항-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환 1례: 항체선별검사에서 Di^a 항원의 포함 고려

김한솔¹ · 조재구¹ · 김신영² · 김경희³ · 김묘정⁴

동아대학교병원 소아청소년과¹, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실², 동아대학교 의과대학 진단검사의학교실³, 소아청소년과학교실⁴

A Case of Hemolytic Disease of Newborn due to Anti-Di^a: Consideration of the Inclusion of Di^a Antigen in Antibody Screening Test

Han-Sol Kim¹, Chae-Ku Jo¹, Sin-Young Kim², Kyeong-Hee Kim³, Myo-Jing Kim⁴

Department of Pediatrics, Dong-A University Hospital¹, Busan, Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Departments of Laboratory Medicine³ and Pediatrics⁴, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

The Diego blood group is expressed as the Di^a antigen and Di^b antigen, and the frequency of the Di^a antigen among the Korean population is estimated to be 9.4~14.5%. We report here on a case of hemolytic disease caused by anti-Di^a antibody. A full-term male infant was admitted due to hyperbilirubinemia on the first day of life. The total bilirubin level was decreased after phototherapy, but the hemoglobin level was decreased 6.9 g/dL and an exchange transfusion was then performed. The direct antiglobulin test was strongly positive, but the indirect antiglobulin test using screening blood cells without the Di^a antigen was negative. After we suspected neonatal hemolytic disease caused by the anti-Di^a antibody, it was confirmed using selected blood cells containing Di^a antigen. The newborn and father had *DI*A/DI*B* and the mother had *DI*B*. The inclusion of Di^a antigens in an unexpected antibody screening test should be actively discussed in Korea. (Korean J Blood Transfus 2019;30:241-245)

Key words: Hemolytic disease of newborn, Diego, Hyperbilirubinemia

서론

Diego 혈액형군은 Di^a 항원과 Di^b 항원으로 표현되며 대부분의 백인은 Di^a 항원을 가지고 있지

않은 반면 몽고계 아시아인과 미국 인디언에서는 비교적 높은 빈도로 발견되는 적혈구 항원이다. Di^a 항원은 한국인의 9.4~14.5%에서 양성으로 보고되고 있으며[1,2] Anti-Di^a와 Di^b는 신생아용

Received on October 31, 2019. Revised on December 3, 2019. Accepted on December 5, 2019

Correspondence to: Myo-Jing Kim

Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: 82-51-240-5124, Fax: 82-51-242-2765, E-mail: myojing@dau.ac.kr, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8296-3382

Co-correspondence to: Kyeong-Hee Kim

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, 32 Daeshingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: 82-51-240-2850, Fax: 82-51-255-9366, E-mail: progreen@dau.ac.kr, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6694-4296

© 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 ©2019 The Korean Society of Blood Transfusion

혈성질환의 원인이 될 수 있는 면역항체로 국내에서 anti-Di^a 및 Di^b 항체에 의한 신생아용혈성질환의 증례들이 보고된 바 있다[3-6]. 저자들은 Di^a 항원이 포함되지 않은 선별혈구를 사용한 비예기 항체 선별검사서 음성이었으나, 임상적으로 anti-Di^a 항체에 의한 신생아용혈성질환을 의심하여 Di^a 항원이 포함된 선별혈구 사용 및 Diego 유전자 검사로 확진한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환아: 박○○, 1일, 남아

주소: 황달(발병: 출생 6시간)

과거력: 임신 나이 38주 1일, 출생 체중 2.74 kg으로 반복적 제왕절개로 분만되었으며, 출생 당시 문제는 없었다.

가족력: 형이 1명 있었으며, 출생 시 특별한 이상이 없었고 신생아 황달 등의 주산기 문제도 없었으며 현재 건강하다. 산모는 특별한 과거력 없으며 유산력, 수혈력, 약물력 모두 없었다.

현병력: 환아는 일반 산부인과에서 분만되었으며, 출생 6시간째부터 발견된 황달로 본원으로 전원 되었다. 환아 근 긴장도의 감소나 기면, 식욕 감소 등의 증세는 없었고, 경련은 동반되지 않았으며 회색변은 없었다.

이학적 검사: 내원 당시 체온은 36.6도, 맥박 수는 144회/분, 호흡 수는 37회/분, 혈압은 72/65 mmHg였고, 체중은 2.72 kg (10~50 percentile), 신장은 42 cm (<10 percentile), 두위는 32.5 cm (10~50 percentile)였다. 환아는 전신에 황달 소견이 관찰되었으나, 우렁찬 울음소리와 활발한 움직임을 보였다. 경부 강직과 간비장 종대는 없었으며 손발의 부종도 없었고, 신경학적 검사 상에서도 이상 소견은 없었다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 혈액검사 소견상 혈색소 13.0 g/dL, 헤마토크리트 36.3%, 백혈구 18,650/ μ L, 혈소판 113,000/ μ L이었고 망상적혈구는 11.5%로 증가되어 있었다. 또한 젖산탈수소효소는 910 IU/L로 증가되어 있었고 합토크로빈은 <10 mg/dL로 감소되어 있었으며 혈청 총빌리루빈은 10.6 mg/dL 였다. 직접 항글로불린 검사는 4+이었으나 간접 항글로불린 검사는 음성이었다. 말초 혈액 도말 소견에서 구상 적혈구나 타원형 적혈구 등 모양에 이상이 있는 적혈구는 보이지 않았으나 다핵적혈구증가증이 관찰되었다. 입원 2일째 혈색소는 10.7 g/dL까지 감소하였으며 혈중 총 빌리루빈은 12.5 mg/dL까지 증가하였다 (Table 1).

입원 경과: 환아 간접 항글로불린 검사에서 음성반응을 보인 것이 용혈성 질환의 진단에 부합하지 않았다. 그러나 입원 2일째 빈혈과 황달은 더 진행되었으며 직접 항글로불린 검사에서 4+을 보였고 젖산탈수소 효소의 증가 및 합토크로빈의 감소와 같은 다른 혈액검사 결과로 신생아용혈성 질환을 의심할 수 있었다. 환아 입원 1일째 광선치료를 시작하였으나 입원 2일째 혈색소는 10.7 g/dL로 감소하고 혈중 총 빌리루빈은 12.5 mg/dL로 증가하여 정맥 면역글로불린 2.7 g (1 g/kg) 1차례 투여하였다. 이후 혈색소 수치는 8~10 g/dL, 혈중 총 빌리루빈 수치는 9.4~15.7 mg/dL으로 유지되어 광선 치료를 지속하였다. 입원 11일째 혈색소가 6.9 g/dL까지 감소하여 부분 동일혈량 교환수혈(partial isovolemic exchange transfusion) 135 cc (50 cc/kg) 1차례 시행하였고 이후 혈색소 13.3 g/dL, 총빌리루빈 10.6 mg/dL으로 회복하였다. 환아 황달은 더 이상 진행하지 않았으며 혈색소치의 감소도 없어 퇴원하였다. 퇴원시 시행한 뇌간청각유발전위 검사는 정상 소견이었으며, 외래 추적관찰 동안 환아는 성장이나 발달에 이상

Table 1. Laboratory findings and treatment

Hospital day (D)	Hb (g/dL)	Hct (%)	Total bilirubin (mg/dL)	Direct bilirubin (mg/dL)	Reticulocyte (%)	Management
#1	13.0	36.3	10.6	0.8	11.5	IVIG
#2	10.7	30.9	12.5	1.4		
#3	9.8	27.7	9.4	1.2		
#4	10.0	28.3	15.7	0.6		
#7	9.1	24.6	13.1	1.6	7.49	
#9	8.3	24.6	13.3	1.4		ET
#10	8.8	25.0	14.2	0.9		
#11	6.9	19.7	11.0			
#12	13.6	35.4	16.1	1.0		
#13	12.8	34.0	15.6	1.1		
#14	12.7	33.9	11.0	1.1	3.68	
#17	13.3	36.3	10.6	0.8		

Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin; ET, exchange transfusion.

Table 2. Serologic findings of the neonate and mother

Neonate		
DAT		
polyspecific		4+
IgG		4+
C3d		2+
IAT		
Screening cell, Ortho 2 cells		-
Screening cell, Bio-rad 2 cells		-
Di ^a positive cell		2+
Eluate of RBCs		
Screening cell, Bio-rad 2 cells		-
Di ^a positive cell		4+
Titer of anti- Dia		1:32
Mother		
IAT		
Screening cell, Bio-rad 2 cells		-
Di ^a positive cell		3+
Titer of anti- Di ^a		1:256

Abbreviations: DAT, direct anti-globulin test; IAT, indirect anti-globulin test.

소견을 보이지 않고 건강하였다.

혈청학적 검사: 산모와 환아의 혈액형은 모두 B형이었으며 환아 아버지와 환아 형의 혈액형도 모두 B형이었다. 환아의 Rh subgroup은 CDe, 산모와 환아 아버지의 Rh subgroup은 CcDEe 였다. 또한 산모와 환아 아버지의 혈액으로 검사한 직접 및 간접 항글로불린 검사는 모두 음성을 보였다. 환아는 감염이나 약물 등에 의한 직접 항글로불린 양성의 가능성이 낮았고, 본원에서 사용하는 선별 적혈구에 포함되지 않은 항원으로 인해 환아와 산모의 간접 항글로불린 검사가 위음성일 것으로 추정하였다. Di^a 항원이 포함된 적혈구로 시행한 간접 항글로불린 검사에서는 양성소견을 보였고, 환아의 적혈구 용출액에서도 동일한 항-Di^a가 동정되었다(Table 2). *SLC4A1* 유전자의 시퀀싱을 통한 Diego 유전형 검사에서 환아와 환아 아버지는 *DI*A/DI*B*, 환아의 어머니는 *DI*B*의 결과를 보여 혈청학적 소견과 일치하는 결과를 보였다(Fig. 1).

Fig. 1. Family study results of the Diego genotype (A. Patient, B. Mother, C. Father). The results were determined on the basis of the combined data from PCR and sequencing of the *SLC4A1* gene. The mother was homozygous for *DI*B*. The patient and father were heterozygous for *DI*A/DI*B* (c.2561C>T).

고 찰

Diego 혈액형 군은 Di^a 항원과 Di^b 항원으로 표현되며, Di^a 항원은 1954년 Levin 등[7]에 의해 베네주엘라 부인의 혈청에서 처음으로 발견되었고 Di^b 항원은 1967년 Thompson 등[8]에 의해 발견되었다. Diego 혈액형의 표현형은 $Di(a+b+)$, $Di(a+b-)$, $Di(a-b+)$ 로 나타나며, $Di(a-b-)$ 형은 2000년도에 보고되었다[9,10]. 또한 Anti- Di^a 항체는 IgG1과 IgG3 아형의 면역항체로 보체 활성을 자극하지 않고 대식세포가 감작된 적혈구를 탐식하도록 유도한다[11].

국내에서는 anti- Di^a 항체에 의한 신생아용혈성 질환의 증례가 2례 보고되었는데[3,4] 2001년 Chung 등[3]이 보고한 증례에서는 환아가 두차례의 교환수혈 후 호전되어 그 예후가 양호하였으나, 2007년 Lee 등[4]이 보고한 증례에서는 환아가 교환수혈을 하였음에도 불구하고 핵황달로 진단되어 이상운동(dyskinetic movement)을 보여 입원기간 동안 물리치료를 받아 예후가 중한 경우에 속했다. 본원에서 경험한 환자의 증례의 경우 간접 항글

로블린 검사에서 음성을 보여 진단이 늦어질 수 있었으나, 본원에서 사용하는 선별 적혈구를 통해 검출 되지 않는 항원이 환아에게 용혈성 빈혈을 유발하였다고 판단하였다. Di^a 가 포함된 선별 적혈구 panel을 이용한 검사를 통해 원인을 밝혀낸 증례라고 볼 수 있다. 이처럼 임상적으로 신생아 용혈성 질환이 의심되는데도 환자나 산모의 혈청 및 환아의 용출액에서 불규칙 항체가 음성으로 나오는 경우에는, 통상적으로 사용되는 외국산 선별 적혈구 panel에 Di^a 항원 양성 혈구가 포함되지 않음으로써 발생하는 위음성의 가능성을 생각해 볼 수 있다. 따라서 이런 경우 항- Di^a 항체에 의한 용혈성 질환을 의심하지 않고서는 항체를 발견하기 어렵다.

현재 국내 항체선별검사에는 Di^a 가 포함되지 않은 2개의 선별혈구가 널리 이용되고 있으며, 3개의 선별혈구에는 Di^a 가 포함되어 있는 경우도 있다. 그러나 Di^a 항원 양성 혈구의 사용에 대한 국가적 가이드라인은 없으며, 개별 의료기관의 정책에 따라서 2개 혹은 3개의 선별혈구가 사용되고 있다. 따라서 본 증례를 경험하며 신생아 용

혈성 질환이 의심 되는 경우, 사용된 선별 적혈구에 Di^a 항원이 포함되었는지 확인하는 것이 필요할 것이다. 국가적으로 비예기 항체 선별검사에 Di^a 항원의 포함이 적극적으로 논의되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

Diego 혈액 그룹은 Di^a 항원 및 Di^b 항원으로 표현되며, 한국인 인구 중 Di^a 항원의 빈도는 9.4~14.5%로 보고된다. 항-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환 1예를 보고하고자 한다. 생후 첫째날 고빌리루빈혈증으로 인해 만삭 남자 신생아가 입원하였다. 광선 요법 후 총 빌리루빈 수치는 감소했지만 헤모글로빈 수치는 6.9 g/dL로 감소하고 교환 수혈이 시행되었다. 직접 항글로불린 검사는 강한 양성을 보였지만, Di^a 항원이 포함되지 않은 선별혈구를 이용한 간접 항글로불린 검사에서는 음성을 보였다. 항-Di^a 항체에 의한 신생아 용혈성 질환 의심 후 Di^a 항원이 포함된 선별혈구를 이용하여 확인하였다. 신생아 및 아버지는 DI^aA/DI^aB, 어머니는 DI^aB를 보였다. 비예기 항체 선별검사에 Di^a 항원의 포함이 적극적으로 논의되어야 할 것으로 사료된다.

References

1. Lee SY. Further analysis of Korean blood types. Yonsei Med J 1965;6:16-25
2. Sung NH, Jeon TY, Lee EY, Chung JS, Cho GJ, Kim HH. Prevalence and specificity of unexpected antibody using antibody screening test including dia and mia cells. Korean J Lab Med 2005;25:

- 340-6
3. Chung MA, Park EH, Lee CH, Oh CH, Namgung R, Kim HO, et al. A case of hemolytic disease in the newborn due to anti-dia antibody. J Korean Soc Neonatol 2001;8:141-4
4. Lee SM, Im SJ, Park SE, Lee EY, Kim HH. A case of severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Dia antibody. Korean J Lab Med 2007; 27:373-6
5. Kim HC, Kang MJ, Chae JH, Shim WS, Nahm CH, Han KS. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-dib antibody. Korean J Blood Transfus 1994;5:151-7
6. Park MH, Son JN, Go JW, Kim JY, Ahn DH, Kim DA. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti - dib antibody. J Korean Soc Neonatol 1999;6:268-71
7. Levin P, Koch EA, McGee RT, Hill GH. Rare human isoagglutinins and their identification. Am J Clin Pathol 1954;24:292-304
8. Thompson PR, Childers DM, Hatcher DE. Anti-Di^b -first and second examples. Vox Sang 1967; 13:314-8
9. Edwards-Moulds JM, Alperin JB. Studies of the Diego blood group among Mexican-Americans. Transfusion 1986;26:234-6
10. Ribeiro ML, Alloisio N, Almeida H, Gomes C, Texier P, Lemos C, et al. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3. Blood 2000;96:1602-4
11. Alves de Lima LM, Berthier ME, Sad WE, DiNapoli J, Johnson CL, Marsh WL. Characterization of an anti-Di^a antibody causing hemolytic disease in a newborn infant. Transfusion 1982; 22:246-7