

# 신장이식 환자에서의 ABO 부(副)-부적합에 의한 용혈성 빈혈

메리놀병원 내과

=Abstract=

## Immune hemolytic anemia secondary to ABO minor incompatibility in renal recipients

Dong Ryeol Lee, M.D., Hwa Mi Kang, M.D., Min Woong Kim, M.D.,  
Chi Heun Kim, M.D. Jong Hwan Park, M.D.,  
Ji Hoon Yoon, M.D. and Jin Min Kong, M.D.

*Department of Internal Medicine, Maryknoll Hospital, Busan, Korea*

**Background** : Immune hemolysis secondary to ABO minor incompatibility is a rare graft versus host disease in renal recipients, secondary to anti-ABO antibody produced by lymphocytes of donor origin that reacts against recipient RBCs.

**Methods** : To investigate the incidence and clinical features of immune hemolysis secondary to ABO minor incompatibility in renal allograft recipients, clinical records of 358 renal transplantation performed in Maryknoll Hospital since 1991 were analyzed retrospectively.

**Results** : Fifty four (15%) of 358 renal transplants were ABO minor incompatible. Immune hemolysis secondary to anti-ABO antibody developed in 5 (9.2%) of 54 ABO minor incompatible renal transplant recipients. Immune hemolysis occurred in 3 (13.6%) patients among 22 allografts from blood type O donor to A recipients and 2 (10%) patients among 20 from blood type O donor to B recipients. All 5 patients received cyclosporin with prednisolone, and MMF was administered to one patient additionally. Immune hemolysis developed on  $14 \pm 3$  days after renal transplantation and lasted for about  $10 \pm 3$  days. The maximum reduction of hemoglobin was  $3.3 \pm 1.0$  g/dL. All patients required donor type (blood type O) washed RBCs transfusion ( $5.0 \pm 2.6$  units per patient) and plasmapheresis were performed in 3 patients ( $4.0 \pm 1.0$  per patient). All patients recovered without deterioration of graft function. Age, number of HLA mismatch, creatinine at 1 year after transplantation, frequency of acute rejection and serum cyclosporin level during first 2 weeks were not significantly different between hemolysis group (N=5) and non-hemolysis group (N=49). Living unrelated transplantation is associated with increased incidence of immune hemolysis compared with living related transplantation ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion** : Although immune hemolysis secondary to ABO minor incompatibility is uncommon, we experienced cases with marked reduction of hemoglobin that required a large amount of transfusion. Therefore, this type of immune hemolysis needs to be considered as a differential

---

·접 수 : 2004년 12월 14일

·통 과 : 2005년 2월 18일

·교신저자 : 이동렬, 부산시 중구 대청동 4가 12, 메리놀 병원 신장내과(600-703)

E-mail : egis70@naver.com

diagnosis of posttransplant hemolysis. As our center routinely performs donor specific transfusion (DST), the incidence may be higher than that of other centers where DST is not usually given.(Korean J Med 69:177-182, 2005)

**Key Words** : Immune hemolysis, Blood group incompatibility, Renal transplantation.

## 2.

장기 이식 환자에서 ABO 부(副) 부적합에 의한 면역 용혈성 빈혈은 비교적 드문 질환으로 알려져 있으며 공여자의 신장과 함께 이식된 공여자 B림파구가 수여자의 적혈구항원에 대한 항A 또는 항B 항체를 형성하여 면역성 용혈을 일으키는 일종의 이식 숙주 반대반응(GVHD: graft versus host disease)이라 할 수 있다<sup>1-15)</sup>.

면역 용혈성 빈혈은 비교적 이식 초기에 발병하며, calcineurin 억제제 등에 대한 용혈성 요독 증후군에 의한 용혈과 감별해야 한다.

국내에서 신이식과 관련된 ABO 부 부적합에 의한 면역성 용혈성 빈혈에 대한 보고가 없어 이에 저자들은 ABO 부 부적합 환자들에서 신 이식 후 발생하는 면역성 용혈성 빈혈의 발생 빈도와 임상적인 특징을 보고자 하였다.

### 1.

1990년 8월에서 2003년 9월까지 본원에서 신장 이식 수술을 시행받은 358명의 환자 중 ABO 부 부적합 신장 이식을 시행받았던 54명을 대상으로 의무 기록을 중심으로 후향 분석하였다.

혈액형 O형 공여자에서 A형 수여자로 이식된 환자가 22명(41%), O형에서 B형으로 20명(37%), O형에서 AB형으로 1명(2%), A형에서 AB형으로 6명(11%), B형에서 AB형으로 신장이식 수술을 받았던 환자가 5명(9%)이었다.

본원에서 이식 수술을 받은 환자는 54명의 부(副) 부적합 이식을 포함하여 모든 환자에서 공여자 특이 수혈(DST: donor specific transfusion)을 시행하고 있으며, 29명은 수술 24시간 전에 나머지 25명은 수술 3주 전부터 1주 간격으로 3회의 공여자 전혈을 수혈하였다.

대상 환자의 의무 기록을 통하여 ABO 부 부적합 신 이식 환자의 임상적 특징을 보기 위해서 수술 당시의 평균 연령, 성별, ABO 혈액형의 조합, 말기 신부전증의 원인 질환, 수여자와 공여자 사이의 혈연 관계, 이식 수술 후 첫 2주간 cyclosporin의 혈중 농도 및 면역억제제의 종류를 확인하였다.

면역 용혈성 빈혈의 유무를 확인하기 위한 검사실 소견으로 헤모글로빈, 헤마토크리트, 교정 망상 적혈구 수치, 혈청 빌리루빈(주로 간접형), LDH 농도를 이식 후 1개월까지 연속적으로 측정하였고, 혈청 직접 Coomb's 검사와 수여자의 혈청에 존재하는 수여자 적혈구 항원에 대한 항 ABO항체를 확인하였다.

ABO 면역 용혈의 진단 기준은 용혈성 빈혈의 임상 및 검사실 소견과 함께 항 A항체 및 항 B항체의 존재가 확인되고, 말초 혈액 도말 검사에서 적혈구 파편이 없거나 미미한 경우로 하였다.

신 이식 후 면역 용혈성 빈혈의 임상적인 경과를 보기 위해서 이식 후 헤모글로빈의 감소 및 용혈의 시작 시기와 지속 기간, 헤모글로빈의 감소 정도, 평균 수혈의 요구량 및 혈장 교환술 시행 횟수, 치료 전후의 신기능 장애 유무를 확인하였으며, ABO 부 부적합 이식환자 중 용혈 발생군과 용혈 미발생군 사이에서 이식 당시의 평균 연령, 조직 적합성 불일치 수, 이식 후 1년째 신기능의 상태, 이식 후 1년까지 급성 거부 반응의 발생 빈도, 이식 후 첫 2주 동안의 cyclosporin 혈중 농도, 수여자와 공여자 사이의 혈연관계 유무를 비교해 보았다.

신 이식 첫 2주 동안 cyclosporin 혈중 농도는 2000년 4월 이전에는 다클론성 측정법(polyclonal measurement)으로, 이후 단클론성 측정법(monoclonal measurement)을 이용하였다.

### 3.

자료 값은 각각 평균±표준편차로 표시하였다. ABO

부 부적합 신 이식 환자 중 용혈이 일어난 군과 일어나지 않은 군 간의 각 인자 비교는 Mann-Whitney 검정법을 공여자의 혈연에 따른 용혈성 빈혈의 발생과의 상관관계는 Fisher's Exact 검사법을 이용하였다. 통계적 유의성은  $p$  값이 0.05미만인 경우로 하였다.

1.

평균 연령은  $52 \pm 9.6$ 세이고, 남자가 3명, 여자가 2명이었다. ABO 부 부적합에 의한 용혈성 빈혈의 발생 빈도는 54명 중 5명(9%)이었다.

O형의 공여자에서 A형의 수여자로 이식된 22명 중에서 3명(13.6%), O형 공여자에서 B형 수여자로 이식된 20명 중에서 2명(10%)에서 용혈성 빈혈이 발생했고, O형에서 AB형, A형에서 AB형, B형에서 AB형으로 이식된 경우는 용혈성 빈혈이 없었다.

만성신부전의 원인은 만성사구체 질환 3명, 요산성 신증 1명, 원인 불명이 1명이었다. 5명 모두 비혈연간 신 이식 이었으며, 모두 공여자 특이 수혈(DST)을 시행받았다.

4명의 환자는 cyclosporin과 steroid를 사용하였고, 1명은 cyclosporin, steroid, mycophenolate mophetil의 3자 요법을 사용하였으며 이식 첫 2주간 cyclosporin은

4~4.5 mg/kg, steroid 0.4~0.6 mg/kg, mycophenolate 1,000 mg/day을 투여하였다. 신 이식 첫 2주 동안 cyclosporin의 혈중농도는 2000년 4월 이전에 사용하였던 다클론성 측정법(polyclonal measurement)으로는  $292.8 \pm 49.5$  ng/mL, 그 이후 단클론성 측정법(monoclonal measurement)으로는 429.0 ng/mL이었다(표 1).

2.

신 이식 후 5명의 환자에서 평균  $10 \pm 3$ 일째(6~14일)부터 혈중 헤모글로빈이 감소하기 시작하였고, 이식 직후 헤모글로빈을 기준으로 했을 때, 헤모글로빈 감소는 평균  $3.3 \pm 1.0$  g/dL ( $3.4 \sim 5.2$  g/dL)였다. 그 외 haptoglobin의 감소, 망상 적혈구의 증가, 혈중 빌리루빈의 증가, LDH의 증가 등이 있었고, 직접 항 글로블린 검사(Coomb's test)에서 용혈에 관여한 적혈구에 대한 IgG 동종 항체가 확인되었다. 이들 환자에서 수여자의 적혈구에 대한 항 A항체(Anti-A antibody), 항 B항체(Anti-B antibody)가 각각 1:16으로 증가되었으며, 말초 혈액 도말 검사에서 분열 적혈구(schistocytes) 또는 분절성 적혈구(fragmented RBC)는 관찰되지 않았고, 혈중 크레아티닌 수치의 증가는 없었다(표 2).

3.

용혈성 빈혈이 발생한 5명 모두에서 공여자 혈액형과

**Table 1. Baseline characteristics of patients with immune hemolysis**

Age (year)	52±9.6
Sex (M : F)	2 : 3
ABO minor incompatibility	
O → A	3
O → B	2
Causes of ESRD	
Chronic GN	3
Chronic urate nephropathy	1
Undetermined	1
Living-unrelated : Living-related	5 : 0
Trough level of CsA at 2 week post-transplant (ng/mL)	
Polyclonal measurement (N=4)	292.8±49.5
Monoclonal measurement (N=1)	429
Immunosuppressive agents	
CsA+ Steroid	4
CsA+ Steroid+ MMF	1

동일한 O형의 농축 적혈구 320 cc를 5.0±2.6 (2-9)개 수혈 받았으며, 용혈성 빈혈이 심했던 5명 중 3명은 추가로 4.0±1.0 (3-5)회의 혈장 교환술을 시행받았다.

용혈성 빈혈의 완치는 더 이상의 수혈이나 혈장 교환술 등의 치료 없이 혈중 헤모글로빈, 헤마토크리트가 안정되고, 망상 적혈구, 빌리루빈, LDH의 정상화 및 항 A 항체, 항 B항체가 소실된 경우로 정의하였고, 평균 14.4±2.6일 정도 용혈이 지속되었다.

ABO 부 부적합에 의한 용혈성 빈혈이 발생했던 환자에서 이식 후 첫 1년 동안 발생한 급성 거부 반응은 평균 1.0±0.7회였고, 이식 후 1년째 평균 크레아티닌 농도는 1.3±0.1 mg/dL였다.

4.

전체 ABO 부(副) 부적합 신 이식 환자 54명에서 용혈성 빈혈이 발생한 군(N=5)과 발생하지 않은 군(N=49)에서 이식 당시의 나이, 이식 전 투석 기간, 조직 적합성

항원의 불일치 정도, 이식 후 첫 2주 동안의 혈중 cyclosporin의 농도 및 이식 후 첫 1년 이내에 발생한 급성 거부반응 발생 빈도 등에서는 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았으나, 용혈성 빈혈이 발생한 5명 모두는 비혈연간 신 이식을 시행한 경우로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p<0.01$ ) (표 3).

여러 형태의 면역성 용혈성 빈혈이 ABO부 부적합 장기의 이식 후에 보고되어 왔다<sup>1-15</sup>. 급성 용혈성 빈혈의 발생은 비교적 드물지만 그 원인이 감염, 약물 그리고 대사적 이상에 의해서도 발생 할 수 있기 때문에 감별 진단이 필요하다.

첫째, 면역 억제제인 cyclosporin<sup>3-11</sup>, tacrolimus<sup>16-18</sup>에 의한 용혈성 요독 증후군(Hemolytic uremic syndrome)의 형태로 용혈성 빈혈이 발생할 수 있고 둘째, 자가 면역성 용혈성 빈혈(Autoimmune hemolysis)이 발생

Table 2. Clinical courses of patients with Immune hemolysis

Onset of hemolysis after transplantation (days)	10±2.6
Duration of hemolysis (days)	14.4±2.6
Maximum reduction of Hb. (g/dL)	3.3±1.0
No. of transfusion required	5.0±2.6 (2 ~ 9)
Patients treated with plasmapheresis	3
No. of plasmapheresis	4.0±1.0 (3 ~ 5)
Creatinine at 1 year after transplantation (mg/dL)	1.3±0.1
No. of AR during first year	1.0±0.7
No. of HLA mismatch	3.6±0.6

Table 3. Comparisons of patients between with (N=5) and without (N=49) immune hemolysis in ABO minor incompatible renal transplants

	Hemolysis	Non-hemolysis	p value
Age (yr)	52.4±9.6	44.6±11.1	0.12 <sup>a</sup>
No.of HLA mismatch	3.6±0.6	2.9±1.1	0.12 <sup>a</sup>
Creatinine at 1 year after transplantation (mg/dL)	1.3±0.2	1.3±0.3	0.50 <sup>a</sup>
CsA level during first 2-week (ng/mL)			
Polyclonal measurement	292.8±49.5	366.6±104.7	0.14 <sup>a</sup>
Monoclonal measurement 429	348.1±67.5		
Duration of dialysis (month)	14.8±19.1	14.9±19.7	0.79
Living related : Living unrelated 0 : 5	33 : 16	0.006 <sup>b</sup>	

a. Mann-Whitney Test  
b. Fisher's Exact Test

할 수 있다. 셋째, ABO 부(副) 부적합 이식을 시행한 후 적혈구 동종항원(alloantigens)에 대한 자가항체(autoantibodies)의 출현으로 인한 동종 면역성 용혈성 빈혈(Alloimmune hemolysis)이 관찰될 수 있는데<sup>1, 3-7, 12-14, 19-21</sup>, 이런 용혈성 빈혈은 주로 간이식에서<sup>16, 22, 23</sup> 더욱 흔하지만, 신이식 환자에서도<sup>7, 8, 12-14, 20</sup> 드물게 증례로 보고되었다.

ABO 항체에 의한 용혈성 빈혈은 O형 공여자가 A, B, AB형의 수여자로 또는 A, B형의 공여자가 AB형의 수여자로 장기를 이식하는 경우에 발병 하는데, 이식 장기와 함께 공여자의 임파구가 수여자로 이동하는 것이 용혈의 병인으로 알려져 있다<sup>4, 7, 8, 12-14, 17, 22-25</sup>.

수여자로 이동한 공여자의 임파구가 면역억제제 사용에 의한 면역감시 약화 등에 의해 microchimerism을 형성하여 수여자의 적혈구 항원에 대한 항체를 생산하여 용혈성 빈혈을 유발하는 것으로 생각할 수 있다.

본원에서는 대부분의 수여자가 공여자 특이 수혈(DST)을 받으므로 DST를 시행하지 않는 타원에 비해 microchimerism의 발생 가능성이 높아 ABO 면역 용혈의 빈도가 타원에 비해 다소 높을 가능성이 있다.

특히 cyclosporin이나 tacrolimus와 같은 calcineurin inhibitor 등의 면역억제제의 과량 사용이 선택적으로 B임파구의 활성화는 직접 관여하지 않고 T임파구의 기능을 억제시키기 때문에 항적혈구 항체 형성이 더욱 용이하여 용혈성 빈혈을 쉽게 유발할 수 있다고 알려져 있다<sup>12, 26, 27</sup>.

이러한 ABO 부 부적합에 의한 면역성용혈성 빈혈은 신 이식 후 첫 1~2주경에 발생하여 2주 또는 수개월 동안 지속되기도 하는데<sup>12</sup>, 용혈성 빈혈의 임상 및 검사실 소견과 함께 ABO 항체가 증가되고 말초 혈액 도말에서 적혈구 파편(schistocytes, fragmented RBC)이 없거나 미미하면 진단할 수 있다.

수여자의 적혈구 항원에 대한 항 A항체 또는 항 B항체의 존재를 확인하여 Pass-enger lymphocyte syndrome이 있음을 알 수 있었지만, 수여자의 골수나 말초혈액에서 공여자 HLA 항원을 확인하거나 DNA 분석으로 chimerism을 확인하는 것도 진단에 도움이 된다<sup>12-14</sup>.

임상적인 경과를 비교적 경하고 대부분에서 자기 관해를 이루지만 심한 혈색소 감소를 동반한 중한 경과를 보일 경우는 백혈구가 제거된 O형 농축 적혈구를 수혈해야 하고<sup>13, 14</sup>, 혈장 교환술과 같은 적극적인 치료가 필요하다.

공여자의 신장이 부족한 현실에서 ABO 부 부적합에

의한 신 이식 기회가 많아지는데, 이런 환자의 경우 cyclosporin 또는 최근 사용 빈도가 높아지고 있는 tacrolimus를 이식 초기에 과량 사용을 피하면서<sup>13-15</sup>, 비교적 선택적으로 B임파구의 증식을 억제하는 mycophenolate mofetil과 같은 약제를 추가하는 경우 ABO 용혈의 빈도 감소를 기대해 볼 수 있다<sup>12-15</sup>.

저자들의 경우 ABO 부 부적합 이식 환자 중 ABO항체에 의한 용혈성 빈혈의 발생 빈도가 9%로 비교적 높은데 이는 공여자 특이 수혈(DST)을 시행한 것과 관련이 있을 수 있다. 또한 Azathiopurin, MMF와 같은 B임파구의 증식을 억제하는 약제의 사용이 적었던 것도 빈도의 증가에 기여했을 수 있다.

ABO 부(副) 부적합에 의한 신 이식의 경우 초기 원인 불명의 빈혈이 관찰될 때 급성 용혈성 빈혈을 조기에 확인하고 감별 진단하는 것이 필요하며, 적절한 치료를 시행하면 대부분의 경우에서 이식 신 기능 장애 없이 회복이 가능하다.

: ABO부(副)-부적합, 용혈성 빈혈, 신장이식

## REFERENCES

- 1) Lundgren G, Asaba H, Bergstrom J, Groth CG, Magnusson G, Moller E, Strinberg J, Wehle B. *Fulminating anti-A auto-immune hemolytic with anuria in a renal transplant recipient: therapeutic role of plasma exchange. Clin Nephrol* 16:211-214, 1981
- 2) Contreras M, Azlehurst GR, Arinitage SE. *Development of auto-anti-A1 antibodies following alloimmunization in an A2 recipient. Br J Haematol* 55:657-663, 1983
- 3) Nyberg G, Sandberg L, Rydberg L, Gabel H, Persson H, Wedel N, Ahlmen J, Brynner H. *ABO-autoimmune hemolytic anemia in a renal transplant patient treated with cyclosporin: a case report. Transplantation* 37:529-530, 1984
- 4) Mangal AK, Growe GH, Sinclair M, Stillwell GF, Reeve CE, Naiman SC. *Acquired hemolytic anemia due to 'auto'-anti-A or 'auto'-anti-B induced by group O homograft in renal transplant recipient. Transfusion* 24:201-205, 1984
- 5) Oda T, Yamashi S, Ohoka M. *A case of hemolytic anemia resulting from auto-antibody in renal*

- transplantation. Study of auto-anti-A or auto-anti-B. Transplant Proc 17:2294-2296, 1985*
- 6) Minakuchi J, Toma H, Takahashi K. *Auto anti-A and B antibody induced by ABO unmatched blood group kidney allograft. Transplant Proc 49:42-48, 1985*
  - 7) Ahmed KY, Nunn G, Brazier DM, Bird GW, Crockett RE. *Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. Transplantation 43:163-164, 1987*
  - 8) Albrechtsen D, Solheim BG, Flatmark A, Breke I, Fauchald P, Froysaker T, Jakobsen A, Soedal G. *Autoimmune hemolytic anemia in cyclosporine-treated organ allograft recipients. Transplant Proc 20:959-962, 1988*
  - 9) Watzke H, Kovarik J, Gassner M. *A permissive effect of cyclosporin on the development of isohemagglutinins of graft origin in ABO mismatched organ transplantation. Nephrol Dial Transplant 3:89-90, 1988*
  - 10) Povlsen JV, Rasmussen A, Hansen HE, Fjeldborg O, Kissmeyer-Nielsen F, Madsen M. *Acquired hemolytic anemia due to isohemagglutinins of donor origin following ABO-minor incompatible kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 5:148-151, 1990*
  - 11) Ok E, Akcicek F, Coker A, Tombuloglu M, Toz H, Tokat Y, Cirit M, Tobu M, Onder G, Basci A. *Alloimmune hemolytic anemia after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 10:404-405, 1995*
  - 12) Peces R, Navascues RA, Lauers AS, Baltar J, Garcia-Gala J, Sanzo C, Rodriguez P, Ortega F, Alvarez-Grande J. *Alloimmune hemolytic anemia resulting from anti-A and anti-B antibody induced by group O graft in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 13:1866-1869, 1998*
  - 13) Borka P, Jakab J, Rajczy K, Rempert A, Jaray J, Hoffer I, Perner F. *Temporary donor-derived B lymphocyte microchimerism leading to hemolysis in minor ABO-incompatible renal transplantation. Transplant Proc 33:2287-2289, 2001*
  - 14) Jayarane S, Ramesh P, Nadesan V. *Immune hemolysis after renal transplantation secondary to ABO minor mismatch between donor and recipient. Singapore Med J 43:421-422, 2002*
  - 15) Odabas AR, Kutucu KN, Trukem A, Keskin H, Sever MS. *Severe alloimmune hemolytic anemia after renal transplantation. Nephron 92:743-745, 2002*
  - 16) Abu-Elmagd KM, Bronsther O, Kobayashi M, Yagihashi A, Iwaki Y, Fung J, Alessiani M, Bontempo F, Starzl T. *Acute hemolytic anemia in liver and bone marrow transplant patients under FK 506 therapy. Transplant Proc 23:3190-3192, 1991*
  - 17) Schwartz A, Krause PH, Offermann G, Keller F. *Recurrent and de novo renal disease after kidney transplantation with or without cyclosporin A. Am J Kidney Dis 17:524-531, 1991*
  - 18) Schmidt RJ, Venkat KK, Dumler F. *Hemolytic uremic syndrome in a renal transplant recipient on FK 506 immunosuppression. Transplant Proc 23:3156-3157, 1991*
  - 19) McMillan MA, Muirhead CS, Lucie NP, Briggs JD, Junor BJ. *Autoimmune hemolytic anemia related to cyclosporin with ABO-compatible kidney donor and recipient. Nephrol Dial Transplant 6:57-59, 1991*
  - 20) de Vecchi A, Zanella A, Egidi F, Ponticelli C. *Autoimmune hemolytic anemia in a cadaveric renal transplant recipient treated with cyclosporine. Acta Haematol 73:216-218, 1985*
  - 21) Rougier JP, Viron B, Ronco P, Khayat R, Michel C, Mignon F. *Auto-immune hemolytic anemia after ABO-match, ABDR full match kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 9:693-697, 1994*
  - 22) Ramsey G, Nusbacher J, Starzl TE, Lindsey GD. *Isohemagglutinins of graft origin after ABO-unmatched liver transplantation. N Engl J Med 311:1167-1170, 1984*
  - 23) Faure JL, Causse X, Bergeret A, Meyer F, Neidecker J, Paliard P. *Cyclosporine induced hemolytic anemia in a liver transplant patient. Transplant Proc 21:2242-2243, 1989*
  - 24) Hunt BJ, Yacoub M, Amin S, Devenish A, Contreras M. *Induction of red blood cell destruction by graft derived antibodies after minor ABO- mismatched heart and lung transplantation. Transplantation 46:246-249, 1988*
  - 25) DiGiuseppe JA, Bastacky SI, Shirey RS, Silberman MA, Hutchins GM, Ness PM. *Tacrolimus-related osttransplant lymphoproliferative disorder presenting as autoimmune hemolytic anemia. Arch Pathol Lab Med 120:282-285, 1996*
  - 26) Klaus GGB. *cyclosporine-sensitive and cyclosporine-insensitive modes of B cell stimulation. Transplantation 46:11S-14S, 1988*
  - 27) Thomson AW. *The effects of cyclosporin A on non-T cell components of the immune system. J Auto-immune 5(Suppl A):167-176, 1992*
  - 28) Bapat AR, Schuster SJ, Dahlke M, Ballas SK. *Thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia following renal transplantation. Transplantation 44:157-159, 1987*
  - 29) Larrea L, de la Rubia J, Arriaga F, Sanchez J, Marty ML. *Severe hemolytic anemia due to anti-E after renal transplantation. Transplantation 64:550-551, 1997*