항-D 유사 특이성을 보인 항-LW: 증례보고

신성환* · 서지영* · 최수인 · 천세종 · 조 덕

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과

Anti-LW Showing Anti-D Mimicking Specificity: A Case Report

Sunghwan Shin*, Ji Young Seo*, Sooln Choi, Sejong Chun, Duck Cho

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

LW antigens are expressed in higher intensities in D-positive blood cells than D-negative cells, which can result in false identification of anti-D in pretransfusion testing. Although several cases of anti-LW have been reported abroad, to the best of our knowledge, none have been reported in Korea. Herein, we report a case of anti-LW in a 58 year-old RhD positive patient with non-Hodgkin's lymphoma with a positive direct Coombs test and a suspicion of the presence of passive anti-D antibodies because of a history of intravenous immunoglobulin administration. However, during a 5-month follow up, the antibody was confirmed as anti-LW on grounds that it showed weakened reaction in dithiothreitol treated cells and enforced reaction in cord O+ cells when compared to the results from antibody identification panel cells. (Korean J Blood Transfus 2017;28:77-81)

Key words: Anti-LW, Dithiothreitol, Anti-D, RhD

서론

LW 혈액형은 1940년에 Landsteiner와 Wiener¹⁾에 의해 처음으로 기술되었다. LW 유전자는 염색체 19번에 위치하며 LW^a, LW^b 두 개의 대립유전자로 구성되어 있으며, 1번에 위치한 RH 유전자와는 독립적으로 유전한다. 그런데, LW 항원이 RhD 음성보다 양성 적혈구에서 더 강하게 발현하는 특징이 있어 Rh 혈액형과 오랫동안 혼동

되었다.^{2,3)} 특히, 항-LW가 낮은 역가로 존재할 경우에는 비예기항체동정 시 RhD 양성적혈구에만 반응하고, 음성 적혈구에는 반응하지 않아 항-D로 잘못 동정될 수 있다. 항-LW를 갖는 환자에게 RhD 음성 혈액제제 수혈과 Rh Immune Globulin (RhIG)의 예방적 투여가 불필요하게 고려되기도 한다.^{2,3)} 비록 항-LW가 태아신생아용혈성질환을 유발했던 1예의 보고가 있지만,⁴⁾ 심각한 용혈성 수혈반응이나 태아신생아용혈성질환을 유발했

Received on April 3, 2017. Revised on April 14, 2017. Accepted on April 14, 2017

Correspondence to: Duck Cho

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

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

*Sunghwan Shin and Ji Young Seo contributed equally as co-first authors.

© 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 ©2017 The Korean Society of Blood Transfusion

다는 보고는 없었다. 따라서, 임상적 의의가 낮은 항-LW와 항-D는 구분되어야 한다. 항-LW는 국외에서는 보고가 있었지만,^{4,7)} 국내에서는 그간 문헌으로 보고되지 않았다.

저자들은 58세 RhD 양성 O형 비호지킨 림프종 환자에서 직접항글로불린검사(direct antiglobulin test, DAT) 양성 소견과 더불어 비예기항체동정검사에서 항-D의 특이성을 갖는 자가항체가 동정되었으나, 이후 추적시 dithiothreitol (DTT) 처리한 동정용 패널혈구와 제대혈을 사용하여 항-LW를 확인하고 문헌고찰과 함께 본 증례를 보고하는 바이다.

증례

비호지킨 림프종 진단을 받은 RhD 양성 O형

58세 남자의 수혈전검사가 의뢰되었다. 환자는 진단 후 13개월 동안 11단위의 백혈구여과제거적혈구와 63단위의 성분채혈혈소판 제제를 수혈한 과거력이 있었지만, 비예기항체선별검사(ID-Diacell, Bio-Rad, Cressier-sur-Morat, Switzerland)는 음성이었다. 그런데, 내원 5개월 전 비예기항체선별검사에서 I, II 적혈구에 모두 2+를 보였고, DAT는 IgG에서 1+, C3d에서 1+w로 약양성 결과를 보였다. 추가로 시행한 비예기항체동정검사(ID-DiaPanel & DiaPanel-P, Bio-Rad, Cressier-sur-Morat, Switzerland)에서 LISS/Coombs card법은 항-D, NaCl/Enzyme card법은 항-D와 특이성이 규명되지 않은 항체가 동반됨이 의심되었고, 자가 혈구는 2+였다(Table 1). 이후 내원 2개월 전에 시행한 비예기항체동정검사에서 전반적으로 응집강도의 상승이 있었는데, ID-DiaPanel cell에 0.2M DTT를 처리한

Table 1. Serologic results of antibody identification

Panel cell	Rh-hr					Results at Before 5 months			Results at Before 2 months			Results at On admission		
	D	C	E	c	e	LISS/Coombs	Enzyme	DTT treated	LISS/Coombs	Enzyme	DTT treated	LISS/Coombs	Enzyme	DTT treated
1	+	+	0	0	+	Tr	Mf	NT	3+	4+	2+	3+	4+	1+
2	+	+	0	0	+	1+	Mf	NT	3+	4+	1+	3+	4+	Tr
3	+	0	+	+	0	2+	Mf	NT	3+	4+	2+	2+	4+	1+
4	0	+	0	+	+	-	-	NT	2+	3+	-	2+	2+Mf	-
5	0	0	+	+	+	-	Tr	NT	1+	2+	-	2+	2+Mf	-
6	0	0	0	+	+	-	Tr	NT	1+	2+	-	2+	2+Mf	-
7	0	0	0	+	+	-	Tr	NT	1+	4+	-	2+	2+Mf	-
8	+	0	0	+	+	2+	Mf	NT	3+	4+	2+	3+	4+	1+
9	0	0	0	+	+	-	Tr	NT	1+	4+	-	2+	2+Mf	-
10	0	0	0	+	+	-	-	NT	1+	4+	-	2+	2+Mf	-
11	0	0	0	+	+	-	-	NT	1+	4+	-	2+	2+Mf	-
Auto						2+	NT	NT	Tr	NT	NT	2+	NT	NT
Cord O+						NT	NT	NT	NT	NT	NT	4+	NT	NT

Abbreviations: Tr, Trace; Mf, Mixed field; NT, Not tested.

혈구를 이용한 추가 동정검사에서는 항-D 특이성이 규명되었다. 따라서, 이후 일주일에 1~2단 위씩 총 15단위의 RhD 음성 O형 백혈구여과제거 적혈구가 출고되었다. 하지만, 내원 시 추적검사에서 일반 동정혈구 보다 DTT처리한 혈구에서 약한반응, RhD 양성 O형 제대혈에서 보다 강한 반응을 보여 최종적으로 항-LW로 확인하였다. 이후 RhD 양성 O형 백혈구여과제거적혈구 3단위와 성분채혈혈소판 4단위를 수혈하였다. 한편, 내원 5개월 전에 4+의 응집강도를 보인 적혈구는 내원시 RhD 검사에서 2종의 항-D 시약(BioClone, Ortho clinical diagnostics, Raritan, NJ과 Bioscat, Milliopore, Livingston, UK)에서 모두 2+, 약-D 검사에서는 4+ 소견이었다.

고 찰

LW 항원은 ICAM-4라는 당단백으로, LW유전자에 의해 생성되며 RhD 유전자와는 독립적이다. 하지만, LW 항원의 발현은 RhD 항원의 발현과 긴밀히 연관되어 있다고 알려져 있다. 실제로 LW 유전자에 이상이 없는 Rh_{null} 적혈구는 LW항원을 발현하지 못하며, 발현되는 D항원의 양 역시 LW 항원의 발현에 영향을 준다고 보고되었다.^{2,8)} 이에 대한 명확한 기전이 밝혀지지는 않았지만, 생성된 LW 항원이 적혈구 막 표면으로 이동하는데 Rh 단백질이 중요한 역할을 한다고 생각되고 있다.⁹⁾

LW 표현형은 LW^a와 LW^b 항원의 조합에 의해 LW(a+b-), LW(a-b+), LW(a+b+) 및 LW(a-b-)로 분류된다. 유럽인에서 LW^a 항원은 97%, LW^b는 3%에서 발현되고,¹⁰⁾ 한국인에서는 LW^a 항원은 99.7%, LW^b 항원은 0.3%였다고 보고되었다.¹¹⁾ 이처럼 한국인의 거의 대부분은 LW(a+b-)지만, 본 환자의 경우 항-LW가 발생하였으므로 LW(a-b+)

혹은 LW(a-b-)일 가능성이 있다. 하지만, LW 항원에 노출되지 않고도 다양한 질병에 의해 LW 항원 발현이 억제되는 동안에 항-LW가 발생할 수 있다.³⁾ 호지킨병, 림프종, 혈액암, 육종 등의 환자군 혹은 임신 기간의 여성에게서 LW형 항원의 발현이 일시적으로 억제될 경우에 항-LW가 발생한 증례들이 보고된 바있다.^{3,7)} 본 증례는 림프종 환자로서 치료 중 LW 항원이 약화된 동안에 항-LW가 발생하였을 가능성이 있다. 흥미롭게도 본 환자는 림프종 치료 초기에는 RhD 항원이 정상이었지만, 점차 약화되었다. 이러한 점을 고려하면 Rh 항원과 연관되어 발현하는 LW 항원의 특성 상 질병에 의해 약화된 과정에서 발생했을 가능성이 있다. 하지만, 본 환자에서 LW 표현형과 유전형 검사를 실시하지 못하여 항-LW의 발생기전을 규명할 수 없었다.

적혈구 비예기항체동정 시 항-LW가 항-D와 유사한 결과를 보이므로 판독에 주의가 필요하다. 항-LW가 높은 역가인 경우에는 RhD 양성 적혈구에 강한 반응과 함께 음성 적혈구에서도 응집반응이 있어 항-D가 포함된 복합항체, 자가항체를 고려하겠지만, 항-LW 역가가 낮은 경우에는 항-D와 동일한 결과를 보일 수 있다. 본 증례는 항-LW 역가가 비교적 낮은 내원 5개월 전 항체동정검사에서 LISS/Coombs card에서 항-D 특이성이 확인되었다. 하지만, 환자의 본원 내원 3개월 전 타병원에서 혈관 내 면역글로불린(intravenous immunoglobulin) 투여력이 있어 투여된 면역글로불린 속에 함유된 항-D의 가능성을 고려하였고, 내원 2개월 전에는 항체 역가가 더욱 높아진 상태에서 항체동정검사에서 항-D에 추가항체가 동반되는 양상이었다. 그때 환자의 Rh 표현형이 CDe인 점을 고려하여, 동정된 항체가 항-D와 유사한 소견을 보일 수 있는 다른 항체를 의심하였다. 따라서, DTT 처리된 적혈구와 RhD 양성 O형

제대혈을 이용하여 추가검사를 실시하여 항-LW로 확인하였다. 효소처리 시 항체의 반응성이 증강되는 데 D항원과 비교하여, LW 항원은 papain, ficin, trypsin, a-chymotrypsin 등 효소에는 내성을 갖지만 pronase에 의해서는 파괴되고, 2-amino-ethylisothiuronium bromide와 DTT에는 파괴되거나 심하게 감소한다고 알려져 있다.²⁾ 본 환자의 항-LW의 경우에도, DTT 처리하지 않은 동정용 적혈구에 비해 0.2M DTT 처리한 동정용 적혈구에 대한 반응성이 감소하였다. 또한, LW 항원은 신생아의 적혈구에 강하게 발현되는 특징이 있는데, RhD 양성 O형 제대혈 반응에서 성인 O 적혈구 보다 강한 반응을 확인하였다. 비록 LW 항원을 검출하기 위한 항원검사나 유전자 검사는 실시하지 못하였지만, RhD표현형 검사와 여러 혈청학적 결과를 종합하면 항-LW에 해당한다고 판단하였다.

항-LW가 동정된 경우 RhD 음성 혈액에는 LW 항원이 RhD 양성 혈액보다 더 적기 때문에 RhD 음성 혈액의 수혈을 추천하기도 하지만¹²⁾ RhD 양성 혈액을 수혈해도 차이는 없을 것이다. 왜냐하면, 항-LW 항체가 일반적으로 보체를 활성화시키지 않고, 용혈을 유발하지 않은 IgG이기 때문이다.³⁾ 항-LW는 태아신생아용혈성질환을 유발했던 1예의 보고를 제외하고는 심각한 용혈성 수혈반응이나 태아신생아용혈성질환을 유발했다는 보고는 없다.⁴⁾ 따라서, 항-LW를 갖는 환자에게 RhD 음성 혈액제제 수혈이 반드시 필요하지는 않다. 본 증례의 경우 내원 5개월 전에 항-D 특이성이 확인되어, 적혈구제제는 RhD 음성 O형 혈액제제를 수혈했고, 내원 당시 항-LW로 재 동정된 후 RhD 양성 O형 적혈구를 수혈했는데, 용혈성수혈부작용을 의심할 만한 소견은 발견되지 않았다.

한편, 본 증례와 같이 RhD 양성 환자에서 비예

기항체동정 검사에서 항-D가 동정된 경우 몇 가지 상황을 고려할 수 있다. RhD 양성 ITP 환자에게 치료제로 RhIG을 투여한 경우나, 항-D가 함유된 정주용 면역글로불린을 투여 받은 경우,¹³⁾ 항-D 특이성을 보이는 자가항체인 경우,¹⁴⁾ 동종항체 항-D를 동반한 부분-D형이 사용한 시약의 클론이 달라서 RhD 양성으로 잘못 분류된 경우¹⁵⁾이다.

저자들은 처음 비예기항체선별검사 양성이었을 당시 본 환자의 동정검사에서 대부분의 국외 사례들과 마찬가지로 항-D로 오인하였다. 비록 환자는 RhD 양성이었지만, DAT 양성였고, 면역글로불린 투여력이 있었기 때문이었다. 하지만, 추적검사에서 일반동정 적혈구보다 DTT 처리한 적혈구에서 더 약한 반응을 보이고, 제대혈에서는 더 강한 반응을 보여 항-LW로 확인되어, 첫 번째 국내 증례로 보고하는 바이다.

요 약

LW 항원은 RhD 음성적혈구보다 RhD 양성적혈구에서 더 높은 발현을 보이는 특징이 있어, 수혈 전 비예기항체동정검사에서 항-LW는 항-D로 동정될 수 있어 주의가 필요하다. 국외에서는 항-LW에 대한 몇몇 보고가 있었지만, 국내에서는 그간 문헌으로 보고되지 않았다. 저자들은 58세 RhD 양성 O형 비호지킨 림프종 환자에서 직접항글로불린검사 양성, 혈관 내 면역글로불린 투여에 의한 항-D 항체를 의심하였으나, 5개월 뒤 추적검사에서 환자의 비예기항체가 일반동정 적혈구보다 DTT 처리한 적혈구에서 더 약해진 반응, O형 제대혈에서는 더 강해진 반응을 보여 항-D가 아닌 항-LW로 확인되어 보고하는 바이다.

References

1. Landsteiner K, Wiener AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1940;43:223-24
2. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks (AABB), 2014:355-6
3. Miola MP, Cervo SV, Fachini RM, Ricci Júnior O. Do not confuse anti-LW autoantibodies with anti-D. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013; 35:198
4. Davies J, Day S, Milne A, Roy A, Simpson S. Haemolytic disease of the foetus and newborn caused by auto anti-LW. *Transfus Med* 2009; 19:218-9
5. Levine P, Celano M, Fenichel R, Singher H. A "D"-like antigen in rhesus red blood cells and in Rh-positive and Rh-negative red cells. *Science* 1961;133:332-3
6. Celano MJ, Levine P. Anti-LW specificity in autoimmune acquired hemolytic anemia. *Transfusion* 1967;7:265-8
7. Perkins HA, McIlroy M, Swanson J, Kadin M. Transient LW-negative red blood cells and anti-LW in a patient with Hodgkin's disease. *Vox Sang* 1977;33:299-303
8. Gibbs MB. The quantitative relationship of the Rh-like (LW) and D antigens of human erythrocytes. *Nature* 1966;210:642-3
9. Issitt PD, Anstee DJ. Applied blood group serology. Durham, NC: Montgomery Scientific Publications, 1998:425-37
10. Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. The blood group antigen factsbook. 3rd ed. Boston: Academic Press, 2012:467-72
11. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:228-9
12. McGann H, Wenk RE. Alloimmunization to the D antigen by a patient with weak D type 21. *Immunohematology* 2010;26:27-9
13. Song JW, Lee JS, Shin JW, Kim HO. Unexpected crossmatch-incompatible results by anti-D in intravenous immune globulin. *Korean J Blood Transfus* 1999;10:239-43
14. Kang MG, Lim YA, Park KU. A case of simultaneously detecting anti-D as an autoimmune antibody and anti-E as an alloimmune antibody. *Korean J Blood Transfus* 2009;20:138-43
15. Vaglio S, Perrone MP, Arista MC, Laurenti L, Girelli G. Anti-D in a D-positive patient: autoantibody or alloantibody? *Blood Transfus* 2007;5:44