

## · 综述 ·

# 儿童肝移植术后 EB 病毒相关淋巴组织增生性疾病的诊治进展



全文二维码

赵升桥<sup>1</sup> 孙超<sup>2</sup><sup>1</sup> 天津医科大学, 天津 300192; <sup>2</sup> 天津市第一中心医院儿童器官移植科 天津市器官移植重点实验室, 天津 300192

通信作者: 孙超, Email: sunchaodoc@163.com

**【摘要】** EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染在儿童肝移植术后较为常见, 而 EBV 相关的移植后淋巴组织增生性疾病 (posttransplant lymphoproliferative disease, PTLD) 是儿童肝移植术后的严重并发症, 可导致受者死亡。近年来儿童肝移植术后 EBV 感染、病毒载量监测、EBV 相关 PTLD 生物标志物、EBV 疫苗及使用利妥昔单抗等药物治疗等方面的研究均有不同程度进展, 患者预后较前也明显改善。本文就儿童肝移植术后 EBV 相关 PTLD 的诊治进展进行综述。

**【关键词】** 肝移植; 疱疹病毒 4 型, 人; 淋巴组织增生性疾病

**基金项目:** 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (TJWJ2022XK017)

DOI: 10.3760/ema.j.cn101785-202203015-015

## Advances in the diagnosis and treatment of EBV associated lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients

Zhao Shengqiao<sup>1</sup>, Sun Chao<sup>2</sup><sup>1</sup> Clinical College of the first center of Tianjin Medical University, Tianjin 300190, China; <sup>2</sup> Tianjin Key Laboratory of organ transplantation, Department of child organ transplantation, Tianjin First Central Hospital. Tianjin 300192, China

Corresponding author: Sun Chao, Email: sunchaodoc@163.com

**【Abstract】** EBV infection is common after pediatric liver transplantation. And EBV related posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) is a potentially lethal complication. Recently great strides have been made in the managements of EBV infection, PTLD, viral load monitoring, detecting new biomarkers and EBV vaccination, etc. This review focused upon the latest advances in the diagnosis and treatment of EBV related PTLD after pediatric liver transplantation.

**【Key words】** Liver Transplantation; Herpesvirus 4, Human; Lymphoproliferative Disorders

**Fund program:** Tianjin Key Medical Discipline Construction Project (TJWJ2022XK017)

DOI: 10.3760/ema.j.cn101785-202203015-000

随着儿童肝移植在手术技术、免疫抑制、围手术期及麻醉管理等方面的进步, 肝移植术后患者的近、远期生存率均显著提高<sup>[1]</sup>。由于免疫抑制剂的使用, 爱泼斯坦-巴尔病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染在儿童肝移植术后较为常见, 而 EBV 相关的移植后淋巴组织增生性疾病 (posttransplant lymphoproliferative disease, PTLD) 是儿童肝移植术后的严重并发症, 可导致受者死亡<sup>[2-5]</sup>。儿童实体器官移植 (solid organ transplantation, SOT) 术后 PTLD 的发生率较成人高。本文阐述儿童肝移植术后 EBV 感染及 PTLD 诊治研究进展。

### 一、流行病学及危险因素

EBV 是一种带有包膜的双链 DNA 病毒, 属于疱疹病毒

家族, 人类是其唯一宿主。在全球范围内有超过 90% 的成人血清 EBV 抗体阳性, 在发达国家中 5 岁以下儿童中, 这一比例超过 50%<sup>[6]</sup>。在儿童肝移植受者中, 术后 EBV 感染率为 27%~66.4%, 多发生在术后早期<sup>[7]</sup>。EBV 主要通过唾液传播, 也可经血液传播, 在儿童肝移植受者中还可能因接受血清 EBV 阳性的供肝而感染。

PTLD 是一种在实体器官或干细胞移植术后, 由于受者机体处于免疫抑制状态而导致淋巴细胞或浆细胞异常克隆的增生性疾病, 最终可进展为恶性侵袭性淋巴瘤。目前认为 PTLD 的发生与术后 EBV 感染密切相关, 超过 80% 的 EBV 相关 PTLD 发生在肝移植术后 1~2 年<sup>[8]</sup>。儿童肝移植术后

PTLD 的发生率为 2%~20%<sup>[7,9-10]</sup>。在大多数情况下,PTLD 的发病与慢性 T 细胞免疫抑制环境中 EBV 感染导致 B 淋巴细胞异常增殖相关<sup>[11]</sup>。儿童肝移植术后需长期服用免疫抑制剂,体内细胞毒性 T 细胞活性受到抑制,EBV 感染的 B 细胞被识别和清除的过程受阻,导致部分 B 细胞异常克隆性增殖,最终导致 EBV 相关 PTLD 的发生<sup>[12]</sup>。此外 T 淋巴细胞相关(其中约 30% EBV 阳性)PTLD 也可能发生,具体发病机制尚不明确<sup>[11]</sup>。在儿童肝移植中,受者移植前 EBV 血清学阴性被认为是 PTLD 的一个主要危险因素。除此之外,儿童肝移植术后 EBV 相关 PTLD 发生的另一个主要原因是使用了强度较高且较长周期的免疫抑制方案。其他因素还包括:移植时受者年龄较小、合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染、发生 PTLD 前出现过急性细胞免疫排斥及供体年龄较大等<sup>[13]</sup>。Qin 等<sup>[7]</sup>针对 705 例儿童肝移植患者的回顾性研究显示,EBV 相关 PTLD 患儿的免疫应答水平显著降低,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞 ATP 值较低的患儿 PTLD 累积发病率也较高。Bariş 等<sup>[14]</sup>发现儿童肝移植术后 PTLD 患者中食物过敏的发生率达 37.5%,远高于未发生 PTLD 者(19.2%),他们认为食物过敏可能与 PTLD 的发生相关。

## 二、临床表现

儿童肝移植术后 PTLD 患者初期多无特异性表现,以不明原因发热、盗汗、乏力、咽痛等为主要症状,以浅表或胸/腹淋巴结肿大、胸/腹部肿块、皮下结节为主要体征<sup>[2]</sup>;可合并血液系统异常,如白细胞减少、溶血性贫血等。PTLD 可以累及任何部位,最常见部位是移植肝和胃肠道,患者可出现黄疸、腹痛、消化道出血甚至穿孔等症状,中枢神经系统受累多表现为局灶性神经系统症状,且预后较差。

## 三、诊断

### (一)组织病理学特点

组织病理学检查是儿童肝移植术后 PTLD 诊断和分型的金标准。根据 2017 年 WHO 修订版中将 PTLD 分为:①早期 PTLD:主要特征为受累组织非破坏性改变,其中传染性单核细胞增多症性 PTLD 主要表现为副皮质区或滤泡间区增生;浆细胞增生性 PTLD 是大量浆细胞增生;旺炽性滤泡增生性 PTLD 为滤泡增生明显,易形成肿块;②多形性 PTLD:主要为受累组织破坏性改变,可见 B 细胞的各个发育阶段,并出现形似 R-S 的散在坏死细胞,但不符合恶性淋巴瘤的诊断;③单形性 PTLD:其病理特征与免疫正常人群中 B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤病理诊断相同;④经典霍奇金淋巴瘤:可见典型的 R-S 细胞,并符合经典霍奇金淋巴瘤诊断标准<sup>[15]</sup>。患者可能存在从早期病变发展到多形性、再到单形性 PTLD,并且可在同一患者的不同位置检测到不同病理类型<sup>[2]</sup>。一项包含 937 例儿童肝移植的回顾性研究显示,单形性 PTLD 发病较其他类型晚,且预后较差<sup>[16]</sup>。

### (二)影像学检查

CT、MRI 和正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)在 PTLD 的早期发现、分期、指导活检和评估治疗反应方

面有重要作用。其中 CT 最常用, MRI 多用于中枢神经系统淋巴瘤, PET/CT 已广泛用于成人 PTLD 的诊断,在儿童中的应用较少<sup>[17]</sup>。最近一项涉及 28 例儿童 PTLD 的研究表明, PET/CT 具有良好的特异性和阳性预测价值,但其敏感性和阴性预测值较差,这可能是因为儿童生长发育较快,存在大脑、肾脏和心脏等高代谢区域,导致 PET/CT 无法在该区域检测到可通过组织学证实的 PTLD<sup>[18]</sup>。尽管如此,目前 PET/CT 仍然是儿童 PTLD 诊断、分期和随访的重要工具,并且能够诊断部分可疑及隐匿性病变。在多发性病变的患者中, PET/CT 扫描可以显示最活跃的病变,从而提高活检的准确率,减少重复活检导致肿瘤播散的潜在风险,并能够更早进行组织学诊断<sup>[19]</sup>。PET/MRI 结合了 MRI 的特点,能够提供更好的软组织对比度、弥散加权成像、动态对比度增强成像等,且辐射量较小,今后可能成为儿童 PTLD 的常用诊断方法<sup>[20]</sup>。

### (三)病毒载量监测

对受者体内 EBV 载量的动态检测对于 PTLD 的早期诊断、治疗具有重要意义,也可用于评估 EBV 相关 PTLD 治疗反应。目前多应用 PCR 技术定量检测 EBV DNA。临床和研究机构一般采用全血或血浆对 EBV DNA 定量分析,也有使用分离的 B 细胞、血清、外周血单个核细胞等。由于无法确定哪种方式对 EBV DNA 定量分析最准确、最有效,因此 EBV DNA 载量检测的阈值一般由各个检测机构自行确定,不利于多中心比较<sup>[21]</sup>。近期中国台湾一项单中心研究显示,在儿童肝移植术后 3 个月内 PBMC 中 EBV 病毒载量峰值 >4 100 拷贝量/μg 的患者, PTLD 的累积发病率显著增高<sup>[22]</sup>。也有研究对儿童肝移植术后全血中 EBV DNA 载量进行监测,并认为 EBV DNA 载量 ≥10 000 拷贝量/mL 具有一定的临床意义<sup>[10]</sup>。Qin 等<sup>[7]</sup>认为术后 3 个月内 EBV DNA 载量峰值 >9 590 拷贝量/mL 是 PTLD 发病的重要影响因素。活检病变组织原位杂交检测 EBV RNA 仍然是检测 EBV 的金标准,也可用于早期识别 EBV 相关 PTLD<sup>[21]</sup>。最近有研究主张用血浆替代全血检测 EBV DNA,认为血浆中 EBV DNA 可作为 EBV 相关的淋巴恶性肿瘤和鼻咽癌的预测因子<sup>[23]</sup>。

### (四)EBV 相关 PTLD 的生物标志物

目前尚没有公认的儿童肝移植术后 EBV 相关 PTLD 的生物标志物。Bergallo 等<sup>[24]</sup>对 51 份儿童肝移植患者的血清样本进行检测后发现,EBV 阳性患者的 miR-BART22 血清水平显著高于 EBV 阴性患者,而 miR-BART2-5p 和 miR-BART15 无显著差异,并建议使用 miR-BART 22 作为 EBV 再激活的潜在生物标志物。Wiesmayr 等<sup>[25]</sup>报告指出,与健康儿童和无 PTLD 儿童 SOT 受者相比,儿童 PTLD 患者的 NKp46 和 NKG2D 降低及 PD-1 升高与自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞功能改变相关,提示在移植患者中监测 NK 细胞可能具有一定的临床价值。一项针对 LMP1 增益突变与儿童肝移植术后 EBV 相关 PTLD 之间相关性的多中心前瞻性研究正在进行<sup>[26]</sup>。随着新检测方法的出现,可能识别 EBV 相关 PTLD 的特异性基因突变或多态性位点,并从中找

到新的生物标志物。

#### 四、预防

##### (一) 抢先治疗

术后监测 EBV DNA 载量是预防儿童肝移植术后 PTLD 发生的重要方式。当 EBV DNA 载量达到一个特定阈值后,在不增加排斥风险的情况下可减少/停用免疫抑制剂进行抢先治疗。一项单中心回顾性研究显示,对儿童肝移植术后常规行定量 EBV DNA 载量监测,当检测到病毒复制时随即减少免疫抑制剂的剂量,结果显示,与之前未监测病毒载量的患者相比,术后 PTLD 的发病率由 14.9% 降至 1.9%,且排斥反应的发生率并未增加<sup>[27]</sup>。Kullberg-Lindh 等<sup>[28]</sup>分析了 30 例儿童肝移植术后第 1 年减少或停用免疫抑制剂对全血和血清 EBV DNA 水平的影响,其中 8 例完全停用免疫抑制剂后 EBV DNA 水平降低,但 EBV DNA 阳性持续时间较长,所有病例未发生 PTLD。

##### (二) 使用抗病毒药物

目前尚无明确证据支持对儿童肝移植术后患儿常规预防性使用抗病毒药物(阿昔洛韦、更昔洛韦等)能够降低 EBV 相关 PTLD 的发生风险。一项纳入 52 篇研究的 Meta 分析显示,在所有器官移植类型和不同年龄组中,预防性或抢先使用抗病毒药物对 SOT 受者 PTLD 的发生率没有明显影响<sup>[29]</sup>。一项儿童肝移植的回顾性研究也显示,术后静脉注射更昔洛韦不能降低术后 8 周和 1 年的 EBV 病毒血症患者的比例<sup>[30]</sup>。

##### (三) 接种疫苗

诱导中和抗体的 EBV 预防性疫苗在预防 EBV 相关疾病方面具有巨大的应用前景,并已经取得一定了进展。EBV 包膜蛋白(gH/gL、gB、gp350)在 EBV 感染靶细胞过程中起着关键作用,由其诱导的中和抗体可防止 EBV 感染靶细胞,并能够显著降低致死剂量 EBV 感染的人源化小鼠外周血中的 EBV 毒力<sup>[31]</sup>。诱导 T 细胞反应的 EBV 疫苗也是减少原发性 EBV 感染的有效方式之一,目前正在开发中<sup>[32]</sup>。随着不同 EBV 相关疫苗的研究进展,未来疫苗可能成为预防儿童肝移植术后 EBV 感染的重要方式之一,从而降低 EBV 相关 PTLD 的发生率。

#### 五、治疗

##### (一) 减少免疫抑制

减少免疫抑制是儿童肝移植术后 PTLD 的一线治疗方案,应尽早开始<sup>[2,5,33]</sup>。免疫抑制的减少恢复了部分 T 细胞功能,通常可使 23%~86% 的患者病情得到缓解,而早期病变和多形性 PTLD 相对更易复发。对于无排斥反应及恶性淋巴瘤患者,一般在减少免疫抑制后观察 2~4 周,若病情未缓解甚至进展,应尽快进一步治疗<sup>[2]</sup>。在最近一项多中心研究中,减少免疫抑制剂的方案为将钙调神经磷酸酶抑制剂减少 30%~50%,并减少抗增殖药物(硫唑嘌呤和霉酚酸酯)<sup>[34]</sup>。将钙调神经磷酸酶抑制剂转换为 mTOR 抑制剂也是一种方式,可用于维持治疗,但目前无明确证据证明其有效性<sup>[35]</sup>。

##### (二) 使用利妥昔单抗(rituximab, RTX)

RTX 可与 CD20 结合并诱导 B 淋巴细胞凋亡,在减少免疫抑制后使用 RTX 是治疗 CD20 阳性 PTLD 的标准治疗方法。成人 SOT 受者中有 44%~79% 的 CD20 阳性 PTLD 患者对降低免疫抑制和使用 RTX 单药的治疗方案有反应,且 25% 在没有化疗的情况下完全缓解<sup>[36]</sup>。但 RTX 单药治疗儿童 PTLD 的病例资料有限,其中一项针对 40 例 SOT 术后 PTLD 患儿的研究结果显示,使用 RTX 单药治疗,约 69% 的患儿达到完全缓解<sup>[37]</sup>。但 RTX 可能导致儿童 PTLD 患者发生低丙种球蛋白血症和机会性感染<sup>[38]</sup>。

##### (三) 化疗

CD20 阴性的单形性 PTLD 患者和原发性中枢神经系统淋巴瘤患者通常与免疫功能正常的患者一样接受化疗。两项关于儿童移植术后 PTLD 的前瞻性研究显示,在初步治疗(最常见的是减少免疫抑制)失败后,使用 6 个疗程的低剂量环磷酰胺和泼尼松龙联合或不联合 RTX,缓解率分别为 69%、67%;复发率分别为 8%、19%<sup>[39-40]</sup>。在 24 例儿童颅内实性肿瘤 PTLD 患者中使用 RTX 加全身和鞘内化疗后,4 年无事件生存率和总生存率分别为(50±10)%和(74±9)%<sup>[41]</sup>。

(四) 细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、嵌合抗原受体-T(CD-19-directed chimeric antigen receptor-T, CAR-T)等免疫疗法

CTL 已被证明可有效治疗造血干细胞移植后 PTLD,但 SOT 中大多数 PTLD 都是受体来源的,供体来源的细胞系和受体肿瘤之间的 HLA 不匹配限制了供体来源的 CTL 的治疗效果<sup>[42]</sup>。此外,来自死亡供体的淋巴细胞也不易获得。目前最佳方案是使用来自第三方 HLA 匹配的 EBV 特异性 CTL,可避免供体淋巴细胞不易获取和供体、受体 HLA 不匹配的问题,已成功用于治疗 SOT 后 PTLD<sup>[33]</sup>。一项研究对 10 例 EBV 阳性 PTLD 患儿使用 EBV 特异性 CTL 治疗,其中 8 例得到缓解<sup>[43]</sup>。CD-19 定向 CAR-T 细胞免疫疗法是复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffused large B-cell lymphoma, DLBCL)的有效治疗方法,但 CAR-T 免疫疗法在 SOT 术后 PTLD 患者中应用较少<sup>[44]</sup>。对 3 例成人 SOT 术后 EBV 阴性 PTLD 患者(病理类型为 DLBCL)采用 CAR-T 免疫疗法,治疗后均出现了免疫效应细胞相关的神经毒性综合征,并在 4 个月内死亡<sup>[44]</sup>。最近也有使用自体抗 CD19 CAR-T 细胞免疫疗法成功治疗儿童肝移植术后 Burkitt PTLD 的报道<sup>[45]</sup>。NK 细胞在病毒感染和肿瘤生长的早期先天免疫反应中起着关键作用,在 PTLD 中, NK 细胞可能在 EBV(+ )/( - )肿瘤中发挥不同作用。NK 细胞治疗 PTLD 几乎无相关报道,但在非霍奇金淋巴瘤患者中 NK 细胞有一定应用,包括使用细胞因子(IL-2 或 IL-15)增强 NK 细胞功能、过继性 NK 细胞转移。在不增加移植排斥风险的情况下, NK 细胞疗法可能会成为儿童肝移植术后 PTLD 新的治疗方式。在非靶向免疫治疗的情况下存在发生移植排斥反应的风险<sup>[46]</sup>。程序性细胞死亡蛋白 1 和程序性细胞死亡配体-1 常在儿童及青少年 SOT 和 HCT 受体的 PTLD 肿瘤细胞中表达,使用相关抑制剂也可能成为未来 PTLD 的治疗方式<sup>[47]</sup>。



### (五)其他疗法

手术通常用于孤立的大体积病变、肠穿孔或气道压迫患者。放疗仅限于难治性或复发性 PTLD、T 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤或中枢神经系统 PTLD。诱导 EBV 从潜伏期到裂解期转化的药物,例如组蛋白去乙酰化酶抑制剂和蛋白酶体抑制剂(硼替佐米),使潜伏期 EBV 感染的 B 细胞对抗病毒药物敏感,已应用于小型观察性试验<sup>[48]</sup>。

PTLD 目前最常用的方式是抢先治疗,但是仍然存在对 EBV DNA 定量的最佳阈值以及如何及时干预等问题的争论;且 PTLD 缓解之后的免疫抑制维持方案也有待进一步研究。临床应促进多中心合作,明确 EBV DNA 载量检测的最佳方案及阈值,为进一步优化抢先治疗方案提供临床证据。在临床试验中应加强 PTLD 活检相关的病理学研究,包括基因突变、免疫侵袭标志物以及病毒和细胞基因组表达的研究,以开发预测治疗反应的理想标志物,做到早诊断、早分期、早治疗。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 赵升桥负责起草文章;孙超对文章知识性内容进行审阅

### 参 考 文 献

- [1] Tran LT, Carullo PC, Banh D, et al. Pediatric liver transplantation: then and now [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2020, 34 (8): 2028-2035. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.02.019.
- [2] Özçay F. Lymphoproliferative disease after pediatric liver transplant [J]. Exp Clin Transplant, 2017, 15 (Suppl 2): 79-81. DOI: 10.6002/ect.TOND16.L22.
- [3] Fishman JA. Infection in organ transplantation [J]. Am J Transplant, 2017, 17 (4): 856-879. DOI: 10.1111/ajt.14208.
- [4] Jothamani D, Venugopal R, Vij M, et al. Post liver transplant recurrent and de novo viral infections [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2020, 46-47: 101689. DOI: 10.1016/j.bpg.2020.101689.
- [5] Baker A, Frauca Remacha E, Torres Canizales J, et al. Current practices on diagnosis, prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients after solid organ transplantation: results of ern transplantchild healthcare working group survey [J]. Children (Basel), 2021, 8 (8): 661. DOI: 10.3390/children8080661.
- [6] Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 390 (Pt 1): 211-240. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8\_9.
- [7] Qin T, Gu XQ, Jeong SS, et al. Impact of EBV infection and immune function assay for lymphoproliferative disorder in pediatric patients after liver transplantation: a single-center experience [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2020, 19 (1): 3-11. DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.12.005.
- [8] Hwang CS, Macconnara M, Desai DM. Pediatric abdominal organ transplantation [J]. Surg Clin North Am, 2019, 99 (1): 73-85. DOI: 10.1016/j.suc.2018.09.006.
- [9] L'Huillier AG, Dipchand AI, Ng VL, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients: characteristics of disease in ebv-seropositive recipients [J]. Transplantation, 2019, 103 (11): e369-e374. DOI: 10.1097/TP.0000000000002898.
- [10] Seo E, Kim J, Oh SH, et al. Epstein-Barr viral load monitoring for diagnosing post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients [J]. Pediatr Transplant, 2020, 24 (4): e13666. DOI: 10.1111/ptr.13666.
- [11] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-barr virus and cytomegalovirus infections of the liver [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2020, 49 (2): 331-346. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.01.008.
- [12] 艾亮, 张盛, 王强, 等. EB 病毒相关性移植后淋巴组织增生性疾病生物标志物的相关进展 [J]. 器官移植, 2021, 12 (6): 767-772. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.06.019.
- [13] Ai L, Zhang S, Wang Q, et al. Advances on biomarkers of EB virus-related posttransplant lymphoproliferative disease [J]. Organ Transplantation, 2021, 12 (6): 767-772. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.06.019.
- [14] Huang JG, Tan M, Quak SH, et al. Risk factors and clinical outcomes of pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease in a multi-ethnic asian cohort [J]. Transpl Infect Dis, 2018, 20 (1). DOI: 10.1111/tid.12798.
- [15] Barış Z, Özçay F, Yılmaz ÖÖ, et al. A single-center experience of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) cases after pediatric liver transplantation: Incidence, outcomes, and association with food allergy [J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29 (3): 354-360. DOI: 10.5152/tjg.2018.17731.
- [16] Grimm KE, O'Malley DP. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [J]. Ann Diagn Pathol, 2019, 38: 6-10. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014.
- [17] Tajima T, Hata K, Haga H, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after liver transplantation: a retrospective cohort study including 1954 transplants [J]. Liver Transpl, 2021, 27 (8): 1165-1180. DOI: 10.1002/lt.26034.
- [18] Song H, Guja KE, Iagaru A. (18) F-FDG PET/CT for Evaluation of Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) [J]. Semin Nucl Med, 2021, 51 (4): 392-403. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.12.009.
- [19] Montes de Jesus FM, Glaudemans A, Tissing WJ, et al. (18) F-FDG PET/CT in the diagnostic and treatment evaluation of pediatric posttransplant lymphoproliferative disorders [J]. J Nucl Med, 2020, 61 (9): 1307-1313. DOI: 10.2967/jnumed.119.239624.
- [20] Xu YF, Yang JG. Roles of F-18-Fluoro-2-Deoxy-Glucose PET/Computed tomography scans in the management of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric patient [J]. PET Clin, 2020, 15 (3): 309-319. DOI: 10.1016/j.cpet.2020.03.006.
- [21] Guberina N, Gückler A, Gruenewald J, et al. Assessment of Suspected Malignancy or Infection in Immunocompromised Patients After Solid Organ Transplantation by (18) F FDG PET/CT and (18) F FDG PET/MRI [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2020, 54 (4): 183-191. DOI: 10.1007/s13139-020-00648-5.
- [22] AbuSalah M, Gan SH, Al-Hatamleh M, et al. Recent advances in diagnostic approaches for epstein-barr virus [J]. Pathogens, 2020, 9 (3): 226. DOI: 10.3390/pathogens9030226.
- [23] Chen HS, Ho MC, Hu RH, et al. Roles of Epstein-Barr virus viral load monitoring in the prediction of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation [J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118 (9): 1362-1368. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.12.007.
- [24] Kanakry J, Ambinder R. The biology and clinical utility of ebv monitoring in blood [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 391: 475-499. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1\_17.
- [25] Bergallo M, Gambarino S, Pinon M, et al. EBV-encoded microRNAs

- profile evaluation in pediatric liver transplant recipients[J]. J Clin Virol, 2017, 91: 36-41. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.04.002.
- [25] Wiesmayr S, Webber SA, Macedo C, et al. Decreased NKp46 and NKG2D and elevated PD-1 are associated with altered NK-cell function in pediatric transplant patients with PTLN[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(2): 541-550. DOI: 10.1002/eji.201141832.
- [26] Huang YC, Lin SJ, Lin KM, et al. Regulation of EBV LMP1-triggered EphA4 downregulation in EBV-associated B lymphoma and its impact on patients' survival[J]. Blood, 2016, 128(12): 1578-1589. DOI: 10.1182/blood-2016-02-702530.
- [27] Soriano-López DP, Alcántar-Fierros JM, Hernández-Plata JA, et al. A scheduled program of molecular screening for Epstein-Barr virus decreases the incidence of post-transplantation lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2016, 48(2): 654-657. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.02.031.
- [28] Kullberg-Lindh C, Saalman R, Olausson M, et al. Epstein-Barr virus DNA monitoring in serum and whole blood in pediatric liver transplant recipients who do or do not discontinue immunosuppressive therapy[J]. Pediatr Transplant, 2017, 21(5). DOI: 10.1111/ptr.12875.
- [29] Al Dabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, et al. The role of antiviral prophylaxis for the prevention of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients: a systematic review[J]. Am J Transplant, 2017, 17(3): 770-781. DOI: 10.1111/ajt.14020.
- [30] Østensen AB, Sanengen T, Holter E, et al. No effect of treatment with intravenous ganciclovir on Epstein-Barr virus viremia demonstrated after pediatric liver transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2017, 21(6). DOI: 10.1111/ptr.13010.
- [31] Cui X, Cao Z, Ishikawa Y, et al. Immunization with Epstein-Barr virus core fusion machinery envelope proteins elicit high titers of neutralizing activities and protect humanized mice from lethal dose EBV challenge[J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(3). DOI: 10.3390/vaccines9030285.
- [32] Cui X, Snapper CM. Epstein-Barr virus: development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 734471. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734471.
- [33] Lindsay J, Othman J, Heldman MR, et al. Epstein-Barr virus posttransplant lymphoproliferative disorder: update on management and outcomes[J]. Curr Opin Infect Dis, 2021, 34(6): 635-645. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000787.
- [34] Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or r-chop consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(5): 536-543. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3564.
- [35] Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13652. DOI: 10.1111/ctr.13652.
- [36] Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults[J]. N Engl J Med, 2018, 378(6): 549-562. DOI: 10.1056/NEJMra1702693.
- [37] Serinet MO, Jacquemin E, Habes D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, 2002, 34(4): 389. DOI: 10.1001/archsurg.136.12.1386.
- [38] Chiou FK, Beath SV, Patel M, et al. Hypogammaglobulinemia and bacterial infections following pediatric post-transplant lymphoproliferative disorder in the rituximab era[J]. Pediatr Transplant, 2019, 23(6): e13519. DOI: 10.1111/ptr.13519.
- [39] Gross TG, Bucuvalas JC, Park JR, et al. Low-dose chemotherapy for Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(27): 6481-6488. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.074.
- [40] Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL, et al. Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a children's oncology group report[J]. Am J Transplant, 2012, 12(11): 3069-3075. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04206.x.
- [41] Taj MM, Maecker-Kolhoff B, Ling R, et al. Primary post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system: characteristics, management and outcome in 25 paediatric patients[J]. Br J Haematol, 2021, 193(6): 1178-1184. DOI: 10.1111/bjh.17398.
- [42] O'Reilly RJ, Prockop S, Hasan AN, et al. Virus-specific T-cell banks for 'off the shelf' adoptive therapy of refractory infections[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(9): 1163-1172. DOI: 10.1038/bmt.2016.17.
- [43] Chiou FK, Beath SV, Wilkie GM, et al. Cytotoxic T-lymphocyte therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in children[J]. Pediatr Transplant, 2018, 22(2). DOI: 10.1111/ptr.13133.
- [44] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 45-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
- [45] Wang T, Feng M, Luo C, et al. Successful treatment of pediatric refractory Burkitt lymphoma PTLN after liver transplantation using anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. Cell Transplant, 2021, 30: 963689721996649. DOI: 10.1177/0963689721996649.
- [46] Nakid-Cordero C, Baron M, Guihot A, et al. Natural killer cells in post-transplant lymphoproliferative disorders[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8). DOI: 10.3390/cancers13081836.
- [47] Schiefer AI, Salzer E, Füreder A, et al. PD-L1 and PD1 expression in post-transplantation lymphoproliferative disease (PTLD) of childhood and adolescence: An inter- and intra-individual descriptive study covering the whole spectrum of PTLN categories[J]. Cancer Med, 2019, 8(10): 4656-4668. DOI: 10.1002/cam4.2394.
- [48] Bollard CM, Cohen JL. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease[J]. Blood, 2018, 131(26): 2899-2905. DOI: 10.1182/blood-2018-03-785931.

(收稿日期: 2022-03-05)

**本文引用格式:** 赵升桥, 孙超. 儿童肝移植术后 EB 病毒相关淋巴瘤组织增生性疾病的诊治进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(1): 79-83. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203015-015.

**Citing this article as:** Zhao SQ, Sun C. Advances in the diagnosis and treatment of EBV associated lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(1): 79-83. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203015-015.