

이식후 림프증식성질환 - 4예 보고 -

장선희 · 허주령¹ · 김경모² · 한덕종³
이승규³ · 유은실¹

부천세종병원 해부병리과
울산대학교 의과대학 서울중앙병원
진단병리과, ²소아과, ³일반외과

접 수 : 2001년 5월 11일
게재승인 : 2001년 10월 10일

책임저자 : 장 선 희
우 422-232 경기도 부천시 소사구 소사 본
2동 91-121
부천세종병원 해부병리과
전화: 032-340-1161
Fax: 032-340-1169
E-mail: suninnarnia@yahoo.co.kr

Posttransplant Lymphoproliferative Disorder - A Report of 4 Cases -

Sunhee Chang, Jooryung Hugh¹, Kyung Mo Kim², Duck Jong Han³
Seung Kyu Lee³ and Eunsil Yu¹

Department of Pathology, Puchon Sejong General Hospital, Puchon; Departments of ¹Diagnostic Pathology, ²Pediatrics and ³Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is a proliferation of B-cells associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection as a complication of immunosuppression, especially by FK506. We investigated four cases of PTLD which developed either in allografts or in other organs. Case 1 was a 38-year-old woman, who developed monomorphic PTLD in a kidney 7 years and 7 months after renal transplantation. Case 2 was a 37-year-old man, who developed monomorphic PTLD in the right submandibular lymph node 4 months after liver transplantation. Case 3 was a 60-year-old man, who developed monomorphic PTLD in the liver 8 months after liver transplantation. Case 4 was a 2-year-old female child, who developed polymorphic PTLD in the colon, liver, and mesenteric lymph node 10 months after liver transplantation. FK506 was administered to case 4. EBV was identified in the tissues of all cases by immunohistochemistry and/or *in situ* hybridization.

Key Words : Lymphoproliferative Disorders-Liver Transplantation-Kidney Transplantation

이식후 림프증식성질환(posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD)은 장기이식 후 면역억제와 EBV 감염에 의해 B세포가 무제한 증식하여 발생하는 드문 합병증으로, 임상 증상이 다른 이식후 합병증과 유사하여 조직 검사가 없이는 진단하기 어렵다. 또한 조직 소견에서도 이식 거부반응에서 보이는 림프구침윤과 감별을 요한다. 저자들은 이식 후 이식편 및 기타 장기에 발생한 PTLD를 4예 경험하였기에 병리학적인 특징과 임상 양상을 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

증례 1

38세 여자 환자가 IgA 신증으로 인한 신부전으로 신장 이식을 받고 7년 7개월 후에 정기 추적 혈액검사에서 Cr과 BUN의

상승이 있어 신생검을 위해 입원하였다. 환자는 내원 2개월 전 검사에서는 Cr이 1.6 mg/dL, BUN이 25 mg/dL였으나, 입원 시에는 Cr이 2.8 mg/dL, BUN이 40 mg/dL로 상승해 있었다. 환자는 면역억제를 위해 cyclosporine을 사용하였다. 1년 전 현 미경상으로 혈뇨가 있었으나 신생검과 방사선학적 검사에서 원인을 찾지 못하였으며 치료없이 소실되었다. 혈액내 EBV 항체는 이식 전 검사에서는 anti-VCA IgG 음성, anti-VCA IgM 음성, anti-EA IgM 음성, anti-EBNA 음성이었으나, 이식후에는 anti-VCA IgG 양성, anti-VCA IgM 음성, anti-EA IgM 양성, anti-EBNA 음성이어서 이식 후 EBV에 감염된 것으로 판단하였다. 입원 후 신생검을 시행하였으며, 신생검 조직에서는 6개의 사구체 중 3개의 사구체의 전사구체경화증과 간질 섬유화가 관찰되었다. 신생검 후 시행한 복부 초음파와 복부 전산화단층촬영에서 이식신에 직경이 4.5 cm인 종괴가 있었으나, 염증성 병변이나 신생검의 합병증으로 발생한 혈종으로 생각하고 추가 검사는 시행하지 않았다. 환자는 입원 후 두 주 동안 혈

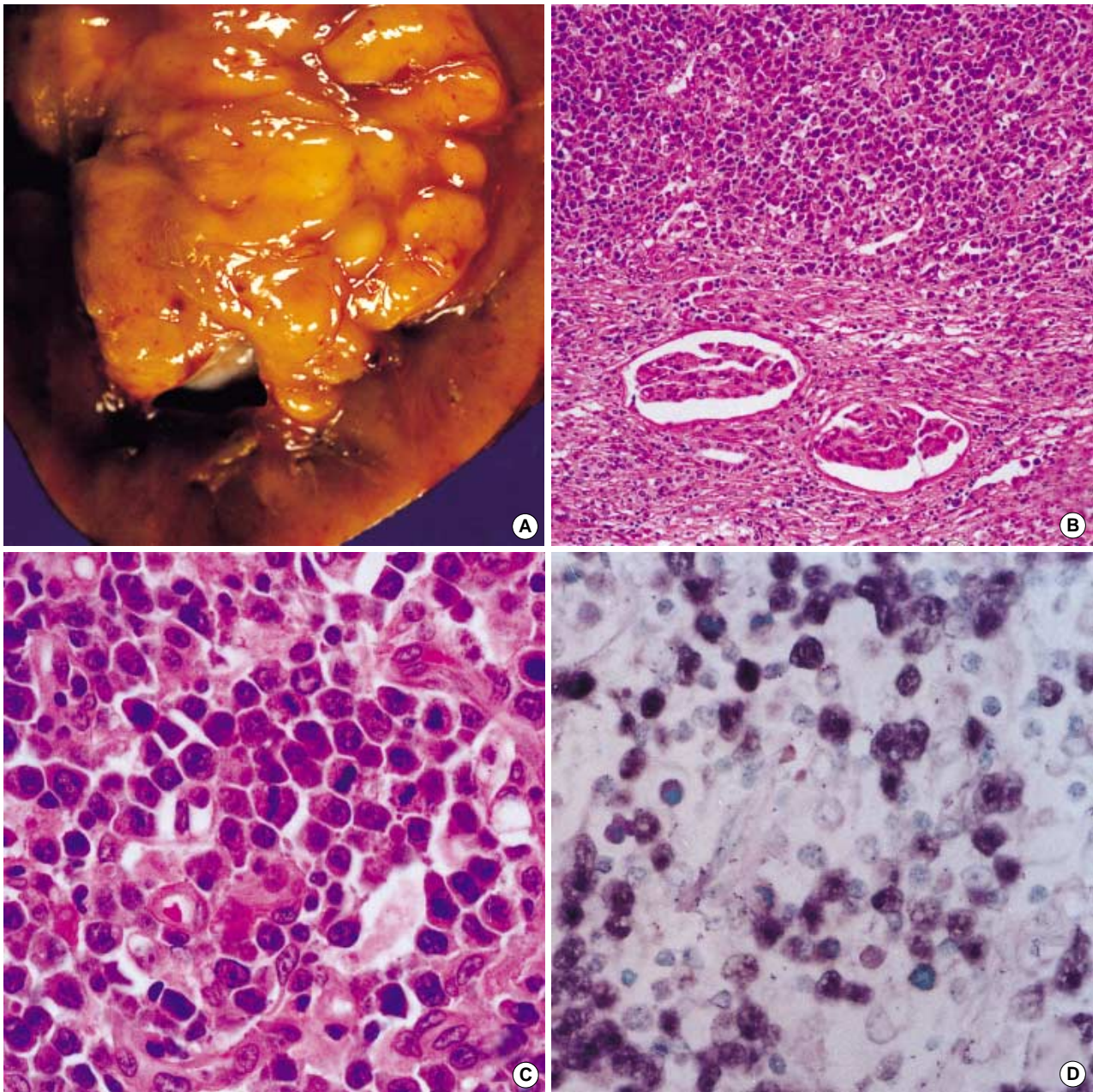


Fig. 1. Case 1. (A) There is a $7 \times 6 \times 5$ cm sized tumor mass arising from the hilum of the kidney and extending into the hilar soft tissue and renal parenchyma. (B) The mass infiltrates into the renal parenchyma with pushing margin. (C) The large tumor cells have an abundant cytoplasm and pleomorphic nuclei with large nucleoli. (D) The nuclei of most tumor cells are positive for EBV in situ hybridization.

청 Cr이 5.8 mg/dL까지 상승하여 이식신부전으로 판단하고 이식신절제술을 실시하였다. 절제된 이식신에는 신문부를 중심으로 주변 연부조직과 신실질을 침범하는 경계가 좋은 $7 \times 6 \times 5$ cm 크기의 황백색 종괴가 있었다(Fig. 1A). 조직학적으로 종괴는 세포질이 풍부하고, 핵은 심한 다형성을 보이며, 핵소체가 뚜렷한 큰 종양 세포로 이루어져 있었다(Fig. 1B, C). 종양 세포는 면역조직화학 염색에서 CD79a에 양성, CD3에 음성이었

고, EBV *in situ* hybridization에서 양성이었다(Fig. 1D). 3주간 면역억제제를 중단하고 acyclovir를 복용한 후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 이식신을 제거한 부위에 주위로 침윤하는 공동성 종괴가 관찰되어 개복하여 제거하였다. 종괴는 여러 조각으로 나뉘어 있었으며 가장 큰 조각은 $7.5 \times 5 \times 5$ cm 크기로 $5 \times 3.5 \times 3.5$ cm의 공동이 있었고, 절단면은 점액량에 황갈색이 있고 출혈 부위도 다수 관찰되었다. 조직학적으로 종괴는 섬유

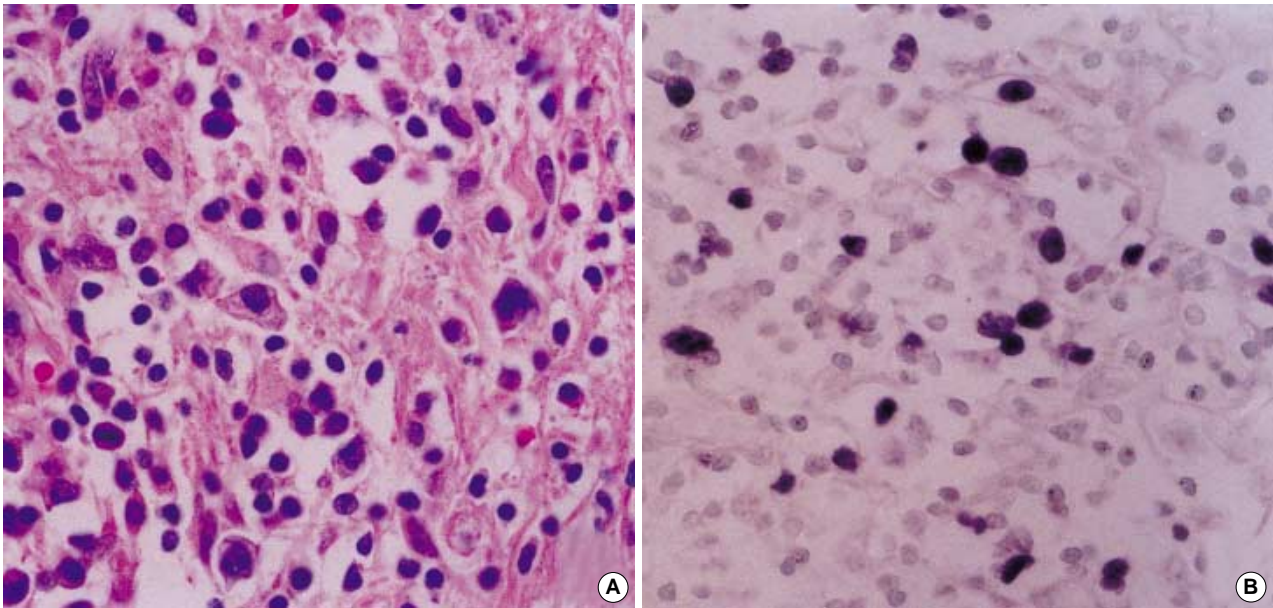


Fig. 2. Case 1. (A) The lesion consists of lymphocytes, plasma cells, and scattered immunoblasts. (B) The nuclei of some lymphocytes are positive for EBV in situ hybridization.

모세포의 증식과 다수의 다형성 림프구 및 형질세포의 침윤, 섬유화와 부분적인 괴사로 이루어져 있었다. 과염색상을 보이거나 핵막이 불규칙한 핵을 가진 비정형 림프구도 소수 관찰되었으며, 이들은 면역조직화학 염색에서 CD79a에 양성, CD3에 음성 이었고, EBV *in situ* hybridization에서 양성이었다(Fig. 2). 이후 환자는 4개월간 화학치료(CHOP, cyclophosphamide, adriamycin, vincristin)를 받았으며 8개월이 지난 현재까지 재발없이 생존해 있다.

증례 2

37세 남자 환자가 B형 간염으로 인한 간경화로 간이식을 받고 4개월 후에 우측 악하선에 경계가 좋은 직경 2.5 cm의 고형성 종괴가 발견되어 절제하였다. 종괴는 악하선에 유착된 다수의 림프절로, 가장 큰 림프절의 크기가 3.5×3×3 cm이었으며 절단면은 황백색이었다. 조직학적으로 림프절은 풍부한 세포질과 다형성을 보이는 큰 핵, 뚜렷한 핵소체를 가진 비정형 림프구로 대체되어 있었다. 이들 비정형 림프구는 면역조직화학 염색에서 CD79a에 양성, CD3에 음성 이었고, EBV에 양성이었다. 환자는 면역억제제로 cyclosporine, azathioprine, 스테로이드를 병용하였다. EBV 감염 상태에 대해서는 이식 전에 혈청 EBV 항체를 검사하지 않았고 종괴절제 후에도 anti-VCA IgM과 anti-EA IgM만 시행하였는데 이때 모두 음성 이어서, 급성 감염만 배제할 수 있었다. 진단 후 환자는 2개월 간 면역억제제를 감량하고 경부에 방사선 치료를 받은 후 4년이 지난 현재까지 재발없이 생존해 있다.

증례 3

60세 남자 환자가 B형 간염으로 인한 간경화로 간이식을 받고 8개월 후에 복부 초음파와 전산화단층촬영에서 간 종괴가 발견되어 경피침생검을 시행하였다. 생검된 조직에서 조직학적으로 괴사 배경에 다형성과 과염색상을 보이는 핵을 가진 비정형 림프구가 관찰되었다. 이 림프구들은 CD79a에 양성, CD3에 음성, EBV *in situ* hybridization에서 양성, 면역글로블린 중쇄 유전자 재배열에 대한 핵산중합효소연쇄반응 검사에서 단클론성을 보였다. 환자는 면역억제제로 cyclosporine을 사용하였으며, 이식 후 20일까지 간효소 수치가 정상화되지 않아 시행한 간혈관조영술에서 간동맥 협착을 발견하고 풍선 이완술을 시행하여 호전되었다. 그러나 이식 후 6개월부터 다시 간효소 수치가 상승하여 간혈관조영술을 시행하였으나 혈관의 협착은 발견되지 않았다. 혈액 EBV 항체는 검사하지 않았다. 환자는 열흘간 방사선 치료를 받았으나 합병증으로 발생한 방사선 간염에 의한 이식간부전으로 이식 후 11개월에 사망하였다.

증례 4

2세 여아가 원발성 담즙성 간경화로 간이식을 받고 10개월 후에 설사와 체중 감소로 입원하였다. 환아는 이식 후 5개월까지 급성 거부 반응으로 4회의 스테로이드 pulse 치료와 함께 FK506을 5 mg까지 증량하여 사용하였고, 그 후 FK506 1 mg 과 celcept 75 mg 병용으로 대체하여 내원 시까지 사용하였다. 이식 전 혈액내 EBV 항체검사서 anti-VCA IgG 양성, anti-

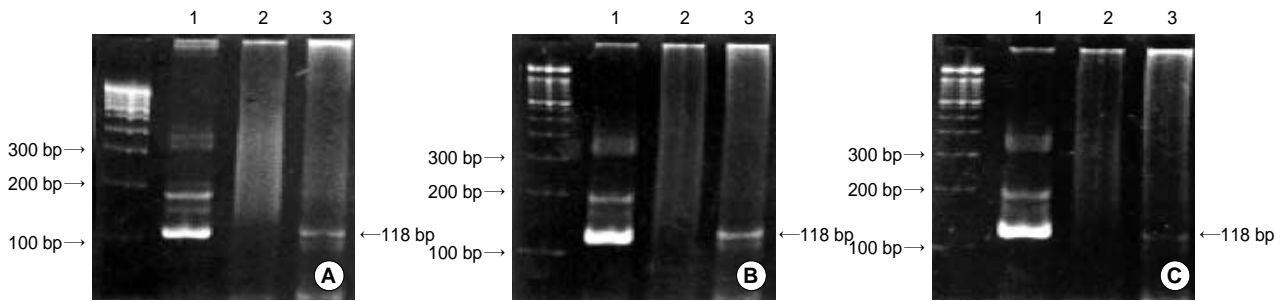


Fig. 3. Case 4. The lesions of colon (A), liver (B), and mesenteric lymph node (C) are monoclonal in polymerase chain reaction for immunoglobulin heavy chain gene rearrangement. Lane 1: positive control, Lane 2: negative control, Lane 3: patient sample.

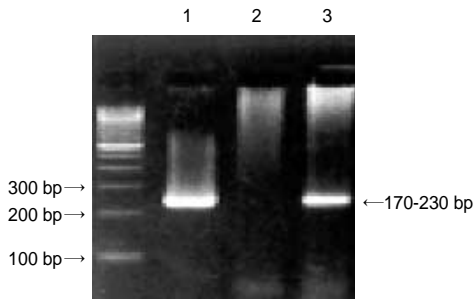


Fig. 4. Case 4. The colonic lesion is positive in polymerase chain reaction for BMLF1 (EBV lytic cycle protein) and EBV IR3 sequence. Lane 1: positive control, Lane 2: negative control, Lane 3: patient sample.

VCA IgM 양성, anti-EA IgM 양성, anti-EBNA 음성이며 EBV 초감염으로 판단하고 acyclovir도 함께 사용 중이었다. 내원시 환이는 간에 압통과 비종대가 있었고, AST 65 IU/L, ALT 33 IU/L, 혈액내 EBV 항체는 anti-VCA IgG 양성, anti-VCA IgM 음성, anti-EA IgM 양성, anti-EBNA 음성이었다. 복부 전산화단층촬영에서 비종대와 장간막 림프절비대가 관찰되었다. 대장내시경검사서 S상 결장에 다수의 작은 결절이 있어서 생검하였다. 조직학적으로 대장 점막에 다형성 림프구 침윤이 있었으며 이들 림프구는 면역화학염색에서 주로 B 세포였으며 EBV *in situ* hybridization과 EBV에 대한 핵산중합효소연쇄반응 검사에서 양성, 면역글로블린 중쇄 유전자 재배열에 대한 핵산중합효소연쇄반응 검사에서 단클론성을 보였다 (Fig. 3A, 4). 치료를 위해 2주간 FK506을 중단한 후 비종대와 설사는 호전되었으나, 간의 압통과 간효소치 상승이 계속되고 복부 전산화단층촬영에서 장간막 림프절비대가 계속 관찰되어서 개복하여 간과 장간막 림프절을 생검하였다. 조직학적으로 간에서는 주로 간문맥과 동양혈관에 소수의 비정형 림프구를 포함한 림프구 침윤이 있었으며, 림프절에서도 소수의 비정형 림프구가 관찰되었다. 간과 림프절의 생검 조직은 모두 EBV *in situ* hybridization에서는 음성이었으며, 면역글로블린 중쇄 유전자 재배열에 대한 핵산중합효소연쇄반응 검사에서 단클론성을 보였다(Fig. 3B, C). 환이는 면역억제제를 중단하고 2개월간

POG9219 protocol (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, prednisolone)에 따라 화학치료를 받았으나 복부 전산화단층촬영에서 장간막 림프절의 크기가 감소하지 않아서 POG9317 protocol로 변경하여 2개월간 화학치료를 받았다. 치료 종료 후 3개월에 시행한 대장내시경생검과 간생검 조직에서 림프구 침윤은 대부분 소실되었고, EBV *in situ* hybridization에서 음성이었으며, 혈액내 EBV 항체는 anti-VCA IgG 양성, anti-VCA IgM 음성, anti-EA IgM 음성, anti-EBNA 양성 이었고, 현재 재발없이 1년간 생존해 있다.

고 찰

본 증례 보고는 신장이식 후 이식신에 발생한 1예와 간이식 후 발생한 3예의 PTLD에 대한 것이다. 이식장기에 따라 면역억제제 정도가 다르기 때문에 PTLD의 발생 빈도는 심폐이식 후 9.4%, 폐이식 후 6.2%, 신장-췌장이식 후 5.2%, 심장이식 후 1.8-2%, 신장이식 후 1-2.5%, 간이식 후 1.4-2.2%, 골수이식 후 0.6%로 장기에 따라 다르게 보고되고 있다.¹⁻³ 본원에서는 신장이식 후 0.1% (1,028예의 신장이식 후 1예), 간이식 후 0.6% (507예의 간이식 후 3예)로 외국에 비해 현저히 낮다. 국내의 다른 기관에서는 신장이식에서는 가톨릭대학교가 0.2% (820예의 신장이식 후 2예), 연세대학교가 0.1% (1,313예의 신장이식 후 1예)로 본원과 비슷하였다. 간이식에서는 삼성서울병원은 10% (20예의 간이식 후 2예)를 보고하여 본원 및 외국의 보고와 큰 차이를 보였으나 시술된 간이식례가 적어서 의의를 두기 어렵다.⁴

PTLD 발생의 위험인자는 FK506의 사용 여부, 수여자의 EBV와 CMV 혈청 면역 상태이다.^{5,6} 심폐이식 후 면역억제나 급성거부반응의 치료를 위해 FK506을 사용한 후 PTLD의 발생 빈도가 증가한다. 증례 4의 환이는 FK506을 사용한 PTLD 발생의 위험군에 속하나, 나머지 증례는 FK506을 사용하지 않았으나 PTLD가 발생하였다. 수여자가 이식 후 EBV에 감염되거나 잠복감염의 재활성화가 있을 때 PTLD의 발생 빈도가 증가한다. EBV는 PTLD의 90% 이상에서 증명되며, PTLD 발

생전 이식편 생검에서도 70-90%의 양성률을 보여 PTLD가 발생하지 않은 환자의 이식편 생검에서의 7%보다 월등히 높다.⁷ 여기 기술된 증례들에서도 모두 조직에서 EBV가 확인되었다. 또한 이식 후 EBV에 감염된 경우가 잠복감염의 재활성화보다 PTLD 발생률이 24배 높다.⁵ 증례 1은 이식 후 EBV에 감염이 되었으며, 증례 4는 이식 시 급성 감염 상태였다. CMV 항체 음성인 수여자가 CMV 양성인 공여자의 장기를 받았을 때 PTLD 발생률이 더 높다.⁵ 증례 4는 이식전 CMV 항체가 양성이었으며 나머지 증례들은 CMV 항체 검사를 하지 않아서 비교할 수 없다.

1996년 Society for Hematopathology Workshop에서는 PTLD를 1) 조기 병변(early lesion), 2) PTLD-다형성(poly-morphic), 3) PTLD-단형성(monomorphic), 4) 기타로 분류하였다.⁷ 조기 병변에서는 반응성 형질세포 증식 또는 전염성 단핵구증과 유사한 증식을 보이며 세포의 이형성이 거의 없고 면역글로불린 유전자 재배열 검사에서 대개는 다클론성을 보인다. 다형성 PTLD는 증례 1의 이식신 제거 후 발생한 복부 종괴나, 증례 4에서 보는 것처럼 심한 형질세포, 림프구, 면역모세포의 침윤이 있으며 때때로 괴사나 세포학적 이형성, 정상구조의 파괴를 동반하기도 한다. 면역글로불린 유전자 재배열 검사에서 대개는 단클론성을 보인다. 단형성 PTLD는 림프종을 말하며 증례 1의 이식신 종괴와 증례 2와 3이 여기에 속한다. 기타 병변은 골수종과 형질세포종을 포함한다. 이러한 분류는 PTLD의 발생기전에 따른 것으로 조기 병변에서는 EBV에 감염된 후 T 림프구의 제어를 받지 않는 B 림프구의 무제한 증식이 일어나며, 증식한 B 림프구 중 일부 또는 하나의 클론이 선택적으로 성장하면서 다형성 단계로 넘어가며, 염색체의 변이 및 숙주 세포의 암유전자 활성이 일어나면 결국 림프종으로까지 진행한다.^{7,8}

PTLD의 진단은 림프구로 이루어진 팽창성 결절, B 림프구가 우세한 침윤, 핵의 이형성, 림프구 침윤내의 괴사 동반, *in situ* hybridization에서 EBV 양성으로 쉽게 진단할 수 있으나, 이식거부반응과 감별이 어려울 수도 있다.^{9,10} 림프구 결절은 만성거부반응에서도 나타날 수 있으나 이 때는 등글고 경계가 좋으며 중심에 혈관 증식이나 배중심이 있는 것으로 PTLD와 감별할 수 있다. 괴사부는 혈관염을 동반한 이식거부반응에서도 나타날 수 있으나 이 때는 출혈성 또는 췌기양 피막하 경색의 형태로 온다. B 림프구가 우세한 간질침윤이 PTLD의 특징이나, 일부에서는 바이러스에 대한 반응으로 T 림프구가 우세할 수 있으며 T 림프구 PTLD도 드물지만 있으므로 주의해야 한다.¹¹ EBV *in situ* hybridization은 핵의 이형성이 뚜렷하지 않은 조기 병변이나 다형성 병변을 진단하는 데 도움이 된다. 그러나 조직상태가 좋지 않으면 위음성이 나올 수 있으며 염증성 병변의 1-10%에서 소수의 위양성 세포가 나타날 수 있으므로 주의해야 한다.¹² 증례 1의 수술 후 발생한 종괴와 증례 4의 대장점막 병변의 진단에서도 침윤된 림프구의 이형성이 미약하여

EBV *in situ* hybridization이 진단에 도움이 되었다.

PTLD의 치료를 위해서는 면역억제제의 일시적 감량 혹은 중단과 함께 항바이러스제인 acyclovir를 사용하며 외과적 절제, 항암화학요법, 방사선 치료가 필요할 수도 있다.¹³ 인터페론과 면역글로불린을 병용하여 효과를 보았다는 보고도 있다.¹⁴ 그러나 급성 거부반응과 겹치거나 감별이 어려운 경우 진단과 치료가 늦어지고 이식편을 보존하기 위해서는 면역억제제의 감량이나 중단에 제한이 있기 때문에, PTLD의 예후는 골수이식 후 발생한 경우 90%가 사망하고 고형장기이식에서도 평균 50%의 환자가 사망하는 나쁜 예후를 보인다.¹⁵ 클론성에 따라 예후에 차이가 있어 다형성 다클론성은 면역억제제의 사용을 중단하고 항바이러스제를 투여하는 것만으로도 병변이 소실되나, 다형성 단클론성은 33%가 사망하고 림프종은 55%가 사망한다.^{16,17} 본 원에서는 이식 후 림프증식성 질환 4예 중 3예가 림프종이었으며, 그 중 1예가 사망하였다.

PTLD는 반응성 증식에서 림프종까지 다양한 병변을 포함하며 특히 이식편 생검에서는 이식거부반응과 감별이 어려울 수 있으므로 이식 환자의 림프구 침윤을 진단할 때는 항상 PTLD의 가능성을 고려해야 한다. 특히 FK506을 사용하였거나 EBV 감염이 있는 위험군에서는 조직에서 EBV에 대한 분자생물학적인 검사를 병행하는 것이 진단에 도움이 된다.

참고문헌

1. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, *et al.* The pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988; 133: 173-92.
2. Cockfield SM, Preiksaitis JK, Jewell LD, Parfrey NS. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 56: 88-96.
3. Walker RC, Paya CV, Marshall WF, *et al.* Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 214-21.
4. Kim NR, Kim DS, Oh YL, Kim MK, Ko YH. A clinicopathological study of posttransplant liver biopsy. *Korean J Pathol* 1999; 33: 169-78.
5. William RC, Martial F, Strickler JG, *et al.* Pretransplant assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1346-53.
6. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, *et al.* Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipi-

- ents. *N Engl J Med* 1990; 323: 1723-8.
7. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH, *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of society for hematopathology workshop. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 8-14.
 8. Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliferative disorders: a morphologic, phenotypic and genotypic spectrum of disease. *Histopathology* 1990; 20: 373-85.
 9. Randhawa PS, Demetris AJ, Pietrzak B, Nalesnik M. Histopathology of renal posttransplant lymphoproliferation: Comparison with rejection using the Banff schema. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 578-84.
 10. Randhawa PS, Magnone M, Jordan M, Shapiro R, Demetris AJ, Nalesnik M. Renal allograft involvement by Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 563-71.
 11. Ulrich W, Chott A, Watschinger B, Reiter C, Kovarik J, Radaszkiewicz T. Primary peripheral T cell lymphoma in a kidney transplant under immunosuppression with cyclosporine A. *Hum Pathol* 1989; 20: 1027-30.
 12. Hubscher SG, Williams A, Davison SM, Young LS, Niedobitek G. Epstein-Barr virus in inflammatory diseases of the liver and liver allografts: an in situ hybridization study. *Hepatology* 1994; 20: 899-907.
 13. Nalesnik MA, Makowka L, Starzl TE. The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Curr Prob Surg* 1988; 25: 367-472.
 14. Shapiro RS, Chauvenet A, McGuire W, *et al.* Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon α and intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1334.
 15. Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, *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.
 16. Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS, *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: Ten years of cyclosporine based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 877-87.
 17. Chadburn A, Cesarman E, Knowles DM. Molecular pathology of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 15-26.