

소아 간이식에서 Posttransplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): 삼성서울병원의 경험

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실, *외과학교실, † 진단병리학교실

최연호 · 이석구* · 서정민* · 조재원* · 김성주*
이광웅* · 박제훈* · 고영혜† · 권기영†

Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Liver Transplantation: Samsung Medical Center Experience

Yon Ho Choe, M.D., Suk-Koo Lee, M.D.*, Jeong Meen Seo, M.D.*, Jae Won Joh, M.D.*
Sung Joo Kim, M.D.*, Kwang Woong Lee, M.D.*, Je Hoon Park, M.D.*
Young Hye Ko, M.D.† and Ki Young Kwon, M.D.†

Departments of Pediatrics, *Surgery and † Pathology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In a retrospective study for the pediatric patients who underwent liver transplantation in the past 6 years at Samsung Medical Center, the clinical features of 5 patients with posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) were analyzed.

Methods: Between June 1996 and June 2002, 41 pediatric patients underwent liver transplantation. Seven of them died in the postoperative period. Thirty-five including one patient who died of PTLD were finally reviewed. Patients were divided into two groups: high risk group, EBV naive recipients of EBV-positive grafts; low risk group, the patients other than those in high risk group. The authors reviewed age at operation, immunosuppressive agent, postoperative duration until diagnosis, postoperative duration until EBV seroconversion, presence of treatment against rejection, and presenting symptoms of PTLD.

Results: Five of 41 patients (12.2%) developed PTLD. All of them belonged to high risk group, and the incidence of PTLD in high risk group was 31.3% (5/16). The mean age at operation was 10.8 months old and the mean duration between operation and diagnosis for PTLD was 9.8 months. Primary EBV infection developed after a median of 6 months after transplantation. One patient was diagnosed as laryngeal and gastrointestinal PTLD and the other four, gastrointestinal PTLD. The following symptoms and signs were seen in the patients: anemia (100%), hypoalbuminemia (100%), fever (80%), diarrhea (80%), gastrointestinal bleeding (80%), and anorexia (60%).

접수 : 2003년 2월 27일, 승인 : 2003년 3월 14일

책임저자 : 이석구, 135-710 서울시 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 외과

Tel: 02-3410-3464, Fax: 02-3410-0043, E-mail: cyh@smc.samsung.co.kr

Conclusion: PTLT is one of the major complications after pediatric liver transplantation, especially in the group of high-risk recipients. Anemia, hypoalbuminemia, fever, diarrhea and gastrointestinal bleeding were features that are characteristic of PTLT. The common features of PTLT development were: (i) EBV-positive donors placed into EBV naive recipients, (ii) primary EBV infection about 6 months after transplantation, (iii) young age, about 1 year old at operation, and (iv) the requirement for intensive posttransplant immunosuppression. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 6: 39~46)

Key Words: Posttransplant lymphoproliferative disorder, Pediatric liver transplantation, Epstein-Barr virus infection, Immunosuppression, Hypoalbuminemia, Anemia, Gastrointestinal bleeding

서 론

Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)는 면역이 억제된 이식수혜자에서 임파구의 산재성, 비조절성 증식을 의미한다¹⁾. 이 질환은 조직학적으로 미약한 증식으로부터 심한 비호지킨성 임파종의 형태에 이르기까지 다양한 스펙트럼을 보이고 있다^{2,3)}. 현재까지 PTLT의 발병률은 2~28%로 알려져 있고 면역억제제의 강도에 따라 발병률이 차이가 있다고 보고되고 있다¹⁾. B 임파구의 단클론성이나 다클론성 증식을 유발하는 Epstein-Barr virus (EBV) 감염이 PTLT 환자의 85%를 차지하고 T 임파구에서 시작된 것이 14%, 그리고 null 세포에서 시작된 것이 1%를 차지하는 것으로 알려져 있다^{4,5)}. Cyclosporine 이후 tacrolimus를 최근 많이 사용하면서 거부반응의 발병률은 감소되었지만 반대로 바이러스에 의한 후유증인 EBV에 관련된 PTLT의 발병률이 증가하게 되었다. Cyclosporine과 tacrolimus 모두 세포독성 T 세포의 반응을 억제하는 것이 주 기전인데 결과적으로 EBV에 대항하는 우리 몸의 면역감시체계(immunosurveillance system)를 유지하는데 실패함으로써 EBV에 의한 세포증식이 일어나게 되는 것이다⁶⁾. 그 동안 알려진 바에 의하면 PTLT를 유발하는 세가지 주된 위험인자가

있는데 첫째, 어린 나이, 둘째, 이식 후 원발성 EBV 감염, 그리고 셋째, EBV 양성인 공여자 간이 음성인 수혜자에게 이식되었을 경우 등이다^{7~9)}.

삼성서울병원에서 지난 6년간 간이식 후 5례의 PTLT 환아를 경험하였는데 이들을 분석하고 PTLT에 대한 공통적인 발병양상을 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 6월부터 2002년 6월까지 41례의 소아 간이식 환아를 대상으로 하였는데 이 중 7명이 사망하였고, PTLT로 사망한 1명을 포함한 35명을 대상으로 분석하였다.

2. 방법

공여자의 EBV 항체가 양성이고 수혜자가 음성일 경우 고위험군으로, 그 외의 경우를 저위험군으로 정의하였다¹⁰⁾. EBV viral capsid antigen (VCA) IgG 항체, EBV VCA IgM 항체, EBV early antigen (EA) 항체, 그리고 EB nuclear antigen (NA) 항체를 혈청에서 측정하였고 이 중 하나 이상에서 양성인 경우 EBV에 감염이 되었던 것으로 판정하였으며 의양성(equivocally positive)이 나온 경우 네 개의 항체 중 하나의 의양성은 음성으로, 둘 이상의 의양성은 양

성으로 판정하였다. 이것은 양성을 1점으로 했을 때 의양성을 0.5점으로 간주하여 1점 이상인 경우를 감염이라고 판정하기 위한 본 연구자들의 임의적 설정 기준이다. 의양성이 하나만 나왔을 경우 잘못된 결과의 가능성도 있기 때문에 양성으로 간주하지는 않았다.

병력 기록을 토대로 위험군 분류, 면역 억제제 종류, 간이식이 행하여진 나이, 수술 후 PTLD 진단까지의 기간, 수술 후 EBV 항체의 양전 시기, 거부반응에 대한 치료 여부, PTLD를 의심하게 된 첫 증상 등을 후향적으로 조사 분석하였다. 그리고 PTLD에 주로 보일 수 있는 증상들인 발열, 설사, 빈혈, 장출혈, 식욕부진, 저알부민 혈증 등의 발현 여부를 조사하였다.

결 과

PTLD는 전체 소아 간이식 환자 41명 중 5명에서 발생하였다(12.2%). 이들에 대한 조사 결과는 Table 1에 나타나 있다. 고위험군은 16명으로 이 중 5명(31.3%)에서 PTLD가 발생하였고 저위험군 19명중에서는 한 명도 발생하지 않았다. 사망한 한 명은 1997년 뇌사자의 간을 이식 받았고 cyclosporin A를 면역억제제로 사용하였으며, 수술 후 2개월 만에 거부반응이 나타났고 3개월에 사망하였는데 부검 상 전신에 PTLD 소견이 보였다. 이 환자의 경우 거부

반응 이후 한 달간 cyclosporin A의 혈중 농도를 높게 유지하였고 스테로이드를 사용하였으나 거부반응이 억제되지 않아 OKT-3를 투여한 병력이 있었다. 사망례를 제외한 4명은 tacrolimus로 면역억제 치료를 받았으며 수술 당시 나이는 평균 10.8개월이었고 수술 후 PTLD 진단까지 평균 9.8개월이 걸렸다. EBV 양전 시기는 수술 후 평균 6개월이었다. 사망례를 포함한 5명 중 3명에서 PTLD 진단 이전에 간이식 거부반응이 있었고 스테로이드 pulse 치료 등 면역억제를 증가시키는 치료를 행하였었다. 한 명에서 쉰 목소리 증상이 발견되어 후두경으로 검진한 결과 후두에서 자라난 비후된 임파 조직이 있어 이를 제거한 후 조직검사 상 후두 PTLD로 진단하였다(Fig. 1A, B). 나머지 네 명은 모두 혈변이 있어 대장 내시경을 시행하였는데 검사 소견 상 정상 점막 소견으로부터 발적된 결절성 병변이나 미란에 이르기까지 다양한 소견을 보였고 조직검사에 의해 장 PTLD로 진단하였다(Fig. 2). PTLD의 주 증상 중 빈혈과 저알부민 혈증은 모든 환자에서 나타나고 있었고 발열, 설사, 장출혈이 5명 중 4명에서 보였으며 식욕부진은 5명 중 3명에서 나타났다(Table 2). 후두 PTLD로 진단받은 환자는 초기 병변인 reactive plasmacytic hyperplasia로 진단되었고(Fig. 3), 장 PTLD로 진단 받은 4명은 병리 조직검사 상 PTLD-polymorphic, monoclonal 형으로 진단되었다(Fig. 4). 사망한 1명을 제외한 4명 모두 진단 후에 면역억제

Table 1. Characteristics of 5 Patients with PTLD

Case (sex)	LT status	Risk group	Age at op. (Mo.)	Immuno-suppressive agent	Postop. duration until Dx. (Mo.)	Postop. duration until EBV seroconversion (Mo.)	Number of anti-rejection treatment	Presenting symptom of PTLD
A (F)	C	High	33	Cyc. A+OKT-3	2	Unknown	1	Bloody D.
B (M)	L	High	12	tacrolimus	8	5	1	Bloody D.
*C (F)	L	High	6	tacrolimus	10	6	0	Hoarseness
D (F)	L	High	11	tacrolimus	8	7	3	Bloody D.
E (F)	L	High	14	tacrolimus	13	6	0	Melena

PTLD: posttransplant lymphoproliferative disorder, LT: liver transplantation, Postop.: postoperation, Dx.: diagnosis, Tx.: treatment, C: cadaveric, L: living, op.: operation, Cyc.: cyclosporin, D.: diarrhea, *larynx PTLD.

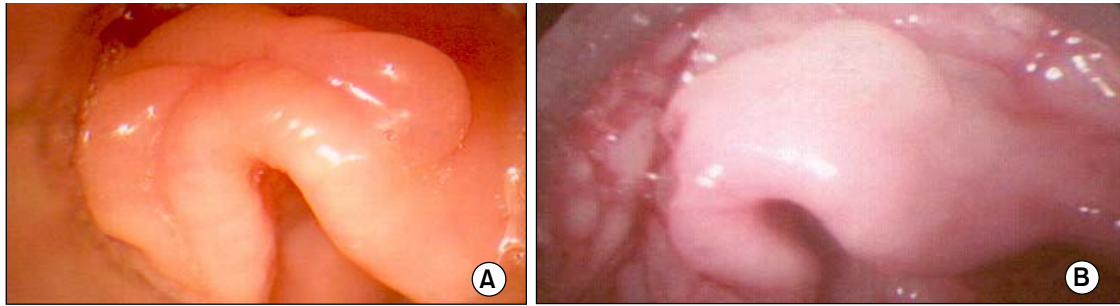


Fig. 1. (A) Preoperative finding at laryngoscopy. The lymphoproliferative mass is seen over the epiglottis. (B) Postoperative laryngoscopic finding.

Table 2. Symptoms and Signs of 5 Patients with PTLD

Case (sex)	Anemia	Hypoalbuminemia	Diarrhea	GI bleeding	Fever	Anorexia	Hoarseness
A (F)	+	+	-	+	+	+	-
B (M)	+	+	+	+	+	-	-
*C (F)	+	+	+	-	-	+	+
D (F)	+	+	+	+	+	+	-
E (F)	+	+	+	+	+	-	-
% positive	100	100	80	80	80	60	20

PTLD: posttransplant lymphoproliferative disorder, GI: gastrointestinal.

*larynx PTLD

제의 강도를 줄여감으로써 면역감시체계를 회복하고자 하였고 ganciclovir 등의 항 바이러스 제제를 사용하면서 관찰 중인데 거부반응과 장 PTLD를 반복하는 1명의 환아를 제외하고는 3명 모두 현재 건강하게 외래에서 추적 중이며 이 중 1명은 면역억제제를 완전히 끊은 상태이다.

고 찰

본 연구에서 나타난 PTLD의 공통적인 발병양상으로는 첫째, 공여자가 EBV양성이고 수혜자가 음성인면서, 둘째, EBV가 수술 후 6개월 경 양전되며, 셋째, 1세 전후에 수술을 시행하고, 넷째, 간식식 거부반응을 겪으면서 면역억제의 강도가 높아졌을 경우 등이다. 이는 외국의 연구들과 비교하여 보았을 때 비슷한 양상을 보이는 것으로 생각된다⁷⁻⁹⁾. 1세

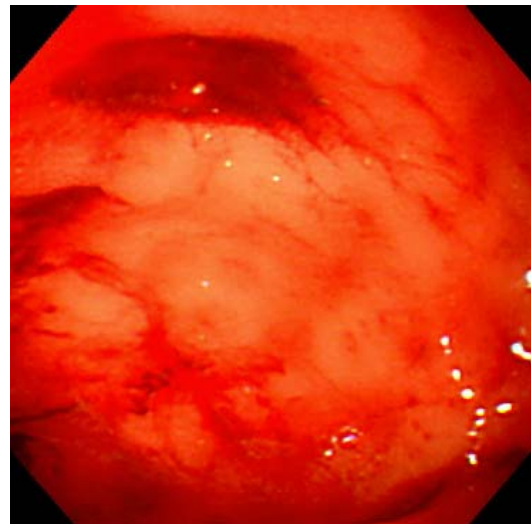


Fig. 2. Colonoscopic findings ranged from normal-appearing mucosa, and erythematous nodular lesions to bloody erosions in gastrointestinal PTLD patients.

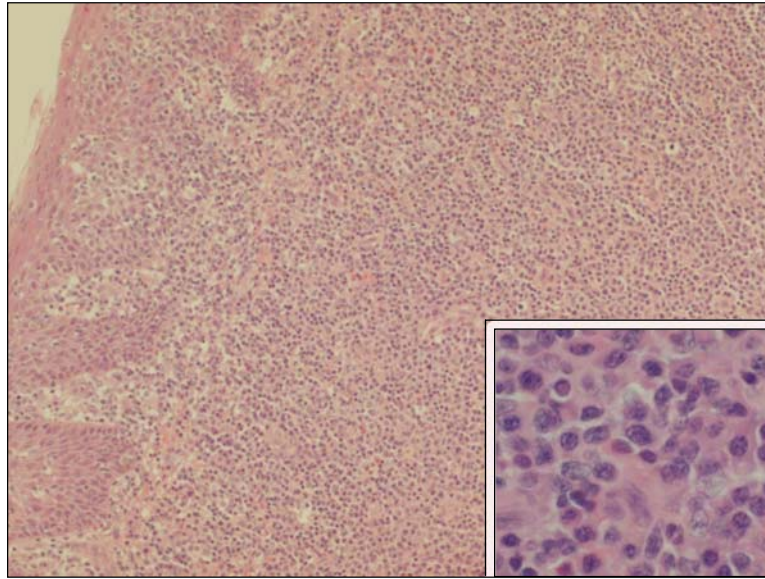


Fig. 3. Larynx. There is diffuse proliferation of lymphoid cells in the lamina propria (H&E, $\times 100$). (Insert) The proliferating cells are heterogenous with many plasma cells, lymphocytes and a few eosinophils (H&E, $\times 400$).

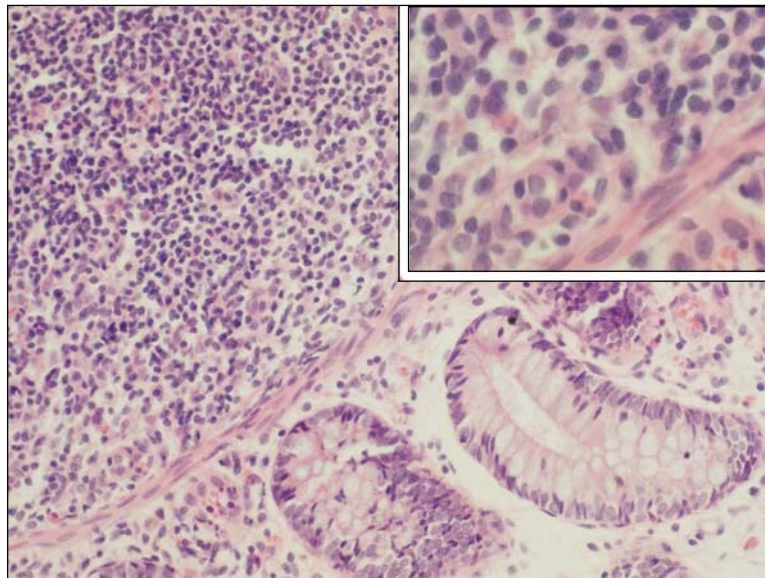


Fig. 4. Colon. Dense collections of lymphocytes are found in the submucosa (H&E, $\times 200$). (Insert) The constituent cells are polymorphic lymphoid cells with occasional plasma cells (H&E, $\times 400$).

전후에 수술을 시행한 경우가 위험인자가 되는 것은 EBV의 원발성 감염 시기에 맞물리기 때문으로 보이며, 결국 외국의 보고들이 어린 나이일수록

PTLD의 발병률이 높아진다고 하는 것과 일치한다고 하겠다. 성인에서의 발병률은 0.8~3%로 보고되고 있는데¹⁰⁾ 소아의 경우는 cyclosporin A를 면역억

제제로 사용했을 때가 3~4%^{8,10)}, tacrolimus를 사용했을 때 6~13%로 보고되고 있다^{1,10)}. 삼성서울병원의 경험은 12.2%의 높은 발병률을 보이고 있는데 이들이 모두 2000년 12월 이전에 간이식을 시행했던 경우로 이 당시에는 PTLD에 대한 예방요법이나 선제요법(preemptive therapy)을 시행하지 않았던 시기였던 것과 관련이 있을 것으로 추측되어진다. 2001년 이후에 본 센터에서 시행된 간이식의 경우에는 고위험군에 대해 ganciclovir와 acyclovir를 이용한 PTLD의 예방요법을 시행하기 시작하였으며 향후 그 결과를 모아 발표할 예정이다. 2001년 이후 시행한 18명의 간이식 환자 중에서는 아직 PTLD가 보고되고 있지 않다.

PTLD를 진단하는 주된 진단방법은 면역조직화학 염색법이다¹¹⁾. 1980년대 이후 정립되기 시작한 PTLD의 분류는 1997년에 이르러 확립되었으며 현재 WHO에서 인정한 이 분류에 따라 진단이 내려지고 있다¹²⁾. 분류에 의하면 Reactive plasmacytic hyperplasia와 유사전염성단핵구증을 포함하는 초기 병변(early lesions), 다클론성과 단클론성으로 나누어지는 PTLD-polymorphic, B 임파종과 T 임파종으로 나누어지는 PTLD-monomorphic, 그리고 기타의 네 범주로 나누어 진단을 내릴 수 있다. 본 논문에서는 후두에 생성된 reactive plasmacytic hyperplasia PTLD를 제외하고 모두 단클론성의 PTLD-polymorphic 형으로 진단이 되었다. 완전 미만성 악성 임파종의 형태는 국한되어 있는 증식형에 비해 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 있다⁸⁾. PTLD는 일반적으로 세 가지의 육안적 병리소견을 가지고 있는데 고형 종양, 기관 조직 내의 미만성 침윤, 원래의 임파조직의 비후 등이다. 본 증례들 중에 고형 종양은 없었으며 장을 침범했던 PTLD는 모두 미만성 침윤의 형태였고 후두를 침범한 경우는 임파 조직이 크게 비후되어 있어 후두경 검사로 이 조직을 잘라 내었고 조직 검사상 reactive plasmacytic hyperplasia로 진단되었다.

장 PTLD는 원인불명의 발열, 식욕 저하, 체중 감소, 설사, 저알부민 혈증, 빈혈 그리고 장관 출혈 등이 있을 때 진단할 수 있다¹³⁾. 그러나 이들 증상들은

면역억제 상태에서 잦은 감염과 여러 종류의 약제를 사용하게 되는 경우에 비특이적으로 모두 나타날 수 있는 것들이기 때문에 정확한 진단을 위해서는 PTLD에 대한 강력한 의심이 반드시 필요하다. Cyclosporin A를 사용했던 첫번째 환자의 경우 거부반응 때문에 cyclosporin A 용량을 올리고 스테로이드를 사용하였으며, 억제되지 않는 거부반응으로 OKT-3를 투여하였고, 사망하기 한 달 전부터 설사와 혈변이 잦았지만 사망 후 부검 소견에서 PTLD가 진단될 때까지 특별한 의심을 하지 못하였었다. 이후에 진단된 장 PTLD 환아들은 혈변 하나만으로도 PTLD를 의심할 수 있었고 병력 및 임상 소견과 맞추어 대장 조직검사를 바로 시행함으로써 쉽게 장 PTLD를 진단할 수 있었다. 병력 고찰 시 본 증례들 모두 PTLD로 진단 받을 당시에 검사 소견상 빈혈과 저알부민 혈증이 나타나 있었지만 당시에 이러한 검사 소견만으로 PTLD를 의심하지는 않았고 혈변을 보았을 때 대장내시경과 조직 검사를 시행하였었다. Younes 등의 보고에 의하면 소아의 장 PTLD의 주된 증상은 빈혈과 장출혈로 100%에서 나타나고 있고 그 외 발열(89%), 저알부민 혈증(89%), 체중 감소(89%)가 주요 소견이라고 하였다¹³⁾. 본 연구에서는 빈혈과 저알부민 혈증이 100%로 나타나고 발열, 설사, 장출혈이 80%를 보이고 있는데 외국의 보고와 큰 차이는 없다고 하겠다. 저알부민 혈증은 장내의 단백소실장병증(protein-losing enteropathy)에 기인한다고 볼 수 있다. Younes 등이 보고에서도 장 PTLD가 아닌 경우에는 저알부민 혈증이 거의 보고되지 않고 있어 간이식 후에 혈청 알부민의 정기적 검사는 장 PTLD를 미리 예측하여 볼 수 있는 좋은 검사 방법이 될 수도 있다. 본 센터에서도 PTLD 발생의 주요 지표로서 알부민을 정기 추적 검사하고 있다. 본 연구의 후두 PTLD 환자에서 저알부민 혈증이 나온 것은 환아가 장 PTLD를 동반하고 있었기 때문으로 생각된다.

목이 쉬거나 천명음 등을 주소로 발견되는 후두 PTLD는 소아 간이식과 연관되어 보고된 것이 세계적으로도 흔하지 않다¹⁴⁾. 본 증례의 경우도 목이 쉬어 있는 상태가 오래 진행되었는데 원인을 찾지 못

하고 있다가 문헌 고찰 후 이비인후과 후두경 검진 상 후두부 조직의 비후가 발견되어 조직을 떼어낸 뒤 PTLD를 확진하고 치료에 들어갔던 경우이다. 이 환아는 대장 조직검사에서도 역시 PTLD를 진단할 수 있었다.

2001년 이후 삼성서울병원에서는 현재 소아 간이식 후 EBV의 고위험군과 저위험군을 나누어 PTLD 발생에 대한 대비를 하고 있다. EBV 상태를 정기적 항체 검사와 PCR 검사 등으로 확인하고 특히 고위험군은 예방 프로토콜을 만들어 시행 중이며 빈혈, 저알부민 혈증, 장출혈, 발열 등 증상을 유심히 관찰하여 빠른 진단과 치료에 만전을 기하고 있다. 10%가 넘는 발병률을 보이는 PTLD는 소아 간이식 후 매우 중요한 합병증으로서 특히 EBV의 고위험군에서 31%에 이르는 발병률을 가지고 있는 바 이들에 대하여 EBV 상태와 면역억제 유지에 대한 철저한 대비가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: EBV의 초감염과 면역억제의 강도는 소아 간이식에서 PTLD 발생의 주요 위험인자로 알려져 있다. 삼성서울병원에서 6년간 경험한 PTLD 5례의 임상양상을 분석해보고자 한다.

대 상: 1996년부터 2002년 6월까지 41례의 소아 간이식 환아를 대상으로 하였는데 이중 7명이 사망하였고, PTLD로 사망한 1명을 포함한 35명을 대상으로 분석하였다.

방 법: 공여자의 EBV 항체가 양성이고 수혜자가 음성일 경우 고위험군으로, 그 외의 경우를 저위험군으로 정의하였다. 위험군 분류, 면역억제제 종류, 간이식이 행하여진 나이, 수술 후 PTLD 진단까지의 기간, 수술 후 EBV 항체의 양전 시기, 거부반응에 대한 치료 여부, PTLD의 증상들인 발열, 설사, 빈혈, 장출혈, 식욕부진, 저알부민혈증 등의 발현 여부를 후향적으로 조사하였다.

결 과:

1) PTLD는 전체 소아 간이식 환아 41명 중 5명에서 발생하였다(12.2%). 고위험군은 16명으로 이 중

5명(31.3%)에서 PTLD가 발생하였고 저위험군 19명 중에서는 한 명도 발생하지 않았다.

2) 사망례를 제외한 4명은 tacrolimus로 면역억제 치료를 받았으며 수술 당시 나이는 평균 10.8개월이었고 수술 후 PTLD 진단까지 평균 9.8개월이 걸렸다. EBV 양전 시기는 수술 후 평균 6개월이었다.

3) 사망례를 포함한 5명 중 3명에서 PTLD 진단 이전에 간이식 거부반응이 있었고 스테로이드 pulse 치료 등 면역억제를 증가시키는 치료를 행하였다.

4) 한 명에서 쉼 목소리 증상이 발견되어 조직검사 상 후두 PTLD와 장 PTLD로 진단하였고 나머지 네 명은 모두 혈변이 있었으며 대장 조직검사 상 장 PTLD로 진단하였다.

5) 빈혈과 저알부민 혈증은 모든 환아에서 나타나고 있었고 발열, 설사, 장출혈이 5명 중 4명에서 보였으며 식욕부진은 5명 중 3명에서 나타났다.

결 론: 10%가 넘는 발병률을 보이는 PTLD는 소아 간이식 후 매우 중요한 합병증으로서 특히 EBV의 고위험군에서 31%에 이르는 발병률을 가지고 있는 바 이들에 대하여 EBV 상태와 면역억제 유지에 대한 철저한 대비가 있어야 할 것으로 생각된다. 특히 빈혈, 저알부민혈증, 발열, 설사, 장출혈 등이 동반할 때에는 PTLD를 의심해 볼 수 있다. PTLD의 공통적인 발병양상으로는 첫째, 공여자가 EBV 양성이고 수혜자가 음성이면서, 둘째, EBV가 수술 후 6개월 경 양전되며, 셋째, 1세 전후에 수술을 시행하고, 넷째, 간이식 거부반응을 겪으면서 면역억제의 강도가 높아졌을 경우 등이다.

참 고 문 헌

- 1) Newell KA, Alonso EM, Whittington PF, Bruce DS, Millis JM, Piper JB, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. Interplay between primary Epstein-Barr virus infection and immunosuppression. Transplantation 1996;62:370-5.
- 2) Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, Rosai J, McKenna RW, Sibley RK, et al. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. Cancer Res 1981;41:4262-79.

- 3) Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988;133:173-92.
- 4) Seiden MV, Sklar J. Molecular genetic analysis of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:447-65.
- 5) Rustgi VK. Epstein-Barr viral infection and posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Liver transplantation and surgery* 1995;117(suppl):100-8.
- 6) Cen H, Williams PA, McWilliams HP, Breinig MC, Ho M, McKnight JL. Evidence for restricted Epstein-Barr virus latent gene expression and anti-EBNA antibody response in solid organ transplant recipients with posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 1993;81:1393-403.
- 7) Sokal EM, Caragiazoglou T, Lamy M, Reding R, Otte JB. Epstein-Barr virus serology and Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56:1394-8.
- 8) Ho M, Jaffe R, Miller G, Breinig MK, Dummer JS, Makowka L, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988;45:719-27.
- 9) Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R, Lennette ET, Martinez OM, Krams SM, et al. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:524-9.
- 10) McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH, et al. Prevention and preemptive therapy of postransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1998;66: 1604-11.
- 11) Hart J, Lewin KJ. Liver allograft pathology. In: Ferrell LD, eds. *Pathology: State of the art review*. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1994;207.
- 12) Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, Knowles DM. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Jaffe E, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001;264-9.
- 13) 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.
- 14) Rafferty MA, Devaney D, Russel J. Case report: an unusual cause of stridor in a post-liver transplant 6-year old. *Internation J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 54:149-51.