

소아에서 신이식후 발생한 Posttransplant Lymphoproliferative Disease(PTLD) 1례

서울대학교 의과대학 소아과학교실 및 병리학 교실*, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실**
은병욱, 박은실, 이성용, 한혜원, 장주영, 박경미, 김철우*, 강진한**,
고계성, 하일수, 이환중, 정해일, 서정기, 최 용

= Abstract =

A Case of Posttransplant Lymphoproliferative Disease(PTLD) Following Renal Transplantation in a Child

Byung Wook Eun, M.D., Eun Sil Park, M.D., Seong Yong Lee, M.D., Hye Won Hahn, M.D.,
Ju Young Jang, M.D., Kyung Mi Park, M.D., Chul Woo Kim*, M.D., Gin Han Kang**, M.D.,
Jae Seong Ko, M.D., Il Soo Ha, M.D., Hoan Jong Lee, M.D., Hae Il Cheong, M.D.,
Jeong Kee Seo, M.D., and Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics and Pathology, Seoul National University, College of Medicine,
Department of Pediatrics, The Catholic University, College of Medicine***

Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) represents a diverse lymphoproliferative disorder ranging from nonspecific reactive hyperplasia to malignant immunoblastic sarcoma developed in a setting of immunosuppression following organ or cellular transplantation. It is often associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection and high dose immunosuppression.

PTLD after renal transplantation was reported at first in adult in Korea in 1997. In children there have been several cases of PTLD after liver transplantation but PTLD after renal transplantation has not been reported.

This is a case report of PTLD developed 4 months after renal transplantation in a 9-year-old boy. The major clinical manifestations were fever, multiple lymph nodes enlargement and blood-tinged stool. EBV was detected by in-situ hybridization in the enlarged cervical lymph node and the colonic tissue. Histological examination revealed B-cell lineage. Use of ganciclovir and reduction of the immunosuppression level resulted in complete remission of PTLD.

This is the first pediatric case report of PTLD following renal transplantation in Korea.

(J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002 ; 6 : 123-30)

Key Words : Posttransplant lymphoproliferative disorder, Renal transplantation, Child

서 론

이식후 발생하는 림프증식성 질환(posttransplant lymphoproliferative disease, 이후 PTLD)은 양성 다클론성 B림프구 증식증(benign polyclonal B-cell proliferation)으로부터 악성 단클론성 림프종에 이르기까지 다양한 임상상을 보이는 질환이다. 일반적으로 PTLD는 신이식환자의 1~2%, 심폐이식환자의 4~5%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며¹⁾, 많은 보고들이 Epstein-Barr virus(EBV)와의 밀접한 관계를 제시하여왔다. PTLD의 임상양상은 가벼운 발열로부터 전격적이고 치명적인 경과에 이르기까지 매우 다양하며 치료 역시 임상양상에 따라 단순한 면역억제제의 감소부터 화학 및 방사선 요법까지 크게 달라질 수 있고 치료 반응 역시 차이가 많다고 알려져 있다.

이식후 EBV 감염은 주로 과도한 면역억제로 인해 서 첫 1년 이내에 높은 빈도로 관찰되며²⁾, EBV 감염으로 인한 PTLD의 빈도가 성인보다 소아에서 높아 원발성 감염인 경우에 PTLD로 진행할 가능성이 더 크다고 알려져 있다^{3,4)}. 국내에서는 1997년 성인에서 신 이식 후 발생한 예가 처음 보고되었으며⁵⁾, 소아에서는 간이식후 발생한 예⁶⁾에 대한 증례보고가 있을 뿐 신 이식 후 발생 증례의 보고는 없었다.

저자들은 최근 소아에서 신이식후 4개월후에 발생한 PTLD 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

이름 : 권 O호

성별/나이 : 남/9세

현병력 : 환아는 생후 5개월에 성장부전과 섭취량 감소를 주소로 본원을 방문하여 시행한 검사 결과 말기 신부전 상태였으며, 우측신 저형성(hypoplastic

kidney)과 좌측 다낭성 이형성 신(multicystic dysplastic kidney)이 발견되었다. 이후 환자는 투석은 시행 받지 않았고 보존적 치료만을 받아 오다가 입원 4개월전 어머니의 신장을 이식 받았다. 이식전 검사에서 환자는 EBV-VCA IgM 음성이었고 공여자인 어머니에서는 검사를 시행하지 않았다. 이식후 면역억제는 cyclosporin A (9 mg/kg/d), azathioprine (2.3 mg/kg/d), prednisolone (0.2 mg/kg/d) 등을 사용하였다. 입원 2개월 전 발열, 기침, 인후통 등이 발생하였으나 이러한 증상들은 수일만에 사라졌다. 입원 1개월 전 설사와 간헐적인 구토가 시작되어 호전과 악화를 반복하던 중 입원 1주일 전 심한 기침과 발열이 생겨 지방대학병원에 입원하였다. 내과적 치료에도 불구하고 발열이 지속되었으며 본원 내원 전날 청색증과 빈호흡을 보여 본원으로 전원되었다.

과거력 : 만삭 정상 질식 분만으로 출생하였고 출생 체중은 2.8kg이었다. 주산기에 별다른 문제는 없었으며 예방 접종은 예정대로 시행받았다.

가족력 : 신장 질환 또는 악성 종양의 가족력은 없었고, 환아는 외아들이었다.

진찰 소견: 본원에 입원할 당시 환아는 급성 병색이었다. 혈압 93/62 mmHg, 심박 156회/분, 호흡 38회/분, 체온 37.9℃ 였다. 체중은 22.4 kg (10~25 백분위수), 신장은 118.4 cm (3백분위수)이었다. 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었다. 입술에 청색증이 있었다. 인후 발적과 구개 편도 비대 및 삼출액이 관찰되었다. 혀는 다소 말라 있었고 약 2 cm 크기의 경부 림프절이 양측에서 여러 개 만져졌으며 압통은 없었다. 액와 및 서혜부 림프절은 만져지지 않았다. 호흡음은 깨끗하였다. 복부는 팽만되어 있었으나 간과 비장은 만져지지 않았다. 늑척추각 압통은 없었고 부종도 없었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사에서 혈색소 9.3 g/dL, hematocrit 26.0%, 백혈구 6,600 /mm³ (중성구 78%, 림프구 16%, 단핵구 3%, 호산구 2%), 혈소판 279,000 /mm³이었다. 말초 혈액 도말 검사에서 이상 소견은 없었다. 생화학 검사상 혈청 칼슘/인 8.6/3.5 mg/dL, 요산 2.8 mg/dL, 혈액요소질소/크레아티닌

접수 : 2002년 3월 10일, 승인 : 2002년 4월 2일
 책임저자 : 정해일
 전화: 02) 760-3570 FAX: 02) 743-3455
 E-mail : cheonghi@plaza.snu.ac.kr

9/0.7 mg/dL, 총단백/알부민 4.8/2.6 g/dL, 콜레스테롤 151 mg/dL, AST/ALT 43/9 IU/L이었다. CMV IgM 항체는 이식 전과 마찬가지로 양성이었다. 혈청 EBV 항체에 대한 검사는 EBV-VCA (IgG) 및 EBNA가 양성이었으며 EBV-VCA (IgM) 및 EBV-EA는 음성이었다(Table 1).

Table 1. Results of the serologic test for EBV antibody in this patient

Antibody	Status
EBV* VCA**	
IgG	positive
IgM	negative
EBNA§	positive
EBV-EA ¶	negative

*EBV: Epstein-Barr virus

**VCA: Viral capsid antigen

§NA: Nuclear antigen

¶EA: Early antigen

경기관 흡인액 (transtracheal aspirate), 인후 면봉 검사, 경부 림프절 생검, 대장 생검 등에서 시행한 EBV PCR(target gene-Herpes virus genome중 UL region 내의 DNA polymerase gene)도 모두 양성이었다. 객담과 경기관 흡인액(transtracheal aspirate)에서 시행한 *Pneumocystis carinii* 에 대한 PCR(target gene-*Pneumocystis carinii*의 mitochondrial ribosomal RNA의 large subunit gene)은 음성이었다. 경부 림프절 생검 결과 B 세포계열의 PTLD에 합당한 소견이었으며 (Fig 1), EBV in situ hybridization 결과 Not I Pst I EBV oligonucleotide 탐식자를 이용한 EBV의 활동성 감염 검출과 EBERs 탐식자를 이용하여 EBV의 잠복성 감염 검출한 결과가 모두 양성이었다. 면역화학조직검사상 Pan-T(CD-3)에 대하여는 국소적으로 양성반응을 보였고 Ki-67은 종양세포의 20%에서 양성반응을 보였으며 lymphoid immunoglobulin에 대한 면역화학조직검사상 kappa chain은 음성이었으나 lamda chain은 종양세포의 일부에서 양성의 반응을 보였다. 입원 9병일째 설사가

심해지고 변에 피가 묻어 있는 양상 보여 시행한 대장 내시경검사 결과 대장 전장에 걸쳐서 주위가 융기된 깊은 궤양이 여러 개 관찰되었으며 (Fig 2), 조직 생검 결과 B 세포계열의 PTLD에 합당한 소견이었다. EBV in situ hybridization 결과도 양성이었다 (Fig 3). 면역화학조직검사상 Ki-67은 종양세포의 30%에서 양성반응을 보였다 (Fig 4).

Fig 1. Light microscopy finding of the cervical lymph node showing typical PTLD (H-E, ×400).

Fig 2. Colonic endoscopy revealed multiple deep, brownish-colored ulcerations with surrounding elevation along the entire colon.

임상 경과 : 내원 다음날부터 주폐포자충 (*Pneumocystis carinii*) 폐렴 혹은 거대세포바이러스

폐렴 의심 하에 경정맥 co-trimoxazole과 ganciclovir를 투여하였다. 입원 3병일째 심한 호흡곤란으로 중환자실에서 인공호흡기 치료받고 호전되어 입원 7병일째 병실로 전동되었다. 입원 9병일째 대장내시경 검사를 시행받았다. 당시 azathioprine 투여를 중단하였으나 환자의 경부 림프절 크기가 지속적으로 증가하여 입원 14병일째 경부 림프절 생검 시행하였고 입원 17병일째 cyclosporine을 감량하기 시작했다. 입원 18병일째 발열이 사라졌다. 입원 21병일째 cyclosporine을 약 2 mg/kg/d까지 감량하였다. 입원 22병일째 ganciclovir와 co-trimoxazole을 끊고 acyclovir를 투여하기 시작했다. 입원 24병일째 발열이 재발하여 입원 33병일째 acyclovir를 끊고 ganciclovir를 투여하기 시작했다. 입원 36병일째 CMV 면역 글로블린을 투여하였다. 입원 37병일째 발열이 소실되었고 이후로 경부 림프절의 크기는 지속적으로 감소하였다. 입원 64병일째 경구 ganciclovir로 변경후 퇴원약으로 경구 prednisolone, co-trimoxazole과 함께 증상이 모두 사라진 상태로 퇴원하였다. 퇴원 1개월후 추적 대장 내시경검사 결과 이전에 보였던 소견이 모두 소실되었다. 퇴원 2개월후 cyclosporin을 재투여하기 시작하였고 퇴원 3개월후 경구 co-trimoxazole을 끊고 별다른 문제없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

Fig 3. In situ hybridization for EBV on formalin-fixed paraffin embedded colonic tissue sections demonstrated darkly staining nuclear positivity in scattered tumor cells (×400).

Fig 4. Ki-67 was positive in 30% of the tumor cells(brown) in colonic tissue by immunohistochemistry. (×100).

고 찰

이식후 면역억제제를 사용하는 환자에서의 PTLD의 발생원인에 대하여는 EBV의 초기 발병이나 재활성 등에 의한 B 림프구의 악성화가 주요원인으로 추정되고 있다. EBV의 감염의 형태를 초기감염, 과거감염의 재활성화 및 재활성화되지 않은 과거감염의 3가지 형태로 나눌 수 있는데 미국 Minnesota 대학의 통계에 의하면⁷⁾ 초기감염이 33%, 기타 재감염 및 과거감염이 66%였으며, Pittsburg 대학에서는⁸⁾ 초기감염이 65%, 재감염이 28%, 과거감염을 7%로 보고하였다. 본 예에서는 EBV Viral capsid antigen(IgG)와 EBV-Nuclear antigen이 양성으로 나와 과거감염일 것으로 사료되었다.

PTLD 발생의 또 하나의 중요한 인자는 면역억제제의 양 및 종류이다. 일반적으로 사용된 면역억제제의 양이 많을수록 PTLD의 발생가능성이 높다. 면역억제제의 종류에 대하여 Purtilo등⁹⁾은 T-cell에 대한 항체인 OKT3를 사용한 군에서 PTLD의 발생가능성이 높다고 하였다. FK506에 대하여 Nalensnik등¹⁰⁾은 cyclosporine에 비해 차이가 없다고 하였다. 본 예에서는 cyclosporin A, azathioprine, prednisolone의 3제

면역억제를 사용하였다.

EBV 감염의 진단은 혈청학적으로 EBV의 감염상태를 확인하는 방법과 *in situ hybridization* 및 DNA probe를 이용한 Southern blot이나 polymerase chain reaction 방법등이 이용된다. 이중 혈청학적 진단은 위양성이 많아 진단율이 낮은 편이며 *in situ hybridization*이나 blotting이 좋은 방법으로 알려져 있다.

PTLD의 병리학적 분류로서 흔히 쓰이는 것은 1981년 Frizzera등¹²⁾의 분류법으로 악성화의 정도에 따라 1) nonspecific reactive hyperplasia 2) polymorphic B-cell hyperplasia 3) polymorphic B-cell lymphoma 4) immunoblastic sarcoma로 분류하였으며 최근 이에 atypical lymphoid hyperplasia와 atypical polymorphic B-cell hyperplasia를 추가하였다. Frizzera등¹²⁾은 cleaved-follicular central cell(FCC)과 FCC의 invasive growth 양상의 존재여부에 따라 nonspecific reactive hyperplasia와 polymorphic B-cell hyperplasia를 구분하였으며 polymorphic B-cell hyperplasia와 polymorphic B-cell lymphoma의 구분은 괴사조직 및 atypical immunoblast의 존재여부로 결정하였다. 또한 polymorphic B-cell lymphoma와 immunoblastic sarcoma는 polymorphism의 여부로 판단하였다. 한편 대부분의 PTLD는 B-cell lineage로 보고되고 있는데 Cincinnati 대학의 보고에 의하면¹³⁾ 86%가 B-cell, 13%가 T-cell이었으며 그 외에는 null cell임을 보고하였다.

PTLD의 예후와 관련하여 중요한 병리학적 검사 중의 하나는 clonality의 결정이다. Clonality는 종양세포의 immunoglobulin의 종류와 kappa, lambda light chain을 조사하여 결정하게 되는데 PTLD의 초기에는 cytotoxic T-cell에 대한 면역억제 및 EBV에 의한 lymphocyte proliferation이 일어나나 점차 Darwinian selection에 의해 monoclonality를 나타내게 되며 임상적으로도 나쁜 예후를 보이게 된다.¹⁴⁾ 본 예에서는 lambda light chain에 대해서 국소적으로만 양성반응을 보이고 IgH gene rearrangement는 음성

반응을 보임으로써 monoclonality를 보이지 않아 덜 진행된 병변임을 시사하였다.

PTLD의 임상상은 마치 infectious mononucleosis의 증상과 같이 가벼운 고열이나 전신적 권태감 등으로 나타나 때때로 매우 빠르고 치명적인 임상경과를 보이는 형과 단순히 국소적 또는 전신적 림프절 종괴의 형태로 나타나는 형으로 구분할 수 있다. 본 환자의 경우 이식후 4개월만에 나타났고 전신적인 증상과 함께 전신적인 림프절 종괴의 형태를 보인 예였다. PTLD의 위장관 침범에 대하여 Nalensnik등¹⁾은 환자의 25%에서 위장관 침범이 있었으며 이중 80%가 생존하는 좋은 예후를 보고하였다.

PTLD의 치료로는 면역억제제의 중단 및 감소, 항바이러스 제제의 사용, 화학요법 및 방사선 요법등이 있으며 필요에 따라 외과적 절제를 추가할 수 있다. 그러나 이렇게 다양한 PTLD의 치료의 효과에 대하여는 아직 많은 논란이 있는 실정이다. Nalensnik등¹⁾은 PTLD 43예중 10예에서 면역억제제의 감소로 완전관해를 보고하였고 Hayashi등¹⁵⁾은 58%에서 면역억제제의 감소에 반응하였다고 보고하였다. Cohen등¹⁶⁾은 면역억제제의 감소로 이식신의 소실을 감소시켜 이식신의 5년 생존률을 전체 PTLD환자의 31%과 비교하여 면역억제제를 감소시킨 환자에서 생존률이 62%로 상승하였음을 보고하였다. 항바이러스 제제 중 acyclovir는 EBV의 DNA polymerase inhibitor로서 EBV DNA의 복제를 방해하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다. Hanto등¹⁷⁾이 polyclonal type의 PTLD환자 5예에서 처음으로 사용하여 3예에서 완전관해를 보고하였는데 임상양상에 따라 polyclonal type이면서 염색체상의 이상소견이 보이지 않는 군에서는 잘 반응하나 monoclonality이거나 염색체상의 이상소견이 보이지 않는 군에서는 치료경과가 좋지 않다고 하였다. Pirsh 등¹⁸⁾은 acyclovir에 반응치 않은 환자에서 virus DNA 합성에 필요한 기질의 competitive inhibitor인 ganciclovir로 치료된 2예를 보고하였는데 최근 이식후 면역억제에 따른 cytomegalvirus(CMV)의 예방목적으로 사용되는 ganciclovir의 부가적 효과로 인하여 PTLD의 빈도가 줄어가고 있다는 보고도 나오고 있

다. 19) 본 예에서는 진단후 ganciclovir를 10 mg/kg/d로 22일간 사용했고 acyclovir로 변경시 임상경과가 악화되었으나 다시 ganciclovir를 재사용시 임상경과가 호전된 예이다. 경정맥 ganciclovir의 사용기간은 총 53일이었다. 본 증례에서 사용된 CMV hyperimmune globulin은 소아 간이식후 발생한 PTLD의 보조적인 치료로서 유용한 것으로 보고되어 왔으며 그 이유는 상기 제제가 상당량의 EBV 항체를 포함하기 때문인 것으로 추측된다. 20) PTLD에 대한 화학요법은 일찍부터 일반적인 lymphoma의 치료방법으로 사용되어 온 화학요법이 monoclonality 형태의 PTLD에서 시도되었으나 대부분의 예에서 저조한 반응을 보여왔다. 그러나 최근 Lien등²¹⁾, Chen등²²⁾이 ProMACE-CytaBOM(Prednisolone, Adriamycin, Cytosan, Etoposide, Cytarabine, Bleomycin, Oncovin, Methotrexate), CHOP(Cytosan, Vincristine, Doxorubicin, Prednisolone)등의 multidrug을 이용한 화학요법을 실시하여 완전관해를 보고하면서 monoclonality등 좋지 않은 예후를 지니는 PTLD에 대하여 화학요법이나 방사선요법을 강력하게 권고하고 있다. 최근에 Fischer등²³⁾은 골수이식과 기타 장기 이식후 발생된 PTLD에서 B-cell에 대한 단클론 항체 (CD21, CD24)를 정주 또는 국소 주입하여 부분적 또는 완전 관해를 보인 예를 보고하였다.

PTLD의 예후에 대하여는 골수이식 후에 발생한 PTLD의 경우 사망률은 90%를 상회하며 그 외의 장기이식의 경우 50% 내외의 사망률로 보고되고 있다. 16) 비교적 좋은 예후를 나타내는 경우는 infectious mononucleosis의 증상과 같이 발현되는 경우, EBV에 의한 감염의 증거가 있는 경우 등으로 보고되고 있으며 한 장기만을 침범한 경우도 전신적으로 침범된 경우보다 좋은 예후를 보인다고 보고되고 있다. 16) 한편 Locker등²⁴⁾은 조직학적 분류등에 의해 예후를 비교한 보고에서 monomorphic large cell proliferation은 대부분 monoclonality와 c-myc rearrangement를 나타내며 이러한 경우 대부분 지속적으로 병이 진행된다

하였고 polymorphism을 보이는 예는 다시 Southern blotting등으로 monoclonality와 polyclonality로 구분해 monoclonality의 경우 병이 계속 진행되며 polyclonality의 경우 많은 예에서 치료될 수 있다 하였다.

Srivastava 등²⁵⁾은 84명의 신이식 소아 환자 중 6명(7.1%)에서 PTLD가 발생하였다고 보고하였다. 이들 84명 모두는 anti-thymocyte globulin 또는 anti-lymphoblastic globulin, methylprednisolone, cyclosporin과 azathioprine 또는 mycophenolate mofetil의 4제 병합 면역요법을 받은 환자들이었다. 성인에서는 신이식 환자 중 1%에서 PTLD가 발생한다고 보고되어 왔다. 다른 고형 장기 이식시의 소아 환자의 PTLD 빈도는 간, 심장, 폐 이식시 각각 10.8%²⁶⁾, 7.7%²⁶⁾, 19.5%²⁶⁾로 보고되었다.

우리나라 소아에서도 점차 많은 면역억제제를 사용해야 하는 장기이식 환자가 늘어나고 있는 점을 고려할 때 이러한 환자에서 항상 PTLD의 발생 가능성에 대하여 유의해야 한다.

한 글 요 약

이식후 발생하는 림프종성 질환(PTLD)은 양성 다클론성 B림프구 증식증으로부터 악성의 단클론 림프종에 이르기까지 다양한 임상상을 보이는 질환이다. PTLD는 Epstein-Barr virus(EBV)와 과도한 면역억제와 밀접한 관계가 있다. 국내에서는 1997년 성인에서 신 이식 후 발생한 예가 처음 보고되었으며, 소아에서는 간 이식 후 발생한 예가 있을 뿐 신 이식 후 발생한 증례의 보고는 없어 이 보고가 국내 최초로 신이식 소아에서 발생한 PTLD 증례이다. 환자는 9세 남아로서 신이식후 4개월후에 PTLD가 발생하였으며 주된 임상 양상은 발열, 림프절 종대와 혈변이었다. 림프절과 대장의 생검조직에서 EBV in situ hybridization이 양성이고, 조직학적으로 B 세포계열의 PTLD에 합당한 소견이었다. 모든 증상은 면역억제제 감소와 ganciclovir 치료로 완전 관해되었다.

참 고 문 헌

1. Nalensnik MA, Makowka L, Starzl TE. The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Curr Probl Surg* 1988;25:367-462
2. Sokal EM, Caragiozoglou T, Lamy M, Réding R, Otte JB. Epstein-Barr virus serology and Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 1993;56:1394-8
3. Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R, Lennette ET, Martinez OM, Krams SM. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children in FK506 after liver transplantation 1995;59:524-9
4. Malatack JJ, Gartner JC, Urbach AH, Zitelli BJ. Orthotopic liver transplantation, Epstein-Barr virus, cyclosporine, and lymphoproliferative disease: A growing concern. *J Pediatr* 1991;118:667-75
5. 김승철, 장혁재, 유은실, 한덕중. 신이식후 발생한 Posttransplant Lymphoproliferative Disease(PTLD)1예. *대한이식학회지* 1997;11:337-45
6. 전진경, 최보화, 김경모, 오홍범, 유은실, 황신 등. 소아에서 간이식 후의 Epstein-Barr Virus 감염과 림프세포증식성 질환의 발생빈도에 관한 연구. *대한이식학회* 1999;13:141-7
7. Hanto DW, Najarian JS. Advances in the diagnosis and treatment of EBV-associated lymphoproliferative diseases in immunocompromised hosts. *J Surg Oncol* 1985;30:215-20
8. Nalensnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporin A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988;133:173-92
9. Nalensnik MA, Demetris AJ, Fung JJ, Starzl TE. Lymphoproliferative disorders arising under immunosuppression with FK 506: initial observations in a large transplant population. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1108-10
10. Thomas JA, Hotchin NA, Allday MJ, Amlot P, Rose M, Yacoub M, et al. Immunohistology of Epstein-Barr virus-associated antigens in B cell disorders from immunocompromised individuals. *Transplantation* 1990;49:944-53
11. Purtilo DT. Epstein-Barr-virus-induced oncogenesis in immune-deficient individuals. *Lancet* 1980;1:300-3
12. Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasia and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981;41:4262
13. Penn I. The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1101-3
14. Purtilo DT. Defective immune surveillance in viral carcinogenesis. *Lab Invest* 1984;51:373-85
15. Hayashi RJ, Kraus MD, Patel AL, Canter C, Cohen AH, Hmiel P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in children: correlation of histology to clinical behavior. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:14-8
16. Cohen JI. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired

- immunodeficiency. 1991;70:137
17. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ. Acyclovir therapy of Epstein-Barr virus induced posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplant Proc* 1985;17:89
 18. Pirsch JD, Stratta RJ, Sollinger HW, Hafez GR, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, et al. Treatment of severe Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferative syndrome with ganciclovir: two cases after solid organ transplantation. *Am J Med* 1989;86:241-4,
 19. First MR. Long-term complications after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993;22: 477- 86
 20. Srivastava T, Zwick DL, Rothberg PG, Warady BA. Posttransplant lymphoproliferative disorders in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1999;13: 748- 54
 21. Lien YH, Schroter GP, Weil R III, Robinson WA. Complete remission and possible immune tolerance after multidrug combination chemotherapy for cyclosporine-related lymphoma in a renal transplant recipient with acute pancreatitis. *Transplantation* 1991;52:739- 42
 22. Chen MC, Gau JP, Hwang WL, Young JH. Combination chemotherapy for posttransplant cyclosporine-related non-Hodgkin's lymphoma. *Transplantation* 1993;55:1203
 23. Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, Bordigoni P, Garnier JL, Niaudet P, et al. Anti-B-cell monoclonal antibodies in the treatment of severe B-cell lymphoproliferative syndrome following bone marrow and organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;324:1451- 6
 24. Locker J, Nalesnik M. Molecular genetic analysis of lymphoid tumors arising after organ transplantation. *Am J Pathol* 1989; 135:977- 87
 25. Jain AB, Reyes J, Mazariego G, Cacciarelli T, Kashyap R, Nalesnik M, et al. Incidence of PTLN in adults and children: consecutive 1000 primary liver transplant recipients under tacrolimus. *Transplantation* 1999;67:S246
 26. Boyle GJ, Michael MG, Webber SA, Knisely AS, Kurland G, Cipriani LA, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in pediatric thoracic organ recipients. *J Pediatr* 1997;131:309- 13