

## 신이식후 발생한 용혈성 요독증후군 1예

제명대학교 의과대학 내과학교실

박 성 배 · 김 현 철

병리학교실

박 관 규 · 권 건 영

### 서 론

용혈성 요독증후군은 1955년 Gasser 등<sup>1)</sup>에 의해서 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증 및 신부전증의 특징적 소견이 처음으로 기술되었다. 용혈성 요독증후군은 주로 소아에서 감염성 질환에 속발성으로 발생하나, 이외에도 약제, 임신, 장기이식, 사구체병증, 유전 및 악성종양등에 의해서 이차적으로 발생하기도 한다. Shulman 등<sup>2)</sup>은 면역억제제로 cyclosporin A (CyA)를 사용한 편수이식 환자에서 용혈성 요독증후군의 발생을 처음으로 보고하였다. CyA는 강력한 면역억제제로써 장기이식분야에서 널리 사용되고 있으며 가역적인 신독성이 있음을 잘알려진 사실이나 드물게는 비가역적인 신부전과 함께 사구체 혈전증, 세동맥 내막의 국소적비후와 혈전증등의 특징적인 병리조직학적 소견을 나타내는 용혈성 요독증후군이 합병됨이 보고되고 있다. 특히 CyA를 사용하는 신이식 환자에서 용혈성 요독증후군의 합병은 임상적으로 CyA 신독성 및 급성거부반응과 유사하여 이들과의 감별진단에 많은 어려움이 있다<sup>3)</sup>.

저자들은 면역억제제로 CyA를 복용하고 있던 30세 여자환자에서 신이식후 발생한 용혈성 요독증후군을 경험하고 특징적인 임상상 및 병리조직학적 소견을 관찰하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

환자는 30세 여자로써 약 1년전부터 말기신부전증으

\*본 논문은 1991년 제명대학교 동산의료원 조사 연구비로 이루어짐.

로 인해 매주 2회의 규칙적인 혈액투석치료를 해오던 중 동일혈액형(B<sup>+</sup>)인 52세의 모친으로부터 신장을 제공받아 신이식수술을 시행하였다. 과거력상 혈액투석중 빈혈로 인해 총 9 pints의 충진적혈구 수혈한 것 외에는 특기할만한 것이 없었음. 수술전 이학적 검사상으로 혈압 120/80 mmHg, 체중 44 kg이었고 안면부위 및 결막이 창백했으며 grade II의 수축기 잡음이 심첨부에서 들렸다. 검사실소견으로 혈색소 6.9 gm/dl, 백혈구수 5,700/mm<sup>3</sup>, 혈소판수 110,000/mm<sup>3</sup>였으며, 생화학검사상 총혈청단백 5.3 g/dl, 알부민 3.1 g/dl, 총혈청 bilirubin 0.2 mg/dl, 혈청 GOT 18 U/L, GPT 14 U/L, cholesterol 240 mg/dl, alkaline phosphatase 152U, BUN 30 mg/dl, 혈청 creatinine 7.6 mg/dl이었다. B형 간염 표지자는 모두 음성이었으며, 이식직전 시행한 임파구 직접교차반응은 음성이었다.

면역억제요법으로는 Fig. 1과 같이 3차 병용요법을 시행하였다. CyA를 수술시행 12시간전부터 5 mg/dl를 정맥주사하였으며 술후 1~3일에는 1일 3 mg/kg 정맥주사하였으며 술후 3일째부터는 1일 CyA 10 mg/kg경구 투여하였다. Azathioprine은 1일 1.5 mg/kg를 수술하루전부터 경구투여하고 그후 계속 투여하였다. 수술 당일 methylprednisolone 500 mg을 정맥주사한 후 수술 3일후부터는 1일 prednisolone 30 mg을 경구 투여하였다. 신이식술후 첫 16시간동안 7,060 ml의 대량 이뇨가 있었으며 혈청 creatinine이 6.8 mg/dl에서 2.9 mg/dl로 감소하였다. 술후 2일째 노량이 5,380 ml였으며 혈색소 2.5 gm/dl, hematocrit 6.9%의 원인미상의 심한 빈혈과 혈소판수가 25,000/mm<sup>3</sup>로 심한 혈소판 감소증이 발생하였다. PT, aPTT는 정상 범위내였으며 free hemoglobin 30.5 mg/dl, haptoglobin 38 mg/dl 이 하

(정상범위 60~270 mg/dl)였으며, 직접 및 간접 Coombs 검사는 모두 음성이었다. 말초 혈액도 말 검사에서

anisocytosis, poikilocytosis 및 schistocyte 등이 관찰되었다(Fig. 2). 혈청 bilirubin 1.4 mg/dl, 혈청 GOT

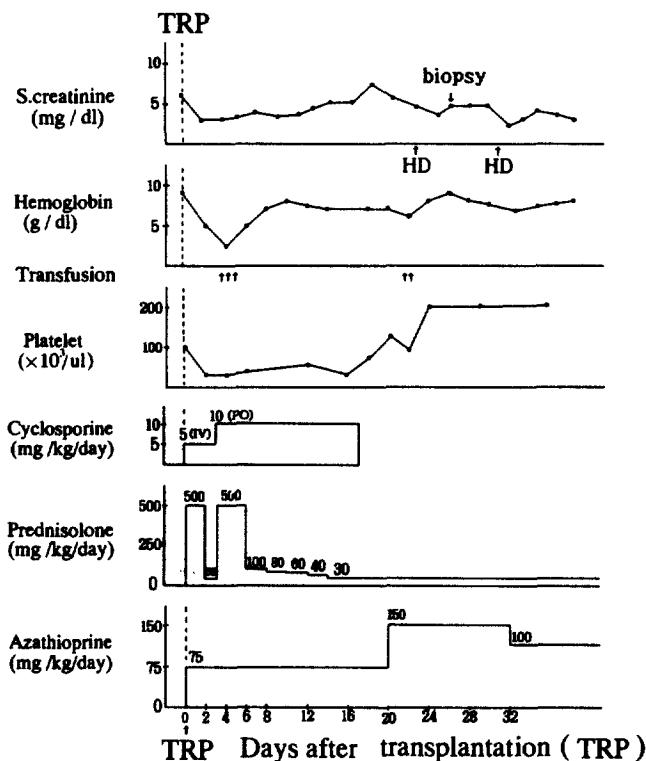


Fig. 1. Clinical course of hemolytic uremic syndrome in renal allograft recipient.

Fig. 2. Blood smear showing fragmented and distorted erythrocytes (burr cells, helmet cells). (Wright's stain,  $\times 1,000$ )

42 U/L, GPT 16 U/L이었다. 술후 3일째 3 pints의 농축절혈구 수혈을 하였고 혈압 160/100 mmHg, 체중 51 kg으로 증가하였고 소변량은 3,200 ml로 전날에 비해 감소되면서 혈청 creatinine이 3.1 mg/dl로 상승하기 시작하였다. 신장 동위원소주사상에 관류와 배설이 심하게 감소되었다. 술후 4일째 혈청 creatinine이 4.0 mg/dl로 증가하였고뇨량이 2,400 ml로 점차 감소되어 급성거부반응의 임상진단하에 대량 스테로이드 충격요법을 시작하였다.

스테로이드 충격요법으로 더 이상의 용혈현상은 관찰되지 않았으나 지속적인 혈소판 감소증을 보였으며 혈청 creatinine의 점진적인 증가와 함께 체액량증가로 인해 술후 12일째 혈액투석치료를 하였다. 술후 12일째 CyA 경구 투여를 중단하고, azathioprine 3 mg/kg로 증량 투여하였다. CyA 투여 중단후 5일째(술후 17일) 혈압 120/80 mmHg, 체중 46 kg였으며 소변량 2,930 ml이었다. 혈액검사소견상 혈색소 9.2 gm/dl, hematocrit 28.6%, 혈소판수 120,000/mm<sup>3</sup>로써 현저한 호전을 나

*Fig. 3. Focal capillary aneurysmal dilatation is noted due to mesangiolysis. Some capillary lumen are congested by red blood cells. (H&E, × 400)*

*Fig. 4. This glomerulus shows impacted thrombi and causing mesangiolysis. The central area reveals structural destruction and nuclear fragmentation. (H&E, × 400)*

*Fig. 5. This picture shows thrombus in the lumen of interstitial capillary. (H&E,  $\times 400$ )*

타내었으며 이식신생검을 시행하였다. 그 후 더이상의 용혈과 혈소판감소증은 관찰되지 않았으며 고혈압 및 체중증가도 보이지 않았다. 술후 1개월째 혈압 120/80 mmHg, 체중 40 kg, 혈색소 9.1 gm/dl, hematocrit 29.7%, 혈소판수 200,000/mm<sup>3</sup>, 1일 소변량이 1,300 ml, 1일 노단백 배설량이 1.9 g, creatinine 청정율이 12 ml/min 정도였으며 혈청 creatinine도 3.6 mg/dl 정도에서 안정되어 퇴원하였다.

**병리조직학적 소견 :** 사구체 모세혈관내 수많은 섬유성 혈전이 있었으며 일부 모세혈관 내강내에서는 적혈구 울혈이 있었다. 사구체 모세혈관벽이 불규칙하게 주름진 형태를 보이고 국소적으로 double outlines 구조와 함께 비후되어 있었다. 혈관간질의 확장이 있었으며 혈관간질세포의 증식은 없었고, 부분적으로 사구체 모세혈관의 동맥류성 확장과 mesangiolysis가 관찰되었다. 일부 세동맥의 동맥류성 확장이 있었으며, 신세뇨관의 국소적 종창과 괴사를 볼 수 있었다(Fig. 3, 4, 5).

면역형광현미경상에서 사구체 혈전부위에 경도의 fibrinogen 침착이 국소적으로 관찰되었으나 다른 종류의 면역 글로불린의 침착은 관찰되지 않았다.

## 고 안

용혈성 요독증후군은 개발적으로 전형적 형태와 비전형적 형태로 분류된다. 전형적 형태는 shiga-like toxin (SLT)를 산생하는 균주의 감염에 의해서 발생하며, 비

전형적 형태는 유전, 약제 및 기타 원인에 의한다. Kaplan 등<sup>4)</sup>은 용혈성 요독증후군을 발병원인에 따라 특발성, 이차성 및 재발성으로 분류를 하였는데 이차성의 원인으로는 세균 및 바이러스에 의한 감염성 질환, 유전적, cyclosporine A (CyA), mitomycin, 경구 피임약 등의 약제에 의한 경우, 임신, 장기이식, 사구체 질환 및 악성종양에 의한 용혈성 요독증후군들이 이차성에 해당된다. 재발성은 산발성, 유전 및 장기이식등의 원인이 있다.

장기이식환자에서 CyA에 의한 용혈성 요독증후군의 발생은 골수이식 환자에서 먼저 알려지기 시작했다<sup>2,5~10)</sup>. 1980년 Powles 등<sup>5)</sup>이 골수이식환자의 이식편대 속주반응(graft versus host reaction)을 예방하기 위해 CyA를 투여한 환자중에서 혈소판 감소증, 빈혈 및 신기능장애등의 용혈성 요독증후군과 유사한 증상을 관찰하였다. Shulman 등<sup>2)</sup>은 골수이식환자의 CyA에 의한 신독성발생에 관한 연구하던중 CyA를 투여한 16예중 3예에서 심한 신기능장애와 함께 광범위한 사구체혈전증을 관찰하였다. 신이식환자에서 용혈성 요독증후군의 발생은 1985년 Van Buren 등<sup>11)</sup>이 처음보고하였으며 그이후 CyA 투여후 신이식환자에서 신발생의(de novo) 용혈성 요독증후군이 발생됨이 다수 보고되었으며, 이식신에 용혈성 요독증후군의 재발됨이 보고되었다<sup>11~22)</sup>. 신이식이외에도 긴이식술후 CyA를 투여한 환자에서도 용혈성 요독증후군이 발생함이 보고되었다<sup>23)</sup>.

CyA에 의한 용혈성 요독증후군의 발생기전은 아직도

분명치 않다. Remuzzi 등<sup>24)</sup>은 내피세포에서 prostacyclin의 생성장애가 용혈성 요독증후군 발생에 관련됨을 주장하였다. 혈장내의 prostacyclin stimulating factor (PSF)의 결핍이 혈관내 prostacyclin 합성감소를 일으켜서 용혈성 요독증후군이 발생함을 시사하였다. 한편 CyA는 prostaglandin의 신장내 합성을 저하시키는 것으로 알려져 있으며 실험동물에서 PSF 활성도를 감소시켜 혈관내 prostacyclin 산생을 억제시킨다<sup>25~27)</sup>. 더욱이 CyA는 혈소판에서 thromboxane 합성을 증가시킨다고 보고가 있다<sup>28)</sup>. 결과적으로 CyA는 어떤 조건 아래서 prostacyclin과 thromboxane의 혈관 내피표면에서 농도의 균형장애를 초래하여 모세혈관 혈전증과 내피세포손상을 일으킨다. 더욱이 CyA는 배양된 내피세포에 대해 직접적으로 용량 의존성 세포독성을 나타낸다<sup>29)</sup>. Dyck 등<sup>16)</sup>은 CyA가 prostacyclin의 산생 뿐만 아니라 혈소판 응고억제를 억제하여 단구에서 procoagulant activity를 증가시키므로 platelet aggregating factor (PAF)를 이식전 측정함으로써 CyA를 투여받는 신이식환자에서 용혈성 요독증후군을 포함한 혈전성 합병증의 발생여부를 미리 예측할 수 있다고 하였다.

신장은 용혈성 요독증후군에서 가장흔히 손상을 받는 중요장기이며 사구체 모세혈관, 세동맥 및 동맥등의 혈관계가 주로 침범된다. 가장 특징적 소견으로는 내피손상의 결과 기적막으로부터 내피세포가 분리되고 분리된 내피세포근처에 이차적 막이 형성되어 소위 double outlines을 형성하여 모세혈관벽이 두꺼워진다. 이와같이 변화는 전자현미경에서 더욱 뚜렷이 나타나는데 원래의 기저막과 탈락된 내피하 공간에 솜털같은 물질이 차여 모세혈관벽이 두꺼워진다<sup>31,32)</sup>. 솜털같은 물질은 섬유소 조각, 짧은 원섬유, 혈소판 파편 및 mesangial cell의 세포질의 연장등으로 구성되어 있다<sup>30)</sup>. 사구체모세혈관내강은 내피세포와 내피하공간의 변화로 현저히 좁아져 있다. Mesangium은 흔히 기질의 종창, 망상화되며 심하면 기질의 융해의 의한 mesangiolysis, mesangial cell의 퇴행, 섬유소 침착이 일어나며 사구체와 혈관간질 공간이 핵몰되고 사구체소엽의 구조의 파괴가 초래된다. 사구체혈전은 다른 형태의 혈관내 응고와 비슷하게 볼 수 있으며 혈전형성은 사구체 hilus에서 시작하여 사구체 loop까지 뻗치기도 한다. 혈관벽의 손상은 동맥류성 확장을 일으키며 주로 사구체 hilus 근처의 수입세동맥에서 일어난다.

면역 형광현미경상에서 주로 사구체 모세혈관벽, 혈전 및 혈관 내강등에서 fibrinogen 침착이 대부분을 차지하며, 때로 C3와 함께 IgM, IgG등이 과립상 침착을 사구체 모세혈관벽에서 볼 수 있다<sup>4,30,33)</sup>.

CyA에 의한 용혈성 요독증후군의 임상증상은 다른 증상없이 이식신 기능장애만 있을 경우부터 전형적인 용혈성 요독증후군의 모든 증상이 나타나는 경우까지 다양하다. Neild 등<sup>3)</sup>은 CyA를 투여하고 있는 72예의 이식신생검에서 8예에서 용혈성 요독증의 임상증상없이 신생검에서 사구체와 수입세동맥에서 특징적인 혈전증이 발견되었다고 보고하였으나 대부분의 보고자들은 용혈성 요독증후군의 임상소견과 함께 특징적인 병리조직학적 변화를 보고하고 있다<sup>2,11,14,17~22)</sup>. CyA에 의한 용혈성 요독증후군의 임상 및 병리조직학적 소견은 급성거부반응 또는 악성고혈압과 유사하나 대개 용혈성 요독증후군에서는 급성 혈관성거부반응에서 볼 수 있는 혈관벽의 심한 염증반응이 없고 신이식 10일 이내 초기에 발생되는 점으로 감별진단이 가능하다고 하였다<sup>35,36)</sup>. 저자들의 경우 신이식후 3일째부터 신기능이 서서히 나빠지기 시작하였으며 원인미상의 심한 빈혈, 혈소판감소증이 이미 동반되어 있었다. 급성거부반응으로 생각하여 스테로이드 총격요법을 실시하였다.

Mihatsch 등<sup>37)</sup>은 CyA에 의한 동맥병증은 주로 세동맥에 국한되며 사구체 모세혈관의 침범은 드물나 CyA에 의한 용혈성 요독증후군에서는 세동맥 및 사구체 모세혈관 혈전증을 초래하는 점이 다르다고 하였다. 신이식후 신발생(de novo) 용혈성 요독증후군은 CyA를 면역억제제로 사용한 환자에서 주로 발생되며 azathioprine을 사용한 신이식환자에서 재발성 용혈성 요독증후군이 발생됨이 보고되고 있다<sup>21,38,39)</sup>. CyA 사용환자에서 신발생 용혈성 요독증후군의 빈도는 Berden 등<sup>21)</sup>은 250예 가운데 3예(1.2%)에서 Sommer 등<sup>17)</sup>은 200예 가운데 7예(3.5%)로 보고하고 있다.

용혈성 요독증후군의 치료는 부신피질 호르몬, 해파린, dipyridamole, aspirin, streptokinase, vitamin E, 혈장 교환치료, 신선 냉동 혈장주입 및 prostacyclin 주입등의 치료방법들이 시도되었다<sup>41)</sup>. 신이식환자에서 CyA에 의한 용혈성 요독증후군의 치료에 관해서는 Berden 등<sup>21)</sup>은 2명의 환자에서 7일간 prostacyclin 주입후 동맥혈전이 완전히 용해됨을 보고하였으나 신선혈장 주입 및 혈장교환치료도 동시에 하고 있었기 때문에

prostacyclin의 단독효과로, 판정키는 어렵다고 하였다. Schlanger 등<sup>18)</sup>은 6명의 환자에서 거부반응치료를 하고 전신적 항응고제 투여와 신선냉동혈장 주입 및 CyA 투여를 중단했으나 이식신 기능상실을 방지하지 못하였으며 반면에 streptokinase를 심장내로 주입한 3명의 환자에서는 혈전성 합병증을 완전히 치료할 수 있었다고 하였다. Craig 등<sup>19)</sup>은 골수이식후 발생한 용혈성 요독증후군 환자 9예중 혈장교환치료를 받았던 1예만 생존했음을 보고하였다. 그외 신선냉동 혈장 주입, 저용량 streptokinase 투여, CyA의 azathioprine으로의 전환 등이 신기능의 유지에 효과적이었다는 보고들이 있다<sup>18,41)</sup>. 그러나 이들 치료방법들은 대상환자수가 적고 잘 계획된 전향적연구가 아니어서 이들 치료의 효과에 대한 판정에는 아직도 많은 어려움이 있다. Buturovic 등<sup>22)</sup>은 특수한 치료나 CyA 투여 중단없이 단지 CyA의 감량투여로 신발생 용혈성 요독증후군환자에서 이식신 기능이 회복되었다고 보고하였으나 대다수의 경우 CyA 투여하는 환자에서 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증이 나타나면 신기능감소가 없더라도 CyA의 감량보다는 즉각적인 투여중단을 권장하고 있다. 실제로 신발생 용혈성 요독증후군환자 21예 가운데 12예에서 CyA 투여 중단으로 신기능이 회복되었다는 보고가 있다<sup>11,14~18)</sup>. 저자들의 예에서는 스테로이드 충격요법으로 용혈현상이 호전되었으며 CyA 투여중단이 혈소판감소증의 호전과 이식신기능 개선에 도움이 된 것으로 생각된다.

## 결 론

저자들은 면역억제로써 cyclosporine을 사용하였던 30세 여자환자에서 신이식후 발생한 용혈성 요독증후군 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

### — Abstract —

## Cyclosporin-A Associated Hemolytic-Uremic Syndrome in Renal Allograft Recipient: A Case Report

Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea

Kwan Kyu Park, M.D. and Kun Young Kwon, M.D.

Department of Pathology

A hemolytic-uremic syndrome (HUS) in renal allograft recipients clinically is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, hypertension and deterioration of graft function. De novo HUS usually occurs during cyclosporin-A (CyA) immunosuppression. The mechanisms that lead to CyA-associated HUS are not clear yet, but disturbance of prostacyclin synthesis in endothelial surface is suspected. We are reporting a case of CyA-associated HUS in a 30 year old female renal allograft recipient who received a kidney from her 52 year old mother. She developed hemolytic anemia, thrombocytopenia, hypertension and a gradual rise of serum creatinine level on the second day of transplantation. Initially she was given steroid pulse therapy under the assumption of acute rejection, without improvement. On the 12th day CyA treatment was discontinued and a percutaneous allograft biopsy was performed on the 17th day after transplantation. Histology of the graft showed numerous thrombi in the glomeruli capillary lumen and arterioles with fibrin deposits. Partial recovery of graft function occurred after cessation of CyA treatment.

## REFERENCES

- 1) Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R: *Hamolytisch-uramische syndromes: bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen chenschr hamolytischen anamien*. Schweiz Med Wochenschr 85:905-909, 1955
- 2) Shulman H, Stiker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R, Thomas ED: *Nephrotoxicity of cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation; glomerular thrombosis and tubular injury*. New Engl J Med 305:1392, 1981

- 3) Krupp P, Timonen P, Gulich A: *Side-effects and safety of cyclosporine in long-term treatment of transplant patients.* In schindler R: *Cyclosporin in autoimmune diseases.* Springer, Berlin, p 43, 1985
- 4) Kaplan BS, Cleary TG, Obrig TG: *Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes.* *Pediatr Nephrol* 4:276, 1990
- 5) Powles RL, Clink HM, Spence D, Morgenstern G, Watson JG, Selby PJ, Woods M, Barrett A, Jameson B, Sloane J, Lawler SD, Kay HEM, Lawson D, McElwain TJ, Alexander P: *Cyclosporine A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation.* *Lancet* 1: 327, 1980
- 6) Mackenzie JC, Lumley HS, Hughes RG, et al: *Hemolytic uremic syndrome in bone marrow transplantation (abstract).* *Exp Hematol* 11(Suppl 13):18, 1983
- 7) Atkinson K, Biggs JC, Hayes J, Ralston M, Dodds AJ, Concannon AJ, Naidoo D: *Cyclosporin A associated nephrotoxicity in the first 100 days after allogeneic bone marrow transplantation: three distinct syndromes.* *Br J Hematol* 54:59, 1983
- 8) Hows JM, Chipping PM, Fairhead S, Smith J, Baughan A, Gordon-Smith EC: *Nephrotoxicity in bone marrow transplant recipients treated with cyclosporin A.* *Br J Hematol* 54:69, 1983
- 9) Craig JI, Sheehan T, Bell K: *The hemolytic uremic syndrome and bone marrow transplantation.* *Br Med J* 295:887, 1987
- 10) Arends MJ, Harrison DJ: *Novel histopathologic findings in a surviving case of hemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation.* *Human Pathol* 20:89, 1989
- 11) Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM, Maddox AM, Verani R, Kahan BD: *De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine.* *Surgery* 98:54, 1985
- 12) Leithner C, Sinzinger H, Pohanka E, Schwarz M, Kretschmer G, Syre G: *Recurrence of hemolytic uremic syndrome triggered by cyclosporin A after renal transplantation.* *Lancet* 1:1470, 1982
- 13) Van den Berg-Wolf MG, Koottte AMM, Weening JJ, Paul LC: *Recurrent hemolytic uremic syndrome in a renal transplant recipient and review of the Leiden experience.* *Transplantation* 45:248, 1988
- 14) Wolfe JA, McCann RL, Sanfilipo F: *Cyclosporine-associated microangiopathy in renal transplantation: a severe but potentially reversible form of early graft injury.* *Transplantation* 41:541, 1986
- 15) Leithner C, Schwarz M, Sinzinger H, Ulrich W: *Limited value of 111-indium platelet scintigraphy in renal transplant patients receiving cyclosporine.* *Clin Nephrol* 25:141, 1986
- 16) Dyck RF, Kapell JE, Sheridan D, Card RT: *Reversible cyclosporine-associated hemolytic uremic syndrome in a renal transplant recipient: a role for a platelet aggregating factor?* *Transplant Proc* 18:228, 1986
- 17) Sommer BG, Innes JT, Whitehurst RM, Sharma HM, Ferguson RM: *Cyclosporine-associated renal arteriopathy resulting in loss of allograft function.* *Am J Surg* 149:756, 195
- 18) Schlanger RE, Henry ML, Sommer BG, Ferguson RM: *Identification and treatment of cyclosporine-associated allograft thrombosis.* *Surgery* 100:329, 1986
- 19) Verpooten GA, Paulus GJ, Roels F, De Broe ME: *De novo occurrence of hemolytic uremic syndrome in a cyclosporine-treated renal allograft patient.* *Transplant Proc* 19:2943, 1987
- 20) Morozumi K, Yoshida A, Suganuma T, Satoh K, Aoki J, Oikawa T, Fujinami T, Uchida K, Yamada N, Orihara A, Tanaka Y, Shinmura I, Kodera K, Takeda A, Taira N, Kano T, Takagi H: *Morphological analysis of glomerular lesions in renal transplants immunosuppressed with cyclosporine A (CyA): Has CyA induced a new transplant glomerular lesion?* *Transplant Proc* 21:282, 1989
- 21) Berden JHM, Netten P, Van Liessum PA, Hoitsma AJ, Assman KJM, Monnens LA, Koene RA: *Hemolytic-uremic syndrome during cyclosporine immunosuppression in renal allograft recipients.* *Clin Transplantation* 1:246, 1987
- 22) Buturovic J, Kandus A, Malovrh M, Bren A, Drinovec J: *Cyclosporine-associated hemolytic uremic syndrome in four renal allograft recipients: resolution without specific therapy.* *Transplant Proc* 22: 1726, 1990
- 23) Bonser RS, Adu D, Franklin I, McMaster P: *Cyclosporine-induced haemolytic uremic syndrome in liver allograft recipient.* *Lancet* 2:1337, 1984
- 24) Remuzzi G, Marchisi D, Mecca D: *Haemolytic uremic syndrome: deficiency of plasma factor regulating prostacyclin activity.* *Lancet* 2:871, 1978

- 25) Adu D, Lote CJ, Michael J, Turney JH, McMaster P: Does cyclosporine inhibit renal prostaglandin synthesis? *Proc Dur Dial Transpl Assoc* **21**:969, 1984
- 26) Shah RAK, Kudelka S: Chronic cyclosporine A treatment reduces prostaglandin E<sub>2</sub> formation in isolated glomeruli and papilla of rat kidney. *Clin Nephrol* **25**(Suppl 1):S78-S82, 1986
- 27) Neild GH, Rocchi G, Imberti L, et al: Effect of cyclosporin A on prostaglandin synthesis by vascular tissue. *Thromb Res* **32**:373, 1983
- 28) Jorkasky DK, Fisher CA, Stahl RF, Addonizio VP, Glickman JD: The effects of cyclosporine on human platelet aggregation and thromboxane release. *Transplant Proc* **21**:948, 1989
- 29) Zoja C, Furci L, Ghilardi F, Zilio P, Benigni A, Remuzzi G: Cyclosporine-induced endothelial cell injury. *Lab Invest* **55**:455, 1986
- 30) Churg J, Goldstein MH, Bernstein J: Thrombotic microangiopathy including hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura and postpartum renal failure. In Tisher CC, Brenner BM: Renal pathology with clinical and functional correlation. JB Lippincott Co Philadelphia p 1081, 1989
- 31) Churg J, Strauss L: Renal involvement in thrombotic microangiopathies. *Seminar in Nephrol* **5**:46, 1985
- 32) Vitsky BH, Suzuki Y, Strauss L, Churg J: The hemolytic-uremic syndrome. A study of renal pathologic alterations. *Am J Path* **57**:627, 1969
- 33) Barre P, Kaplan BS, De-Chadarevian JP, Drummond KN: Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia, serum C3NeF, and glomerular deposits of C3. *Arch Pathol Lab Med* **101**:357, 1977
- 34) Neild GH, Reuben R, Hartley RB, Cameron JS: Glomerular thrombi in renal allografts associated with cyclosporin treatment. *J Clin Pathol* **38**:253, 1985
- 35) Kohle TR, Tilney NL: Microangiopathic hemolytic anemia associated with hyperacute rejection of a kidney allograft. *Transplant Proc* **14**:444, 1982
- 36) Gavras H, Brown WCB, Brown JJ: Microangiopathic hemolytic anemia and the development of the malignant phase of hypertension. *Circ Res* **18**(Suppl 2):127, 1971
- 37) Mihatsch MJ, Thiel G, Spichtin HP, Oberholzer M, Brunner FP, Harder F, Oliveri V, Bremer R, Ryffel B, Stock E, Torhorst J, Gudat F, Zollinger HU, Loertscher R: Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporin. *Transplant Proc* **15**:2821, 1983
- 38) Bonsib SM, Eroclani L, Ngheim D, Hamilton HE: Recurrent thrombotic microangiopathy in a renal allograft. *Am J Med* **79**:520, 1985
- 39) Herbert D, Sibley RK, Mauer SM: Recurrence of hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients. *Kidney Int* **30**(Suppl 19):S51, 1986
- 40) Grino JM, Caralps A, Carreras L, Nogues R, Castelao AM, Romero R, Carreras M, Alsina J: Apparent recurrence of hemolytic uremic syndrome in azathioprine-treated allograft recipients. *Nephron* **49**:301, 1988
- 41) Remuzzi G, Bertani T: Thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, and acute cortical necrosis. In Schrier RW, Gottschalk CW: Diseases of the kidney. 4th ed, Little, Brown and company, Boston p 2301, 1988