cell) is a new entity identified in the WHO classification published in 2017. The aim of the research was to characterize morphological and immunohistochemical features of PC CD4+ T-LPD small/medium cell.

Materials and methods. The study examined 28 skin biopsies from 13 males and 15 females with PC CD4+ T-LPD small/medium cell using histological and immunohistochemical methods.

Results. We detected growth pattern to be of nodular, focal–diffuse, and diffuse types. Each case was characterized by significant T-cell lymphoid infiltration with an immunophenotype of follicular T-helper cells (Tfh-immunophenotype), the number of B-cells varying.

Conclusion. PC CD4+ T-LPD from small and medium cells is a rare disease that requires further study to determine the criteria for diagnosis and treatment.

Keywords: primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder, T follicular helper cells, immunophenotype

Corresponding author: Andrei A. Sherstnev. E-mail: sherstnevandrejj@mail.ru

For citation: Sherstnev A.A., Kovrigina A.M., Gorenkova L.G. Pathomorphological diagnosis of primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder: a 28-case series. Clin. exp. morphology. 2023;12(2):54–60 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.54-60.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 10.03.2023. **Received in revised form** 30.03.2023. **Accepted** 10.04.2023.

Введение

Первичное кожное CD4+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток (ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток) – одна из новых нозологических форм классификации ВОЗ 2017 года [1], включает кожные поражения в виде солитарных узлов, крайне редко – множественных пятен на коже лица, шеи и верхней части туловища [2]. Прогноз заболевания благоприятный. Возможна спонтанная ремиссия после иссечения [1]. Дифференциальную диагностику следует проводить с первичными Т-клеточными лимфомами, кожной лимфоидной гиперплазией (В- и Т-клеточная псевдолимфома кожи) и первичной кожной лимфомой из клеток маргинальной зоны.

Первое упоминание о ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток встречается в обновленной Кильской классификации (1986–1992). ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток имело название «плеоморфная первичная Т-клеточная лимфома из мелких клеток» [3]. В классификации первичных лимфом кожи Европейской организации по исследованию и лечению злокачественных опухолей (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 1997 года эта нозология была отнесена к плеоморфной Т-клеточной лимфоме из мелких/средних клеток [4]. В 2008 году в классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной природы ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток была описана как первичная кожная CD4+ Т-клеточная лимфома и характеризовалась пан-Т-клеточным иммунофенотипом, индолентным течением. Впоследствии, с расширением знаний о популяциях Т-хелперов, в том числе фолликулярных (Т follicular helper cells, Tfh), в лимфоидной популяции ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток был выявлен Tfh-иммунофенотип. Вместе с тем генетические аномалии/мутации в генах, свойственные нодальным Т-клеточным лимфомам с иммунофенотипом Tfh, обнаружены не были. На основе полученных данных высказано предположение, что ограниченный клональный ответ неизвестной этиологии, определяемый при первичной кожной CD4+ Т-клеточной лимфоме, не отвечает критериям злокачественности, данные кожные поражения имеют неопределенный злокачественный потенциал, и нозология была отнесена к первичным кожным лимфопролиферативным заболеваниям [5].

Проблема диагностики обусловлена неоднородностью группы, а также возможностью развития в коже разнообразных доброкачественных лимфоидных гиперпластических процессов, симулирующих

злокачественные опухоли. Цель исследования – охарактеризовать морфологические и иммуногистохимические особенности ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе патологоанатомического отделения НМИЦ гематологии Минздрава России.

Материалом для морфологического и иммуногистохимического исследования послужили биоптаты кожи из очага поражения (пятно или узловое новообразование) 28 пациентов с диагнозом «первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток» (в соответствии с пересмотренной классификацией ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2017 года). Диагноз был поставлен на основании клинико-anamnestических данных и результатов морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследования в патологоанатомическом отделении НМИЦ гематологии.

Морфологическое исследование

Для проведения морфологического исследования использовалось окрашивание гематоксилином и эозином.

При гистологическом исследовании морфологического субстрата заболевания оценивали характер роста, клеточный состав инфильтрата.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнено с использованием антител к CD3, CD4, PD-1, ICOS, CD20. Характеристика антител представлена в таблице 1.

ИГХ окрашивание проводили на иммуностейнере Leica Bond-Max (Leica Microsystems, Германия) по стандартной методике IHC protocol F с применением готовой системы детекции. Завершающая проводка включала в себя поэтапное инкубирование срезов в этаноле и ксилоле. Заключение срезов под покровные стекла было выполнено с использованием монтирующей среды Surgipath Sub-X (Leica Biosystems, Германия)

Результаты

В исследование были включены 28 пациентов в возрасте от 23 до 75 лет, медиана возраста – 51,5 года, соотношение мужчин и женщин 1:1,15 (13 мужчин

Характеристика антител, используемых для иммуногистохимического исследования |
 Characteristics of antibodies for immunohistochemical assay

Наименование Name	Клон Clone	Фирма (страна) Company (country)	Разведение Dilution
CD3	LN10	Leica Biosystems (Германия Germany)	RTU
CD4	4B12	Leica Biosystems (Германия Germany)	RTU
PD-1 (CD279)	NAT105	Cell Marque (США USA)	1:20
ICOS (CD278)	SP98	Invitrogen (США USA)	1:100
CD20	L26	Leica Biosystems (Германия Germany)	1:100

и 15 женщин). Диагноз «первичное кожное CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток» верифицирован на основании анамнестических и клинических данных с учетом локализации очага поражения кожи: на голове – 11 пациентов (39,3%), на туловище – 11 пациентов (39,3%), на верхних и нижних конечностях – два (7,1%) и три пациента (10,7%), соответственно (табл. 2). Макроскопически новообразования у всех пациентов оказались сходны и требовали проведения дифференциальной диагностики с кожными псевдолимфомами. Кожные высыпания были представлены в основном солитарными выступающими над поверхностью кожи папулами розоватого цвета; в одном случае отмечалось преимущественное вовлечение подкожно-жировой клетчатки (рис. 1). Основным способом диагностики и лечения заболевания у данных пациентов было радикальное удаление с последующим гистологическим, иммуногистохимическим, молекулярно-генетическим исследованием. Дополнительной терапии не было, так как при проведении большинству пациентов последую-

щей ПЭТ/КТ новые опухолевые очаги не обнаружены. За период наблюдения (два года – с 2019-го по 2022-й) рецидивы не отмечены.

У 23 пациентов обнаружен единичный очаг, у двух – множественные очаги, у трех число новообразований кожи неизвестно.

При проведении гистологического исследования отмечен нодулярный (11 случаев, 39,3%), очагово-диффузный (шесть случаев, 21,4%) и диффузный (11 случаев, 39,3%) инфильтрат из клеток небольшого (15 наблюдений, 53,6%) и среднего (13 наблюдений, 46,4%) размера. Среди лимфоидного инфильтрата определялись гистиоциты, зрелые плазматические клетки (13 наблюдений, 46,4%), значительная примесь эозинофильных (четыре наблюдения, 14,3%) и нейтрофильных (семь наблюдений, 25%) гранулоцитов. В 14 случаях стенки сосудов были инфильтрированы мелкими лимфоидными клетками. Поражение гиподермы отмечалось в 19 наблюдениях (67,9%). В исследованных случаях признаки эпидермотропизма

Таблица 2 | Table 2

Локализация новообразований кожи у пациентов |
 Location of skin neoplasms

Локализация Location	Число пациентов Number of patients
Голова Head	11
Туловище Body	11
Верхние конечности Upper extremities	2
Нижние конечности Lower extremities	3



Рис. 1. Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток

Fig. 1. Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder

не обнаружены. Явления экзоцитоза встречались в 21 случае (75%) (рис. 2, 3).

По результатам иммуногистохимического исследования в морфологическом субстрате преобладала Т-клеточная лимфоидная популяция CD4⁺ из небольших клеток (мембранная реакция), CD3⁺ (мембранная реакция) с экспрессией Tfh (PD-1⁺, ICOS⁺) (рис. 4–6).

В-клеточная популяция CD20⁺ составила 10–70% реактивного микроокружения. Во всех наблюдениях В-клетки были расположены разрозненно и в виде скоплений небольшого и среднего размера, присутствовали крупные В-клетки. В гиподерме разного размера скопления В-клеток отмечались в 17 случаях из 18 (94%), что, по-видимому, является характерной

особенностью данного лимфопролиферативного заболевания кожи.

Экспрессия ICOS (индуцибельный костимулятор Т-клеток) отмечалась в от 25% до 80% клеток лимфоидного инфильтрата, представленных клетками разного размера. ICOS-позитивные клетки были расположены разрозненно (24 случая), периваскулярно в виде небольших кластеров (22 случая) и/или крупных скоплений (шесть случаев). В подкожно-жировой клетчатке ICOS-позитивные скопления встречались только в трех случаях (11,1%).

PD1 – рецептор программируемой клеточной гибели, снижает активацию Т-клеточного иммунного ответа. Экспрессия антител к PD-1 отмечалась в 15–35%

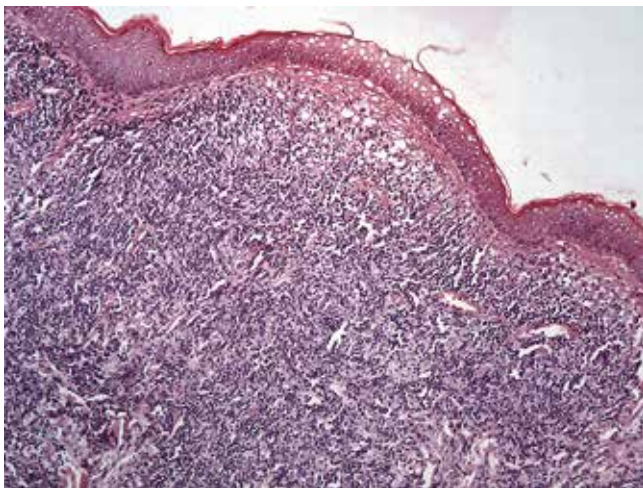


Рис. 2. Первичное кожное CD4⁺ лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток. Окраска гематоксилином и эозином. ×100

Fig. 2. Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder. H&E stain. ×100

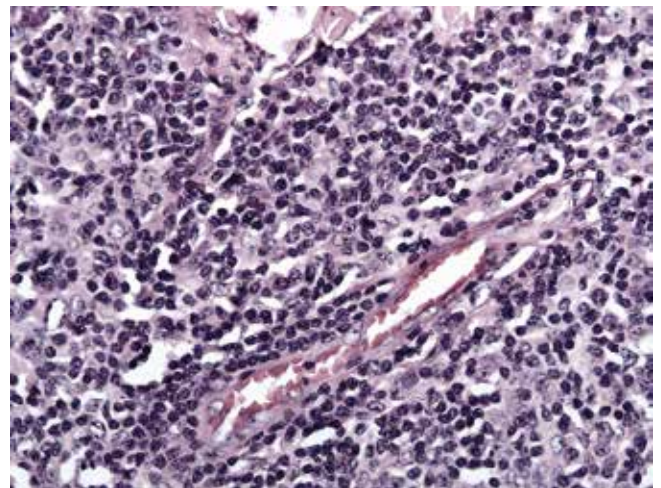


Рис. 3. Первичное кожное CD4⁺ лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Fig. 3. Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder. H&E stain. ×400

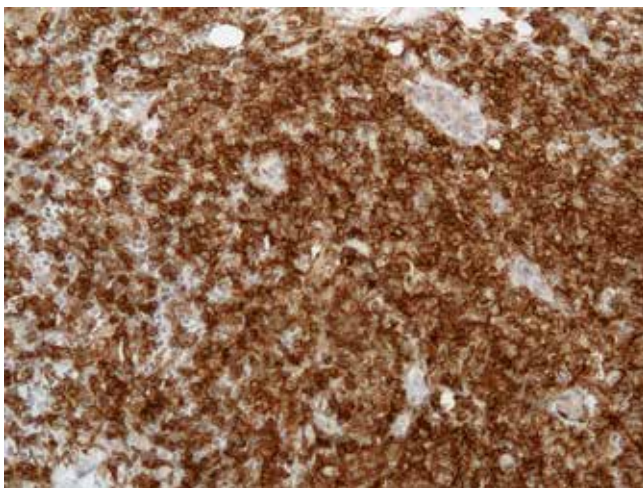


Рис. 4. Экспрессия CD4 клетками лимфоидного инфильтрата. Иммуногистохимический метод. ×200

Fig. 4. CD4 antibody assay. Immunohistochemical assay. ×200

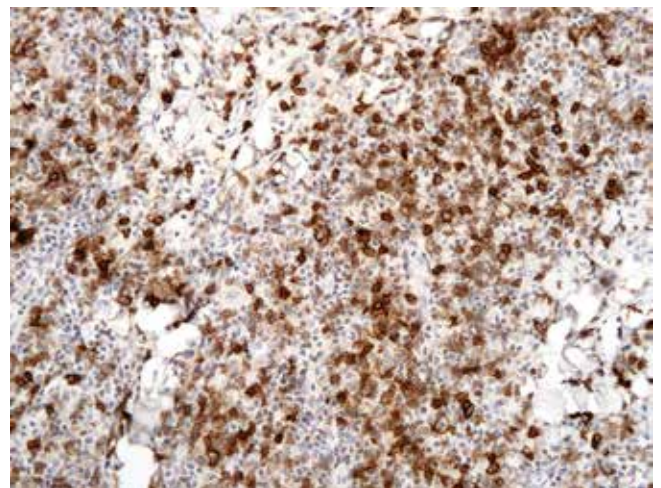


Рис. 5. Экспрессия ICOS клетками лимфоидного инфильтрата. Иммуногистохимический метод. ×200

Fig. 5. ICOS antibody assay. Immunohistochemical assay. ×200

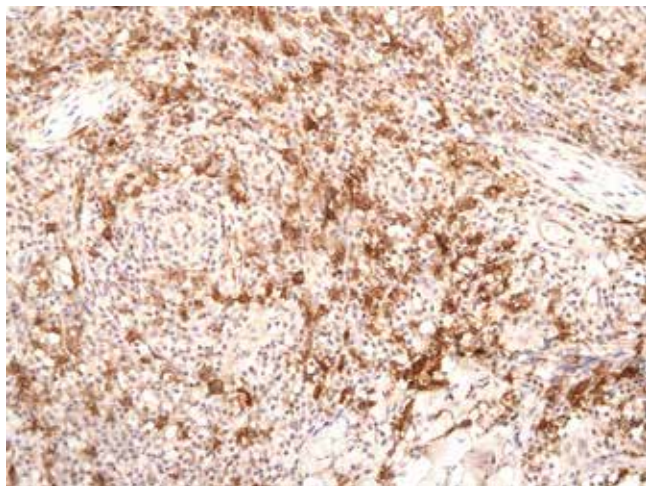


Рис. 6. Экспрессия PD-1 клетками лимфоидного инфильтрата. Иммуногистохимический метод. $\times 200$

Fig. 6. PD-1 antibody assay. Immunohistochemical assay. $\times 200$

позитивных клеток лимфоидного инфильтрата. PD-1-позитивные клетки располагались преимущественно разрозненно и формировали небольшие и крупные рыхлые скопления, в том числе периваскулярно. Вокруг крупных В-клеток PD-1-позитивные клетки формировали розеткоподобные структуры. Только в шести случаях (21,4%) отмечались скопления PD-1-позитивных клеток в гиподерме.

Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие клональной реаранжировки генов γ -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) проведено 11 пациентам, из них у четырех (36,3%) обнаружена моноклональная Т-клеточная популяция.

Обсуждение

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, характеризующуюся клональной пролиферацией Т-лимфоцитов. При этом кожные морфологические элементы постепенно эволюционируют от пятен или бляшек до опухолевых узлов с признаками изъязвления. Стандартом диагностики периферических Т-клеточных лимфом является морфологическое исследование биоптата кожи.

В настоящее время с учетом накопления знаний об этиологии и механизмах развития лимфопролиферативных заболеваний кожи становится актуальной задача дифференциальной диагностики между кожными псевдוליmfомами и ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток, а также пересмотра диагностических критериев лимфом кожи в классификации ВОЗ 2017 года.

Гистологическая картина ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток характеризуется наличием узла или группы узлов, расположенных в дерме и подкожной клетчатке, в то время как эпидермис в начальном периоде не поражен. Большое количество эозинофильных гранулоцитов и клеток реактивного микроокружения может затруднять диагностику данного заболевания [6].

С точки зрения патогенеза и диагностики ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток принципиальное значение имеет определение популяции Tfh-клеток. Полуколичественная оценка Tfh-позитивных клеток не может быть основой для диагноза, так как Tfh-позитивные клетки встречаются также при кожной лимфоидной гиперплазии. Важной для дифференциальной диагностики является иммуногистоархитектоника – кластеризация, полиморфизм размеров PD-1+ и ICOS-позитивных клеток и их периваскулярное расположение. В данной работе при исследовании биоптатов кожи с учетом накопленного нами опыта были использованы два наиболее информативных маркера Tfh-дифференцировки (ICOS, PD-1) из пяти возможных Tfh-маркеров (ICOS, PD-1, BCL-6, CD10, CXCL13) для иммуногистохимического исследования, применяемых при диагностике нодальных Т-клеточных лимфом с Tfh-иммунофенотипом. Так, по нашему опыту, экспрессия CD10 и BCL-6 в биоптатах кожи практически не определяется, а количество CXCL13-позитивных клеток крайне незначительно. Кроме того, CXCL-13-позитивные клетки в небольшом количестве могут встречаться и при кожных псевдוליmfомах.

Следует подчеркнуть, что развитие фолликулярных Т-хелперов происходит из наивных CD4+ клеток и имеет несколько этапов дифференцировки. На первых этапах под воздействием цитокинов TGF- β , Activin A и интерлейкинов IL-12, IL-23, IL-2 наивные CD4+ клетки созревают в CXCR5+ клетки-предшественницы Tfh-клеток. Клетки-предшественницы Tfh-клеток, в свою очередь, перемещаются в герминативные центры лимфоидных фолликулов, где дифференцируются в зрелые Tfh-клетки. Ключевым транскрипционным фактором является BCL-6, определяющая линию дифференцировки, свойства, функции, цитокиновый и хемокиновый профиль Tfh-клеток [7].

При антигенном воздействии клетки Лангерганса кожи обуславливают экспансию Tfh-клеток за счет миграции. Вместе с тем под влиянием клеток Лангерганса происходят активация В-клеток и увеличение их количества. Совместное взаимодействие Tfh-клеток и активированных В-клеток приводит к развитию гуморального ответа [8] и формированию морфологического субстрата заболевания – лимфоидного инфильтрата из Tfh-клеток и В-клеток.

Наиболее часто дифференциальную диагностику проводят с локальными формами грибовидного микоза (ГМ) и первичного рака кожи, В- или Т-клеточной псевдוליmfомой, вторичным поражением кожи при нодальных Tfh-лимфомах [2, 9]. Значимость дифференциальной диагностики ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток со вторичным поражением кожи при нодальных Т-клеточных лимфомах с Tfh-иммунофенотипом обусловлена различием в течении и прогнозе заболевания. При проведении дифференциальной диагностики между ГМ и ПК CD4+ Т-ЛПЗ

из мелких/средних клеток кроме сходной морфологической картины в части случаев при ГМ в опухолевых клетках может также отмечаться коэкспрессия Tfh-маркеров [10–12]. Возможно, появление Tfh-иммунофенотипа в клетках лимфоидного инфильтрата при ГМ связано с эволюцией заболевания. При эволюции ГМ происходит постепенное замещение Т-хелперов 1-го типа на Т-хелперы 2-го типа с возрастанием экспрессии опухолевыми клетками транскрипционного фактора GATA3, являющегося конкурентным по отношению к транскрипционному фактору BCL6, что может быть причиной трансдифференцировки Т-хелперов 2-го типа в Tfh-клетки [13].

Макроскопическое и микроскопическое сходство ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток и кожных лимфоидных гиперплазий/кожных псевдолимфом вызывает значительные сложности в дифференциальной диагностике и требует проведения таких дополнительных методов как иммуногистохимическое исследование и полимеразная цепная реакция. Сопоставление иммуногистоархитектоники и результатов исследования методом ПЦР на наличие реаранжировки генов цепей TCR позволяет дифференцировать перечисленные выше нозологии [14, 15]. Наличие увеличенного количества клеток среднего и крупного размера (до 30%), большого числа клеток, обладающих Tfh-иммунофенотипом, и Т-клеточной клональности свидетельствует в пользу ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток [16].

Оптимальная стратегия терапии данного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания до сих пор не разработана. Для локальных форм могут быть применены хирургическая резекция, локальная лучевая терапия или воздействие на кожу длинноволнового ультрафиолетового излучения А в комбинации с ПУВА-терапией [17].

Редкие случаи первичных CD4+ лимфопролиферативных заболеваний с генерализованными поражениями кожи и быстрорастущими опухолями большого размера, демонстрирующими больше 30% крупных плеоморфных Т-клеток и/или высокую пролиферативную активность, не относятся к группе ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток. Такие случаи обычно имеют более агрессивное клиническое течение и должны быть классифицированы как периферическая CD4+ Т-клеточная лимфома, без дополнительных уточнений [1].

Заключение

Проведенное исследование позволило изучить и обобщить клинические (солитарный или множественные очаги, локализация высыпаний, индолентное течение), морфологические и иммуногистохимические признаки первичного кожного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток. При расширенном иммуногистохимическом исследовании изучены иммуногистоархитектоника и экс-

прессия Tfh-маркеров (PD-1, ICOS) клетками лимфоидного инфильтрата; среди реактивного микроокружения впервые исследована выраженность В-клеточной популяции.

Таким образом, иммуногистохимический метод исследований в диагностике заболеваний кожи – одно из наиболее значимых и развивающихся направлений в рамках комплексного обследования пациентов при новообразованиях кожи. Накопление клинических данных с установленным диагнозом «первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из мелких/средних клеток» позволит совершенствовать терапевтическую тактику ведения таких пациентов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.А. Шерстнев, А.М. Ковригина.

Сбор и обработка материала – А.А. Шерстнев, А.М. Ковригина, Л.Г. Горенкова.

Написание текста – А.А. Шерстнев.

Редактирование – А.А. Шерстнев, А.М. Ковригина, Л.Г. Горенкова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – А.А. Sherstnev, А.М. Kovrigina.

Collected the data and performed the analysis – А.А. Sherstnev, А.М. Kovrigina, L.G. Gorenkova.

Wrote the paper – А.А. Sherstnev.

Edited the manuscript – А.А. Sherstnev, А.М. Kovrigina, L.G. Gorenkova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, ES Jaffe, SA Pileri, H Stein et al (eds.). WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2017. P. 401–2.
2. Salah E. Primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: Where do we stand? A systematic review. J Dtsch Dermatol Ges. 2019;17(2):123–36. DOI: 10.1111/ddg.13691.
3. Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ, Rijlaarsdam JR. Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. Histopathology. 1994;24(5):405–15. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1994.tb00549.x.
4. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood. 1997;90(1):354–71. PMID: 9207472.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
6. Alberti-Violetti S, Torres-Cabala CA, Talpur R, Corti L, Fano-ni D, Venegoni L et al. Clinicopathological and molecular study of primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomor-

- phic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2016;43(12):1121–30. DOI: 10.1111/cup.12806.
7. Yoshitomi H, Ueno H. Shared and distinct roles of T peripheral helper and T follicular helper cells in human diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(3):523–7. DOI: 10.1038/s41423-020-00529-z.
 8. Yao C, Zurawski SM, Jarrett ES, Chicoine B, Crabtree J, Peterson EJ et al. Skin dendritic cells induce follicular helper T cells and protective humoral immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1387–97.e1–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.001.
 9. Смольяникова В.А., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Знаменская Л.Ф., Нefeldова М.А., Аулова К.М. Трудности дифференциальной диагностики грибвидного микоза и псориаза: клинико-морфологические сопоставления. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(3):73–80. DOI: 10.31088/CEM2022.11.3.73-80.
Smolyannikova VA, Karamova AE, Vorontsova AA, Znamenskaya LF, Nefeldova MA, Aulova KM. Problems in differential diagnosis of mycosis fungoides and psoriasis: comparison of clinical and morphological features. *Clinical and experimental morphology.* 2022;11(3):73–80 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.3.73-80.
 10. Shi HZ, Zhang J, Xiong JS, Gan L, Jiang YQ, Xu XL et al. Clinicopathological analysis of primary cutaneous CD4-positive small/medium pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: A retrospective study of 22 patients. *Int J Dermatol.* 2021;60(4):497–502. DOI: 10.1111/ijd.15372.
 11. Meyerson HJ, Awadallah A, Pavlidakey P, Cooper K, Honda K, Miedler J. Follicular center helper T-cell (TFH) marker positive mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Mod Pathol.* 2013;26(1):32–43. DOI: 10.1038/modpathol.2012.124.
 12. Cerroni L. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(1):2–10. DOI: 10.12788/j.sder.2018.002.
 13. Amador C, Greiner TC, Heavican TB, Smith LM, Galvis KT, Lone W et al. Reproducing the molecular subclassification of peripheral T-cell lymphoma-NOS by immunohistochemistry. *Blood.* 2019;134(24):2159–70. DOI: 10.1182/blood.2019000779.
 14. Ardeleanu V, Moroianu LA, Sava A, Tebeica T, Jecan RC, Moroianu M et al. Surgical, dermatological and morphopathological considerations in the diagnosis and treatment of cutaneous lymphoproliferative tumors, primary CD4. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(11):1618. DOI: 10.3390/medicina58111618.
 15. Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: A cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(4):317–22. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31819f19bb.
 16. Beltzung F, Ortonne N, Pelletier L, Beylot-Barry M, Ingen-Housz-Oro S, Franck F et al. Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorders: A clinical, pathologic, and molecular study of 60 cases presenting with a single lesion: A multicenter study of the French Cutaneous Lymphoma Study Group. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(7):862–72. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001470.
 17. Surmanowicz P, Doherty S, Sivanand A, Parvinnejad N, Deschenes J, Schneider M et al. The clinical spectrum of primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: An updated systematic literature review and case series. *Dermatology.* 2021;237(4):618–28. DOI: 10.1159/000511473.

Информация об авторах

Андрей Алексеевич Шерстнев – аспирант патологоанатомического отделения, врач-патологоанатом Национального медицинского центра гематологии.

Алла Михайловна Ковригина – доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением Национального медицинского центра гематологии.

Лилия Гамилевна Горенкова – кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром Национального медицинского центра гематологии.

Author information

Andrei A. Sherstnev – Postgraduate Student of the Pathology Department, Pathologist, National Research Center for Hematology. <https://orcid.org/0000-0002-1597-4591>

Alla M. Kovrigina – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology. <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Liliya G. Gorenkova – Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors and Unit of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Research Center for Hematology. <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>