

간 이식 소아에서 발생한 이식 후 림프 증식 질환: 단일 기관에서의 21년 경험

서울대학교 의과대학 소아과학교실, *외과학교실 및 †병리학교실

이정화 · 고재성 · 서정기 · 이남준* · 서경석* · 이건욱* · 강경훈†

Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder after Liver Transplantation in Pediatric Patients: Report from a Single-center Over 21 Years

Jung Hwa Lee, M.D., Jae Sung Ko, M.D., Jeong Kee Seo, M.D., Nam-Joon Yi, M.D.*,
Kyung Suk Suh, M.D.*, Kuhn Uk Lee, M.D.* and Gyeong Hoon Kang, M.D.†

Departments of Pediatrics, *Surgery and †Pathology, Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To analyze the clinical spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorder (PTLD) after liver transplantation in children.

Methods: From January 1988 to June 2009, we retrospectively reviewed the medical records of 8 PTLD cases among 148 pediatric patients underwent liver transplantation. The age at transplantation, time of presentation after transplantation, clinical manifestations, histologic diagnosis, results of EBV (Epstein-Barr virus) assessments, managements and outcomes of PTLD were investigated.

Results: The prevalence of PTLD in liver transplant pediatric recipients was 5.4% (8 of 148). The mean age of patients was 25.4±21.3 months (range 10 to 67 months). Seven of 8 patients (87.5%) underwent liver transplantation before 1 year of age. The common clinical presentations were persistent fever (8 of 8, 100%) and bloody diarrhea (6 of 8, 75%). PTLD was diagnosed with gastrointestinal endoscopic biopsies in five patients and surgical biopsies in three. Histologic findings showed early lesion in three patients, polymorphic in two, and monomorphic in three. Burkitt lymphoma and lymphoblastic lymphoma were found in two of 3 monomorphic patients. Seven of 8 patients were found with EBV-positive. Eight patients were treated with dose reduction of immunosuppressants and infusion of ganciclovir. Rituximab was added to four patients. PTLD were successfully managed in all patients except one who died of sepsis during chemotherapy.

Conclusion: Major risk factor of PTLD was to undergo liver transplantation before 1 year of age. Continuous monitoring for EBV viral load and gastrointestinal endoscopic biopsy may be useful to early detection of PTLD. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 12: 199~206)

Key Words: Posttransplantation lymphoproliferative disorder (PTLD), Pediatric liver transplantation

접수 : 2009년 8월 17일, 승인 : 2009년 9월 22일

책임저자 : 서정기, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-2072-3627, Fax: 02-2072-3455, E-mail: jkseo@snu.ac.kr

서 론

이식 후 림프 증식 질환(posttransplantation lymphoproliferative disorder, PTLD)은 장기 이식 후 면역이 저하된 상태에서 림프구의 과도한 증식으로 인해 발생하는 드문 질환으로 90% 이상이 EBV (Epstein-barr virus) 감염과 관련된다. 1980년대 중반 이후부터 면역억제제가 발달하면서 이식 거부 반응의 유병률은 줄고 있으나 PTLD의 유병률은 증가하고 있다. PTLD는 치료 시기를 놓치게 되면 이식한 장기를 잃게 되거나 림프종으로 발전하여 사망할 수 있으므로 조기 진단과 치료가 매우 중요하다. 간 이식 후에 발생하는 PTLD의 유병률은 특히 소아에서 높은 것으로 알려지면서^{1~3)} 간 이식을 받은 소아들에서 PTLD에 대한 관심과 연구가 증가하고 있지만 국내 경험 분석은 소수^{3,4)}에 불과하다. 이에 저자들은 간 이식 소아에서 발생한 PTLD의 경험을 통해 PTLD의 발현 양상, 진단 방법, 치료, 예후에 영향을 주는 요인들을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1988년 1월부터 2009년 6월까지 서울대학교 어린이 병원에서 간 이식을 받은 소아 148명 중 생검을 통한 조직소견에서 PTLD로 진단된 8명을 대상으로 하였다.

2. 방법

의무기록을 후향적으로 분석하여 이식 받은 나이, 이식 후 PTLD 증상 발현 시까지의 기간, 임상 증상, 조직 소견, EBV 검사 결과, 치료 및 경과에 대해 조사하였다. PTLD 진단 후 평균 추적 기간은 36.4±16.7개월(7~67)이었다. PTLD 진단은 상하부 위장관 내시경이나 수술을 통해 조직학적으로 진단하였으며 WHO 기준에 따라 분류하였다. EBV 감염은 조직 내 EBV encoded RNA 검출 방법인 EBV in situ hybridization (EBV ISH) 과 혈청에서의 EBV DNA PCR (polymerase chain reaction)에 양성인 경우로 간주하였다. 공여자와 수혜자의 이식 전 EBV 감염 여부는 EBV VCA (viral capsid antigen) IgG, IgM, EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen) IgG, IgM 검사로 판단하였다.

결 과

1. PTLD의 유병률과 발병 시기

간 이식 후 PTLD의 유병률은 5.4% (남아 5명, 여아 3명)였으며 모두 tacrolimus를 복용하고 있었고 혈중 농도는 유효 범위였다. 간 이식 시기에 따른 PTLD의 유병률은 생후 12개월 미만이 37명 중에서 7명(19%), 생후 12개월 이상이 111명 중 1명(0.9%)이었다. 간 이식 후 24개월 이전에 발생한 조기 PTLD는 6명(75%), 이후에 발생한 후기 PTLD는 2명(25%)이었다(Table 1).

Table 1. Clinical Profiles of Patients with Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder

Case	Age at TPL* (months)	Age at PTLD [†] (months)	Months between TPL to PTLD (months)	Pre-TPL disease
1	7	14	7	Biliary atresia
2	7	10	3	Biliary atresia
3	7	14	7	Biliary atresia
4	18	26	8	Alagille syndrome
5	3	10	6	PFIC [‡]
6	10	14	3	Biliary atresia
7	6	67	61	Biliary atresia
8	7	49	42	Biliary atresia
Mean	8.1±4.4	25.4±21.3	17.1±21.9	

*TPL: transplantation, [†]PTLD: posttransplantation lymphoproliferative disorder, [‡]PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis.

2. PTLD의 발현 양상과 조직학적 진단

PTLD로 진단 시 임상 양상은 발열이 8명(100%) 모두에서 있었고, 혈성 설사는 6명(75%)에서 있었는데, 흑색변을 보인 1명에서는 장중첩증이 있었다. 그밖에 복부 종괴는 2명(25%)에서 있었는데 이 중 1명에서는 안와주위 종괴가 함께 있었다(Table 2). 검사 소견은 빈혈 4명(50%), 저알부민혈증(3.0 g/dL 이하) 3명(37.5%)이었다. 장이나 장간막 림프절 침범은 모든 환자에서 있었다. 조직 검사는 5명(62.5%)은 상부위장관이나 대장 내시경으로, 3명(37.5%)은 개복 절제 생검으로 이루어졌다(Table 3). 내시경 검사에서 3명은 정상 점막을 보였고, 1명은 대장에 림프양증식이, 1명은 대장 점막 홍

반이 관찰되었으나 조직학적 진단은 각각 early lesion 3명, polymorphic PTLD 2명, monomorphic PTLD 1명, Burkitt 림프종 1명, B 세포 림프종 1명이었다(Table 3, Fig. 1).

3. EBV 검사 결과

PTLD 진단 당시 혈액 검체로 시행한 EBV PCR은 8명 중 7명에서 양성을 보였다. EBV viral load는 5명에서 시행하였으며 모두 증가되어 있었다. EBV ISH는 7명에서 시행하여 6명에서 양성을 보였다(Table 2). 간 이식 전에 EBV VCA IgM 검사는 6명에서 시행하여 모두 음성이었고, EBV VCA IgG 검사는 4명에서 시행하여 모두 양성이었다. 공여자에서는 7명에서 EBV VCA

Table 2. Clinical Presentation and Status of Epstein-Barr Virus Infection of Patients with Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder

Case	Clinical presentation	Status of EBV* infection			
		PCR [†] (qualitative)	Viral load (copies/ug DNA)		In situ hybridization
			At Dx [‡]	After Tx [§]	
1	Fever Abdominal mass	+	Not done		Not done
2	Fever Bloody diarrhea Cervical LN enlargement	+	Not done		+
3	Fever, Vomiting Bloody diarrhea	+	57,500	Not detected	+
4	Fever Bloody diarrhea	+	4,138	1,176	+
5	Fever, Vomiting Bloody diarrhea	+	35,066	200	+
6	Fever Bloody diarrhea Hepatomegaly Cervical LN enlargement	+	7,756	1,666	+
7	Fever Melena, Abdominal pain	+	1,705	20	+
8	Fever Abdominal pain & mass Peri-orbital mass Hepatosplenomegaly	Not done	Not done		-

*EBV: Epstein-Barr virus, [†]PCR: polymerase chain reaction, [‡]Dx: diagnosis, [§]Tx: treatment, ^{||}LN: lymph node.

Table 3. Histologic Diagnosis, Treatment and Outcome of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder Patients

Case	Histologic Dx*	Biopsy site	Confirmed by	Treatment	Outcome
1	Early lesion	Mesenteric LN [†]	Excision Bx [‡]	1st-line Tx [§] Operation	Sx improved
2	Early lesion	Duodenum Liver	EGD [¶] Needle Bx	1st-line Tx	Sx & histologic findings improved
3	Early lesion	Duodenum Colon	EGD Colonoscopy	1st-line Tx Rituximab	Sx improved EBV viral load ↓
4	Polymorphic	Colon	Colonoscopy	1st-line Tx	Sx & histologic findings improved EBV viral load ↓
5	Polymorphic	Colon	Colonoscopy	1st-line Tx Rituximab	Sx & histologic findings improved EBV viral load ↓
6	Monomorphic	Duodenum Colon	EGD Colonoscopy	1st-line Tx	Sx & histologic findings improved EBV viral load ↓
7	Burkitt lymphoma	Small bowel BM**	Excision Bx BM Bx	1st-line Tx Rituximab Chemotherapy Operation	Sx improved, Complete remission
8	B cell lymphoma	Mesenteric LN BM	Excision Bx BM Bx	1st-line Tx Rituximab Chemotherapy	Died of sepsis

*Dx: diagnosis, [†]LN: lymph node, [‡]Bx: biopsy, [§]1st-line Tx (treatment): withdrawal of FK-506 and infusion of ganciclovir, ^{||}Sx: symptoms, [¶]EGD: esophagogastroduodenoscopy, **BM: bone marrow.

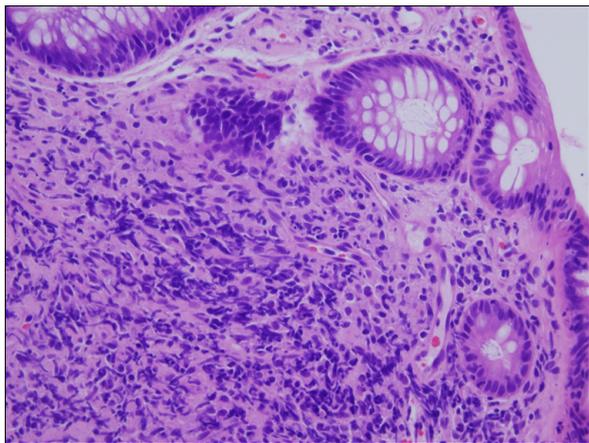


Fig. 1. Histopathology of colon by colonoscopic biopsy in case 5 with polymorphic PTLD. There is polymorphoid lymphoid and plasma cells infiltration with mild atypism (H&E, ×400).

IgG와 EBV EBNA IgG가 모두 양성이었다.

4. PTLD의 치료 및 경과

PTLD 진단 후 초기 치료로 전례에서 tacrolimus를 줄이면서 중단하였고, ganciclovir (6~10 mg/kg)를 정맥이나 경구로 투여하였다. 이 중 3명이 호전되었고 다른 1명은 초기 치료와 유착절제술로 호전되었다. 초기 치료에 반응이 없었던 2명은 rituximab 4회(375 mg/m², 1회/주) 투여로 호전되었다. Burkitt 림프종과 B 세포 림프종으로 진단된 2명은 rituximab과 함께 화학요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)을 병합 치료하여 1명은 완치되었으나 1명은 치료 중 패혈증으로 사망하였다(Table 3). PTLD 진단 시 EBV viral load 증가를 보인 5명은 치료 후 모두 감소되었다(Table 2). 이식 거부는 전례에서 없었으며 사망한 1명

을 제외한 7명은 성공적으로 치료되어 현재까지 건강하게 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

간 이식 후 PTLD의 유병률은 외국에서는 소아 9.7%, 성인 2.9%로 소아에서 더 빈번한 것으로 알려져 있다^{1~3}. 소아를 대상으로 한 간 이식 후 PTLD의 유병률에 대한 국내 연구에서는 기 등⁴)은 16.4%, 최 등⁵)은 12.2%로 보고하여 외국의 경우보다 더 높았다. 그러나 본 연구에서 소아의 유병률은 5.4%로 성인의 유병률 0.3% (574명 중 2명)보다는 높았으나 외국과 국내의 다른 연구에서보다 낮았고, 성인을 포함하여도 1.4% (722명 중 10명)로 낮았다.

알려진 PTLD 발병 위험인자는 수혜자와 공여자 간의 EBV 면역 상태, 이식 당시의 나이, 이식한 장기, 면역억제제의 종류와 강도 등이 있다^{6,7}. 특히 EBV 음성인 수혜자가 EBV 양성 공여자의 장기를 받거나 간 이식을 어린 나이에 받을수록 간 이식 후 PTLD의 발생 위험이 증가하였다^{3,8~11}. Wu 등¹²)은 소아에서 EBV 감염 시점과 PTLD의 경과에 대한 연구에서 1세 미만에서의 간 이식이 PTLD의 주요 위험인자라고 하였다. 본 연구에서도 1세 미만에 간 이식을 받은 경우에 PTLD 발병률이 1세 이상에서 받은 경우보다 높게 나타나 (19% vs 0.9%) 1세 미만에 간 이식을 받는 것이 PTLD 발병의 중요한 위험인자로 생각한다.

면역 상태와 관련해서는 정상 면역에서 나타나는 EBV 특이 CD8 세포독성 T 림프구의 기능이 이식 후 투여하는 면역억제제로 인해 억제되어 EBV에 감염된 B 세포의 과증식이 발생하게 되는데, 이런 과증식은 혈청학적으로 EBV 음성인 수혜자가 EBV에 초감염 될 경우에 더 잘 일어난다⁸). 본 연구에서는 공여자들 중 1명을 제외하고는 모두 이식 전 EBV VCA IgG, EBV EBNA IgG 양성임을 확인했으나, PTLD가 발생한 수혜자들의 EBV 항체 검사가 제대로 되어 있지 않아서 PTLD 환자들에서 EBV 항체 상태를 분석할 수 없었다. 그리고 EBV viral load가 높은 환자들은 PTLD 발생 위험이 높으므로 EBV DNA viral load의 주기적 측정이 PTLD 조기 진단에 유용하다는 연구들이 많다^{13~16}. Wagner 등¹⁷)은 EBV viral load가 10,000 copies/mL일 때

PTLD 진단의 민감도와 특이도가 100%라고 하였고, Lee 등¹⁸)은 EBV viral load가 4,000 copies/ug DNA 이상이면 PTLD 가능성을 예측할 수 있다고 하였다. 하지만 PTLD의 발생을 예측할 수 있는 정립된 EBV viral load 기준치는 아직 없을 뿐 아니라¹⁹, EBV와 관련 없이 발생하는 후기 PTLD에는 적용할 수 없다는 한계가 있다²⁰. 그래서 최근에는 EBV viral load와 EBV 특이 세포독성 T 세포의 반응을 함께 검사하여 이용하는 연구가 이루어지고 있다¹⁸. 본 연구에서는 EBV viral load를 측정된 5명에서 모두 증가 소견을 보였다가 치료 후 감소되었다. 이 중 4명은 이전 연구¹⁸)에서 나온 PTLD 발생 위험 수치(>4,000 copies/ug DNA)보다 높았다. 따라서 정확한 위험 기준치가 정확하게 정립되어 있지는 않지만 간 이식 후 EBV viral load의 주기적인 측정은 PTLD를 조기에 진단하고 치료 후 반응을 확인하는데 도움이 될 것으로 생각한다. 또한 EBV 특이 세포독성 T세포에 대한 검사도 함께 시행하여 분석하는 연구도 필요할 것으로 생각한다.

조직검사는 PTLD와 이식 거부 반응 등 다른 질환과의 감별에 필수적인 방법이며, EBV ISH로 EBV 관련성을 확인하는 데도 매우 중요하다. 간 이식 후 발생하는 PTLD는 위장관 증상이 흔히 나타나므로 상하부 위장관 내시경을 통해 조직검사를 시행하는 것이 유용하다^{8,21~23}. 본 연구에서도 5명에서 위장관 내시경을 시행하여 조기에 PTLD를 진단할 수 있었다. 이 중 3명은 치료 후 위장관 내시경을 재시행하여 조직검사의 호전과 EBV ISH 음전을 확인할 수 있었다. 따라서 위장관 내시경은 PTLD가 의심되는 환자들의 조기 진단과 치료 후 반응을 평가하는 용이하고 효과적인 방법이라 생각되지만 이에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것이다.

WHO 분류에 의하면 PTLD는 조직학적으로 4가지 범주로 나뉜다. 병변의 형태와 기인한 림프구 및 clone에 따라 early lesion, polymorphic PTLD, monomorphic PTLD, Hodgkin 림프종과 Hodgkin like PTLD로 나뉘고, 치료와 예후가 달라진다^{24,25}. 종양으로 진행하지 않은 대부분의 PTLD는 면역억제제를 감량하거나 중지하고 항바이러스제를 투여하는 초기 치료에 반응이 좋다. 면역억제제를 감량하는 방법은 아직까지 정립되지 않았지만 많은 병원에서 calcineurin 억제제와 스테로이드는

감량하고 azathioprine이나 mycophenolate mofetil은 중지하는 방법을 사용하고 있다. 항바이러스제(ganciclovir, acyclovir)는 PTLD의 치료보다는 간 이식 받은 고위험군 소아의 예방에 유용하다는 보고가 있으나^{25~27)}, 최근에는 선택적으로 thymidine kinase의 발현을 증대시키는 arginine butyrate가 EBV 감염 B 세포와 EBV 양성 종양 치료에 효과적이라고 보고된 바 있다²⁸⁾. 그러나 침습적 종양성 PTLD나 EBV 음성 PTLD인 경우는 초기 치료만으로는 효과가 없다^{3,8,29)}. 이런 경우에는 anti-CD20 IgG 항체(rituximab)의 투여가 매우 효과적이어서 초기 치료에 반응이 없는 환자들에게 단일요법으로 사용되거나³⁰⁾, 종양성 PTLD 환자들에서 항암치료와 병합해서 사용한다^{26,31)}. Rituximab은 감염 위험성, 발열, 오한, 오심, 두통 등과 같은 부작용이 나타날 수 있으나 심각한 부작용은 없는 비교적 안전한 약제로 알려져 있다³²⁾. Rituximab (375 mg/m², 1회/주, 4회)은 정맥으로 점적 주입하며 주입 시 부작용을 줄이기 위해 acetaminophen (10 mg/kg), 항히스타민제(1~2 mg/kg), 저용량의 스테로이드(hydrocortisone, 1~5 mg/kg) 등의 전 처치를 권장하고 있다³¹⁾.

본 연구에서는 면역억제제의 중지와 항바이러스제의 투여로 early lesion 1명, polymorphic PTLD 1명, 종양으로 진행하지 않은 monomorphic PTLD 1명이 호전되었다. 다른 early lesion 1명은 초기 치료와 유착절제술을 받고 호전되었으나, early lesion 1명은 초기 치료에도 지속적으로 EBV viral load (60500 copies/ug DNA)가 높았고, polymorphic PTLD 환자는 발열과 설사가 지속되면서 EBV viral load가 계속 증가하여 전 처치 후 rituximab 4회(375 mg/m², 1회/주)를 투여 후 호전되었으며 부작용은 없었다. 종양성 PTLD (Burkitt 림프종, B 세포 림프종) 2명은 초기 치료에 rituximab과 항암요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)을 병합하여 1명은 완전 관해 되었고, 1명은 치료 중 패혈증으로 사망하였다. 간 이식 후 2년 이내(평균 6~10개월) 발병인 초기 PTLD 6명은 EBV 감염과 관련되어 있었으며 모두 호전되어 좋은 예후를 보였다. 2년 이후(평균 50~60개월)에 발병한 후기 PTLD 2명은 진단 시에 이미 종양성 PTLD로 진행된 상태였다. 그리고 EBV 음성이었던 B 세포 림프종 1명은 사망하여 다른 문헌^{33,34)}에서처럼 예후가 나빴다. 이식 거부 반

응은 8명 모두에서 나타나지 않았다. PTLD에서 회복된 7명은 tacrolimus를 다시 복용하고 현재까지 PTLD 재발이나 이식 거부 반응 없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

간 이식 후 PTLD는 간과 위장관을 주로 침범하고¹¹⁾ 그 증상이 다양하고 비특이적인 경우가 대부분이어서 초기에 PTLD를 의심하기 쉽지 않고 또 이식 거부 반응이나 패혈증 등과 같은 질환과의 감별도 쉽지는 않다. 하지만 본 연구에서 나타난 것처럼 간 이식 후 EBV viral load의 주기적인 측정과 함께 이식 후 발열, 혈성 설사 등의 비특이적 위장관 증상 발생 시에는 초기에 위장관 내시경 검사를 시행하는 것이 PTLD의 조기 진단에 유용하다고 생각되며 1세 이전에 간 이식을 받은 경우에는 더더욱 이렇게 할 필요가 있다고 생각한다. 본 연구의 제한점은 첫째, PTLD 환자들의 수가 많지 않았고, 둘째, 공여자 및 수혜자의 EBV 항체 검사가 정확하게 시행되지 않아 EBV와 관련된 PTLD 위험요인에 대한 분석을 하지 못한 것이다. 향후에 간 이식을 받은 소아에서 발생한 PTLD에 대한 국내 다기관 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목적: 간 이식 소아에서 발생한 PTLD의 경험을 통해 발현 양상, 발병 위험 인자, 진단 방법, 치료 및 예후에 영향을 줄 수 있는 요인들을 알아보았다.

방법: 1988년 1월부터 2009년 6월까지 서울대학교 어린이병원에서 간 이식을 받은 소아 148명 중 PTLD로 진단된 8명의 환아들을 대상으로 후향적 분석을 하였다. 이식당시 나이, 이식 후 PTLD 증상이 나타날 때까지의 기간, 임상적 증상, 조직학적 소견, EBV 검사 결과, 치료 및 경과에 대해 조사하였다.

결과: 간 이식 후 PTLD의 유병률은 5.4%였고, 발생 시기는 초기 PTLD가 6명(75%), 후기 PTLD가 2명(25%)이었다. 대상 환아의 간 이식 당시 나이는 평균 8.1±4.4개월로, 12개월 미만인 7명(87.5%), 12개월 이후가 1명(12.5%)이었다. PTLD 진단 시 주증상은 발열, 설사, 혈변이었고 모두 장이나 장간막 림프절 침범이 있었다. 3명은 개복 수술로 5명은 상부 위장관 내시경이나 대장 내시경을 통한 조직 검사로 진단되었다. 조직

학적 진단은 early lesion이 3명, polymorphic PTLD 2명, monomorphic PTLD 1명, Burkitt 림프종 1명, B 세포 림프종이 1명이었다. EBV는 7명에서 양성을 보였다. 치료는 전례에서 1차 치료로 면역억제제를 중지하고 항바이러스제(ganciclovir)를 투여 하였다. 4명의 환자들에서 rituximab을 추가하였고 Burkitt 림프종과 B 세포 림프종으로 진단된 환자들은 각각 항암 치료를 병행하였다. B 세포 림프종으로 진단되어 치료 중에 패혈증으로 1명이 사망하였으며 나머지 7명은 호전되었다.

결론: 1세 미만에 간 이식을 받은 경우가 PTLD 발생의 주요한 위험 인자였으며, EBV viral load의 지속적인 감시와 위장관 내시경을 통한 조직 검사가 PTLD 조기 진단에 유용할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg* 2002;236:429-36.
- Lai YC, Ni YH, Jou ST, Ho MC, Wu JF, Chen HL, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders localizing to the gastrointestinal tract after liver transplantation: report of five pediatric cases. *Pediatr Transplant* 2006;10:390-4.
- Leblond V, Choquet S. Lymphoproliferative disorders after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40:728-35.
- 기현균, 손경목, 위유미, 이지영, 문치숙, 오원섭 등. 간 이식 후 발생한 림프구 증식성 질환의 임상적 양상. *감염과 화학요법* 2006;38:131-9.
- 최연호, 이석구, 서정민, 조재원, 김성주, 이광웅 등. 소아 간이식에서 Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD): 삼성서울병원의 경험. *대한소아소화기영양학회지* 2003;6:39-46.
- Aucejo F, Rofaiel G, Miller C. Who is at risk for post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after liver transplantation? *J Hepatol* 2006;44:19-23.
- Duvoux C, Pageaux GP, Vanlemmens C, Roudot-Thoraval F, Vincens-Rolland AL, Hézode C, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after liver transplantation in adults: an analysis of 480 patients. *Transplantation* 2002;74:1103-9.
- Green M, Webber S. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1471-91.
- Guthery SL, Heubi JE, Bucuvalas JC, Gross TG, Ryckman FC, Alonso MH, et al. Determination of risk factors for Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients using objective case ascertainment. *Transplantation* 2003;75:987-93.
- 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;6:1017-24.
- 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;20:207-18.
- Wu JF, Ho MC, Ni YH, Chen HL, Lu CY, Hsu HY, et al. Timing of Epstein-Barr virus acquisition and the course of posttransplantation lymphoproliferative disorder in children. *Transplantation* 2009;87:758-62.
- Spada M, Guizzetti M, Petz W, Colledan M, Segalin A, Lucianetti A, et al. Circulating EBV-DNA in the monitoring of EBV infection in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:1835-7.
- Scheenstra R, Verschuuren EA, de Haan A, Slooff MJ, The TH, Bijleveld CM, et al. The value of prospective monitoring of Epstein-Barr virus DNA in blood samples of pediatric liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2004;6:15-22.
- Toyoda M, Moudgil A, Warady BA, Puliya DP, Jordan SC. Clinical significance of peripheral blood Epstein-Barr viral load monitoring using polymerase chain reaction in renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008;12:778-84.
- Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, Gee AP, Kuehnle I, Krance RA, et al. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004;103:3979-81.
- Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, Smets F, Fischer L, Offner G, et al. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2001;72:1012-9.
- Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2222-8.

- 19) Rowe DT, Webber S, Schauer EM, Reyes J, Green M. Epstein-Barr virus load monitoring: its role in the prevention and management of post-transplant lymphoproliferative disease. *Transpl Infect Dis* 2001;3:79-87.
- 20) Axelrod DA, Holmes R, Thomas SE, Magee JC. Limitations of EBV-PCR monitoring to detect EBV associated post-transplant lymphoproliferative disorder. *Pediatr Transplant* 2003;7:223-7.
- 21) O'Connor JA, Cogley C, Burton M, Lancaster-Weiss K, Cordle RA. Posttransplantation lymphoproliferative disorder: endoscopic findings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:458-61.
- 22) Younes BS, Ament ME, McDiarmid SV, Martin MG, Vargas JH. The involvement of the gastrointestinal tract in posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:380-5.
- 23) Gershman G, Vargas J, Ament ME. The role of endoscopy in diagnosis of lymphoproliferative disorder in the gastrointestinal tract of children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:575.
- 24) Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1209-18.
- 25) Dhamidharka VR, Araya CE. Post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol* 2009;24:731-6.
- 26) Frey NV, Tsai DE. The management of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Med Oncol* 2007;24:125-36.
- 27) McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH, et al. Prevention and preemptive therapy of posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1998;66:1604-11.
- 28) Faller DV, Mentzer SJ, Perrine SP. Induction of the Epstein-Barr virus thymidine kinase gene with concomitant nucleoside antivirals as a therapeutic strategy for Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Curr Opin Oncol* 2001;13:360-7.
- 29) Koch DG, Christiansen L, Lazarchick J, Stuart R, Willner IR, Reuben A. Posttransplantation lymphoproliferative disorder - the great mimic in liver transplantation: appraisal of the clinicopathologic spectrum and the role of Epstein-Barr virus. *Liver Transpl* 2007;13:904-12.
- 30) Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006;107:3053-7.
- 31) Svoboda J, Kotloff R, Tsai DE. Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transpl Int* 2006;19:259-69.
- 32) Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma-a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23:1088-95.
- 33) Smets F, Sokal EM. Lymphoproliferation in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:499-505.
- 34) Lim WH, Russ GR, Coates PT. Review of Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disorder post-solid organ transplantation. *Nephrology* 2006;11: 355-66.