

# 항-e 항체가 ABO 부적합 조혈모세포이식 후 공여자 유래 림프구에 의해 생성된 항-E+c로 변경된 1예

## Change from Anti-e to Anti-E+c Produced by Donor B Lymphocytes After ABO-incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report

서은상<sup>1\*</sup> · 최수인<sup>2\*</sup> · 서지영<sup>1</sup> · 강은숙<sup>1</sup> · 조 덕<sup>1</sup>

Eunsang Suh, M.D.<sup>1\*</sup>, Sooin Choi, M.D.<sup>2\*</sup>, Ji-Young Seo, M.T.<sup>1</sup>, Eun-Suk Kang, M.D.<sup>1</sup>, Duck Cho, M.D.<sup>1</sup>

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 순천향대학교 부속 부천병원 진단검사의학과<sup>2</sup>

Department of Laboratory Medicine and Genetics<sup>1</sup>, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul;

Department of Laboratory Medicine and Genetics<sup>2</sup>, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Unexpected red blood cell alloantibodies are relatively uncommon in patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Little is known about the origin of the immune cells responsible for the production of these alloantibodies in patients living in Korea. Here, we report the case of a 41-year-old female with anti-E and anti-c antibodies detected 20 months after receiving an ABO-incompatible HSCT. The previously identified anti-e antibody was no longer detectable. Engrafted donor B lymphocytes were implicated as the origin of the newly detected alloantibodies. This case demonstrates the importance of monitoring unexpected antibodies before and after HSCT.

**Key Words:** Hematopoietic stem cell, Transplantation, Unexpected antibody, Rh blood group

### 서 론

동종 조혈모세포이식 시 여러 부작용이 발생할 수 있다. 그 중 하나는 면역용혈인데, 이는 자가면역이나 일과성림프구증후군(passenger lymphocyte syndrome)에 의해 발생한 항체 또는 ABO 혈액형 부적합이 원인이다. 동종항체가 생성되면 해당항원이 없는 혈액을 선별하여 수혈해야 면역용혈을 방지할 수 있다. 동종 조혈모세포이식 시 ABO 항체에 관한 연구는 국내외에서 많이 이루어

졌다[1, 2]. 그런데, ABO 혈액형 이외의 항체에 관한 연구는 상대적으로 드물다. 특히 동종 조혈모세포이식 후 발견된 비예기항체의 발생 기원을 설명한 보고는 국내에서는 없었다.

저자들은 동종 조혈모세포이식 전에 항-e 항체가 확인되었던 41세 재생불량빈혈 환자에서, 기존 항체는 소실되고 이식 후 20개월에 일과성림프구증후군이 아닌 공여자 유래 림프구에 의해 생성된 항-E 및 -c항체가 새롭게 발견된 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

재생불량빈혈로 말초혈액 조혈모세포를 이식받은 41세 여자 환자의 수혈전검사가 의뢰되었다. K2-EDTA 튜브의 정맥혈 검체로 자동화 장비(QWALYS-3 system; DIAGAST, Loos Cedex, France)로 실시한 혈액형검사는 A, RhD 양성이었다. RhCE 표현형 검사(BioRad, DiaMed GmbH, Switzerland)는 Ce이었다. 해당 환자는 동종 조혈모세포이식 5년 전에 항-e 항체가 확인되어 RhCE 표현형이 cE였고, 항-C 항체가 함께 존재할 가능성을 완벽하게 배제할 수 없어서 e 항원과 C 항원 음성 백혈구제거적혈구를 수혈해왔다(Table 1). 공여자는 A, RhD 양성이며, RhCE 표현형 검사는 시행하지 않았다. 이식 2개월 이후로는 항-e 항체가 음성으로 전환된 후

**Corresponding author:** Duck Cho, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0001-6861-3282>

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

\*These two authors contributed equally to this study.

Received: August 5, 2021

Revision received: October 19, 2021

Accepted: October 20, 2021

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2022, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

**Table 1.** ABO and Rh phenotypes of transfused red blood cells (RBCs) and platelets before and after hematopoietic stem cell transplantation

D-day	Blood product	ABO, RhD	RhCE phenotype				Units
			C	c	E	e	
D-148 ~ D-1	Pre-storage leukocyte-reduced RBCs	B, +	-	+	+	-	3
Day 0	Peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation						
D-0 ~ D+62	Pre-storage leukocyte-reduced RBCs	O, +	-	+	+	-	18
	Leukocyte-reduced RBCs	O, +	-	+	+	-	2
	Single donor platelets	AB, +			NT		39

Abbreviation: NT, not tested.

**Table 2.** RhCE phenotype change in the patient before and after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

	Pre-HSCT	Post-HSCT (+20 months)
ABO		
Cell type	B	A
Serum type	B	AB
RhD type	Positive	Positive
RhCE type	cE	Ce
Unexpected antibody	anti-e	anti-E and -c

추적검사가 시행되지 않다가, 이식 후 20개월에 시행한 검사에서 항-E 및 -c 항체가 새롭게 확인되었다(Table 2). 이후 해당 환자에게 E 및 c 항원 음성 혈액을 수혈하고 있다.

## 고 찰

동종 조혈모세포이식 후 비예기항체의 발생률은 약 1%에서 6% 정도로 다양하게 보고되었다[3-5]. 국내에서는 이러한 조건에서 비예기항체의 빈도를 체계적으로 분석한 보고는 아직 없다. 본 기관에서 2018년 3월부터 2020년 11월까지 동종 조혈모세포를 이식받은 104명의 환자 중, 2021년 9월까지 비예기항체가 새롭게 확인된 환자는 없었다(data not shown). 이 결과를 고려하면 Young의 보고와 마찬가지로, 국내에서 동종 조혈모세포이식 후 비예기항체의 발생률은 매우 낮을 것으로 추정된다[6].

수혈 시 일반적으로 발견되는 비예기항체는 수혜자의 림프구가 생성한 항체다. 그런데, 동종 조혈모세포이식을 실시할 경우에는 공여자와 수혜자의 세포가 함께 공존하는 키메라 단계를 거치므로 비예기항체의 생성 기원을 단정할 수 없다. 전처리과정에 저항성을 나타내는 수혜자의 림프구, 또는 공여자 림프구가 항체를 생성할 수 있다[7]. 본 증례는 이식 전에 cE 표현형과, 항-e 항체를 나타내었으나, 조혈모세포이식 후에는 RhCE 표현형이 Ce로 전환되고 항-E 및 -c 항체가 새롭게 발견되었다. 환자는 이식 후 RhCE 표현형이 Ce로 전환되었음을 고려하면 새롭게 생성된 항체는 공여자의 림프구에 의해 생성된 것으로 추정된다.

한편, 새로운 항체를 생성한 공여자의 이식된 림프구의 기원은 두 가지로 추정할 수 있다. 첫째는 조혈모세포 이식편에 포함된 일과성 림프구이며, 둘째는 이식 후 생착 및 성숙과정을 거친 공여자 유래 림프구(donor's engrafted lymphocyte)이다. 전자는 주로 고형 장기 이식 시 혼입된 공여자의 림프구가 수혜자의 몸속에서 적혈구 항체를 생성하여 일과성림프구증후군을 초래한다. 이 현상은 조혈모세포이식에도 보고되는데, 주로 공여자의 조혈모세포 생착이 일어나기 전 시기인 5일에서 15일 사이에 용혈이 발생한다[8]. 본 증례는 조혈모세포 이식 후 용혈에 대한 증거가 없었으며, 이식 후 20개월 후에 새로운 적혈구 항체가 발견되었기 때문에 일과성림프구보다는 이식 후 생착 및 성숙과정을 거친 공여자 유래 림프구가 항체를 생성한 것으로 판단되었다. 또 다른 가능성은 환자에게 수혈한 혈액제제에서 유래한 림프구이다. 하지만, 본 증례에게 수혈된 모든 혈액제제는 백혈구여과제거필터로 백혈구가 제거되었고, 또한 방사선을 조사하였기 때문에 가능성은 극히 낮다고 판단되었다.

적혈구 동종항체는 자신에 존재하지 않는 적혈구 항원에 노출된 후 동종면역 반응으로 생성된다. 적혈구 항원의 노출은 통상 수혈이나 임신 등에 의해 이루어지는데, 조혈모세포이식 시에는 키메라 단계를 거치므로 수혜자의 잔존 적혈구가 공여자의 혈액에 노출된다. 환자는 이식 후 2개월동안 cE 표현형 혈액제제가 20단위 수혈되었으나, 그 이후부터는 적혈구 수혈이 필요하지 않았다. 또한, 이식 후 2개월동안 총 39단위의 성분채집혈소판(single donor platelet) 수혈이 이루어졌다. 이들 제제는 모두 AB형 D양성이었고, RhCE 표현형은 고려되지 않았다. 이때, 수혈된 혈소판에는 소량의 적혈구가 포함되므로 한국인에서 흔한 CDe, CcDEe 적혈구가 포함되어 환자는 E 및 c 항원에 노출되었을 것이다. 이식 후 시행한 D8S1179 등의 locus를 활용한 짧은연쇄반복(short tandem repeat) 검사에서 공여자 유래 세포로 100% 완전 대체되었다. 이러한 상황을 종합하면, 본 증례에서는 이식 후 생착된 공여자 유래 림프구가 환자의 이식 전 잔존 적혈구 또는 이식 전후로 수혈한 혈액제제의 cE 항원에 감작되었을 가능성이 높다. 이식 후 생착된 B 림프구가 수적 및 기능적으로 완전히 성숙하는 데는 1-2년이 소요된다고 알려져 있다. 한편, 항체가 지연되어 발생할 수도 있는데, 이는 이식

Table 3. Unexpected antibodies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

References	Characteristic of antibody	RBC phenotype		Unexpected antibody	Pre-HSCT	Post-HSCT														References
		Patient	Donor			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Passenger lymphocyte	Other (pre-sensitized donor)	Le (a-b+)	Le (a-b-)	Le <sup>a</sup>	X	O														Myser et al. 1986 [10]
Passenger lymphocyte	Anti-recipient	JK (a+b+)	JK (a-b+)	JK <sup>a</sup>		O	O		X											Leo et al. 2000 [8]
Passenger lymphocyte	Anti-recipient	JK (a+)	JK (a-)	JK <sup>a</sup>		O														Young et al. 2001 [6]
Passenger lymphocyte	Anti-recipient	JK (a+)	JK (a-)	JK <sup>a</sup> +E		O														Young et al. 2001 [6]
Engrafted lymphocyte	Anti-recipient	CcDEe JK (unknown)	CDe JK (a+b-)	c+E+JK <sup>b</sup>	X											O				Tasaki et al. 1999 [11]
Engrafted lymphocyte	Anti-recipient			D		O														Rubia et al. 2001 [4]
Engrafted lymphocyte	Anti-recipient			JK <sup>b</sup>										O						Rubia et al. 2001 [4]
Engrafted lymphocyte	Anti-recipient	RhD+	RhD-	D			O	X												Gandini et al. 2000 [9]
Engrafted lymphocyte	Anti-donor → Anti-recipient	cE	Ce	e → c+E	O*	O*	O*	O*											O <sup>†</sup>	Current case

\*Anti-e antibody (anti-donor); †Anti-c + anti-E antibodies (anti-recipient).  
Abbreviations: X, unexpected antibody negative; O, unexpected antibody positive.

후 생착된 면역체계의 성숙 저해를 고려할 수 있다. Gandini 등[9]은 이식편대숙주질환으로 면역억제제가 장기간 투여된 환자에서, 이식 2년 후에 면역억제제 투여가 종료되고 나서 확인된 항-D 항체를 보고하였다. 다만, 본 환자는 이식 9개월 이후로 면역억제제를 투여받지 않았다. 비록 이식 후 20개월에 시행된 수혈전검사에서 새로운 비예기항체가 확인되었으나, 비예기항체 발생을 모니터링하기 위한 목적으로 주기적인 검사가 시행되지는 않았기 때문에 해당 항체의 생성 시점을 특정할 수는 없었다.

Table 3에 동종 조혈모세포이식 후 공여자 유래 림프구에서 발생한 비예기항체의 보고된 예들을 정리하였다[4, 6, 8-11]. 일과성 림프구증후군에 의한 경우는 이식 후 1개월 이내에, 이식 후 생착된 공여자 유래 림프구에 의해 발생한 비예기항체는 이식 후 1개월 이후에 발생하는 경우가 대부분이었다. 이식 후 발생한 비예기항체에 의해 면역용혈이 발생할 경우, 대개 해당항원 음성 혈액을 수혈하며 환자의 상태를 지켜보는 것이 일반적이나, 용혈에 의한 심각한 합병증이 발생하여 혈장교환술 또는 적혈구 치환을 시행한 보고도 있다[6, 8]. 본 증례는 동종 조혈모세포이식 전에 동정된 항-e 항체 및 동반 가능성 있는 항-C 항체를 고려하여 이들과 반응할 해당 항원이 없는 혈액을 선별하여 수혈을 하였다. 반면, 이식 후 항-E 및 -c 항체가 발견된 이후부터는 이들 항원 음성 혈액을 선별하여 수혈하고 있다. 동종 조혈모세포이식 후 공여자 유래 림프구에 의해 비예기항체가 새롭게 생성될 수 있으므로 이식 전 결과에만 의존하지 않고, 수혈 시행 전마다 항체 선별 및 동정을 빠짐 없이 시행하는 것이 안전한 수혈을 하는데 도움을 줄 것이다.

## 요 약

ABO 불일치 조혈모세포이식 후 적혈구 비예기항체는 드물게 생성된다. 게다가 이들 항체를 생성한 면역세포의 기원을 설명한 연구는 그간 국내에서는 없었다. 저자들은 이식 전 항-e 항체가 동정된 41세 재생불량빈혈 환자에서 ABO 양방향부적합 동종조혈모세포이식 후 기존 항체는 사라지고, 이식 후 20개월이 지나 항-E 및 항-c 항체가 새롭게 발견되어 보고한다. 동종 조혈모세포이식 후 생성된 항체는 이식 후 성숙된 기증자 B 림프구에서 기원한 것으로 추정된다. 본 증례를 통해 이식 전후 비예기항체의 모니터링이 중요함을 알 수 있다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## REFERENCES

1. Lee JH, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Kwon SW, et al. Changes of isoagglutinin titres after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;120:702-10.
2. Stussi G, Muntwyler J, Passweg JR, Seebach L, Schanz U, Gmür J, et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:87-93.
3. Abou-Elella AA, Camarillo TA, Allen MB, Barclay S, Pierce JA, Holland HK, et al. Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. *Transfusion* 1995;35:931-5.
4. De La Rubia J, Arriaga F, Andreu R, Sanz G, Jiménez C, Vicente A, et al. Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? *Transfusion* 2001;41:106-10.
5. Pun A, Dodds AJ, Atkinson K, Biggs JC, Ting A. Red cell alloantibodies produced after bone marrow transplantation. *Transfusion* 1987;27:145-7.
6. Young PP, Goodnough LT, Westervelt P, Diersio JF. Immune hemolysis involving non-ABO/RhD alloantibodies following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1305-10.
7. Župańska B, Zaucha JM, Michalewska B, Malinowska A, Brojer E, Hellmann A. Multiple red cell alloantibodies, including anti-Dib, after allogeneic ABO-matched peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 2005;45:16-20.
8. Leo A, Mytilineos J, Voso MT, Weber-Nordt R, Liebisch P, Lensing C, et al. Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to an anti-Jka after allogeneic PBPC transplantation. *Transfusion* 2000;40:632-6.
9. Gandini G, Franchini M, de Gironcoli M, Vassanelli A, Benedetti F, Turrini A, et al. Detection of an anti-RhD antibody 2 years after sensitization in a patient who had undergone an allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:457-9.
10. Myser T, Steedman M, Hunt K, Strohm P, Williams M, Kennedy M. A bone marrow transplant with an acquired anti-Lea: a case study. *Hum Immunol* 1986;17:102-6.
11. Tasaki T, Sasaki S, Gotoh K, Itoh C, Itoh S, Kuriya S. Multiple red blood cell antibodies produced by donor B lymphocytes after ABO-matched allogeneic bone marrow transplantation. *Transfus Sci* 1999;20:121-7.