고빈도항원 음성 혈액형 가진 겸상적혈구빈혈 환자 1예

이현지^{1,*} · 신경화^{2,*} · 김혜림² · 정세리³ · 공섬김⁴ · 김형희²

양산부산대학교병원 진단검사의학과¹, 부산대학교병원 진단검사의학과², 고신대학교 의과대학 진단검사의학과³, 고신대학교 의과대학 소아청소년과⁴

A Case of Sick Cell Anemia with a Lack of High Frequency Red Blood Cell Antigen

Hyun-Ji Lee^{1,*}, Kyung-Hwa Shin^{2,*}, Hyerim Kim², Seri Jeong³, Seom Gim Kong⁴, Hyung Hoi Kim²

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital¹, Yangsan, Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Hospital², Department of Laboratory Medicine³ and Pediatrics⁴, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Patients with sickle cell anemia are chronically transfused. Therefore, it is important to prevent the alloimmunization of RBC antigens. The authors identified a high frequency antigen-negative blood group in patients with sickle cell anemia. As the number of foreigners residing in Korea is increasing, it is necessary to know what to consider when transfusing blood to sickle cell anemia patients. Patients with sickle cell anemia should be informed of the exact blood group type using extended RBC typing to confirm the ABO, Rh, Kell, and Duffy blood types at diagnosis or before the first blood transfusion. Extended matched blood transfusion can reduce the risk of alloimmunization of RBC antigens. (Korean J Blood Transfus 2018;29:188-193)

Key words: Duffy blood-group system, High frequency RBC antigen, Anemia, Sickle cell

서론

겸상적혈구빈혈은 말라리아에 대응하기 위해 적혈구가 적응하여 발생하는 질환으로 말라리아 유병률이 높은 지역에서 높은 빈도로 나타난다 [1]. 겸상적혈구빈혈은 만성수혈이 요구되는 대

표적인 질환으로, 환자들은 만성수혈로 인한 불규칙항체의 발생빈도가 높다. 더불어 겸상적혈구빈혈 환자의 적혈구는 적혈구 막의 변형이 어려워 혈관 내 용혈이 증가하고 이를 보상하기 위해 헤모글로빈 농도가 높게 유지되고, 백혈구제거 농축적혈구제제를 제조하는 경우 적혈구가 응집

Received on June 12, 2018. Revised on July 16, 2018. Accepted on July 16, 2018

Correspondence to: Hyung Hoi Kim

Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital Clinical Trial Center (CTC), Department of Laboratory Medicine and BioMedical, Informatics Unit Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7419, Fax: 82-51-247-6560, E-mail: hhkim@pusan.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3989-2037>

*Hyun Ji Lee and Kyung-Hwa Shin contributed equally as co-first authors.

This study was supported by a 2017 research grant from Pusan National University Hospital.

© 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 ©2018 The Korean Society of Blood Transfusion

하여 필터를 통과하지 못하게 된다. 이에 겸상적혈구빈혈 환자가 헌혈 할 경우, 이 혈액제제를 동일 질환 환자 혹은 신생아가 수혈 받으면 다양한 장기에 경색을 일으키게 된다[2]. 미국에서는 아프리카계 흑인에서 흔한 겸상적혈구빈혈 환자의 수혈과 헌혈에서 주의점을 제시하고 있지만[3] 국내에서는 겸상적혈구빈혈의 보고가 드물어 수혈과 헌혈에서의 주의점에 대한 경험이 적다. 따라서 본 증례에서는 겸상적혈구빈혈 및 Fy^a 음성 Fy^b 음성인 혈액형이 확인된 한국에 거주하는 아프리카계 환자에 대해 보고하고, 겸상적혈구빈혈 환자에서의 수혈 및 헌혈 시 고려할 점을 확인하고자 하였다.

증 례

8세 여아가 2일전부터 발생한 발열, 인후통, 구토, 설사를 주소로 내원하였다. 환자는 한국에 거주하고 있는 나이지리아에서 출생한 흑인이었다. 발열의 원인을 확인하기 위해 검사를 시행하였다.

Fig. 1. Peripheral blood smear showing microcytic hypochromic RBCs with sickle cells (Wright stain, $\times 1,000$).

혈액검사결과는 Hb 8.6 (참고범위 11.5~15.5) g/dL, MCV 94.7 (참고범위 77~90) fL, RDW 15.3 (참고범위 11.6~14.3)%, WBC 18,930 (참고범위 4,500~13,500)/uL (Segmented neutrophil 61%, band form neutrophil 14%, lymphocyte 16%, monocyte 8%), Platelet 218,000 (참고범위 169,000~365,000)/uL, Reticulocyte count 8.4%, PT 16.7 (참고범위 11.0~15.0)초, aPTT 32.6 (참고범위 27~45)초 이었다. ESR 27 (참고범위 1~20) mm/hr, CRP 7.11 (참고범위 0~0.75) mg/dL, AST/ALT 47 (참고범위 5~40)/35 (참고범위 3~40) IU/L, LDH 1019 (참고범위 200~450) IU/L, total bilirubin 2.58 (참고범위 0.2~1.2) mg/dL, direct bilirubin 0.56 (참고범위 0~0.4) mg/dL 이었다. 비예기항체선별검사 결과는 음성이었다.

빈혈의 원인을 파악하기 위해 말초혈액도말검사를 시행하였다(Fig. 1). 환자의 혈액검사에서 겸상적혈구빈혈이 의심되어 추가로 시행한 혈액소전기영동에서 Hemoglobin (Hb) A 16.4%, Hb F 20.9%, HbS 60.2%, HbA2 2.5%로 확인되어 HbF와

Fig. 2. Electrophoresis of hemoglobin in patients showing abnormal fraction of Hb S (60.2%) and Hb F (20.9%).

HbS가 연령에 비해 증가된 소견이 확인되었다 (Fig. 2). 확진검사를 위해 시행한 human beta globin (*HBB*) 유전자 염기서열에서 c. 20A>T (p.Glu7Val)으로 Homozygous (HbS/HbS)가 확인되었다(Fig. 3).

ID CORE XT system (Progenika Biopharma-Grifols, Bizkaia, Spain)를 사용하여 37개의 적혈구 항원을 검사하였다. 환자의 적혈구 항원 유전자 검사 결과는 Table 1과 같다 KELL 유전자의 Js^a 양성, Js^b 음성결과가 확인되었고, FY*B 유전자의 -67T>C 변이로 인한 Fy^a-Fy^b- 표현형이 확인되었다.

혈액배양검사에서는 no growth였으나, 패혈증에 준하여 cefotaxime, vancomycin 투여하였으며 이후 발열이 호전되고 혈액배양 음성으로 확인되어 퇴원하였다. 퇴원시 검사결과는 Hb 7.9 (참고범위 11.5~15.5) g/dL MCV 93.3 (참고범위 77~90) fL, RDW 16 (참고범위 11.6~14.3)%, WBC 7,660 (참고범위 4,500~13,500)/μL (neutrophil 46% band 0% lympho 43% mono 9%), PLT 224,000 (참고범위 169000~365000)/mm³, Reticulocyte count 7.6%, CRP 2.79 (참고범위 0~0.75) mg/dL AST/ALT 44 (참고범위 5~40)/28 (참고범위 3~40) IU/L, Total bilirubin/Direct Bilirubin 1.43 (참고범위 0.2~1.2)/0.39 (참고범위 0~0.4) mg/dL, LDH 1027 (참고범위 200~450) IU/L 이었다. 환자는 수술은 시행하지 않았고, 증상이 조절되어 특이 사항 없이 퇴원하였고, 퇴원 이후 amoxicillin 일

주일간 복용하였다.

환자 형제관계는 2남 1녀였고, 두 명의 형제에서 *HBB* 유전자 염기서열에서 c. 20A>T (p.Glu7Val)으로 Homozygous (HbS/HbS)가 확인되었고, FY*B 유전자의 -67T>C 변이로 인한 Fy^a-Fy^b- 표현형이 동일하게 확인되었다.

고 찰

검상적혈구빈혈은 *HBB* 유전자의 여섯번째 자리에 위치한 GAG 가 GTG 로 바뀌어 아미노산이 Glutamate가 Valine으로 변경되는 과오돌연변이

Table 1. Genotyping and predicted phenotyping of red blood cells in patients

Blood group system	Genotype result	Predicted phenotype result
Rh	<i>RHCE*ce</i>	C-E-c+e+Cw-V-hr+VS-hr ^{B+}
Kell	<i>KEL*k_KPB_JSB, KEL*k_KPB_JSA</i>	K-k+Kp ^a -Kp ^{b+} Js ^a +Js ^{b-}
Kidd	<i>JK*A</i>	Jk ^a +Jk ^{b-}
Duffy	<i>FY*B_GATA</i>	Fy ^a -Fy ^{b-}
MNS	<i>GYP*A*M</i>	M+N-S-s+
MNS	<i>GYP*B*s</i>	U+Mi ^{a-}
Diego	<i>DI*B</i>	Di ^a -Di ^{b+}
Dombrock	<i>DO*B</i>	Do ^a -Do ^b +Hy+Jo ^{a+}
Colton	<i>CO*A</i>	Co ^a +Co ^{b-}
Cartwright	<i>YT*A</i>	Yt ^a +Yt ^{b-}
Lutheran	<i>LU*B</i>	Lu ^a -Lu ^{b+}

Fig. 3. Direct sequencing results of the human beta globin (*HBB*) gene. c.20A>T (p.Glu7Val).

(missense)에 의한 HbS에 의해 발생된다[1]. 겸상적혈구빈혈은 만성 수혈이 필요한 질환인 동시에 감염에 취약하기 때문에 감염 예방과 수혈이 치료의 핵심이다[1]. 국내에 외국인의 활발한 증가에 더불어, 국내 거주하는 아프리카, 중동 그리고 인도 지역 출신 외국인은 약 12,000여 명으로[4] 이 지역에서 호발하는 질환에 대한 고려가 필요하겠다. 본 증례에서는 국내에서 보고가 드문 겸상적혈구빈혈이 확인된 아프리카계 흑인 소아에서 확인된 고빈도항원 음성 혈액형을 보고하였다.

고빈도항원은 어떤 인구집단의 99% 이상이 갖고 있을 경우이다[5]. 이 분류에 따르면 본 환자에서는 Fy^a-Fy^b - 및 Js^a+Js^b -로 표현되는 한국의 고빈도항원 음성 혈액형이 확인되었다. FY^*B 유전자의 -67T>C 변이는 promotor region 인 GATA region의 변이로 FY^*A 와 FY^*B 유전자의 전사(transcription)를 억제한다. -67T>C 변이를 가진 사람은 아프리카인에서 흔하고 (60% 이상) 대개 Fy^a-Fy^b - 표현형으로 나타나게 된다[6]. Fy^a 항원 발현 빈도는 나라에 따라 다른데, 해외에서는 10~99.5%[7-10], 한국에서는 99% 보고되고 있다[7]. Duffy는 적혈구 항원 중 ABO, Rh, KELL 혈액형 다음으로 면역원성이 강한 항원으로[9] 동종항체 생성이 환자에게 큰 영향을 미칠 수 있다. Duffy 항원 음성 ($Fy^{a,b}$ -)인 적혈구는 말라리아 낭충의 침입을 막기 때문에 말라리아 유병율이 높은 지역에서 그 항원 음성빈도가 높다[9]. 또한 본 환자에서 Jsa 양성인 확인되었는데 Js^a 발현 빈도는 아프리카인에서는 16%, Js^a+Js^b -인 경우는 1%이다[7].

감염 또는 염증이 동반되면 동종면역의 위험도가 증가하게 되는데, 겸상적혈구빈혈 환자는 감염이 있을 때 증상이 악화되어, 용혈이 발생하고, 수혈을 받게 된다. 따라서 겸상적혈구빈혈 환자의 수혈로 인한 동종면역의 빈도는 높은 편이다. 겸상적혈구빈혈 환자의 동종면역 빈도는 적

혈구 맞춤 수혈을 시행하지 않았을 경우 19~43%로 보고되고 있다[11,12]. 만성적으로 수혈을 받을 경우, 수혈량이 증가함에 따라 동종면역 빈도가 증가하게 된다. 이에 따라 적합 혈액을 선별하기 힘들어지고, 최소 부적합혈액제제 등을 수혈할 가능성이 높아지므로 수혈 후 이상반응이 일어날 가능성이 높다. 그러므로 동종면역을 예방하기 위해, 적혈구 맞춤 수혈이 필요하고, 수혈 예정 환자에 있어서 적혈구 맞춤 수혈을 시행하는 것이 제시되고 있다. 만성수혈환자에서 적혈구 맞춤수혈을 어느 단계까지 하는지에 대한 세계적인 가이드라인은 없지만, 지중해성빈혈에서는 최소 C, E, K 맞춤수혈을 하는 것이 권장되고 더 많은 적혈구 항원을 맞추어 수혈을 할수록 (perfect match) 동종면역 빈도가 낮아지고, 수혈 후 이상 반응의 빈도도 감소하는 것으로 알려져 있다[13]. Perfect match 되지 않은 혈액제제를 수혈하는 경우 4~11%의 겸상적혈구빈혈 환자에서 급성용혈성 수혈반응이 일어난다고 보고되어 있다. Jk^b , Fy , S 를 확대맞춤수혈 할 경우 동종항체 생성을 더 줄여줄 수 있겠다[14,15]. 겸상적혈구빈혈 환자의 수혈의 목표는 $Hb\ S < 30\%$ 와 $Hemoglobin < 10\ g/dL$ 이다[2]. 구체적인 수혈 방법으로는 동종면역, 감염예방을 위해 백혈구 제거 적혈구 제제를 사용한다. 또한 만성적으로 수혈을 받기 때문에 철분침착으로 인한 합병증도 문제가 된다. 수혈의 주기를 최대한 늘리기 위해, 보관 기간이 짧은 적혈구 제제를 수혈하는 것도 고려해야 한다[2]. 따라서 겸상적혈구빈혈 환자에서 적혈구 항원맞춤 수혈은 해외에서는 C, E, K 맞춤 수혈을 최소한으로 권장하고 있다[2]. 겸상적혈구빈혈 환자는 Fy^a-Fy^b - 혈액형을 가지는데, 우리나라에서는 Fy^a 는 고빈도항원으로 항원 음성 적합 혈액을 찾기 어렵다. 그러므로, 우리나라의 겸상적혈구빈혈 환자의 맞춤수혈은 최소한

C, E, K, Fy^a, Fy^b 맞춤을 해야 할 것으로 생각된다. 이를 위해서는 Fy^a-Fy^b- 빈도가 높은 아프리카 인종의 헌혈자를 확보하는 것이 필요하겠다[2,9].

본 환자처럼 고빈도항원의 항원 발현 음성인 경우는 동종항체 생성율이 높을 수 있다. 내국인보다 외국인들에서 유병율이 높아 앞으로 국내 유병율이 높아질 것으로 예상되는 겸상적혈구빈혈의 수혈 지침을 수혈가이드라인에서 정해줄 필요가 있겠다.

요 약

겸상적혈구빈혈 환자는 만성적으로 수혈을 받게 되므로, 동종면역을 예방하는 것이 중요하다. 저자들은 겸상적혈구빈혈 환자에서의 고빈도항원 음성 혈액형을 확인하였다. 한국에서 거주하는 외국인이 증가하고 있으므로 겸상적혈구빈혈 환자의 수혈시 고려해야 할 내용들을 숙지할 필요가 있다. 겸상적혈구빈혈 환자는 진단시 또는 최초 수혈 전 ABO, Rh, Kell, Duffy 혈액형을 확인하고, 확대맞춤수혈을 통해 정확한 혈액형 항원 양상을 알고 이를 통해 적합한 혈액제제를 공급받아 동종면역의 위험도를 감소시킬 수 있겠다.

References

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376:1561-73
2. Smith-Whitley K, Thompson AA. Indications and complications of transfusions in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:358-64
3. Shaz BH, Zimring JC, Demmons DG, Hillyer CD. Blood donation and blood transfusion: special considerations for African Americans. *Transfus Med Rev* 2008;22:202-14
4. Ministry of Justice. Ministry of Justice's

statistical yearbook of foreign policy on immigration in 2016. [http://www.moj.go.kr/HP/COM/bbs_03/ListShowData.do?strNbodCd=noti0096&strWrtNo=130&strAnsNo=A&strNbodCd=noti0703&strFilePath=moj/&strRtnURL=MOJ_40402000&strOrgGbnCd=104000&strThisPage=4&strNbodCdGbn=\[Online\]](http://www.moj.go.kr/HP/COM/bbs_03/ListShowData.do?strNbodCd=noti0096&strWrtNo=130&strAnsNo=A&strNbodCd=noti0703&strFilePath=moj/&strRtnURL=MOJ_40402000&strOrgGbnCd=104000&strThisPage=4&strNbodCdGbn=[Online]) (last visited on 12 June 2018)

5. Seltam A, Wagner FF, Salama A, Flegel WA. Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: an observational study. *Transfusion* 2003;43:1563-6
6. Fung MK. Other blood group systems and antigens. In: Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM, American Association of Blood Banks. Technical manual. 18th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2014:337-66
7. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korean Medical Book Publisher, 2014:221-2
8. Reid ME, Lomas-Francis C. The blood group antigen factsbook. 2nd ed. Boston: Elsevier/Academic Press, 2004
9. Lim CS, Kim KH. Characteristics of Duffy blood group antigens and their global distribution. *Korean J Blood Transfus* 2013;24:13-20
10. Mcpherson RA, Pincus MR, Abraham NZ, Ashihara Y, Banki K. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:675-710
11. Alkindi S, AlMahrooqi S, AlHinai S, AlMarhoobi A, Al-Hosni S, Daar S, et al. Alloimmunization in patients with sickle cell disease and thalassemia: experience of a single centre in Oman. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017;9:e2017013
12. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell

- disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfus Med Rev* 2007;21:118-33
13. Matteocci A, Pierelli L. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease and in thalassaemia: current status, future perspectives and potential role of molecular typing. *Vox Sang* 2014;106:197-208
14. Danaee A, Inusa B, Howard J, Robinson S. Hyperhemolysis in patients with hemoglobinopathies: a single-center experience and review of the literature. *Transfus Med Rev* 2015;29:220-30
15. Belsito A, Magnussen K, Napoli C. Emerging strategies of blood group genotyping for patients with hemoglobinopathies. *Transfus Apher Sci* 2017;56:206-13