

الاضطرابات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس سلبية فيروس ابشتاين بار (EBV –Negative PTLD)

الدكتور فراس حسين*

(تاريخ الإيداع 4 / 2 / 2019. قُبل للنشر في 7 / 4 / 2019)

□ ملخص □

الاضطرابات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس هي اختلاط نادر الحدوث بعد اغتراس الأعضاء الصلبة. ان خطر حدوثه يختلف وفقا لعدة عوامل: عمر الاخذ، الإيجابية المصلية للإنتان بفيروس EBV عند الاخذ والمعطي، نمط الاغتراس وشدة كابتات المناعة المستعملة بعد الاغتراس. تكون الخطورة عالية لحدوث المتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس في الفترة الزمنية الباكرة التالية للاغتراس (خلال السنة الأولى التالية للاغتراس). سوف نعرض حالة سريرية لمتلازمة تكاثرية لمفاوية سلبية EBV تالية لاغتراس كلية عند مريض 43 سنة بعد 12 عاما من الاغتراس. الحدوث المتأخر للاضطرابات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس مرتبط بعدة عوامل خطورة متضمنا سلبية الانتان ب EBV، عمر المتلقي الكبير، ومدة استعمال مثبطات المناعة والجرعات العالية منها.

الكلمات المفتاحية: اغتراس الكلية، الاضطرابات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس (PTLD)، فيروس ابشتاين بار (EBV)، الالبيضا للمفاوي المزمن البائي / لمفوما صغيرة الخلايا (B-CLL/SSL).

* مدرس، قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم السريرية)، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

عنوان البريد الإلكتروني: drfirashusein@yahoo.com

Epstein Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD).

Dr. Feras Housen

(Received 4 / 2 / 2019. Accepted 7 / 4 / 2019)

□ ABSTRACT □

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) is a rare complication after solid organ transplantation. The risk of PTLD varies with recipient age, serostatus of the donor and the recipient for Epstein–Barr virus, type of organ transplanted and intensity of immunosuppression. The risk of PTLD is highest in the early post-transplant Period.

We report a case of PTLD occurring 12 years after renal transplantation in a 43-year-old man.

Late-onset PTLD is associated with several risk factors, including EBV-negative status, older recipient age, and the duration rather than the type of immunosuppression.

Key Words: Renal transplantation, Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein Barr virus, B cell chronic Lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma.

مقدمة

الاضطرابات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس هي اختلاط معروف لاغتراس الكلية، أكثر الحالات تحدث في الفترة الزمنية الباكرة بعد الاغتراس. أكثر من 80 % من اللمفومات التالية للاغتراس هي من النمط البائي وحوالي 15 % من النمط التائي. سوف نعرض حالة سريرية للمفوما بائية المصدر سلبية EBV متأخرة الحدوث عند مريض بعد 12 عاما من اغتراس الكلية.

حالة سريرية: (Case report)

مريض 43 سنة، غير مدخن وغير كحولي، استشفى المريض في قسم الامراض الباطنة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية في الشهر الأول عام 2014.

القصة المرضية: يعاني المريض من قصور كلوي مزمن مجهول السبب، تم تشخيصه كقصور كلوي نهائي وبدأ بالتحال من 13 سنة. استمر بالتحال لمدة عام، وأجرى له زرع كلية بعدها (المتبرع هو الأخ) ووضع المريض على بروتوكول علاجي يتضمن: سيكلوسبورين A 2-ميكوفينولات الصوديوم MMF 3-بريدنيزولون. خلال الفترة التي تلت الزرع لم يعان المريض من أي حوادث رفض مناعي. في عام 2010 حدث للمريض التهاب دماغ فيروسي تم تشخيصه وعلاجه بالأسيكلوفير وتحسن المريض دون أية عقابيل. منذ 3 أشهر وعند إجراء المراقبة الدورية والفحوص المخبرية ظهر لدى المريض ارتفاع بتعداد الكريات البيض على حساب اللمفاويات وقبل المريض للدراسة. ذكر المريض حصول نقص وزن حوالي 5 كغ خلال هذه الفترة، وتعرق ليلي خفيف لا يجبر المريض على تغيير ثيابه، مع ظهور عقد صغيرة في العنق غير مؤلمة. لا توجد سوابق مرضية دموية او كلوية عائلية، دون سوابق جراحية، تشمل سوابق المريض الدوائية سيكلوسبورين A (ساندميون نيورال 100 مغ) مرتين يوميا، (MMF) ميكوفينولات الصوديوم 500 مغ حبتان مرتين يوميا، بريدلون 5 مغ، كابوتوبريل 25 مغ نصف حبة يوميا، هيبوبريسور 50 ملغ حبتان يوميا، أسبرين 81 مغ حبة يوميا. استعراض باقي الأجهزة دون شكايات مرضية.

الفحص الفيزيائي والسريري اثناء القبول:

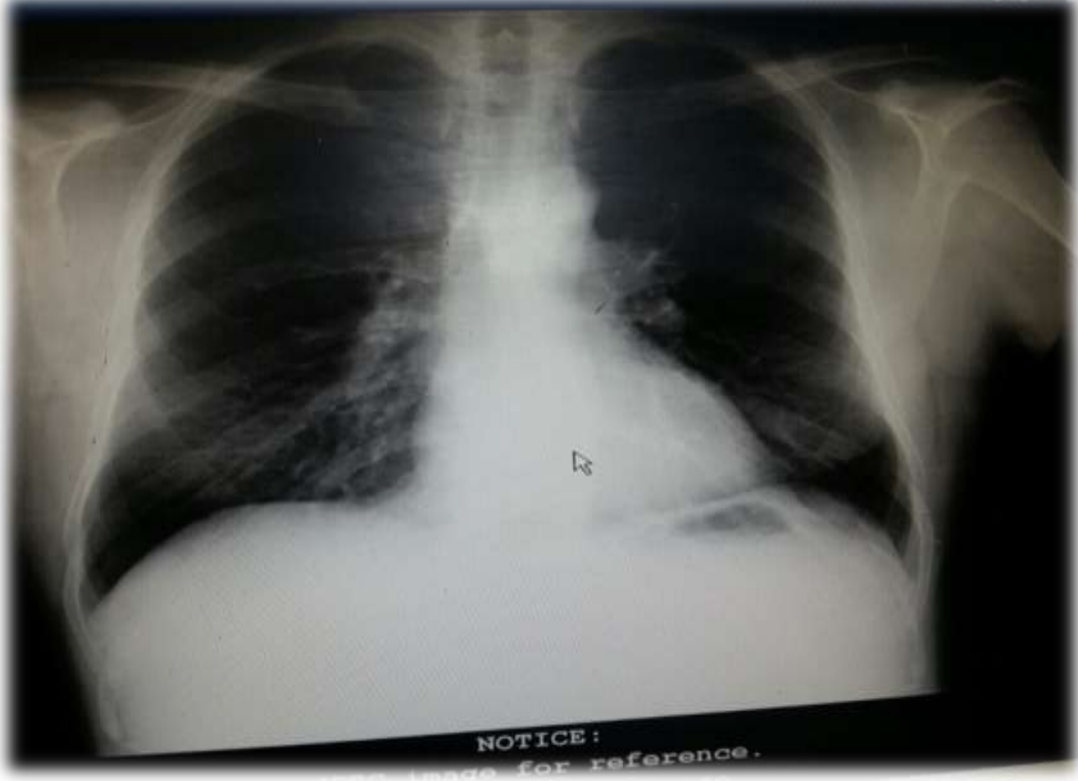
Bp: 120/80mmhg P: 80/m T: 37

المريض واع متجاوب متوجه للزمان والمكان والأشخاص، الوجه والعنق: عقد صغيرة مجسوسة أمام القترائية أقل من I سم غير مؤلمة ومتحركة على السطح والعمق، فحص الصدر: صاف متناظر لا خراخر أو وزيز، فحص القلب: منتظم غير متسرع لا نفخات أو أصوات إضافية، البطن: لين متنفس، لا ضخامات مجسوسة أو كتل سطحية، النقاط الألمية سلبية، الأطراف: نبض محيطي مجسوس ومتناظر، لا وذمات أو علامات DVT. أظهرت التحاليل المخبرية الأولية اثناء القبول: ارتفاع معتدل بالكريات البيض (27000/مكرو لتر) مع صيغة لمفاوية (لمفاويات الدم المحيطي 20000/مكرو لتر)، قيم الخضاب والصفائح ومشعرات الكريات الحمر ضمن الطبيعي، وظائف الكلية ضمن الطبيعي، وظائف الكبد طبيعية، اجري للمريض عيار حمض البول وLDH المصل وكانت ضمن الحدود الطبيعية، قيم سكر الدم وCRP ضمن الحدود الطبيعية.

الدراسة الأولية تؤكد تشخيص متلازمة تكاثرية لمفاوية عند مريض مثبط مناعيا والحاجة لإجراء الدراسة الدموية الاختصاصية بهدف التشخيص النهائي.

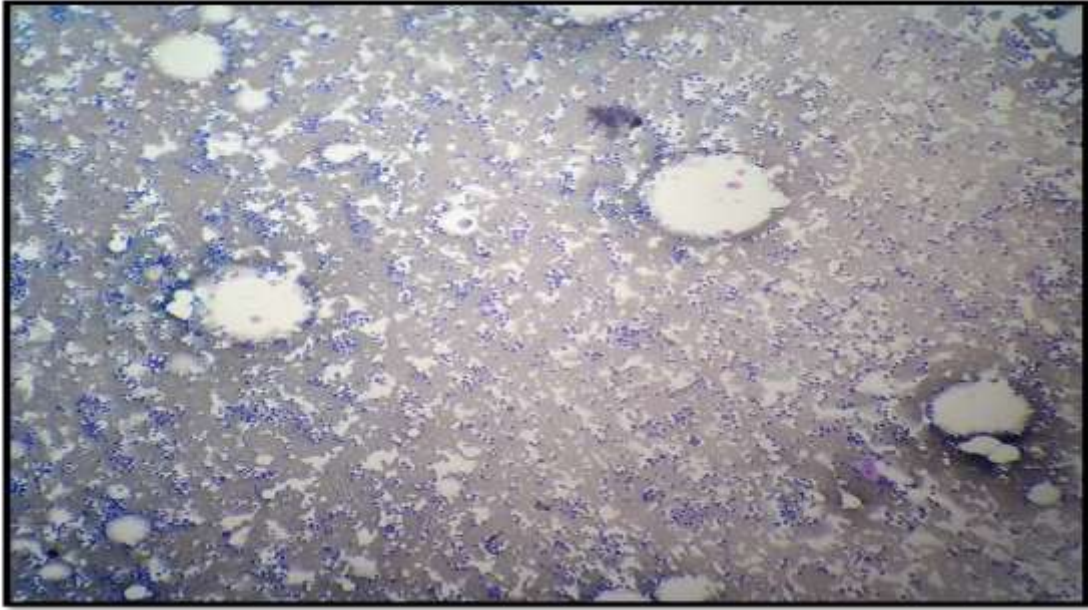
كانت الخطوة الأولى بالدراسة الدموية اللطاخة الدموية (blood film) والتي أظهرت لمفاويات صغيرة الحجم متجانسة الشكل تعبر عن لمفاويات ناضجة دون وجود لارومات لمفاوية. اعتمادا على اللطاخة الدموية المجراة للمريض اقترح

طبيب الدم السريري (clinical hematologist) تشخيصا تقريقيا بين ابيضاض لمفاوي مزمن (CLL) او طور ابيضاضي في سياق لمفوما (leukemic phase). حيث اجري للمريض رحلان بروتينات كهربائي وكان طبيعيا دون اعتلال وحيد النسيلة الامر الذي ينفي وجود متلازمة تكاثرية لمفاوي مصورية. اجري للمريض صورة صدر خلفية امامية والتي أظهرت: احتقان سرئين وخاصة اليمنى مع ارتشاحات قصبية سنخية بالنصف السفلي للساحتين الرئويتين على جانبي ظل القلب دون ما يشير الى اعتلال عقد لمفاوية معم كما هو موضح بالشكل رقم /1/:

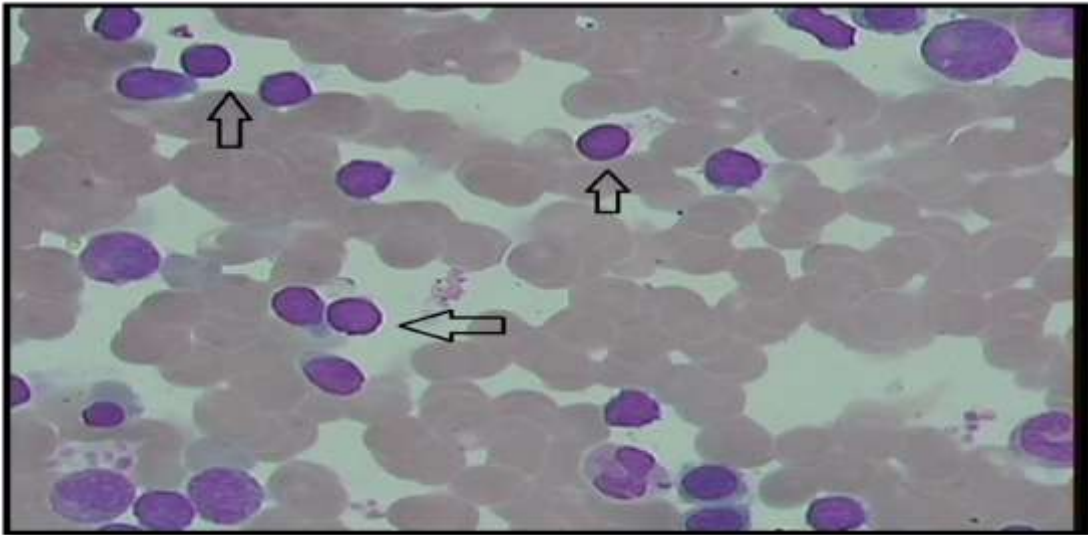


الشكل (1)

اجري للمريض للمريض الواسمات الفيروسية لالتهابات الكبد الفيروسية ومتلازمة عوز المناعة البشري المكتسب وازداد فيروس EBV نمط (IgM) وجميعها كانت سلبية. قرر طبيب الدم المعالج اجراء دراسة خلوية ومناعية وخلوية وراثية على نقي العظم حيث اجري بزل نقي عظم للمريض واخذت عينات للدراسة، حيث أظهرت الدراسة الخلوية الشكلية ارتشاح النقي بما يزيد عن 90% بخلايا لمفاوية ناضجة صغيرة الحجم متجانسة الشكل مماثلة للخلايا المشاهدة باللطاخة المحيطية كما في الشكلين (2) و(3)، واطهر التتميط المناعي على نقي العظم (Immunophenotyping) بطريقة الفلوسيتومتري (التدفق الخلوي) وجود خلايا لمفاوية ناضجة بائية المصدر كما في الجدول (1)، الدراسة الخلوية الوراثية (cytogenetic) ضمن الطبيعي 46xy دون اضطرابات صبغية.



الشكل (2)



الشكل (3)

الجدول (1)

* تم إجراء تنميط مناعي على عينة البرل :

CD 2	CD 3	CD 10	CD 5	CD 20	CD 23	CD 103	HLA-DR	CD 45
4.8%	10.4%	0.21%	22.7%	60.0%	55.1%	0.27%	42%	92%

* عالية الخلايا لمفاويات بانية ناضجة . الخلايا التائية الناضجة لا تتجاوز 10% من العينة .
 * التنميط يتوافق مع B-CLL/SLL (ابيضاض لمفاوي مزمن) مع ملاحظة الإيجابية الخفيفة لـ CD 5

أجري للمريض طبقي محوري متعدد الشرائح (CT) عنق وصدر ووطن وحوض دون حقن حيث اظهر عقد بلغمية صغيرة أقل من 9 مم خلف الفترائية وتحت زاويتي الفكين دون وجود عقد متضخمة، عقد بلغمية إبطيه صغيرة وأمام تفرع الرغامى أقل من 1 سم، استكملت الدراسة بإجراء تنظيف هضمي علوي وسفلي للمريض للبحث عن لمفوما هضمية وكانا ضمن الطبيعي، مع دراسة قلبية بإجراء إيكو قلب وكان ضمن الطبيعي مع سماكة خفيفة في جدران البطين الأيسر، سوء وظيفة انبساطية نمط أول، EF = 65% .

اعتمادا على معطيات الدم المحيطي وعلى الدراسة الخلوية المورفولوجية والتنميط المناعي (CD20+، CD23+، CD5+) والدراسة الخلوية الوراثية لنقي العظم وعلى المعطيات الشعاعية للطبقي المحوري، وضع طبيب الدم السريري تشخيص الالبيضاخ للمفاوي المزمن النمط البائي (B-CLL) / لمفوما صغيرة الخلايا بائية المصدر (SSL) تال للاغتراس.

(B-CLL/SSL Post transplant lymphoproliferative Disease)، وكان القرار العلاجي بالمراقبة فقط دون الحاجة الى علاج نوعي مع دون الحاجة لتخفيض كابئات المناعة حسب طبيب الامراض الكلوية والاغتراس الكلوي والمريض حتى تاريخه بحالة صحية وفيزيائية جيدة ويخضع لمراقبة دورية كل ثلاثة أشهر مع استقرار المعطيات الدموية.

النتائج والمناقشة:

المتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس تشمل مجموعة غير متجانسة من الخباثات التي تحدث بعد اغتراس الأعضاء الصلبة او بعد اغتراس الخلايا الجذعية الغيري. اغلب الحالات مرتبطة بالانتان ب EBV، 10-20 % منها غير مرتبط بالانتان ب EBV، أظهرت الدراسات العديدة بان المتلازمة للمفاوية التالية للاغتراس سلبية EBV تحدث بشكل متأخر بعد الاغتراس ولا تستجيب بشكل جيد على تخفيض كابئات المناعة كما انها تمتلك إنذارا سيئا ومعدل بقيا اقل (1).

أظهرت الدراسات الراجعة ان معدل حدوث المتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس هو 224 حالة/100000 اغتراس بالسنة الأولى التالية للاغتراس مقابل 54/100000 بالسنة الثانية و31/100000 بالسنة الخامسة، كما ان حدوث المتلازمة أكثر شيوعا بالسنة الأولى التالية للاغتراس عند مرضى اغتراس الرئة والقلب والمرتبب باستعمال جرعات عالية من مثبطات المناعة (2-4).

في دراسة كبرى للجمعية الأسترالية لاغتراس الكلية، ان عوامل الخطر الأساسية للمتلازمة للمفاوية التالية للاغتراس الباكورة (خلال السنة الأولى من الاغتراس) هي سلبية EBV عند المتلقي اثناء الاغتراس وتلقي اعداد الخلايا التائية. بينما في المتلازمة التالية للاغتراس المتأخرة ترتبط بشكل رئيسي بالمدة الزمنية للاغتراس، عمر المتلقي واستعمال مثبطات الكالسينورين (5-7).

ترتبط المتلازمة للمفاوية التالية للاغتراس (PTLD) عادة وبشكل غير قطعي بالانتان ب EBV. حيث تختلف المتلازمة سلبية EBV بشكل واسع عن المتلازمة إيجابية EBV. دراسة أجريت على 133 متلازمة لمفاوية تالية للاغتراس عند 800 مريضا ، تم تقييم الإيجابية المصلية ل EBV عند كل المرضى ، تم تقسيم المتلازمات التكاثرية للمفاوية الى إيجابية و سلبية EBV و تم مقارنة الخصائص الشكلية و المناعية و التظاهرات السريرية لنمطي المتلازمة سلبية و إيجابية EBV ، أظهرت الدراسة ان 31% من المرضى طوروا على الأقل متلازمة تكاثرية سلبية

EBV ، حيث حدثت المتلازمة التكاثرية السلبية EBV بشكل متأخر (وسطيا 50 شهرا بعد الاغتراس مقارنة بعشرة اشهر بالنسبة للمتلازمة التكاثرية ايجابية EBV) ، 67 % من المتلازمات التكاثرية للمفاوية سلبية EBV كانت من النمط الوحيد الشكل (monomorphic type) مقارنة ب 42 % من المتلازمات ايجابية EBV ، من الأنماط النسيجية الأخرى للمتلازمات التكاثرية سلبية EBV : داء وحيدات النوى الانتاني ، المتلازمات التكاثرية المصورية ، التكاثرات للمفاوية البائية صغيرة الخلايا ، التكاثرات للمفاوية كبيرة الحبيبات. هذا يقترح كون المتلازمة التكاثرية للمفاوية سلبية EBV لها تظاهرات مختلفة وبعضها يستجيب على تخفيض كاببات المناعة وهذا يؤكد ان ايجابية EBV ليست شرطا ضروريا للتشخيص. هذا يتماشى مع حالتنا السريرية بان المريض طور لمفوما بائية صغيرة الخلايا (CLL/SLL) متأخرة الحدوث سلبية EBV من النمط (monomorphic PTLD) (8).

ان المتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس سلبية EBV تحدث بشكل متأخر بعد الاغتراس وتمتلك إنذارا سيئا حيث لا تستجيب على تخفيض مثبطات المناعة وتحتاج للعلاجات المكثفة كأضداد CD20 والمعالجات الكيماوية (9). تم دراسة العلاقة بين وجود الانتان ب EBV وخصائص وانذار المتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس (PTLD) عند 176 مريض تلقوا اغتراسا لأعضاء صلبة بين عامي 1990-2013 (58 مريض سلبية EBV و118 مريض ايجابي EBV). أظهرت الدراسة ان حالات المتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس سلبية EBV ازدادت في السنوات الأخيرة من 10% (1990-1995) الى 48% (2008-2013). كما ان المتلازمة سلبية EBV تميزت بالنمط النسيجي وحيد الشكل (monomorphic PTLD)، وعدم شيوع التظاهرات الخطيرة كالدور السريري المتقدم وإصابة الجهاز العصبي المركزي وارتفاع LDH. مقارنة بالمتلازمة التكاثرية ايجابية EBV وهذا ما يتماشى مع حالتنا السريرية. كما أظهرت الدراسة ان سلبية EBV لم ترتبط بالاستجابة العلاجية ولن تكن الاستجابة العلاجية ومعدل البقاء الإجمالي في المتلازمات سلبية EBV اسوا منها في المتلازمات ايجابية EBV عند تخفيض كاببات المناعة او استخدام الريفينوكسيماب. هذا يقودنا كون الحالة المصلية ل EBV لا تمتلك اية قيمة انذارية او تنبؤية للاستجابة العلاجية عند مرضى المتلازمات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس (10-13).

الاعراض السريرية للمتلازمة التكاثرية للمفاوية هي متغايرة بشدة. يبقى بعض المرضى لا عرضيين وأحيانا تشاهد اعراض باكرة غير نوعية مثل الحرارة، الوهن وفقد الوزن. بعض الأحيان تقلد الاعراض السريرية داء وحيدات النوى الانتاني وخاصة عند الأطفال. معظم اللقومات ترتشح العقد اللمفية مع شيوع الإصابة خارج العقدية. كل حرارة مستمرة لمدة ثلاثة أيام عند متلقي الغرسة تدفع للشك بوجود متلازمة تكاثرية تالية للاغتراس. الامر الذي يتطلب الفحوص المخبرية والاستقصاءات الشعاعية. تأكيد تشخيص المتلازمة للمفاوية التالية للاغتراس يتطلب الفحص النسيجي للعقد اللمفية والدراسة المناعية النسيجية والتحري عن الانتان ب EBV بالدراسة المصلية ودراسة PCR (14). هذا أيضا يتطابق مع حالتنا السريرية حيث عانى المريض من اعراض عامة كنقص الوزن والتعرق الليلي.

ان التصنيف السريري لمنظمة الصحة العالمية للمتلازمات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس هو كمايلي (15):

1- المتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس مفرط التنسج ("early Hyperplastic PTLD (lesions):

- فرط التنسج المصوري الارتكاسي (Reactive plasmacytic hyperplasia)
- داء وحيدات النوى الانتاني (Infectious mononucleosis)
- فرط التنسج للمفاوي اللانموذجي (Atypical lymphoid hyperplasia)

2 - المتلازمات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس عديدة الاشكال (Polymorphic)

3 - المتلازمات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس وحيدة الشكل (monomorphic)

- B-cell lymphoma للمفوما صغيرة الخلايا
- Diffuse large B-cell lymphoma للمفوما كبيرة الخلايا المنتشرة
- Burkitt/Burkitt-like lymphoma لمفوما بوركيت
- Maltoma المالتوما
- T-cell lymphoma لمفوما الخلايا التائية
- Peripheral T cell lymphoma, unspecified للمفوما التائية المحيطة
- Anaplastic large cell lymphoma (T or null cell) للمفوما الكبيرة غير المصنعة التائية
- Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma للمفوما الكبدية الطحالية
- Other (e.g. T-NK)

4 - أخرى:

- Plasmacytoma الورم المصوري
- Myeloma ورم النقي العديد
- T-cell rich/Hodgkin's disease-like large B-cell lymphoma لمفوما هديكن الغنية بالخلايا التائية.

ان المعالجة الناجعة للمتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس تعتمد على تخفيض او إيقاف كابتات المناعة مع انها قد تحمل خطر رفض الغرسة او فقدانها. قد تكون الاستجابة العلاجية جزئية او تامة. في حال استمرار التظاهرات المرضية بعد تخفيض كابتات المناعة يمكن استخدام الاضداد وحيدة النسيلة اضداد CD20 ك (rituximab) او المعالجة الكيماوية الكلاسيكية بروتوكول (CHOP) (vincristine, Adriamycin, cyclophosphamide) ، (prednisone). حيث تستعمل اضداد CD20 في المتلازمات التكاثرية ايجابية CD20 حيث تلعب اضداد CD20 دورا هاما بسبب خصائصها المنخفضة المثبطة للمناعة واستهدافها للخلايا للمفاوية من خلال ثلاث اليات: تفعيل الموت الخلوي المبرمج، تفعيل المتممة والقتل الخلوي المتواسط بالأضداد، لذلك ينصح حاليا استعمالها بالخط الاول. بينما يحتفظ بالمعالجة الكيماوية الكلاسيكية للمرضى اللذين يفشل لديهم الخطوط العلاجية الأولى او المرضى اللذين لديهم المتلازمة التكاثرية التالية للاغتراس سلبية CD20. تستعمل بشكل عام المضادات الفيروسية ك acyclovir ، ganciclovir. مع ذلك تبقى الوفيات عالية في المتلازمات التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس اذ تصل الى 60 % بعد اغتراس الأعضاء الصلبة والى 80 % بعد اغتراس نقي العظم الغيري (16 - 20). في حالتنا السريرية لم نلجأ الى تخفيض كابتات المناعة ولم تستعمل الاضداد وحيدة النسيلة اضداد CD20 كون المريض لاعرضى وبسبب مخاوف رفض الغرسة.

الاستنتاجات والتوصيات:

الحدوث المتأخر للمتلازمة التكاثرية للمفاوية التالية للاغتراس مرتبط بعدة عوامل خطورة متضمنا سلبية الانتان ب EBV، عمر المتلقي الكبير، ومدة استعمال مثبطات المناعة والجرعات العالية منها. وبالتالي فان ايجابية الانتان ب EBV ليست شرطا ضروريا لتشخيص المتلازمة التكاثرية للمفاوية المزمنة التالية للاغتراس.

المراجع

- 1- Ran Reshef et al. EBV-Negative Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): A Retrospective Case-Control Study of Clinical and Pathological Characteristics, Response to Treatment and Survival. *Blood* 2008 112:2823.
- 2- Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56:155–67.
- 3- Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001; 3:70–8.
- 4- Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: A collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4:222–30.
- 5-Van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, et al. Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood* 2009 ,114(3):630-637.
- 6-Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States *Am J Hematol* 2011,86(2):206-209.
- 7- Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS guidelines. *Br J Haematol* 2010,149(5):675-692.
- 8- Nelson BP1, Nalesnik MA, Bahler DW, Locker J, Fung JJ, Swerdlow- Epstein Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity *SH Am J Surg Pathol.* 2000 Mar; 24(3):375-85.
- 9- Bakanay MŞ et al: Post-Transplant Lymphoproliferative Disease.- *Turk J Hematol* 2014; 31:79-83.
- 10-M. R. Luskin, D. S. Heil, K. S. Tan, S. Choi, E. A. Stadtmauer, S. J. Schuster, D. L. Porter, R. H. Vonderheide, A. B. . The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 2665–2673
- 11- Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RA, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: Incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant* 2006; 6: 1017–1024.
- 12- Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW. Lymphoma after solid organ transplantation: Risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3354–3362.
13. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: Incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 2433–2440.
- 14- American Society of Transplantation. Epstein - Barr virus and Lymphoproliferative Disorder after Transplantation. Guidelines for the Prevention and Management of Infectious Complications of Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(suppl10): 59–65.
- 15- Nalesnik MA. The diverse pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders: the importance of a standardized approach. *Transpl. Infect. Dis.* 2001; 3:88-96
- 16- Mucha K, Foronczewicz B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M, Lerut J, Paczek L. Post-transplant lymphoproliferative disorder in view of the new WHO classification: a more rational approach to a protean disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(7): 2089–98.

17. Bakker NA, Van Imhoff GW, Verschuuren EA, Van Son WJ. Presentation and early detection of post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20(3): 207–18.
- 18- Trappe R, Hinrichs C, Appel U, Babel N, Reinke P, Neumayer H, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant.* 2009; 9(10): 2331–7.
- 19- Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, Ahya VN, Bloom RD, Brozena SC, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant.* 2006; 6(3): 569–76.
- 20- Lada Petrović et al . Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder After Kidney Transplantation. *Clinic of Nephrology and Clinical Immunology.* Online First: March 31, 2017 : 2406-0895