

## Autoanti-Ce에 의한 자가면역성 용혈성 빈혈 1예

이경아, 융동은, 김문정, 조성란, 김현옥, 권오현, 김길영\*

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실, 소아과학교실\*

= Abstract =

### A case of autoimmune hemolytic anemia due to autoanti-Ce

Kyung-A Lee, M.D., Dong Eun Yong, M.D., Moon Jung Kim, M.D., Sung Ran Cho, M.D.,  
Hyun Ok Kim, M.D., Oh Hun Kwon, M.D., Kir Young Kim, M.D.\*

*Departments of Clinical Pathology and Pediatrics\*, College of Medicine, Yonsei University*

A 12-year-old female with histiocytosis X accompanied by autoimmune hemolytic anemia. During the episode of hemolysis, the hemoglobin level fell to 5.2 g/dL. The direct antiglobulin test was weakly positive. The anti-C and anti-e were identified in her serum. The Rh subgroup of her family(father, mother and brother) including the patient, were all same as DCe. The antibodies which showed anti-C and anti-e specificity were confirmed autoanti-Ce(non-separable) using the serum absorbed with various known Rh phenotyped RBCs. Two packed RBCs phenotyped as DcE were transfused for correction of anemia. Acute and delayed hemolytic transfusion reactions were not noted after transfusion. Identification of blood group specific autoantibodies may be beneficial in such case for blood transfusion.  
**(Korean J Blood Transfus 7(2) : 257~261, 1996)**

**Key words:** Autoimmune hemolytic anemia, autoanti-Ce,

## 서 론

자가면역성 용혈성 빈혈은 자가항체의 생성으로 인하여 적혈구 반감기가 감소됨으로써 발생되며, 자가항체가 반응하는 적정 온도에 따라 온난성, 한랭성, 혼합형으로 분류된다. 그 원인은 원발성인 경우가 대부분이지만 림프세포증식성 질환, 류마티스성관절염, 전신성홍반성낭창, 감염, 비림프세포성 종양, 난소 종양, 만성 염증성 질환, 궤양성 대장염 등의 질환에서 이차적으로 발생할 수 있으며  $\alpha$ -methyldopa, procainamide, L-dopa 등의 약제에 의해 유발될 수도 있다<sup>1-2)</sup>.

자가면역성 용혈은 자가항체에 의해 보체가 활성화되거나 탐식세포와의 반응에 의해 일어나며 주로 용혈은 혈관외에서 이루어진다<sup>2)</sup>. 온난항체에 의한 자가면역성 용혈성빈혈에서 항체의 특이성은 대부분 Rh 혈액군에 대한 것이다. 그러나 자가항체의 70% 이상이 Rh 항원에 대해 비특이적 반응을 보이므로 복합적인 표현형을 가진 항원과의 흡착 및 용출 시험 결과와 Rh<sub>null</sub> 적혈구를 이용하여 한가지 항원에 대해 특이성을 가진 항체를 검출할 수 있다. 자가항체는 거의 모든 적혈구와 반응하며 Rh<sub>null</sub> 적혈구와는 반응하지 않는 것이 많으며, 드물게 특정 항원 양성인 적혈구에 대한 반응도가 높은 상대적 특이성을 보이기도 한다<sup>3-4)</sup>.

저자들은 조직구증 X 환자에서 동정된 autoanti-Ce에 의한 자가면역성 용혈성 빈혈 1예를 경험하였기에 그 동정과정을 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 12세, 여자

주소: 연변, 빈혈

과거력: 환자는 1985년 9월 세브란스병원에서 조직구증으로 진단받고 vincristine, prednisolone으로 치료를 받았으며, 1년후 재발하여 다시 항암

제 치료후 퇴원하였다. 입원 기간 중 수혈을 받은 병력은 있으나 최근 2개월동안에 수혈은 받지 않았다.

현병력: 본 12세 여자 환자는 생후 4개월경 조직구증으로 진단받고 항암제 치료후 외래 추적 관찰 중 내원 1개월 전부터 하루 3-4회 연변이 지속되고 빈혈 소견을 보여 조직구증의 위장관 재발을 의심하여 본원에 입원하였다.

이학적 소견: 맥박수 분당 90회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.2°C였다. 결막은 창백하였으며, 좌측 늑골 모서리 아래로 5 cm 정도 비장이 촉진되었으나 간은 만져지지 않았다.

검사 소견: 입원당시 말초혈액검사에서 백혈구 2,500/ $\mu$ L, 혈색소 5.8 g/dL, 적혈구용적률 19.3%, 혈소판 128 x 10<sup>3</sup>/ $\mu$ L, 망상 적혈구 7.1%, 총빌리루빈 1.3%, 합토글로빈 9 mg/dL 이하였다. 그 외의 간기능 검사 및 소변 검사 소견은 모두 정상 범위였다.

내원 6일째 수혈을 위한 교차시험에서 모든 시험 혈구와 강한 응집을 보여 시행한 직접 항글로불린 검사에서 양양성, 불규칙항체 선별검사에서는 양성이었다. 환자의 혈청과 적혈구 용출액으로 불규칙 항체 선별 검사와 동정 검사를 DiaMed-ID사 (Cressier/Morat, Switzerland)의 gel test와 Dade 사(Miami, USA)의 판넬을 이용한 통상적 튜브법으로 시행한 결과 항-C와 항-e가 검출되었다 (Table 1). 환자와 부모, 동생의 Rh 표현형은 모두 DCe였다. 환자의 혈청에서 동정된 anti-C와 anti-e가 자가항체로 생각되어 일본 Osaka 적십자에 의뢰하여 시행한 항체 선별검사와 흡착 및 용출 시험 결과 anti-Ce(non-separable)로 확인되었다 (table 2, 3). 환자는 내원 6일과 8일째 각각 C항원과 e항원 음성인 세척 적혈구 농축액 1단위씩을 두 차례에 걸쳐 2회 수혈받고, 혈색소치가 5.2 g/dL에서 10.2 g/dL, 적혈구용적률 31.5%, 망상 적혈구 2.2%로 호전되어 퇴원하였다.

**Table 1.** Serological results of antibody identification using the DiaMed-ID® gel test

	Rh-hr					Kidd	Lewis	P	Unabsorbed serum		Anti-e absorbed serum with cde cells	
	D	C	E	c	e	C <sup>w</sup>	JK <sup>a</sup>	JK <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P1	
1	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	2+
2	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	2+
3	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-
4	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	2+
5	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-
6	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	1+
7	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	1+
8	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	1+
9	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	1+
10	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	1+
11	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	4+

NT\*: not tested. Positive ; +, Negative ; -.

**Table 2.** The results of antibody screening test

Phase	CCDee	ccDEE	ccdee
Room temperature, 20 min.	-	-	-
Bromelin	3+	-	3+
Antiglobulin phase	2+	-	1+

**Table 3.** The results of absorption and elution tests

	Rh subgroup of cells tested						
	CCDee	ccDEE	Ccdee	ccdEe	ccdee	CcDEE	-D-
Unabsorbed serum	4+	-	4+	4+	4+	2+	-
Absorbed serum with CCDee cells	-	-	-	-	-	-	-
Absorbed serum with ccDEE cell	4+	-	4+	-	3+	-	-
Eluted from CCDee cells	4+	-	4+	4+	4+	2+	-

## 고 찰

온난성 항체에 의한 자가면역성 용혈성 빈혈의 원인 항체는 대부분 IgG로서 광범위한 특이성을 가지고 있어서 4% 정도에서만 Rh, Kell, Kidd, MNS, ABO등 특정한 항원에 대한 특이성을 보이며 대부분은 모든 정상 적혈구와 반응을 일으킨다. 이 중 Rh 항원에 특이성을 갖는 자가항체는 1953

년 Weiner등에 의해 처음 보고되었으며 그 이후 alpha-methyldopa로 치료받은 후 발병한 자가면역성 용혈성 빈혈 환자나, 항글로불린 검사에 양성을 보인 정상군에서도 Rh 자가항체가 보고되고 있다. 이 항체의 대부분은 흔한 Rh 표현형을 가진 적혈구와는 모두 반응하지만 Rh<sub>null</sub> 적혈구와는 반응을 하지 않는 Rh 특이성을 보이며 e, E, c, D, C, Ce, G 등 한가지 항원에 대해 특이성을 갖는 자가

항체로 검출되는 경우는 매우 드물다. 이 중 항-e가 가장 흔한 자가항체로 알려져 있다<sup>5)</sup>.

본 증례에서 검출된 항-Ce는 C, e 두 항원이 유전자에서 cis 위치로 존재할 경우 DCe 또는 dCe 등의 haplotype에서 생성될 수 있는 항체이다. 이 항체는 D 양성인 수혈자에서 항-C가 생성되었을 경우 동시에 흔히 나타난다<sup>6)</sup>. 본 증례에서 검출된 anti-Ce는 환자가 최근 3개월간 수혈 받은 과거력이 없었고, 환자, 환자의 부모 및 동생의 Rh 표현형이 모두 DCe로서 동종항체 보다는 자가항체로 생각되었다.

자가면역성 용혈성 빈혈의 경우 항글로불린 검사에 양성인 경우가 일반적이나 본 증례에서는 항체 역가가 1:2048(R1/R1 cell로 반응시킨 경우)임에도 불구하고 항글로불린 검사 결과 약양성이었다. 자가면역성 용혈성 빈혈이 있음에도 불구하고 직접 항글로불린 검사가 음성 또는 약한 반응을 보이는 기전으로 van't Veer 등은<sup>7)</sup> 자가항체에 대한 항원의 발현 정도가 다양하게 나타남으로써 용혈되지 않는 적혈구군이 형성되고 심한 용혈 과정을 거치면서 이러한 적혈구들이 파괴되지 않고 남아서 항글로불린 검사시 반응을 나타내지 않는다고 설명하였다. 또한 밝혀지지 않은 원인에 의해 항원의 발현이 감소되었을 가능성도 있다고 하였다. Issitt 등은<sup>8-9)</sup> Rh 자가항체의 복잡한 특이성에 기인한다고 보고한 바 있으나 아직까지 이러한 반응성의 약화에 대해 정확히 밝혀진 바는 없다. 자가면역성 용혈성 빈혈에서 동종항체를 함께 가지고 있는 경우 적합한 혈액형을 선택하는 데 어려움을 줄 수 있으므로 자가항체가 존재할 경우에는 환자의 적혈구 표현형을 확인하여야 하며, 자가혈구 또는 표현형을 아는 동종 혈액을 이용하여 흡착시험을 시험한 후 동종항체를 검사할 필요가 있다<sup>10-11)</sup>. 본 연구에서도 흡착시험과 용출검사로 anti-Ce를 확인할 수 있었다.

자가면역성 용혈성 빈혈의 치료로 수혈, 스테로이드 제제 투여, 비장절제술 및 면역억제제 투여등

이 고려된다. 온난성 항체에 의한 자가면역성 용혈성 빈혈 환자에 대한 수혈 방침은 위급한 상황이 아니면 될 수 있는한 수혈을 제한하는 것이며, 수혈이 반드시 필요한 경우는 가장 반응성이 약한 혈액을 선택하여 사용할 수 있다. 자가항체에 의해 환자 적혈구의 표현형 검사가 어려울 때는 ABO 와 Rh 혈액형이 적합하면서 면역성이 강한 Kell 음성 적혈구를 선택할 수도 있다. 특히 본 증례와 같이 한 항원에 대해 특이성을 갖는 경우는 그 특이 항원이 없는 적합한 혈액을 선택하는 것이 좋다<sup>2), 5)</sup>. 본 증례에서도 C항원과 e항원 음성인 세척 적혈구 농축액 2단위를 수혈하여 환자가 호전되었으며, 급성 또는 만성 용혈성 수혈 부작용도 관찰되지 않았다. 그러므로 본 증례에서와 같이 특정 혈액형군에 대해 특이성을 갖는 자가항체의 검출은 수혈에 있어서 매우 중요하리라 사료된다.

## 요 약

저자들은 조직구증 X로 진단받은 12세 여자 환자에서 autoanti-Ce에 의해 유발된 온난성 자가면역성 용혈성 빈혈 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 감 사

본 증례의 anti-Ce 동정을 확인해 주신 일본 Osaka 적십자 혈액원 Okubo Yasuto 선생님께 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Silverstein MN, Gomes MR, Elveback LR, Remine WH, Linman JW : Idiopathic acquired hemolytic anemia. Arch Intern Med 129:85-88, 1972
2. Sokol RJ, Bookers DJ, Stamps R :

- Investigation of patients with autoimmune hemolytic anemia and provision of blood for transfusion. J Clin Pathol 48:602-610, 1995
3. Issitt PD, Pavone BG : Critical reexamination of the specificity auto-anti-Rh antibodies in patients with a positive direct antiglobulin test. Br J Hematol 38:63-74, 1978
  4. Schmidt PJ, Lostumbo MM, English CT : Aberrant U blood group accompanying Rh<sub>null</sub>. Transfusion 7:33-37, 1976
  5. Walker RH, ed. Technical manual. 11th ed., Bethesda, MD : American association of Blood Bank, 1993, pp 367-372
  6. Henry JB, Beadling WV : Immunohematology, Davey FR, Nakamura RM, Pincus MR, Woods GL. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, Saunders WB, 9th ed., 1996, pp 761-762
  7. van't Veer MB, van Wieringen PM, van Leeuwen I, Overbeeke MA, von dem Borne AE, Engelfriet CP : A negative direct antiglobulin test with strong IgG red cell autoantibodies present in the serum of a patient with autoimmune hemolytic anemia. Br J Hematol 49:383-386, 1981
  8. Issitt PD, Wilkinson SL, Gruppo RA : Depression of Rh antigen expression in antibody-induced haemolytic anemia. Br J Hematol 53:688, 1983
  9. Issitt PD, Gruppo RA, Wilkinson SL, Issitt CH : Atypical presentation of acute phase, antibody-induced haemolytic anemia in an infant. Br J Hematol 52:537-543, 1982
  10. Issitt PD, Zelliner DC, Rolish SD, Duckett JB : Autoantibodies mimicking alloantibodies. Transfusion 17:531-538, 1977
  11. Wallhermfechtel MA, Pohl BA, Chaplin H : Alloimmunization in patients with warm antibodies: A retrospective study employing to aid in antibody detection. Transfusion 24:482-485, 1984