DEL 변이형의 수혈전략과 검사의 최신지견

서민희¹ · 김보람² · 권정란³ · 최영실³ · 김준년³ · 박경운⁴ · 조 덕²

전남대학교 대학원 의과학과¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과², 질병관리본부 혈액안전감시과³,
분당서울대학교병원 진단검사의학과⁴

Transfusion Strategy and Laboratory Update on the DEL Variant

Min-Hee Seo¹, Borahm Kim², Jeong-Ran Kwon³, Young-Sill Choi³, Jun Nyun Kim³, Kyoung Un Park⁴,
Duck Cho²

Department of Biomedical Sciences, Chonnam National University¹, Gwangju, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, The Division of Human Blood Safety Surveillance, Korea Centers for Disease Control and Prevention³, Cheongwon, Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital⁴, Seongnam, Korea

Red cells that express extremely low levels of D antigen that cannot be detected by routine serologic tests are designated as DEL. Most DEL blood donors are typed as D-negative. However, DEL red blood cells can be recognized by serological adsorption and elution test or molecular *RHD* genotyping. Anti-D production in patients with D-negative who received transfusion containing DEL blood has reported, therefore distinction between DEL variant and true D-negative is clinically important. This review highlights a transfusion strategy and laboratory update on the DEL variant in the Korean population. (Korean J Blood Transfus 2015;26:1-8)

Key words: *RHD*, DEL, Transfusion, Genotyping

서 론

RhD(이하 D로 기술함) 혈액형은 D 양성, D 음성, 그리고 D 변이형으로 분류되는데, 이 중 D 변이형은 약 D형, 부분 D형, 그리고 DEL형으로 다

시 세분할 수 있다. DEL형이란 극소량의 D 항원을 갖기 때문에, 흡착-용출 시험(adsorption and elution test)을 통해서만 D 항원의 존재가 증명되는 유형으로 “D-elution”에서 유래한 이름이다.^{1,2)} 과거에는 DEL형처럼 D 항원 수가 적으면 이들

Received on March 31, 2015. Revised on April 14, 2015. Accepted on April 14, 2015

Correspondence to: Duck Cho

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: 82-2-3410-2403, Fax: 82-2-3410-2719, E-mail: duck.cho@samsung.com

Co-correspondence to: Kyoung Un Park

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: 82-31-787-7692, Fax: 82-31-787-4015, E-mail: m91w95pf@snu.ac.kr

This study was supported by a grant of the Korea Centers for Disease Control and Prevention, Republic of Korea (HCRE14 524-6).

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015 The Korean Society of Blood Transfusion

DEL형 적혈구가 D 음성 환자에게 수혈되어도 항-D 항체 생성을 유발하지 않는다고 알려져 왔다. 그러므로 흡착-용출 시험과 같은 복잡한 검사를 추가하여 DEL형을 따로 구분할 필요가 없었다. 하지만, 최근 D 음성 환자에게 DEL형 혈액 수혈 후 항-D 항체를 형성한 사례들이 국내·외에서 보고되면서 DEL형을 검출할 수 있는 새로운 RhD 검사 체계가 요구되고 있다.^{3,4)}

이에 저자들은 국내 혈액원 및 의료기관 RhD 검사체계, “순수한 D 음성”과 대비되는 DEL형 혈액형의 혈액제제가 갖는 임상적 의의, 그리고 DEL형 환자의 수혈전략에 관한 최신지견을 고찰하고자 한다.

RHD 유전자와 DEL 대립유전자

D 항원은 인간 염색체 1p36에 위치하는 RHD 유전자의 산물이다. RHD 유전자에 의해 D 항원이 적혈구 표면에 정상적으로 발현된 경우는 D 양성, RHD 유전자에 결손(deletion)이나 변이(mutation)로 D 항원이 발현하지 않은 경우는 D 음성, 그리고 RHD 유전자에 변이로 인해 D 항원의 양적 감소나 질적 결손이 발생하면 약-D형(과거 Du형), 부분-D형(partial D), DEL형과 같은 D 변이형이 발생한다.¹⁾

유전자 변이와 그 빈도는 인종마다 다양한 것이 널리 알려진 사실인데, RHD 유전자 변이가 그 대표적인 예다. D 음성 혈액형의 빈도는 유럽인에서는 15%이지만, 아프리카인은 3~7%, 한국인은 0.15%이며, 유전적 배경을 살펴보면 RHD 유전자의 전체 소실(total deletion)에 의한 D 음성의 발생률이 유럽인은 97%에서 하지만 아프리카인은 18%, 한국인은 74%로 인종마다 다양하다.⁵⁻⁷⁾

이와 마찬가지로 DEL형 발생의 유전적 배경과 그 빈도도 인종마다 다르다. DEL 대립유전자는

초기에 많은 보고가 이루어진 유럽인에서는 드물고, 아프리카 인종에서는 존재하지 않으며, 흥미롭게도 동아시아인에서는 D 음성으로 분류된 사람 중 10%에서 33%로 상대적으로 흔하다.⁸⁾ 이중 한국인은 D 음성으로 분류된 사람 중 15~17%는 DEL형이라고 보고되었다.⁹⁾

DEL형은 표현형에 근거하여 정의한 혈액형으로 발생의 유전적 배경을 살펴보면 그동안 여러 종류의 DEL 대립유전자가 여러 인종에서 보고되었다. RHD (M295I, 885G>T), RHD (IVS3+1G>A), RHD (IVS5-38del4), RHD (X418L), RHD (delEx8), RHD (K409K, 1227G>A), 그리고 RHD (W408R, 1222T>C) 등이 그간 보고된 대립유전자이다.^{5,6,10-12)} 이들 중 코카시안에서 가장 흔한 유형은 RHD (M295I, 885G>T; weak D type 11)이고, 2번째로 흔한 유형은 RHD (IVS3+1G>A)이다. 반면 동양인에서는 드물게 RHD (W408R, 1222T>C) 대립유전자가 발견되지만 거의 대부분은 RHD (K409K, 1227G>A) 대립유전자이기 때문에, 이를 ‘Asia type’ DEL형이라고 부르기도 한다.¹³⁻¹⁵⁾ RHD 유전자 엑손 9번 1227G>A 변이는 아미노산의 변이가 없는 동의치환(synonymous substitution)이다. 비록 아미노산의 변화는 없지만 mRNA 전사과정에서의 엑손 9번 소실을 초래하며 결과적으로 매우 낮은 D 항원이 발현된 것이다.^{16,17)}

RhD 혈액형 검사와 DEL형 검사

국내에서는 RhD 혈액형 검사를 시행할 때 항-D 시약과 적혈구를 반응시켜 응집이 관찰되면 D 양성으로 보고하고, 응집이 관찰되지 않으면 약-D 검사를 추가로 실시한다. 일부 기관은 제조사가 다른 2가지 종류의 시약으로 RhD 검사와 약-D 검사를 시행하기도 한다. 추가로 시행한 약-D 검사에서 응집이 관찰되지 않으면 D 음성으로 보고

하고, 만약 응집이 관찰되면 약-D형이나 부분-D형 등의 D 변이형을 의심하고 몇 가지 검사를 추가로 더 실시한다. 이처럼 D 변이형이 의심되면 첫째, 여러 클론에서 유래한 항-D 시약으로 RhD 혈액형 검사와 약-D 검사를 실시하고, 둘째, *RHD* 유전자 검사를 실시하는 것이다. 하지만, 이러한 검사 체계로는 DEL형을 검출할 수 없다. DEL형을 진단하기 위해서는 D 음성으로 보고한 경우에 흡착-용출 시험(adsorption and elution test)이나 *RHD* 유전자 검사를 실시하여야 한다. 하지만, 흡착-용출 시험은 검사과정이 복잡하여 주의 깊게 검사가 이루어지지 않으면 정확한 검사 결과를 얻을 수 없어 최근에는 *RHD* 유전자 검사가 함께 사용되고 있는 추세이다.¹⁾

RHD 유전자는 *RHCE* 유전자와 동일하게 417개의 아미노산을 인코딩하는 10개의 엑손들로 구성되어 있다. 이들 유전자들은 1번 염색체 1p36에 반대방향으로 인접하여 위치하면서 93.8%의 동일한 염기서열을 갖기 때문에 유전자 분석 시 주의해야 한다. 또한, *RHD* 유전자는 인종 간에 그 변이와 빈도에 심한 차이를 보이기 때문에 인종적 특성을 고려한 *RHD* 유전형 분석을 실시해야 한다. *RHD* 유전자 10개의 엑손과 인트론을 모두 분석하지 않고 일부 유전자 부위를 선택해야 하므로 인종간 차이에 의한 오류가 발생할 수 있다. 따라서, 이러한 오류를 줄이기 위해 Flegel 등은 *RHD* 유전자의 2곳 이상(two or more “diagnostic sites”) 즉, *RHD* 유전자에 특이한 엑손 7번의 지점과 함께 엑손 4 혹은 인트론 4번의 위치를 함께 분석하여야 한다고 했다.¹⁸⁾

Luettringhaus 등⁹⁾은 한국인에 적합한 *RHD* 유전자 검사를 위하여 한국인 D 음성 헌혈자 126명의 검체를 대상으로 *RHD* 인트론 4, 엑손 7 뿐만 아니라 *RHD* (K409K)와 non-*RHD* (K409K)에서 PCR-SSP를 실시하여 소개하였다. Kim 등³⁾은

RHD 인트론 4, 엑손 7, 프로모터, 엑손 10 그리고 *RHD* (K409K)을 실시간 중합효소연쇄반응법으로 분석하여 DEL형 증례를 각각 *RHD* 유전자 분석을 실시하여 보고하였다.

Rh C/c/E/e 표현형 검사에 의한 DEL형 추정

Rh 혈액형 군에 속한 항원은 D, C, c, E, e 등을 포함하여 50여 개이다. 이중 D와 함께 가장 널리 사용되고 있는 표현형은 C/c/E/e이다. Nuchnoi 등¹⁹⁾의 보고에 따르면 DEL과 연관된 Rh 표현형은 아시아인들 사이에서 인종에 관계없이 비교적 일정하게 나타나며, Ccee가 주요 표현형(83%)이다. 국내 보고에서도 한국인 DEL형 43명을 분석한 결과 *RHD* (W408R, 1222T>C) 대립유전자를 동반한 1예는 Ccee, *RHD* (K409K, 1227G>A) 대립유전자를 동반한 42예 중 36예는 Ccee, 4예는 CcEe, 1예는 ccEe, 그리고 1예는 CCcEe였다.⁶⁾ 그리고 Luettringhaus 등⁹⁾이 보고한 *RHD* (K409K, 1227G>A) 대립유전자를 동반한 16명 중 15명은 Ccee, 1명은 CcEe였다. 이와 같이 DEL형과 연관되어 주로 Ccee 표현형이 나타나므로, C 항원 검사 결과를 이용하면 DEL형을 예측할 수 있다고 하였다.²⁰⁾

DEL형 혈액의 수혈

안전한 수혈을 위해 환자에게 임상적 의의가 높은 항-D 항체가 생성되지 않도록 예방하는 것에 1차적으로 중점을 두고 있다. D 항원은 면역원성이 강해 항체 발생률이 가장 높아 Rh 혈액형 군에서 임상적 의의가 가장 높다고 알려져 왔다. Shirey 등²¹⁾의 보고에 의하면, 어떤 항원이 없는 사람이 그 항원 양성 혈액을 1회 수혈 받았다고 가정할 경우 Kell 항원은 5%, RhD 이외의 Rh 항

원(Rhc, RhE, RhC, Rhe)은 4%, Duffy 항원은 0.5%, Kidd 항원은 0.2% 정도이지만, RhD 항원은 상대적으로 높은 50%였다. 따라서, 대부분의 국가에서 헌혈자 선별 검사 뿐 아니라 수혈 전 검사에서 ABO 혈액형과 함께 D 혈액형 검사를 시행하여 특별한 경우를 제외하고는 수혈 혈액과 환자의 D 혈액형을 일치시킨다. 그런데, D 음성자가 잘못된 수혈 혹은 D 양성 아이의 임신·출산 등으로 D 항원에 노출되어 항-D 항체가 생성되면 태아신생아용혈성질환(hemolytic disease of fetus/newborn, HDFN)이나 용혈성수혈부작용의 가능성이 높아진다.^{1,2)} 그런데, 최근 국내 D 혈액형 검사 체계와 수혈 정책에 따랐지만 D 음성자에게 항-D 항체가 발생한 사례가 발생하여 국내 RhD 수혈정책의 재검토가 필요함을 시사하였다.

해외에서도 DEL형 수혈에 의해 D 음성환자에게 1차로 항-D 항체가 발생하거나 낮은 항-D 항체 역가가 DEL형 수혈에 의해 그 역가가 상승한 예들이 보고되었다.^{4,10,22)} 이와 유사한 사례가 국내에도 보고되었는데, 68세 D 음성 여자 환자가 복부대동맥 수술 시 D 음성 혈액을 수혈 후 수술 전에 없었던 항-D 항체가 발생한 사례를 경험하고, RHD 유전형 검사로 헌혈자 1명이 DEL형임을 규명하여 DEL형 적혈구 1단위 수혈로 인해 항-D 항체가 발생한 국내 최초의 증례를 보고하였다.³⁾ 이처럼 DEL형 혈액을 수혈한 후 D 음성 환자에게 항-D 항체가 발생한 사례들이 해외뿐 아니라 국내에서도 보고되고 있으므로 DEL형의 정확한 검출을 위하여 흡작 및 용출시험이나 RHD 유전자 검사가 추가로 시행되어야 할 것이다.

D 변이형과 DEL형 환자의 수혈

D 변이형(약-D형, 부분-D형 및 DEL형) 혈액은

D 양성 환자에게 수혈되어도 문제가 없지만, D 변이형 환자가 D 양성 혈액을 수혈 받으면 항-D 항체가 발생할 수도 있으므로 D 변이형 환자는 D 음성 혈액을 수혈 받는 것이 안전하다고 알려져 왔다. DVI, DIIIa 및 DAR 유형이 비교적 흔하게 항-D 항체가 발생하는 D 변이형의 예들이다.²³⁾ 그리고 RHD (IVS3+1G>A) 대립유전자를 갖는 DEL형은 수혈시 항-D 항체를 발생시킬 뿐 아니라 경한 태아신생아 용혈성질환을 일으킬 수 있는 것으로 보고되었다.^{15,24)}

그런데, 흥미롭게도 Shao는 2010년에 항-D 항체가 생성된 104명의 D 음성 중국인 산모를 분석한 결과 중국인 DEL형의 분포를 고려하면 약 30명은 DEL형일 것으로 예상하였지만, 예상과 달리 DEL형인 산모는 한 예도 없었다. 더구나 D 양성 아이를 임신 혹은 출산했지만 RhIG을 투여받지 않았던 199명의 D 음성 중국인 산모의 분석에서도 DEL형 44명은 한 예도 항-D 항체를 생성하지 않았다. 하지만, 유사한 조건에서 155명의 순수한 D 음성 산모는 24.5%(38/155)에서 항-D 항체가 생성되었음을 확인하였다. 이러한 결과를 근거로 RHD (K409K, 1227G>A) 대립유전자를 갖는 'Asia type' DEL형 환자는 D 항원에 노출되어도 항-D 항체가 생성되지 않기 때문에 D 양성 혈액을 수혈해도 안전하다고 보고하였다.¹⁴⁾

국내에서도 이와 유사한 사례가 이미 2006년에 박 등에 의해 보고되었는데, 혈청학적 검사법으로 초기에 D 음성으로 분류된 환자에게 D 음성 혈액을 확보할 수 없어 불가피하게 D 양성 적혈구 2 단위를 수혈했지만, 추적조사에서 환자에서 항 D가 발생되지 않아 그 원인을 분석하였고, 환자는 RHD (1227G>A) 대립유전자를 가진 DEL형임을 확인했던 경우이다.²⁵⁾ 이러한 보고는 Asia type DEL형 환자는 수혈에 의해 D 항원에 노출되어도 항-D가 생성되지 않는다는 사실을

Table 1. Serological and molecular classification, *RHD* allele, RHCE phenotype, reporting of D type in blood donors and selection of red cells in RhD Korean patients

Serological classification	Molecular classification	<i>RHD</i> allele & mechanism ^{1,6)}	RhCE phenotype ⁶⁾ (%)	Blood donors ^{3,4)}	Patients ¹⁴⁾
RhD + ve	RhD + ve	Intact <i>RHD</i> gene		Report as RhD + ve	Treat as RhD + ve
RhD - ve	RhD - ve	Complete deletion	ccce (59.5) ccEe (12.5) Ccee (1.1) ccEE (1.1)	Report as RhD - ve	Treat as RhD - ve
True RhD - ve DEL					
		<i>D-CE-D</i> hybrid	Ccee (8.3) CcEe (0.4)		
		Mutation (i.e., IVS2-1G > A, 554G > A)	Ccee (0.4) ccEe (0.4)		
RhD variants	RhD variants				
Weak D	Weak D	Mutation, amino acid substitutions within the internal portion or in the membrane-crossing portion of the RhD protein		Report as D + ve	Treat as D - ve
Partial D	Partial D	Mutation, amino acid substitutions on the extracellular portion of the RhD protein.		Report as D + ve	Treat as D - ve
	DEL	1227G > A, <i>RHD</i> (K409K), Exon 9, splice site affected	Ccee (13.6) CcEe (1.5) ccEe (0.4) CCce (0.4)	Report as D - ve (current) or Report as D + ve (proposed)	Treat as D - ve or Treat as D + ve (i.e., emergency D - ve blood shortage)
		1222T > C, <i>RHD</i> (W409R), Exon 9, missense mutation	Ccee (0.4)	Not applicable	Not applicable

증명한 것이다.

한편, 이러한 임상 결과를 좀더 명확히 설명할 수 있는 Asia type DEL형의 D 항원의 epitope가 규명되었다. 즉, 비록 수는 적지만 완전한 D epitope를 보유하고 있기 때문에 환자의 면역세포가 D 항원을 자기항원으로 인지하여 항-D 항체를 생성하지 않는다는 것으로 설명하고 있다.¹⁵⁾

국내 RhD 수혈정책 재검토

DEL형 혈액은 비록 적은 수의 D 항원을 보유하고 있지만 순수한 D 음성자에게 수혈되면 항-D 항체를 유발할 수 있어 순수 D 음성 환자에게 수혈되는 것은 바람직하지 않다. 그런데, 한국인을 포함한 중국인, 대만인의 DEL형의 대부분은 *RHD* (K409K, 1227G>A) 대립유전자에 의해 생성된 Asia type DEL형으로, 그간 백인에서 보고된 DEL형과는 다르기 때문에 한국인 실정에 맞는 수혈정책이 수립되어야 할 것이다.⁹⁾ Asia type DEL형은 기본 혈청학적 검사에서는 D 음성으로 분류되며, 흡착 및 용출법이나 *RHD* 유전자 검사로만 확인이 가능하다. 하지만, 흡착 및 용출법은 숙련된 검사자가 아니면 오류발생 가능성이 높아 *RHD* 유전자 검사가 보다 선호되고 있다. 따라서, 현혈액에 *RHD* 유전자 검사를 실시하여 순수한 D 음성과 Asia type DEL형을 감별하는 것이 권장된다. 하지만, *RHD* 유전자 검사를 혈청학적 검사로 D 음성으로 분류된 모든 현혈액에 적용할 것인지 혹은 가임기 여성처럼 고위험군 환자에게 수혈할 혈액만 우선적으로 적용할 것인지 등에 관해서는 비용을 고려하여 정책이 수립될 필요가 있겠다.

한편, 의료기관에서는 D 음성 환자가 발견되면 원칙적으로 D 음성 혈액을 수혈하지만, 만약 혈액공급이 원활하지 않는 경우 특히, 혈소판수혈

등은 D 양성 혈소판을 수혈하고 D 항원 감작을 예방하기 위해 RhIG을 투여한다. 또한 D 음성인 산모의 경우도 D 양성 아이를 임신했을 때도 임신 후기와 출산 후 RhIG을 투여한다. 그런데, Asia type DEL형은 D 양성 혈액을 수혈받거나 혹은 D 양성 아이를 임신하여 D 항원에 노출되어도 항-D 항체를 유발하지 않았다고 보고되었다.^{14,25)} 이는 Asia type DEL형은 D 항원의 수는 적지만, 완벽한 항원결정인자(epitope)를 보유하고 있어 면역세포가 항-D 항체를 생성하지 않을 것으로 설명되고 있다.^{14,15,25)} 이러한 보고에 근거하면 만약 혈청학적 검사로 D 음성으로 분류된 환자 중 Asia type DEL형으로 확인된 환자는 D 양성혈액을 수혈을 받거나 D 양성아이를 임신하여도 D 항원 감작을 예방하기 위해 RhIG을 투여받지 않아도 된다고 할 수 있다. 하지만, 이러한 정책을 실제적으로 의료기관에서 적용하기 위해서는 보다 많은 수의 피험자를 대상으로 한 국내 임상시험에서 안전성이 증명되어야 할 것이다. 그러나 D 음성 혈액 공급이 원활하지 않은 응급상황이나 장기이식으로 많은 D 음성 혈액 공급이 필요하지만 원활치 않을 경우라면 Asia type DEL형으로 확인된 환자에게는 우선적으로 D 양성 혈액제제의 수혈을 고려해볼 수 있겠다(Table 1).

요 약

극히 낮은 D 항원을 발현하는 적혈구는 기본 혈청학적 검사법으로는 검출할 수 없어 DEL이라고 부른다. 대부분 DEL형은 D 음성으로 보고된다. 그러나, 이들 DEL 적혈구는 흡착 및 용출시험(adsorption-elution test) 혹은 *RHD* 유전자 검사로 이를 규명할 수 있다. RhD 음성 환자가 DEL 혈액 수혈 후 항-D항체가 발생됨이 보고되었기 때문에, DEL형과 순수 D 음성의 감별이 임상적

으로 중요하다. 본 원고에서는 한국인에서 DEL 형에 대한 수혈전략과 검사법의 최신지견을 다루고자 한다.

References

1. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer C, Westhoff CM. Technical manual. 18th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2014: 317-36
2. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Publishing Co, 2014:210-4
3. Kim KH, Kim KE, Woo KS, Han JY, Kim JM, Park KU. Primary anti-D immunization by DEL red blood cells. Korean J Lab Med 2009; 29:361-5
4. Shao CP, Wang BY, Ye SH, Zhang WL, Xu H, Zhuang NB, et al. DEL RBC transfusion should be avoided in particular blood recipient in East Asia due to allosensitization and ineffectiveness. J Zhejiang Univ Sci B 2012;13:913-8
5. Wagner FF, Frohmajer A, Flegel WA. RHD positive haplotypes in D negative Europeans. BMC Genet 2001;2:10
6. Kim JY, Kim SY, Kim CA, Yon GS, Park SS. Molecular characterization of D- Korean persons: development of a diagnostic strategy. Transfusion 2005;45:345-52
7. Singleton BK, Green CA, Avent ND, Martin PG, Smart E, Daka A, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh D-negative blood group phenotype. Blood 2000;95:12-8
8. Daniels G, van der Schoot CE, Olsson ML. Report of the fourth International Workshop on molecular blood group genotyping. Vox Sang 2011;101:327-32
9. Luettringhaus TA, Cho D, Ryang DW, Flegel WA. An easy RHD genotyping strategy for D-East Asian persons applied to Korean blood donors. Transfusion 2006;46:2128-37
10. Wagner T, Körmöcz GF, Buchta C, Vadon M, Lanzer G, Mayr WR, et al. Anti-D immunization by DEL red blood cells. Transfusion 2005;45:520-6
11. Gassner C, Doescher A, Drnovsek TD, Rozman P, Eicher NI, Legler TJ, et al. Presence of RHD in serologically D-, C/E+ individuals: a European multicenter study. Transfusion 2005;45: 527-38
12. Richard M, Perreault J, Constanzo-Yanez J, Khalifé S, St-Louis M. A new DEL variant caused by exon 8 deletion. Transfusion 2007; 47:852-7
13. Chen JC, Lin TM, Chen YL, Wang YH, Jin YT, Yue CT. RHD 1227A is an important genetic marker for RhD(el) individuals. Am J Clin Pathol 2004;122:193-8
14. Shao CP. Transfusion of RhD-positive blood in "Asia type" DEL recipients. N Engl J Med 2010;362:472-3
15. Körmöcz GF, Gassner C, Shao CP, Uchikawa M, Legler TJ. A comprehensive analysis of DEL types: partial DEL individuals are prone to anti-D alloimmunization. Transfusion 2005; 45:1561-7
16. Shao CP, Xiong W, Zhou YY. Multiple isoforms excluding normal RhD mRNA detected in Rh blood group Del phenotype with RHD 1227A allele. Transfus Apher Sci 2006;34:145-152.
17. Liu HC, Eng HL, Yang YF, Wang YH, Lin KT, Wu HL, et al. Aberrant RNA splicing in RHD 7-9 exons of DEL individuals in Taiwan: a mechanism study. Biochim Biophys Acta 2010; 1800:565-73
18. Flegel WA, Wagner FF. Molecular biology of partial D and weak D: implications for blood

- bank practice. Clin Lab 2002;48:53-9
19. Nuchnoi P, Thongbus J, Srisarin A, Kerdpin U, Prachayasittikul V. Clinical and laboratory update on the DEL variant. Lab Med 2014;45: 285-9
20. Srijinda S, Suwanasophon C, Visawapoka U, Pongsavee M. RhC phenotyping, adsorption/ elution test, and SSP-PCR: the combined test for D-Elute phenotype screening in Thai RhD-negative blood donors. ISRN Hematol 2012; 2012:358316
21. Shirey RS, Edwards RE, Ness PM. The risk of alloimmunization to c (Rh4) in R1R1 patients who present with anti-E. Transfusion 1994;34: 756-8
22. Yasuda H, Ohto H, Sakuma S, Ishikawa Y. Secondary anti-D immunization by Del red blood cells. Transfusion 2005;45:1581-4
23. Denomme GA. Prospects for the provision of genotyped blood for transfusion. Br J Haematol 2013;163:3-9
24. Gardener GJ, Legler TJ, Hyett JA, Liew YW, Flower RL, Hyland CA. Anti-D in pregnant women with the RHD(IVS3+1G>A)-associated DEL phenotype. Transfusion 2012;52:2016-9
25. Lee WM, Kim JH, Ha JS, Ryoo NH, Jeon DS, Kim JR, et al. A RhD negative patient failed to produce detectable anti-D after transfusion of 35 units of RhD positive red blood cells. Korean J Lab Med 2007;27:369-72