

# 소아에서 신장 이식 후 발생한 Posttransplant Lymphoproliferative Disease 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

장원경 · 한혜원 · 이미정 · 박영서 · 김태형

= Abstract =

## A Case of Posttransplant Lymphoproliferative Disease Following Renal Transplantation in a Child

Won Kyoung Jhang, M.D., Hyewon Hahn, M.D., Mee Jeung Lee, M.D.  
Young Seo Park, M.D. and Thad T.Ghim, M.D.

*Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine,  
Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Posttransplant lymphoproliferative disease(PTLD) has emerged as a potential life-threatening complication of immunosuppressive therapy after organ transplantation. The occurrence of PTLD is usually associated with an Epstein-Barr virus(EBV) infection in patients who are treated by aggressive immunosuppressive therapy. PTLD is represented by diverse manifestations ranging from reactive lymphoid hyperplasia to high grade malignant lymphoma. This is a case report of a late PTLD in a child. The patient is a 14-year-old girl, who presented as malignant lymphoma 44 months after successful renal transplantation. There was no evidence of EBV infection. On bone marrow study, many neoplastic lymphoid cells were detected. Aggressive chemotherapy for PTLD had resulted in clinical remission. However the patient expired from uncontrolled sepsis and septic shock after 77 days. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:245-252)

**Key Words :** Posttransplant lymphoproliferative disease, EBV, Late-onset, Malignant lymphoma, Kidney transplantation

### 서      론

Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD)는 이식 후 면역억제제를 사용하는 환자들에서 발생하는 림프증식성 질환으로 양성 다크론성 B-림프구 증식에서 악성 단크론성 림프종에 이르기까지 다양한 조직 소견을 보일 수 있는

질환이다. 이 질환은 대개 Epstein-Barr virus (EBV) 감염과 밀접한 연관을 보이고 있고 이식 후 면역억제치료의 중요한 문제점으로 새롭게 대두되고 있으며[1, 2] 일반적으로 신이식 환자에서의 발생 빈도는 1-2% 정도로 다른 장기를 이식한 경우에 비해 적게 발생하는 것으로 알려져 있다. 임상 양상은 가벼운 발열로부터 전격적이고 치명적인 경과에 이르기까지 매우 다양하며 치료 역시 단순한 면역억제제의 감소로부터 항암화학요법 및 방사선 요법까지 크게 달라질 수 있고 치료 반응에도 차이가 많다.

소아에서는 성인에 비해 EBV 감염에 의한

접수 : 2003년 9월 29일, 승인 : 2003년 10월 18일  
책임저자 : 박영서, 서울시 송파구 풍납동 388-1  
울산의대 서울아산병원 소아과  
Tel : 02)3010-3376 Fax : 02)473-3725  
E-mail : yspark@amc.seoul.kr

PTLD의 빈도가 더 높은 것으로 알려져 있으나 [3] 신 이식 후 소아에서 발생한 PTLD의 국내 보고는 EBV 감염과 관련하여 이식 4개월 후에 발생하였던 1례 뿐이다[4].

저자들은 소아에서 신 이식 44개월 후에 뚜렷한 EBV 감염의 증거 없이 급성 림프구성 백혈병으로 발병하여 급격한 진행 경과를 보인 PTLD 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 아 :** 고○○, 14세, 여아

**주 소 :** 오심, 구토, 복통

**현병력 :** 환아는 내원 7년 전(7세) 갑자기 발생한 얼굴 부종 및 꺾음을 주소로 내원하여 급성 신부전으로 진단받고 신장 조직 검사에서 반월성 사구체 신염(35/37 crescent, 2/37 global sclerosis)으로 확인되었다.

스테로이드 대량 주사에 반응을 보이지 않았고 말기 신부전으로 진행하여 진단 2개월 후부터 복막 투석을 시작하였다. 내원 4년 전(10세) 사체 신(ABO matched, HLA full mismatched) 이식 수술을 시행받았다. 이식 후 cyclosporin(CsA), prednisolone(PD), azathioprine(AZT)을 복용하면서 정상 신기능을 유지해 오던 중 신이식 44개월 후인 2002년 5월 오심, 구토 및 복통이 발생하여 본원 응급실을 방문하였다.

**과거력 :** 만삭 정상 질식 분만으로 출생하였고 출생 체중은 3.2 kg였다.

주산기에 특별한 문제는 없었다.

**가족력 :** 아버지가 13년 전(35세)에 만성 신부전으로 진단 받고 혈액투석을 시행받았으며 1년 후 어머니를 공여자로 비혈연 생체 신이식 수술을 시행 받았으나 만성이식신병증(chronic allograft nephropathy)으로 이식 2년 후부터 혈액투석을 시행받고 있는 중이다.

**진찰 소견 :** 내원 당시 환아는 급성 병색으로 의식은 명료하였고 혈압은 128/78 mmHg, 맥박

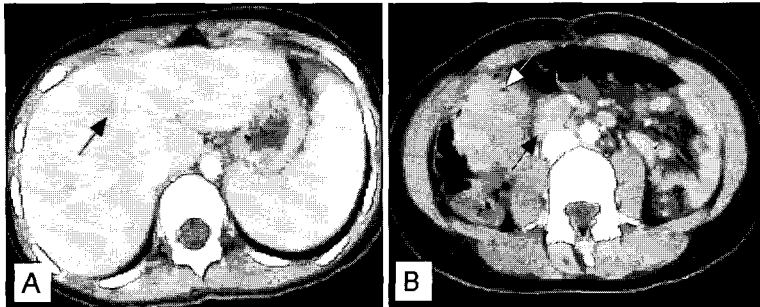
수는 분당 74회, 호흡수는 분당 24회, 체온은 36.9°C였다. 복부는 부드러웠으며 우하복부에 약 5-10 cm 정도 크기의 경계가 불분명한 종괴가 만져졌고 간 비종대는 없었다. 우하복부 압통 및 반발통을 보였다. 늑척추각 압통은 없었고 사지 부종도 없었다.

**검사 소견 :** 말초 혈액 검사에서 백혈구 16,500/mm<sup>3</sup>(중성구 65%, 림프구 23%, 단핵구 7%, 후골수구 3%, 골수구 2%)였으며, 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 239,000/mm<sup>3</sup>이었다. CRP는 1.67 mg/dL이었고 생화학 검사에서는 BUN 14.0 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, sodium 136 mEq/L, potassium 4.0 mEq/L, chloride 102 mEq/L, tCO<sub>2</sub> 22.0 mEq/L이었고 총단백 6.4 g/dL, 알부민 3.6 g/dL이었으며 요산은 11.3 mg/dL이었다. 요 검사는 비중이 1.030, pH는 5.0, 단백 및 잠혈은 음성이었다. 바이러스 검사에서는 EBV VCA IgG와 EBNA IgG는 양성, EBV VCA IgM 및 EBV EA IgG, EBV-PCR은 음성이었다. Cytomegalovirus(CMV)의 IgG는 양성, IgM은 음성이었다(Table 1). 복부 단층 촬영에서 간과 비장에 저밀도의 음영이 관찰되었고 이식 신 위쪽으로 자라나는 종괴와 다수의 후복막 임파절 비대가 관찰되었다(Fig. 1). 이식 신의 조직 검사에서는 경도의 간질성 섬유화와 부분적인 림프구 침윤 등 약간의 만성이식신병증(chron-

**Table 1.** Results of the Viral Studies for Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus

	Pre transplantation	Post transplantation
EBV VCA IgG	Positive	Positive
EBV VCA IgM	Negative	Negative
EBV-EA IgG	nc	Negative
EBNA IgG	nc	Positive
EBV PCR	nc	Negative
CMV IgG	nc	Positive
CMV IgM	Negative	Negative

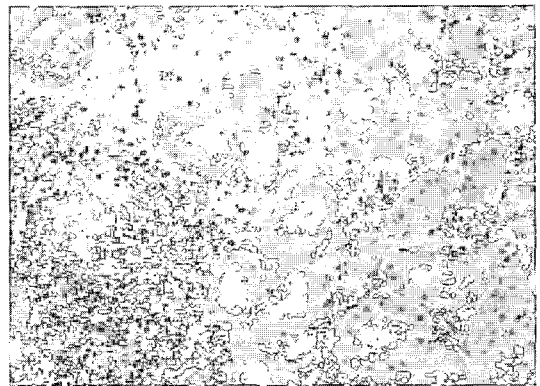
nc : not checked, EBV : Epstein-Barr virus, VCA : Viral capsid antigen, NA : Nuclear antigen, EA : Early antigen, CMV : cytomegalovirus



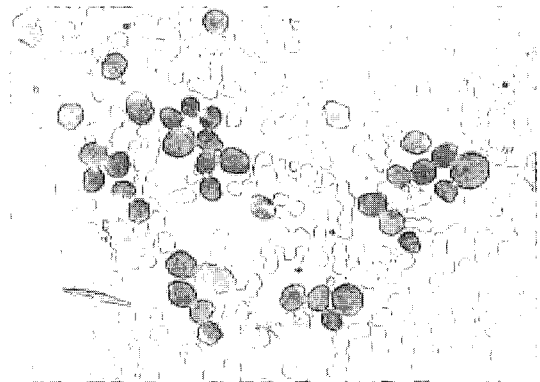
**Fig. 1.** Abdomen and pelvic computer tomography shows multiple low density lesions in the liver(black arrow, panel A) and multiple retroperitoneal lymph nodes(black arrow, panel B). It also shows an exophytic homogeneously enhancing mass(white arrow, panel B) on the upper pole of the transplanted kidney.

ic allograft nephropathy)의 소견을 보였다(Fig. 2). 골수 검사에서는 B-세포 계열의 백혈병 세포가 92.8% 관찰되었다(Fig. 3). 골수에서 시행한 EBV-PCR은 음성이었으며 면역 검사에서는 악성 림프종의 백혈병성 발현으로 단클론성 IgM kappa의 증식이 관찰되었다.

**치료 및 경과:** PTLD 의심 하에 제 1병일에 AZT의 복용을 중지하였고 CsA 및 PD의 감량을 시작하였다. 제 2병일째 환자의 복부 통증은 약간 호전되었고, 초음파 유도 하 신장 조직 검사를 시행하였다. 제 5병일에 CsA의 복용도 중지하였고 말초 혈액 검사에서 백혈구  $25,600/\text{mm}^3$ , 백혈병 세포가 2% 보였으며, 뇌척수액 검사에서는 적혈구  $250/\text{mm}^3$ , WBC  $1/\text{mm}^3$ 로 백혈병 세포가 5% 보였다. 제 7병일에 시행한 말초 혈액 도말에서 백혈구  $28,300/\text{mm}^3$ , 백혈병 세포 14%로 증가되어 제 8병일에 골수 검사를 시행하였다. 제 9병일부터 acyclovir  $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ 를 매일 3회 투여하기 시작하여 일주일간 투여하였고 제 11병일부터 adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, cytarabine 등을 사용하는 다제항암요법으로 관해 유도 치료를 시행하였다. 제 55병일에 강화항암요법을 마쳤고 골수 검사에서 완전 관해의 소견을 보였으나, 이후 심한 면역저하 상태로 vancomycin resistant *enterococcus*, *Candida albicans*, *Stenotrophomonas maltophi-*



**Fig. 2.** Kidney biopsy shows polymorphous patchy infiltration of lymphoplasm cells, mild interstitial fibrosis and glomerular sclerosis, suggesting mild chronic allograft nephropathy(H&E stain,  $\times 100$ ).



**Fig. 3.** Bone marrow aspiration shows the medium to large sized neoplastic lymphoid cells, with scant to moderate amount of cytoplasm and irregular nuclei(Wright-Giemsa stain  $\times 400$ ).

lia 등에 의한 패혈증 및 패혈성 쇼크로 제 77병 일에 사망하였다.

## 고 찰

PTLD는 장기이식 후 면역억제제를 사용하면서 새롭게 대두되고 있는 문제로서 양성 림프구 증식성 질환으로부터 악성의 림프종에 이르기까지 다양한 양상을 포함하는 질환이다. 1960년대부터 신이식 후 발생한 악성 림프종이 보고되기 시작하였고[5] 이후 PTLD에 대한 많은 병리학적 분류와 함께 임상적 보고들이 있었다.

PTLD의 발생 빈도는 발표자에 따라 차이가 있어 Holmes 등은[6] 간-신장 이식 환자에서의 발생률은 33%, 심장 이식환자의 경우 15%, 간이식 환자의 경우 10%, 폐 이식 환자의 경우 6.4%이고 신이식 환자의 경우 1-2%로 가장 낮다고 보고하였고, Collins 등은[7] 소아에서의 발생 빈도가 심장 이식환자의 경우 13%, 간이식 환자의 경우 8%, 폐이식 환자의 경우 6.3%, 그리고 신이식 환자의 경우 7%로 보고하였다. 보고마다 빈도의 차이는 있으나 연령별로 보면 소아에서 성인보다 더 높은 빈도를 보이며(14-22%), Allen 등은[8] 1988-97년 사이 고형 장기를 이식받은 환자 중 18세 미만의 연령군에서 42%의 PTLD 발생률을 보고하였으며 Ho 등은[3] 소아의 경우 4%, 어른의 경우 0.8%의 빈도를 보고하였다.

이식 후 PTLD의 발생 위험 인자로는 이식 시 EBV seronegative status, CMV 감염 여부 [6, 8], cyclosporin(CsA)이나 tacrolimus(FK506) anti-lymphocytic antibody, OKT3의 사용, methylprednisolone 충격요법의 횟수, 급성 거부 반응 여부, 나이가 어린 경우를 들 수 있다[9]. 일반적으로, 사용된 면역억제제의 양이 많을수록 PTLD의 발생 가능성이 높으며 이는 면역억제제의 양이 가장 많은 심폐이식에서 PTLD의 발생률이 높은 원인이기도 하다. 처음 CsA이 도입되

면서 CsA가 PTLD의 발생을 증가시키는 것으로 보고되었으나 FK 506이 널리 이용되면서 최근의 연구는 각각 4.3% 및 6.6%의 비슷한 발생률을 보고하고 있으며 Koike 등은[10] 다른 일반적인 면역억제제를 사용하는 경우보다 CsA나 FK 506을 사용한 경우 이식 후 PTLD 발생까지의 기간이 더 짧다고 보고하였다.

80% 이상의 PTLD는 이식 후 1년 이내에 발생하나[11] 최근에는 면역 억제제의 사용이 장기화되면서 이식 1년 이후에 발생하는 지발성(late-onset) PTLD의 빈도가 점차 더 증가하고 있으며 1년 이내에 발생하는 조발성(early-onset) PTLD와는 또 다른 질환 양상과 발병기전으로 이에 대한 논의가 대두되고 있다[11].

조발성 PTLD는 90% 이상에서 이식 후 3-4개월 이내의 EBV 초감염이나 재활성에 의한 B 림프구의 악성 증식에 의해 발생하는데, Holmes 등은[6] 이식 후 EBV에 초감염된 환자에서 PTLD의 발생률이 가장 높다고 하였으며, 일반 이식환자들보다 소아 PTLD 환자에서 EBV의 초감염 또는 재활성이 많다고 보고하였다(30% vs 93%). 특히 이식 후 6개월 이내의 감염일 경우 사망률도 가장 높았다. EBV는 DNA 바이러스로서 B-세포 표면의 CD21 단백질과 결합하여 세포를 감염시키며 Purtilo 등에[12] 의하면 감염된 B-세포는 세포독성 T-세포에 의하여 파괴되어야 하나 다량의 면역억제제를 사용하는 경우 면역기능의 소실로 B-세포가 계속 생존하며 또한 Burkitt lymphoma에서와 같이 EBV 자체가 B-세포의 종양성 변형을 초래하여 결국 조절되지 않는 B 세포의 증식(uncontrolled B-cell proliferation)이 초래된다고 하였다. 대부분의 조발성 PTLD는 면역억제제 사용의 감량만으로 회복된다고 알려져 있다[13].

지발성 PTLD는 주로 단클론성 림프구 증식으로 EBV 감염과의 관련성은 낮고[13] 종종 bcl-2, bcl-6의 재배열이나 N<sup>c</sup>-myc, N-ras, p53의 변이와 같은 이차적인 종양 유전자의 변화,

종양 억제유전자의 전위나 point mutation 등이 연관된다[1, 11, 14]. 조직학적 소견이나 임상양상도 조발성 PTLD와는 달리 정상인에서 발병하는 림프종과 양상이 매우 비슷하게 나타나며[6, 15] Mamzer 등은[13] 87.5% 에서 B-세포 표지자가 발견되어 B-세포 기원이 대부분임을 보고하였다. Leblond 등은[16] EBV 감염과 관계없이 발생한 PTLD 군과 EVB 감염이 확인된 군간을 비교 연구하여 신이식을 받은 환자들에서 EBV 감염의 증거 없이 이식 5년 후에 PTLD가 관찰되었고, 이식 후 시간이 지날수록 EBV 감염과 관계 없는 PTLD의 발생위험이 증가한다고 보고하였다. Dotti 등은[15] 이식 후 22-156개월에 PTLD가 발생한 15명의 환자들에 대한 보고에서 다수의 환자가 단클론성임을 확인하였고 EBV 양성률이 31% 밖에 되지 않아, 조발성 PTLD는 면역억제상태가 아닌 정상인에서 발병하는 림프종과 비슷한 양상으로 나타난다고 주장하였다. 아직 조발성 PTLD의 발병 기전은 정확하게 규명되지 않았지만, Shahinian이[17] 최근 발표한 어린 신장 이식 환자들을 대상으로 한 연구 결과에 따르면 이식 시 EBV seronegative status가 조발성 PTLD의 발병에도 의미있는 위험인자로 작용하며 대부분의 EBV 감염은 이식 후 수개월 내에 일어나지만 지속적으로 발병 위험인자로 작용한다고 하였으며 EBV 감염 이외의 원인들, 즉 다른 바이러스 감염이나 장기적인 면역억제제 사용에 따른 mutagenic effect, 또는 장기 이식에 의한 외부 항원의 장기적인 자극의 결과 등이 원인으로 추정하였다[11]. 본 증례는 이식 전에 시행한 검사에서 EBV VCA IgG만 양성을 나타내어 이식 전에 EBV 감염이 있었음을 시사하며 이식 후의 검사에서는 EBV VCA IgG와 EBNA IgG만 양성으로 나타나고 EBV VCA IgM은 음성이었으며 EBV-PCR은 혈청 및 골수에서 시행한 검사 모두 음성으로 EBV 감염의 재활성의 증거는 관찰되지 않았다. Mamzer 등은[13] non-Hodgkin lymphoma에서 보고되었던 바와 같이

bcl-2가 높은 경우 항암제 저항성을 나타내어 나쁜 예후를 나타내며 면역억제제의 감량이나 조절만으로는 치료되지 않음을 설명하였다.

Licht 등[1] 및 Mamzer 등은[13] 조발성 PTLD가 조발성 PTLD보다 예후가 나쁘다고 보고하였다.

PTLD의 임상 양상은 종종 비특이적으로 나타나며 발열, 피로, 전염성 단핵구증 같은 증상을 보이면서 림프절이 만져지는 경우가 많다[2]. 본예의 경우 오심, 구토, 복통의 증세로 본원을 방문하였는데, 이식 환자에서 식욕 감퇴, 체중 감소, 설사 등이 14일 이상 지속되는 경우 PTLD를 고려해야 한다. 어느 장기나 침범이 가능하며 단독 또는 전신성 감염으로 모두 나타날 수 있고 발생 빈도는 복부 64%, 흉강 50%, 두경부 25%, 뇌 6% 정도로 보고되었다[6].

PTLD가 진단되면 일단 면역억제제의 사용량을 감소시켜 보는데[2] 23-50%의 환자에서 PD의 감량 및 다른 면역억제제의 투여 중단으로 PTLD의 관해가 유도됨이 보고되었다[6]. Starzl 등이[4] 처음 면역억제제의 감량으로 완전 관해를 보인 예를 보고하였으며 Nalesnik 등[18]은 PTLD 43례 중 10례에서 면역억제제의 감량에 의한 완전 관해를 보고하였다. 대개 조발성 PTLD의 경우는 면역억제제의 감량만으로 좋은 치료성적을 나타낸다.

항바이러스제로 acyclovir는 EBV의 DNA polyclonal type의 PTLD 환자에서 처음으로 사용하여 5례 중 3례에서 완전 관해가 왔음이 보고되었으며 염색체의 이상이 있거나 monoclonality가 있는 환자에서는 치료 경과가 좋지 않다고 하였다. EBV 양성인 경우 항바이러스제로 acyclovir나 gancyclovir가 이용되기도 하고 interferone이나 IVIG, 세포독성 T-세포 치료 등이 사용되기도 하였다[19]. Srivastava 등은[2] clonality나 전이 등만으로 더 심한 악성 종양이라고 판단할 수는 없으며 항암화학요법의 적응증이 되는 것은 아니라고 하였다. 항암화학요법은 다

른 치료에 반응하지 않거나 Burkitt 또는 Hodgkin lymphoma와 같은 경우에 사용되는데 주로 다제항암화학요법으로서 CHOP regimen(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)이 많이 이용된다. 이는 intermediate나 high-grade의 non-Hodgkin lymphoma의 치료에 주로 이용되는 치료법으로 신독성이 없어 신장 이식 후 발병한 PTLD의 치료에 우수한 장점이 있다.

Mamzer 등은[13] 지발성 PTLD의 경우 EBV 양성인 경우라도 면역억제제의 감량만으로 불충분하므로 치료 효과를 보기 전이라도 즉시 항암화학요법을 시작할 것을 권고하였다. CHOP regimen으로 치료한 10명의 환자 중 2명이 패혈증으로 2달만에 사망하였고 6명에서 완전 관해를, 2명에서 불완전 관해를 가져왔는데 총 평균 생존 기간은 13개월이었고 주된 사망 원인은 패혈증이였다. 본 증례도 다제항암 화학요법으로 치료하던 중 관해 유도 치료 후 완전관해를 이루었으나 심한 패혈증 및 패혈성 쇼크로 치료 시작 후 77일만에 사망하였다. 그 외 면역체계에 기초하여 anti-CD20와 같은 단클론성 항체가 효과가 있고 방사선 요법이나 필요에 따라 외과적 절제를 추가할 수 있다[2]. 그러나 이렇게 다양한 PTLD 치료법의 효과에 대하여는 아직 많은 논란이 있는 실정이다.

PTLD에서 생존율에 영향을 미치는 요소로는 이식 후 PTLD가 발생할 때까지의 기간, 침범부위의 수, 중추신경계 침범여부, 일상 활동의 정도, T-세포계열, clonality, EBV 감염 여부 등을 들 수 있다. 이 중 clonality는 종양세포의 immunoglobulin의 종류와 kappa, lambda light chain을 검사하여 결정하는데 PTLD의 초기에는 세포독성 T 세포에 대한 면역억제 및 EBV에 의한 림프구의 변형에 의해 polyclonal lymphocyte proliferation이 일어나나 점차 Darwinian selection에 의해 monoclonality를 나타내게 되면 임상적으로도 나쁜 예후를 보이게 된다. 지발

성 PTLD의 경우 monoclonality를 보이고 대부분 전신적으로 퍼진 경우가 많아 나쁜 예후를 보이는 경우가 많으며 조발성 PTLD보다 사망률이 더 높은 것으로 보고되었다[14]. 본 예의 경우 지발성 PTLD로서 lambda light chain에 양성인 monoclonality를 보이는 병변으로 나쁜 예후 인자를 보였다.

PTLD 환자에서 비교적 좋은 예후를 나타내는 경우는 전염성 단핵구증(infectious mononucleosis)의 증상으로 발현하는 경우, 단순한 림프절 종대로 발현하는 경우, EBV에 의한 감염의 증거가 있는 경우 등으로 보고되었으며 한 장기만을 침범한 경우도 전신적으로 침범된 경우에 비해 좋은 예후를 보인다고 한다. 어떤 장기를 이식받았느냐도 PTLD의 예후 결정에 중요하여 골수이식 후에 발생한 PTLD의 경우 사망률은 90%를 넘으며 소아 신장 이식환자에서의 사망률은 48%까지 보고되고 있다. 또 간 이식의 경우 44%, 심폐 또는 폐이식의 경우 36%, 심장 이식의 경우 25%의 사망률이 보고되었다[6]. 사망률은 고령, 장기의 기능 악화를 동반한 경우, 전신적인 증상을 수반한 경우에 더 높다[4]. Collinse 등에[7] 의하면 EBV 감염의 혈청학적 증거와 생존율에는 강한 연관성이 있으며 진단 당시 급성감염의 증거를 보이는 경우 즉 항체반응에 양성을 나타내는 경우가 그렇지 않은 경우보다 더 높은 생존율을 보인다고 하였다. 이는 항체 반응을 보이는 그룹에서 EBV 감염을 적절히 조절할 수 있기 때문으로 생각되고 있다. Mamzer 등은[13] 이식장기의 종류보다는 이식 후 PTLD 발생까지의 기간이 더 중요하다고 하였으며 Allene 등은[8] 성인에 비해 소아 연령군에서 훨씬 높은 사망률을 보였다고 보고하였다.

결론적으로 우리나라에서도 점차 장기이식 환자가 증가하고 있으며 소아 연령에서의 이식 환자도 증가하고 있는 바, 이런 환자들의 추적 관찰시 항상 PTLD의 발생 가능성에 유의하여야겠다. 의학의 발전에 따라 면역억제제의 사용기간

이 길어지므로 지발성 PTLD도 염두에 두어 장기적인 추적 관찰을 통한 주기적인 바이러스 검사가 필요하며 PTLD 발생이 의심되는 경우 일반적인 조직학적 검사와 더불어 치료방침 및 예후추정에 도움을 주는 면역형검사(immunotyping) 및 염색체검사 등을 함께 시행해야 하겠다.

치료면에서는 상황에 따라 이식장기의 보존을 고려하여 면역억제제의 감량이나 중단 외에도 발병원인 및 type에 따른 항바이러스제나 항암화학요법, 방사선요법 등의 개별화된 치료법이 요구된다.

### 한 글 요약

Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD)는 이식 후 발생하는 림프증식성 질환으로 이식장기의 거부반응을 억제하기 위한 면역억제제의 사용 및 이에 따른 EBV 감염과 연관이 있다고 알려져 있다. 소아 PTLD의 경우 성인에 비해 EBV의 초감염 또는 재활성이 더 많은 것으로 보고되고 있으며 최근 더 강력한 면역억제제들의 개발 및 사용에 따라 발생이 증가하고 있다. 본 증례는 14세 여아로 신이식 44개월 후에 EBV 감염의 증거 없이 지발성 PTLD가 발생하였으며 골수 검사상 B-세포 급성 림프구성 백혈병으로 진단되어 항암화학요법 치료를 시작하였고, 치료 후 완전 관해는 이루어졌으나 심한 중성구 감소증에 따른 패혈성 쇼크로 입원 77일만에 사망하였다.

### 참 고 문 헌

- 1) Licht C, Karen H, Eifinger F, Hoppe B, Querfeld U. Posttransplant lymphoproliferative disease in a child: Clinical and molecular characterization. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:79-84.
- 2) Srivastava T, Zwick DL, Rothberg PG, Waryady BA. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplantation.

*Pediatr Transplant* 1999;13:748-54.

- 3) 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.
- 4) 은병옥, 박은실, 이성용, 한혜원, 장주영, 박경미 등. 소아에서 신이식 후 발생한 Posttransplant lymphoproliferative disease(PTLD) 1례. *대한소아신장학회지* 2002;6:125-32.
- 5) Murray JE, Wilson RE, Tilney NL, Merrill JP, Cooper WC, Birtch AG, et al. Five years' experience in renal transplantation with immunosuppressive drugs, survival, function, complication, and the role of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula. *Ann Surg*1968;163:416-35.
- 6) Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2002;6:456-64.
- 7) Collins MH, Montone KT, Leahey AM, Hordinka RL, Salhany KE, Kramer DL, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Pediatr Transplant*.2001;5:250-7.
- 8) Allen U, Hebert D, Moore D, Dror Y, Wasfy A, Canadian PTLD Survey Group. Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients, 1988-97: A Canadian multi-centre experience. *Pediatr Transplant* 2001;5:198-203.
- 9) Shroff R, Trompeter R, Cubitt D, Thaker U, Rees L. Epstein-Barr virus monitoring in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr transplant* 2002;17:770-5.
- 10) Koike J, Yamagichi Y, Hoshikawa M, Takahashi H, Horista S, Tanabe K, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplantation: histopathological and molecular genetic assessment. *Clin Transplant* 2002;16(Suppl 8):12-7.
- 11) Dotti G, Fiocchi R, Motta T, Mammana C, Gotti E, Riva S, et al. A Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation. *Transplantation* 2002;74:1095-102.
- 12) Purtilo DT. Epstein-Barr virus induced on-

- cogenesis in immunodeficient individuals. *Lancet* 1980;1:300-3.
- 13) Mamzer-Bruneel MF, Lome C, Morelon E, Levy V, Bourquelot P, Jacob F, et al. Durable Remission after aggressive chemotherapy for very late post transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 1968;18:3622-32.
  - 14) Leblond V, Dhedin N, Bruneel MFM, Choquet S, Hermine O, Porcher R, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorder. *J Clin Oncol* 2001;19:772-8.
  - 15) Dotti G, Fiocchi R, Motta T, gamba A, Gotti E, Gridelli B, et al. Epstein-Barr virus negative lymphoproliferative disorders in long-term survivors after heart, kidney, and liver transplant. *Transplantation* 2000;69:827-33.
  - 16) Lebond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16:2052-9.
  - 17) Shahinian VB, Muirhead N, Jevnikar AM, Stephen HL, Khakhar AK, Luke PP, et al. Epstein-Barr virus seronegativity is a risk factor for late-onset posttransplant lymphoproliferative disorder in adult renal allograft recipients. *Tranplantation* 2003;75:851-6.
  - 18) Nalesnik MA, Jaffe R, Stazl TE, Demetis AJ, Poerter K, Burnham JA, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A± prednisolone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988;133:173-92.
  - 19) Green M, Michaels MG, Webber SA, Rowe D, Reye J. The management of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1999;3:271-81.