



## CASOS CLÍNICOS

# *Anemia hemolítica por reacción injerto contra huésped en trasplantados renales ABO no idénticos con donantes del grupo sanguíneo O*

R. Peces, C. Díaz Corte y R. A. Navascués

Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

### RESUMEN

*El desarrollo de anemia hemolítica es un efecto secundario asociado al tratamiento con ciclosporina y tacrolimus. Se conocen al menos tres mecanismos que pueden explicar esta complicación: hemólisis inducida por drogas, hemólisis autoinmune y hemólisis aloinmune resultante de linfocitos del donante derivados del injerto (síndrome del linfocito pasajero). Describimos cuatro casos de receptores de un trasplante renal de cadáver, dos tratados con ciclosporina y otros dos con tacrolimus, que recibieron un injerto del grupo sanguíneo O y desarrollaron un cuadro de anemia hemolítica aloinmune debido a incompatibilidad menor ABO. En todos ellos se identificaron anticuerpos anti-eritrocitos que fueron del isotipo IgG y mostraron especificidad anti-A o anti-B. Estos hallazgos indican que la hemólisis fue debida a aloanticuerpos derivados de un clono celular de linfocitos B del donante desarrollado en el receptor (microquimerismo). Se discuten los mecanismos patogénicos implicados y se establece una estrategia de prevención y tratamiento, basada en el ajuste de las dosis de inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus) y la sustitución por micofenolato mofetil.*

**Palabras clave:** *Aloanticuerpos. Anemia hemolítica. Ciclosporina. Inmunosupresión. Linfocitos pasajeros. Micofenolato mofetil. Tacrolimus. Trasplante renal.*

### ALLOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA RESULTING FROM GRAFT-VERSUS-HOST REACTION INDUCED BY GROUP O GRAFT IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ABO INCOMPATIBILITY

### SUMMARY

*Acute hemolytic anemia is one of the side effects associated with cyclosporin and tacrolimus therapy, and three mechanisms have been described to account*

Recibido: 11-IV-2000.

Aceptado: 3-XI-2000.

**Correspondencia:** Dr. R. Peces  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
E-mail: rpeces@hulp.insalud.es

*for hemolytic anemia in patients receiving these drugs: drug induced hemolysis, autoimmune hemolysis and alloimmune hemolysis resulting from donor lymphocytes derived from the allograft (passenger lymphocyte syndrome). We report four cases of renal transplant recipients who developed alloimmune hemolytic anemia due to minor ABO incompatibility while under treatment with cyclosporin (two) and tacrolimus (two). The anti-erythrocyte antibodies responsible for hemolysis were of the IgG isotype and showed anti-A or anti-B specificity. These findings suggest that the hemolysis could be related to alloantibodies derived from the clonal development of donor B lymphocytes in the recipients (microchimerism). In summary, hemolytic anemia due to ABO-minor incompatibility occurs infrequently after renal transplantation. Risks are higher for patients A, B or AB blood group receiving an O blood group graft under treatment with cyclosporin or tacrolimus. Follow-up of these patients is warranted for the early detection and optimal management may be achieved by reduction of immunosuppression and change to mycophenolate mofetil.*

**Key words: Alloantibodies. Cyclosporin. Hemolytic anemia. Immunosuppression. Passenger lymphocytes. Renal transplantation. Tacrolimus.**

## INTRODUCCIÓN

En algunos trasplantes las células del injerto reaccionan contra los tejidos del receptor pudiendo destruirlos. Este hecho es lo que se conoce como enfermedad injerto contra huésped. Una forma distinta de enfermedad injerto contra huésped, que se manifiesta como una reacción hemolítica, puede ocurrir en el caso de injertos ABO compatibles pero no idénticos<sup>1-19</sup>. Este fenómeno se debe a que los linfocitos B del donante transferidos con el injerto producen anticuerpos que reaccionan frente a los hematíes del receptor. Esta complicación se ha presentado tanto en receptores con terapia clásica con azatioprina como en los tratados con ciclosporina<sup>5-19</sup>. Sin embargo, sólo se ha comunicado un caso de anemia hemolítica por incompatibilidad ABO en un paciente en tratamiento con tacrolimus<sup>20</sup>.

En este artículo describimos cuatro casos de anemia hemolítica aloinmune debida a incompatibilidad menor ABO después de un trasplante renal de cadáver, dos casos tratados con ciclosporina y los otros dos con tacrolimus. Los tres primeros han sido publicados previamente<sup>21</sup> y el cuarto caso se ha presentado con posterioridad.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 51 años con insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria nefroangioesclerosis que inició diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) en ma-

yo de 1994. El 31 de diciembre de 1996 recibió un trasplante renal de cadáver procedente de un donante de 64 años. El tipaje HLA del receptor fue A1, A2, B8, B35, DR16, DR17 y el del donante A2, A11, B49, B51, DR15. Los grupos sanguíneos del receptor y del donante fueron B Rh (+) y O Rh (+), respectivamente. El tratamiento inmunosupresor consistió en prednisona (30 mg/día), tacrolimus (12 mg/día) y azatioprina (1,5 mg/kg/día). El injerto funcionó inmediatamente y en el postoperatorio el paciente necesitó la transfusión de 3 unidades de hematíes del grupo B. Los niveles sanguíneos de tacrolimus oscilaron entre 8 y 11 ng/ml. El día 10 del trasplante la analítica reveló: hematocrito 10,4%, hemoglobina 5,4 g/dl, leucocitos 35.400/mm<sup>3</sup>, plaquetas 232.000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos 156.000/mm<sup>3</sup>, LDH 1.906 U/l, haptoglobina 17 mg/dl (normal: 40-200 mg/dl), bilirrubina indirecta 2,8 mg/dl y bilirrubina directa 1,3 mg/dl. Se objetivó hemoglobina libre en el plasma y hemoglobinuria. La extensión de sangre periférica mostró hematíes normocrónicos y normocíticos. Estos hallazgos sugirieron el diagnóstico de anemia hemolítica y aconsejaron la suspensión de tacrolimus y azatioprina, que fueron sustituidos por micofenolato mofetil.

El test de antiglobulina directa (TAD) fue positivo con anti-IgG y anti-C3d. Un eluido preparado de los hematíes del paciente mostró anticuerpos anti-B. En el suero se detectaron también anticuerpos anti-B y los estudios con dithiothreitol demostraron que los anticuerpos eran IgG. Un test para identificar anticuerpos tacrolimus-dependientes, que pudieran estar implicados en una hemólisis inducida por drogas, fue negativo. Se transfundieron 4 unidades de he-

matíes del grupo O. En los días siguientes la función renal empeoró y el enfermo necesitó diálisis. El grupo sanguíneo del paciente cambió a grupo O y el TAD se hizo negativo, pero los anticuerpos anti-B siguieron siendo positivos.

La terapéutica inmunosupresora se continuó con micofenolato mofetil (2g/day), metilprednisolona (500 mg/día) durante 5 días, seguido por prednisona (30 mg/día), y OKT3 (5 mg/día) durante 14 días. Durante el tiempo de administración de OKT3 se realizó profilaxis con ganciclovir (5 mg/kg/día). Dos días después de suspender OKT3, el paciente presentó leucopenia de 800 leucocitos/mm<sup>3</sup> por lo que se suspendió el micofenolato, sustituyéndose por ciclosporina (7 mg/kg/día), e iniciándose tratamiento con factor estimulante de las colonias de granulocitos (FSCG) (300 µg/día). Diez días después se normalizaron los leucocitos y el FSCG pudo ser suspendido. La hemólisis persistió y los anticuerpos anti-B siguieron positivos 2 semanas después. El injerto permaneció sin funcionar y el paciente continuó necesitando diálisis y transfusiones. El día 54 del postoperatorio una biopsia del injerto mostró signos de necrosis tubular aguda. En el día 62 del posttrasplante el paciente desarrolló aspergilosis pulmonar recibiendo tratamiento con itraconazol 200 mg/día durante 3 meses. El injerto nunca recuperó la función, se suspendieron los inmunosupresores y el paciente regresó a DPCA. Los controles serológicos posteriores no revelaron evidencia de hemólisis. El enfermo falleció un año después de un proceso intercurrente.

### Caso 2

Varón de 47 años con IRC secundaria a nefropatía intersticial que inició hemodiálisis (HD) en enero de 1993. El 13 de abril de 1997 recibió un trasplante renal de cadáver de una mujer de 64 años. El tipaje HLA del receptor fue A2, A28, B44, B14, DR1, DR15 y del donante A2, A9, B7, DR4, DR15. Los grupos sanguíneos del receptor y del donante fueron B Rh(+) y O Rh(+), respectivamente. El tratamiento inmunosupresor consistió en prednisona (30 mg/día), ciclosporina (7 mg/kg/día) y azatioprina (1,5 mg/kg/día). El paciente recibió una transfusión de una unidad de hematíes del grupo B. La función del injerto fue inmediata y el postoperatorio sin complicaciones. El día 10 fue dado de alta con hematocrito 28%, hemoglobina 9,4 g/dl, creatinina 2 mg/dl y aclaramiento de creatinina 36 ml/min. Los niveles de ciclosporina oscilaron entre 241 a 274 ng/ml (rango terapéutico: 150-200 ng/ml).

El día 22 del trasplante la analítica reveló: hema-

tocrito 17,7%, hemoglobina 6,4 g/dl, leucocitos 14.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas 187.000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos 300.000/mm<sup>3</sup>, LDH 616 U/l, haptoglobina 20 mg/dl, bilirrubina indirecta 1,4 mg/dl, y bilirrubina directa 1,3 mg/dl. La extensión de sangre periférica reveló una morfología normal de los hematíes. El TAD fue positivo con anti-IgG. Un eluido preparado de los hematíes del paciente mostró anticuerpos anti-B. Además, se detectaron anticuerpos anti-B en el suero. La dosis de prednisona se aumentó a 60 mg/día durante 3 días y el paciente recibió la transfusión de 2 unidades de hematíes del grupo O. Se continuó con prednisona 20 mg/día, y la ciclosporina se redujo progresivamente desde la dosis inicial de 450 mg/día a 250 mg/día (3,8 mg/kg/día), mientras que los niveles sanguíneos disminuyeron a 158 ng/ml. A los 5 días del ingreso el paciente fue dado de alta con creatinina 1,5 mg/dl y aclaramiento de creatinina 57 ml/min. Los signos de hemólisis desaparecieron gradualmente y 2 semanas después un nuevo control mostró hematocrito 31%, hemoglobina 10,1 g/dl, leucocitos 6.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas 146.000/mm<sup>3</sup>, bilirrubina total 1,2 mg/dl, creatinina 1,1 mg/dl, y aclaramiento de creatinina 88 ml/min. Tres años después del trasplante, el injerto se mantiene con creatinina 3,7 mg/dl y aclaramiento de creatinina 25 ml/min, con el diagnóstico de rechazo crónico.

### Caso 3

Varón de 59 años con IRC secundaria a nefropatía intersticial que inició DPCA en abril 1995. El 16 de mayo de 1997 recibió un trasplante renal de cadáver de un donante de 42 años. El tipaje HLA del receptor fue A3, A28, B8, B14, DR17, DR17 y del donante A1, A2, B8, DR3, DR6. Los grupos sanguíneos del receptor y su donante fueron A Rh (+) y O Rh (+), respectivamente. La inmunosupresión consistió en prednisona (30 mg/día) y tacrolimus (16 mg/día). La función del injerto fue inmediata y el postoperatorio sin complicaciones. El día 10 del postoperatorio el paciente fue dado de alta con hematocrito 30%, hemoglobina 10,3 g/dl, creatinina 1,7 mg/dl y aclaramiento de creatinina 68 ml/min. Los niveles de tacrolimus oscilaron entre 12,3 y 14,1 ng/ml. El día 23 del trasplante un análisis reveló: hematocrito 22%, hemoglobina 7,3 g/dl, leucocitos 11.200/mm<sup>3</sup>, plaquetas 220.000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos 100.000/mm<sup>3</sup>, LDH 363 U/l, haptoglobina < 5 mg/dl, bilirrubina indirecta 1,08 mg/dl y bilirrubina directa 0,26 mg/dl. Una extensión de sangre periférica mostró morfología normal de los hematíes. La creatinina fue 1,9 mg/dl y el aclaramiento de creatinina 60 ml/min.

Al ingreso en el hospital del TAD fue positivo con anti-IgG y anti-C3d. Un eluido preparado de los hematíes del paciente mostró anticuerpos anti-A. Además, se detectaron anticuerpos anti-A en el suero. El paciente recibió metilprednisolona (500 mg/día) 3 días, se continuó con prednisona 15 mg/día y se transfundió 1 unidad de hematíes del grupo O. La dosis de tacrolimus se redujo a 14 mg/día y los niveles sanguíneos se mantuvieron entre 7 y 10 ng/ml. Los signos de hemólisis remitieron de forma gradual y 5 días después del ingreso fue dado de alta con creatinina de 1,9 mg/dl. Los niveles de haptoglobina aumentaron en 4 semanas a 92 mg/dl y la hemoglobina se normalizó. Tres años después del trasplante el injerto mantiene una función excelente.

#### Caso 4

Varón de 55 años con IRC secundaria a poliquistosis renal autosómica dominante que comenzó HD en junio de 1996. El 7 de noviembre de 1998 recibió un trasplante renal de cadáver procedente de una donante de 53 años. El tipaje HLA del receptor fue A3, A33, B14, B62, DR1, DR4 y el de la donante A2, B8, B14, DR4, DR10. Los grupos sanguíneos del receptor y de la donante fueron A Rh (+) y O Rh (+), respectivamente. Durante la intervención se realizó nefrectomía derecha y el paciente necesitó la transfusión de 4 unidades de hematíes del grupo A. El tratamiento inmunosupresor consistió en prednisona (20 mg/día), ciclosporina (7 mg/kg/día) y azatioprina (1,5 mg/kg/día). Los niveles de ciclosporina oscilaron entre 217 y 314 ng/ml. El injerto ganó función progresivamente. El día 15 del trasplante una analítica reveló: hematocrito 14,1%, hemoglobina 5,4 g/dl, leucocitos 25.000/mm<sup>3</sup>, plaquetas 150.000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos 100.000/mm<sup>3</sup>, LDH 747 U/l, haptoglobina < 5 mg/dl y bilirrubina total 1,5 mg/dl. La extensión de sangre periférica reveló la ausencia de esquistocitos. El test de TAD fue positivo con anti-IgG y anti-C3d. Un eluido preparado de los hematíes del paciente mostró anticuerpos anti-A. Además, en el suero se detectaron anticuerpos anti-A que se identificaron como IgG. Se administró metilprednisolona 500 mg/día durante 3 días, se sustituyó la azatioprina por micofenolato mofetil (1-2 g/día), y se redujo la ciclosporina de 500 mg/día a 200 mg/día, con lo que los niveles descendieron a 90 ng/ml. Durante el episodio de hemólisis la función renal se deterioró, el paciente precisó 2 sesiones de HD y recibió 4 unidades de hematíes del grupo O. Cuatro días después tenía creatinina 5,3 mg/dl y aclaramiento de creatinina 15 ml/min. En un nuevo control hematológico realiza-

do 10 días después del comienzo de la hemólisis el título de anticuerpos anti-A se había reducido. Los signos de hemólisis fueron remitiendo y a las 2 semanas un nuevo control mostró estabilización de los niveles de hemoglobina. Dieciocho meses después del trasplante el injerto se mantiene con creatinina 3,6 mg/dl y aclaramiento de creatinina 40 ml/min.

#### DISCUSIÓN

Los trasplantes de órganos sólidos se realizan habitualmente entre donantes y receptores con grupos sanguíneos ABO compatibles pero no idénticos. En muchos casos, receptores del grupo sanguíneo A, B, o AB reciben un órgano del grupo O. En los trasplantes de órganos sólidos ABO no idénticos, la hemólisis asociada con anticuerpos del injerto dirigidos contra los hematíes del receptor es una complicación bien establecida. En 1980, Bird y cols.<sup>1</sup>, comunicaron la aparición de anticuerpos anti-A, en el suero de pacientes del grupo sanguíneo A que recibieron un trasplante renal de un donante del grupo O. Ya entonces se supuso que los anticuerpos podían estar producidos por los linfocitos del donante transferidos pasivamente con el injerto. Este informe inicial se siguió de otros posteriores<sup>2-9</sup>. Típicamente, los anticuerpos ABO son IgG que aparecen en la primera o segunda semana del trasplante y permanecen alrededor de 1 ó 2 meses.

En la revisión de Ramsey<sup>22</sup> se encontraron 106 casos de anticuerpos ABO en trasplantados con órganos sólidos, de los cuales 46 eran renales y 45 hepáticos. Las frecuencias en la aparición de anticuerpos y de hemólisis está en relación directa con el tamaño (contenido linfóide) del órgano trasplantado, siendo mayor en el trasplante de corazón-pulmón (70% y 70%, respectivamente) y hepático (40% y 29%), que en el renal (17% y 9%). La frecuencia de hemólisis se incrementa también en los trasplantes tratados con ciclosporina<sup>5-19</sup>. La aparición de esta complicación, una forma de reacción injerto contra huésped, reflejaría la mejor inmunosupresión conseguida con ciclosporina. La gravedad del cuadro de hemólisis también es variable. Mientras que muchos pacientes experimentan sólo una ligera hemólisis, se han descrito casos de fracaso renal agudo y aún de muerte<sup>22</sup>.

En nuestro programa de trasplante, colocamos riñones del grupo O tanto a receptores del grupo O como del A y del B, de acuerdo con la mejor compatibilidad HLA. En los pacientes presentados aquí, el cuadro clínico, aunque variable en su gravedad y duración, fue bastante característico. El desarrollo brusco de anemia sin esquistocitosis, con hiperbili-

rrubinemia, reticulocitosis, aumento de LDH y disminución de haptoglobina, en presencia de buena función renal fue sugestivo, en todos ellos, de anemia hemolítica<sup>23-27</sup> (tabla I). El cuadro de hemólisis se presentó en las primeras semanas post-trasplante, cuando la inmunosupresión, que incluía ciclosporina o tacrolimus, era más intensa. El TAD demostró en todos los casos anticuerpos antieritrocitos del isotipo IgG. Además, los anticuerpos eluidos y los anticuerpos identificados en el suero tenían las especificidades anti-A y anti-B, como cabría esperar en el síndrome del linfocito pasajero<sup>6, 10, 12, 21-23, 27-31</sup> (tabla II). Aunque el diagnóstico de certeza sólo puede confirmarse mediante la detección de antígenos HLA del donante en la médula ósea o en la sangre periférica o por estudios de DNA (microquimerismo)<sup>32-34</sup>, en la práctica clínica los análisis inmunohematológicos son suficientes para confirmarlo. Por otro lado, después del trasplante, en una proporción importante de receptores se pueden encontrar linfocitos pasajeros circulantes, sin que su presencia indique que, necesariamente, estén produciendo autoanticuerpos. Tampoco se ha podido establecer el posible papel del microquimerismo en el desarrollo de tolerancia inmunológica<sup>33,34</sup>. En este sentido, los datos sobre una relación, entre la formación por parte de linfocitos pasajeros de anticuerpos y la supervivencia del injerto, son contradictorios<sup>35</sup>.

El hecho de que los pacientes tratados con ciclosporina presenten mayor frecuencia de aloanti-

cuerpos y de hemólisis, que los pacientes tratados con azatioprina, apoya la idea de que la ciclosporina tiene un papel permisivo en la producción de estos anticuerpos<sup>13</sup>. Probablemente, porque la ciclosporina inhibe la función de las células T, mientras que las respuestas inmunes secundarias de las células B son resistentes a la acción de la droga<sup>36-39</sup>. Hasta ahora no se ha comunicado ningún caso de anemia hemolítica en trasplantados renales en tratamiento con tacrolimus, pero los resultados del presente estudio sugieren la existencia de un mecanismo similar. Es posible que en nuestros pacientes una profunda inmunosupresión de células T haya podido jugar un papel indirecto en la producción de anemia hemolítica, al permitir la proliferación de un clono de células B del donante en el receptor.

Debido a la escasa disponibilidad de órganos para trasplante, desde el punto de vista clínico, no resulta práctico realizar únicamente trasplantes ABO idénticos. Por otra parte, el cuadro de hemólisis puede presentarse también en receptores Rh positivos que reciben un injerto de donante Rh negativo<sup>32,39</sup>. Se han propuesto varias medidas para prevenir la hemólisis inducida por anticuerpos o sus complicaciones tras el trasplante de órganos sólidos. Evitar, tanto como sea posible, el trasplante de linfocitos mediante una cuidadosa perfusión del injerto y la eliminación de los ganglios linfáticos de la grasa perirrenal<sup>40,41</sup>. Irradiar los riñones del donante o modificar la terapia inmunosupresora sistémica

**Tabla I.** Datos analíticos de los pacientes trasplantados durante la crisis hemolítica

Caso	Hcto. %	Reticulocitos (x 1.000/mm <sup>3</sup> )	LDH U/l	Bilirrubina total (mg/dl)	Haptoglobina (mg/dl)	Niveles Cs/Tacro (ng/ml)
1	10,4	156	1.906	4,10	17	11 (Tacro)
2	17,7	300	616	2,70	20	274 (Cs)
3	22,0	100	363	1,34	< 5	14 (Tacro)
4	14,1	100	747	1,50	< 5	314 (Cs)

Tacro = tacrolimus; Cs = ciclosporina.

**Tabla II.** Datos inmunológicos y evolutivos de los pacientes trasplantados con anemia hemolítica

Caso	Edad	Grupo sanguíneo		Anticuerpo		Inicio (días)	Duración (días)	Inmunosupresión	Tratamiento
		Donante	Receptor	Especificidad	Isotipo				
1	51	O	B	Anti-B	IgG	10	90	Tacro + Aza + P	Suspensión
2	47	O	B	Anti-B	IgG	22	15	Cs + Aza + P	Reducción Cs
3	59	O	A	Anti-A	IgG	23	21	Tacro + Aza + P	Reducción Tacro
4	55	O	A	Anti-A	IgG	15	15	Cs + Aza + P	Reducción Cs

Tacro = tacrolimus; Cs = ciclosporina; Aza = azatioprina; P = prednisona.

en los trasplantes ABO incompatibles. La utilización del anticuerpo monoclonal OKT3 en lugar de la globulina antilinfocítica policlonal, ya que algunas preparaciones de esta pueden contener anticuerpos anti-eritrocitos. La realización de determinaciones seriadas del TAD y la adición de ciclofosfamida al tratamiento inmunosupresor, si se detecta la producción de anticuerpos<sup>12</sup>. El valor de muchas de estas medidas profilácticas no ha sido probado y su aplicación rutinaria no está indicada, puesto que en la mayoría de los casos la hemólisis es ligera y se resuelve espontáneamente al cabo de pocas semanas<sup>42</sup>.

En los pacientes que desarrollan una anemia hemolítica con las características referidas, ninguna terapéutica ha sido completamente efectiva. Aunque algunos casos han respondido a las dosis elevadas de esteroides, este tratamiento no ha sido uniformemente eficaz<sup>43</sup>. Otros tratamientos inmunosupresores tampoco han tenido éxito, quizá porque los agentes utilizados comprometen aún más el sistema inmune. Es imprescindible un alto índice de sospecha y una estrecha comunicación con el Banco de Sangre. En estos casos puede ser útil la realización de TAD de forma prospectiva. En el caso de hemólisis grave y persistente puede ser de utilidad la eliminación del anticuerpo por medio de plasmaféresis o esangüinotransfusión<sup>12,40,44</sup>. En caso de necesidad debe transfundirse sangre del grupo sanguíneo del donante, para evitar más hemólisis<sup>44</sup>. Aunque hasta el momento no existen pruebas concluyentes sobre la utilidad del micofenolato mofetil, nuestros hallazgos indican que la disminución de la dosis de ciclosporina o tacrolimus, en el caso de encontrar niveles elevados, y la sustitución por micofenolato mofetil, que es un inmunosupresor más potente sobre las células B<sup>45</sup>, puede ser una actitud prudente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bird GWG, Wingham J: Auto-antibodies with unusual properties in a patient on renal dialysis. *Immunol Commun* 9: 155-159, 1980.
- Stevens J, Callender CO, Jilly PN: Emergence of red blood cell agglutinins following renal transplantation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Transplantation* 32: 398-400, 1981.
- Lundgren G, Asaba H, Bergström y cols.: Fulminating anti-A auto-immune haemolysis with anuria in a renal transplant recipient: a therapeutic role of plasma exchange. *Clin Nephrol* 16: 211-214, 1981.
- 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.
- Nyberg G, Sandberg L, Rydberg L y cols.: ABO-autoimmune hemolytic anemia in renal transplant patient treated with cyclosporin. A case report. *Transplantation* 37: 529-530, 1984.
- Mangal AK, Growe GH, Sinclair M, Stillwell GF, Reeve CE, Naiman SC: Acquired hemolytic anaemia due to «auto»-anti-A or «auto»-anti-B induced by group O homograft in renal transplant recipient. *Transfusion* 24: 201-205, 1984.
- Oda T, Yamashi S, Ohoka M y cols.: 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.
- Minakuchi J, Toma H, Takahashi K: Auto anti-A and B antibody induced by ABO unmatched blood group kidney allograft. *Transplant Proc* 17: 2297-2300, 1985.
- Bevan G, Seaman M, Tolliday D: ABO haemolytic anemia in transplant patients. *Vox sang* 49: 42-48, 1985.
- Ahmed KY, Nunn G, Brazier DM y cols.: Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. *Transplantation* 43: 163-164, 1987.
- Pausch V, Speiser P: A haemolytic graft-versus-host reaction due to «auto»-anti A1-induced by a group O kidney graft in a group A1 recipient with a survey of similar cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr* 99: 517-525, 1987.
- Albrechtesen D, Solheim BG, Flatmark A y cols.: Auto-immune hemolytic anemia in cyclosporin-treated organ allograft recipients. *Transplant Proc* 20: 959-962, 1988.
- 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.
- González-Molina M, Cabello M, Uyonarte S, Frutos MA, Martín Reyes G, López de Novales E: Crisis hemolítica en enfermos trasplantados de riñón tratados con ciclosporina A. *Nefrología* 8: 380-383, 1988.
- Perkins AC, Richards VL, Gibson y cols.: Immune haemolysis after an ABO mismatched renal transplant. *Aust NZ J Med* 19: 345-346, 1989.
- Povlsen JV, Rasmussen A, Hansen HE y cols.: Acquired haemolytic anemia due to iso haemagglutinins of donor origin following ABO-minor incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 5: 148-151, 1990.
- Schwartz D, Götzinger P: Immune-haemolytic anaemia (IHA) after solid organ transplantation due to rhesus antibodies of donor origin: report of 5 cases. *Beitr Infusionsther Klin Ernahr* 30: 367-369, 1992.
- Rios-Rull P, Rodríguez Pérez A, Ibáñez García A y cols.: Anti-AB severe haemolytic anaemia in a renal transplant with minor ABO incompatibility. *Sangre* 37: 197-199, 1992.
- Ok E, Akcicek F, Coker A, Tombuloglu M, Toz H, Tokat Y, Cirit M, Tobu M, Onder G, Basci A: Alloimmune haemolytic anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 10: 404-405, 1995.
- Abu-Elmagd KM, Bronsther O, Kobayashi M y cols.: Acute hemolytic anemia in liver and bone marrow transplant patients under FK 506 therapy. *Transplant Proc* 23: 3190-3192, 1991.
- Peces R, Navascués RA, Laurés AS y cols.: Alloimmune haemolytic anaemia resulting from anti-A and anti-B antibody induced by group O graft in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1866-1869, 1998.
- Ramsey G: Red cell antibodies arising from solid organ transplant. *Transfusion* 31: 76-86, 1991.
- Schwartz A, Krause P-H, Offermann G y cols.: Recurrent and de novo renal disease after kidney transplantation with or without cyclosporin A. *Am J Kidney Dis* 17: 524-531, 1991.
- Schmidt RJ, Venkat KK, Dumler F: Hemolytic uremic syndrome in a renal transplant recipient of FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 23: 3156-3157, 1991.

25. McMillan MA, Muirhead CSM, Lucie NP y cols.: Autoimmune hemolytic anaemia related to cyclosporine with ABO-compatible kidney donor and recipient. *Nephrol Dial Transplant* 6: 57-59, 1991.
26. De Vecchi A, Zanella A, Egidi F y cols.: Autoimmune hemolytic anemia in a renal transplant recipient treated with cyclosporine. *Acta Haematol (Basel)* 76: 216-218, 1985.
27. Rougier JP, Viron B, Ronco P, Khayat R, Michel C, Mignon F: Autoimmune hemolytic anaemia after ABO-match, ABO full match kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 9: 693-697, 1994.
28. Ramsey G, Nusbacher J, Starzl TE, Lindsey GD: Isohemagglutinins of graft origin after ABO-unmatched liver transplantation. *N Engl J Med* 311: 1167-1190, 1984.
29. Faure JL, Caussee X, Bergeret A y cols.: Cyclosporin induced hemolytic anemia in liver transplant patient. *Transplant Proc* 21: 2242-2243, 1989.
30. Hunt BJ, Yacoub M, Amin S y cols.: Induction of red blood cell destruction by graft derived antibodies after minor ABO-mismatched heart and lung transplantation. *Transplantation* 46: 246-249, 1988.
31. DiGiuseppe JA, Bastacky SI, Sue Shirey R, Silberman MA, Hutchins GM, Ness PM: Tacrolimus-related posttransplant lymphoproliferative disorder presenting as autoimmune hemolytic anemia. *Arch Pathol Lab Med* 120: 282-285, 1996.
32. Knoop C, Andrien M, Antoine M y cols.: Severe hemolysis due to a donor anti-D antibody after heart-lung transplantation. Association with lung and blood chimerism. *Am Rev Respir Dis* 148: 504-506, 1993.
33. Schlitt HJ, Kanehiro H, Raddatz G y cols.: Persistence of donor lymphocytes in liver allograft recipients. *Transplantation* 56: 1001-1007, 1993.
34. Elwood ET, Larsen CP, Maurer DH, Routenberg KL, Neylan JF, Whelchel JD, O'Brien DP, Pearson TC: Microchimerism and rejection in clinical transplantation. *Lancet* 349: 1358-1360, 1997.
35. Jakab J, Borka P, Hoffler I y cols.: Possible role of post renal transplant graft-versus-host antibodies in preventing acute graft rejection. *Transplant Proc* 30: 3981-3983, 1998.
36. Klaus GGB: Cyclosporine-sensitive and cyclosporine-insensitive modes of B-cell stimulation. *Transplantation* 46: 11S-14S, 1988.
37. Thomson AW: The effects of cyclosporin A on non-T cell components of the immune system. *J Autoimmune* 5 (Supl. A): 167-176, 1992.
38. Bopat AR, Schuster SJ, Dahlke M y cols.: Thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia following renal transplantation. *Transplantation* 44: 157-159, 1989.
39. Larrea L, de la Rubia J, Arriaga F, Sánchez J, Marty ML: Severe hemolytic anemia due to anti-E after renal transplantation. *Transplantation* 64: 550-551, 1997.
40. Fábrega AJ, De Christopher J, Sosler SD, Rivas PA, Vázquez EM, Pollak R: Antibody-mediated hemolytic anemia following ABO-mismatched organ transplantation: contributory role of HLA matching and polyclonal antilymphocyte globulin. *Clin Transplant* 10: 166-169, 1996.
41. De Sévaux RGL, Van Dijk BA, Wetzels JFM, Koene RAP: Hemolysis after kidney transplantation: beware of the graft. *Nephrol Dial Transplant* 13: 512-514, 1998.
42. Bertoni E, Rosati A, Zanazzi M y cols.: Graft-versus-host antibody reactions in ABO unmatched renal transplants. *Transplant Proc* 30: 1333-1334, 1998.
43. Auwerda JJ, Bac DJ, Van't Veer MB, De Rave S, Yzermans JNM: Successful management of hemolysis in ABO-nonidentical orthotopic liver transplantation by steroid therapy: a case report. *Transplant Int* 9: 509-512, 1996.
44. Salerno CT, Burdine J, Perry EH, Kshetry VR, Hertz MI, Morton Bolman III R: Donor-derived antibodies and hemolysis after ABO-compatible but nonidentical heart-lung and lung transplantation. *Transplantation* 65: 261-264, 1998.
45. Figueroa J, Fuad SA, Kunjummen BD, Platt JL, Bach FH: Suppression of synthesis of natural antibodies by mycophenolate mofetil (RS-61443). *Transplantation* 55: 1371-1374, 1993.