

**REAZIONE EMOLITICA IMMEDIATA
CON RISCONTRO DI AB ANTI-HLA DI CLASSE I
IN PAZIENTE CON ANEMIA EMOLITICA DA AB MISTI
AFFETTA DA TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE
ALLOIMMUNIZZATA**

R. Barone 1, S. S. Pergolizzi 2, V. Ditta 3, G. Giuca 4, L. Pitrolo 6, C. Adamo 3, A. Giangreco 3, R. Bavetta 3, N. Revelli 5, N. Cassata 3, R. Fedele 3, M. Napolitano 3, A. Maggio 6

Relatore
Dr.ssa Rita Barone

XIV
CONGRESSO
NAZIONALE
SITE



Roma, 11-13 Settembre 2025

Pontificia Università Urbaniana

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Nessun conflitto d'interesse							

Paziente di 3 anni e 4 mesi affetta da **betaTalassemia major** (genotipo beta cod39/cod39) **con persistenza dell'HbF** (omozigosi -158 del gene gamma).

Prima trasfusione a 33 mesi di età con concentrati eritrocitari omoassetto ABO, RhD/C/E e Kell.

Giorno +13 dalla VII trasfusione: accesso in PS per **severa anemizzazione** (Hb 4.8 g/dL) **con peggioramento degli indici d' emolisi.**

Viene sottoposta a **supporto trasfusionale** con conseguente **reazione emolitica acuta (AHTR).**

TCD: positivo per C3b/d (3+/4+)

TCI: lieve positività non identificabile (1+/4+)

- Viene ricoverata e trattata con **terapia di I linea con IGIV e steroide.**
- La terapia è valsa al miglioramento clinico/laboratoristico della paziente.
- Vengono nel frattempo riscontrati: **splenomegalia (DL 12 cm)** e **infezione da Parvovirus B19.**

Giorno +10

- ❖ Severa anemia
- ❖ Indici d'emolisi in decremento,
- ❖ TCD: lieve positività C3b (1+/4+)
- ❖ TCI: lieve positività aspecifica

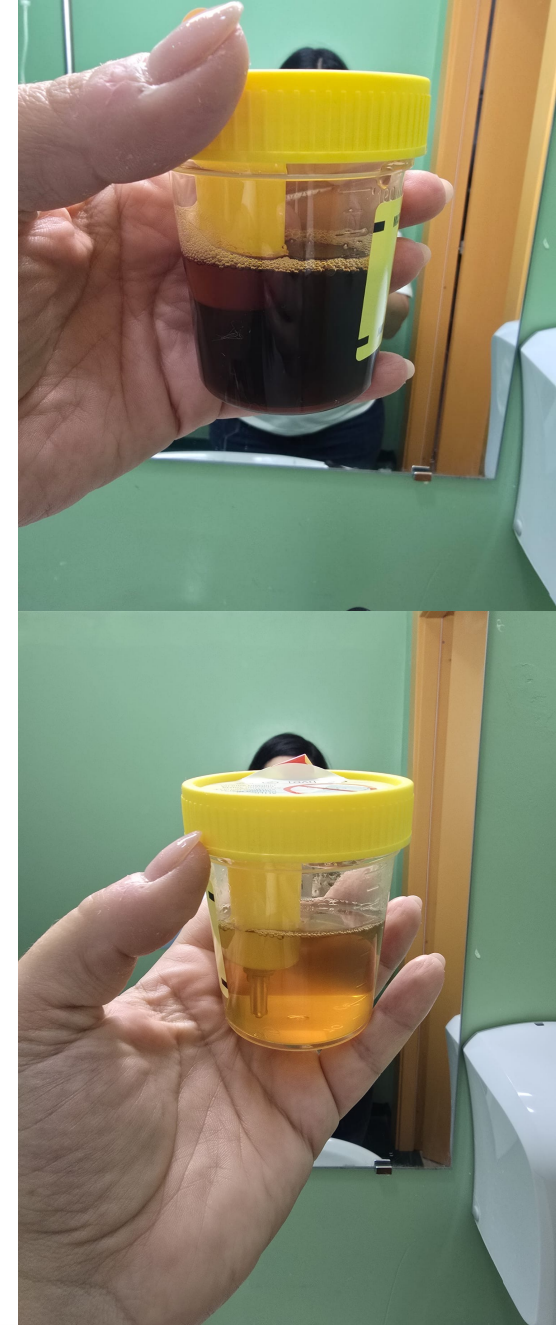
TX con CE omoassetto ABO, RhD/C/E e Kell previa premedicazione con IGIV.

Il episodio di AHTR.

Si richiedono:

- tipizzazione molecolare del gruppo sanguigno
- **Rivalutazione immunoematologica:** comparsa di **alloanticorpi anti-M e anti-JKa** e di una **panreattività autoanticorpale da anticorpi misti (caldi IgG e freddi IgM).**

Prosegue **terapia steroidea.**



Giorno +24

- ❖ Severa anemia
- ❖ Indici d'emolisi in decremento,
- ❖ TCD: lieve positività C3b (1+/4+)
- ❖ TCI: lieve positività aspecifica

Tx con CE better matched (M- e Jka-) previa premedicazione con IGIV.

III episodio di AHTR .

Rivalutazione immunoematologica

TCD positivo per IgG (0.5+/4+), IgM (2+/4+) e C3d (2+/4+);
eluato panreattivo su colonna IgG con le emazie test saggiate
pretrattate con ficina (autoimmuni) ed a specificità anti-Jka
(alloimmune)

Identificazione anticorpo: confermata presenza di
autoanticorpi misti (IgG a 37°C e IgM a 4 C°)

Test di Donath-Landstein negativo

Tipizzazione Molecolare Eritrocitaria

Tipizzazione C	+	±
Tipizzazione E	-	±
Tipizzazione c	-	±
Tipizzazione e	+	±
Tipizzazione Cw	-	±
Tipizzazione V	-	±
Tipizzazione hrS	+	±
Tipizzazione VS	-	±
Tipizzazione hrB	+	±
Tipizzazione K	-	±
Tipizzazione k	+	±
Tipizzazione Kpa	-	±
Tipizzazione Kpb	+	±
Tipizzazione Jsa	-	±
Tipizzazione Jsab	+	±
Tipizzazione Fya	-	±
Tipizzazione Fyb	+	±
Tipizzazione Jka	-	±
Tipizzazione Jkb	+	±
Tipizzazione M	-	±
Tipizzazione N	+	±
Tipizzazione S	+	±
Tipizzazione s	+	±
Tipizzazione U	+	±
Tipizzazione Mia	-	±
Tipizzazione Lua	-	±
Tipizzazione Lub	+	±
Tipizzazione Dia	-	±

Giorno +39

Tx con CE better matched (M- e Jka-) pre-riscaldate previa premedicazione con IGIV.

No reazione trasfusionale

Giorno +57

- ❖ Severa anemia
- ❖ Indici d'emolisi in decremento,
- ❖ TCD: lieve positività C3b (1+/4+)
- ❖ TCI: lieve positività aspecifica
- ❖ Si segnala assenza di clone EPN

**Tx con CE better matched (M- e Jka-) pre-riscaldate
previa premedicazione con IGIV.**

IV episodio di AHTR .

Rivalutazione immunoematologica

TCD positivo per IgG (0.5+/4+), IgM (2+/4+) e C3d (2+/4+); eluato panreattivo su colonna IgG con le emazie test saggate pretrattate con ficina (autoimmuni) ed a specificità **anti-Jka** (alloimmune)

Identificazione anticorpo: confermata presenza di **autoanticorpi misti** (IgG a 37°C e IgM a 4°C).

Cartella completa	Codice 1603193	Data apertura 23-04-2025	Progr. 38	C
Esami di laboratorio				
ESAME	RISULTATO			VALORI
Esami immunoematologici				
T.Coombs diretto	POSITIVO			
	Test di Coombs diretto debolmente positivo per C3d (0.5+4+); eluato in corso.			
Identificazione anticorpo (IAT)	Si conferma nel siero panreattività ad habitus autoanticorpale di classe IgG (evidenziabile su fase solida) e di classe IgM (evidenziabile in salina). L'esecuzione di pannelli ad assetto raro consente di confermare la presenza di alloanti-Jka e di alloanti-M. In corso alloadsorbimento con emazie better-match per escludere ulteriori alloimmunizzazioni clinicamente significative.			NEGATIVO
	Test di Donath-Landsteiner eseguito con emazie P+ trattate e non con enzima proteolitico = negativo.			
Agglutinine da freddo	POSITIVO			
	Riscontro nel siero di debole panreattività sostenuta da autoligM, a specificità anti-I, ampio range termico (4°C-37°C), ma titolo in salina a 4°C attualmente <64.			

Giorno +60

A causa della persistenza della refrattarietà trasfusionale, inizia **terapia immunosoppressiva di II linea con sirolimus e continua steroide** (che verrà progressivamente ridotto fino alla sospensione dal giorno +15 della terapia di II linea).

Giorno +67

(+7dall'inizio della terapia di II linea)

Tx con CE better matched (M- e Jka-) previa premeditazione con IGIV.

IV episodio di AHTR

Rivalutazione immunoematologica:

alloanticorpi anti-JKa e una **lieve panreattività autoanticorpale da anticorpi misti** (caldi IgG e freddi IgM).

Casi che suggeriscono un coinvolgimento di anti-HLA I in emolisi

1. “Immediate hemolytic transfusion reactions (IHTR) occurred in the course of delayed hemolytic transfusion reactions (DHTR)”: un uomo di 84 anni con storia di trasfusioni. Dopo una trasfusione compatibile, circa 9 giorni dopo, si manifestò una reazione emolitica immediata. Nell’analisi, si trovò presenza di anticorpi anti-Jk(b) e anti-Di(b), ma anche anticorpi anti-HLA classe I alcuni giorni prima della reazione. Gli anticorpi anti-HLA avevano elevata reattività verso un panel. L’articolo suggerisce che, benché gli anticorpi eritrocitari (anti-Jk(b), anti-Di(b)) fossero presenti, gli anti-HLA I potrebbero aver contribuito al meccanismo di emolisi.

2. Mechanisms Responsible for Delayed and Immediate Hemolytic Transfusion Reactions in a Patient with Anti-E + Jk(b) + Di(b) and Anti-HLA Alloantibodies. Takahiro Okamoto et al. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 2004; volume 26(4), pagine 645-652.

3. Acute and delayed hemolytic transfusion reactions secondary to HLA alloimmunization

[Kaaron Benson](#)¹ et al. Transfusion 2003 Jun;43(6):753-7. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00381.x.

caso di una donna multipara senza anticorpi eritrocitari identificati inizialmente. Dopo trasfusioni di unità compatibili, sviluppò una reazione emolitica acuta. Sierologia rivelò anticorpi anti-Bg (gruppo Bg, sistema di Ag HLA vestigiali) e anticorpi HLA classe I (anti-A2, anti-A28, anti-B7 etc.). Questo è un esempio classico nel quale l’anticorpo HLA I legato a anticorpi Bg fu considerato responsabile dell’emolisi acuta nonostante mancanza iniziale di altri anticorpi eritrocitari rilevati.

Presenza di **alloanticorpi anti-HLA di I classe** (PRA 49%, MFI elevato) e Ab-antiplatestrine (GPIa/IIa) .

Esistono **casi documentati** nei quali reazioni emolitiche acute o miste (acute + differite) sembrano avere un contributo da anticorpi anti-HLA di classe I, in particolare in pazienti politrasfusi o con storia di sensibilizzazione.

Non è ben stabilito che gli anti-HLA I da soli (in assenza di altri Ab eritrocitari o Ag cross-reattivi) possano causare emolisi clinicamente significativa.

La maggior parte dei casi descritti combina fattori.

Meccanismi possibili

- I globuli rossi del donatore devono **esprimere antigeni HLA I** o antigeni cross-reattivi che vengono riconosciuti dall'anticorpo. Normalmente, i RBC esprimono in modo molto basso o nullo gli antigeni HLA class I, ma in casi particolari possono esserci antigeni residui o antigeni trasportati su membrane cellulari residuali / lipidi / microvescicole.
- L'anticorpo deve avere caratteristiche "effector" importanti: essere di classe IgG o IgM che può fissare complemento con efficacia a 37 °C, titolo elevato, ed eventualmente forme che possono attivare la via del complemento portando a lisi intravascolare.
- La presenza di processi infiammatori o di una "sensibilizzazione" elevata può abbassare la soglia per l'attivazione del danno, o far sì che RBC opsonizzati vengano rimossi rapidamente (favorendo una emolisi più severa).

**Si decide di richiedere studio HLA della paziente e dei genitori
sia per prepararsi ad eventuale ricerca di donatore per TMO allogenico,
sia per 1 CE sia emogruppo che HLA compatibile.**

Giorno +100 (+40)

Hb 5.3 g/dL

valori di sirolimus non protettivi

Tx con I aliquota di CE irradiato, better matched e HLA-compatibile previa premedicazione con IGIV e II aliquota del medesimo CE trasfusa dopo dopo 3 giorni.

No reazione trasfusionale:

- ✓ Hb post-TX: 10.8 g/dL (dopo 3 settimane Hb 8.5 g/dL)
- ✓ Indici d'emolisi stabili
- ✓ No emoglobinuria

CONCLUSIONE

Questo caso è a conferma della correlazione tra alloimmunizzazione a specificità anti-HLA di I classe in pazienti politrasfusi ed episodi di ATHR apparentemente non associati ad alloimmunizzazioni dirette verso Ag eritrocitari di più frequente riscontro.

La ricerca di concentrati eritrocitari emogruppo e HLA compatibili si è rivelata particolarmente complessa per la necessità di assicurare una doppia compatibilità, sia in termini di gruppo sanguigno (better matched) sia per quanto riguarda gli antigeni del sistema HLA classe I (considerando il sistema CREG) a causa della presenza di alloimmunizzazione anti-HLA.

La combinazione di questi requisiti riduce drasticamente la disponibilità di unità idonee, rendendo il reperimento estremamente difficoltoso e condizionando i tempi e le modalità della terapia trasfusionale."

pergoliz 17/07/2025 04:27:13 Pagina 1 di 1

REGIONE SICILIANA
PRESIDIO OSPEDALIERO "G. RODOLICO"
SERVIZIO DI MEDICINA TRASFUSIONALE
Direttore: Dr. S. Costanzo
95123 CATANIA Via S.Sofia ,78
Tel. 095-3781863 Fax 095-3781861

BREF Referto
421522 Data di nascita [redacted] Gentile Signora [redacted]

Cartella completa Codice 1626392 Data apertura 16-07-2025 Progr. 160 Codice alternativo 1154669

Esami di laboratorio Codice di Prenotazione:

ESAME	RISULTATO	VALORI DI RIFERIMENTO	U. MISURA
-------	-----------	-----------------------	-----------

Esami immunoematologici

T.Coombs diretto POSITIVO
Test di Coombs diretto positivo per IgG (1+/-4+);
eluato debolmente panreativo con le emazie test
saggiate ma maggiormente reattivo con emazie non
commerciali ad assetto HLA+.

Identificazione anticorpo (IAT) Si conferma miscela alloanticorpale a
specificità anti-Jka ed anti-HLA. Non
più evidenziabile al momento
l'alloanti-M precedentemente
rinvenuto. La ricerca anticorpale
eseguita su colonna e su fase solida
a 37°C ed in salina a 4°C sia con
pannelli commerciali sia con pannelli
rari esclude al momento ulteriori
alloimmunizzazioni antieritrocitarie
clinicamente significative.

Agglutinine da freddo NEGATIVO
Test di Coombs Indiretto (3 cellule) POSITIVO

Il responsabile [redacted]

Spec. PATOLOGIA CLINICA
U.O.C. di Medicina Trasmfusionale
L. 11/08/1977 - 03/01/1997

REGIONE SICILIANA
PRESIDIO OSPEDALIERO "G. RODOLICO"
SERVIZIO DI MEDICINA TRASFUSIONALE
Direttore: Dr. S. Costanzo
95123 CATANIA Via S.Sofia ,78
Tel. 095-3781863 Fax 095-3781861

BREF Referto
421522 Data di nascita [redacted] Gentile Signora [redacted]

Reparto USL 6 CAU

Cartella completa Codice 1632901 Data apertura 12-08-2025 Progr. 116 Codice alternativo 1158447

Esami di laboratorio Codice di Prenotazione:

ESAME	RISULTATO	VALORI DI RIFERIMENTO	U. MISURA
-------	-----------	-----------------------	-----------

Esami immunoematologici

T.Coombs diretto POSITIVO
Test di Coombs diretto debolmente positivo per IgG
(< 0.5+/-4+) e C3d (0.5+/-4+); eluato in glicina/EDTA
debolmente reattivo su colonna polispecifica con
accentuazione della reattività in corrispondenza
delle emazie test a nota specificità HLA+ (non
escludibile crossreattività tra alloanti-HLA ed
autoantigeni HLA di I° classe).

Identificazione anticorpo (IAT) Si conferma miscela alloanticorpale a
specificità anti-Jka ed anti-HLA. La
ricerca anticorpale eseguita su
colonna polispecifica, monospecifica
IgG, su fase solida a 37°C ed in salina
a 4°C sia con pannelli commerciali
sia con pannelli rari (anche con
metodica enzimatica) esclude al
momento ulteriori alloimmunizzazioni
antieritrocitarie clinicamente
significative. Non più evidenziabile al
momento l'alloanti-M
precedentemente rinvenuto. Non
confermate alloimmunizzazioni a
specificità anti-Kpa o anti-Leb
(paziente Lea-/b+) come da recente
riscontro presso altro SIMT. Quadro
immunoematologico eritrocitario
invariato rispetto al precedente
controllo (non più evidenziata
componente autoanticorpale di
classe IgM riscontrata
precedentemente).

Agglutinine da freddo NEGATIVO
Test di Coombs Indiretto (3 cellule) POSITIVO
Anticorpi Eritrocitari Titolazione NEGATIVO
Titolazione eseguita su colonna
polispecifica a 37°C con emazie test
Jka+/b- = 4

Il responsabile [redacted]

Spec. PATOLOGIA CLINICA
U.O.C. di Medicina Trasmfusionale
L. 11/08/1977 - 03/01/1997

09/07/2025 12:21:34
Regione Siciliana - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello
U.O.C. MEDICINA TRASFUSIONALE VILLA SOFIA CERVELLO
Accreditata EFI
Direttore: Dr.ssa Roberta Fedele
90146 PALERMO PZA SALERNO,1 VIA TRABUCCO 180
Tel. 091-6802978 Fax 091-6887472

BREF Referto
440258 Data di nascita 09/11/1987 Gentile Signora BARRACLOUGH
Reperto EMATOLOGIA II CE
Cartella completa Codice 1453501 Data apertura 09-07-2025 Progr. 44 Codice alternativo 7014498

Esami di laboratorio
ESAME RISULTATO VALORI DI RIFERIMENTO U. MISURA

HLA SIEROLOGICO E MOLECOLARE

Grado di Parentela Paziente
ANTICORPI IgG
SCREENING IgG

POSITIVO 10% HLA Classe I
POSITIVO 3% HLA Classe II
Luminex
SSA (2005) A2 (7103) B57 (6951) A24 (2910) B46 (2850) A88 (2457) B76 (2246) A68 (2182) B63 (1954) DR1 (4006) DR10 (2411) DR12 (1876) DR7 (1639)

Single Antigen HLA classe I
Single Antigen HLA classe II

Tipologia Campione Sangue Periferico

Giudizio:
Controllo post trasfusione del 09-06-2025
I risultati indicati sono dati nei limiti delle tecniche utilizzate.
Palermo: 09-07-2025

Il responsabile
Regione Siciliana
AZ. OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA - CERVELLO, Palermo
MEDICINA TRASFUSIONALE e dei TRAPIANTI, PO CERVELLO
Lab. Regionale Tipizzazione Tessutale e Immunologia dei Trapianti
D.ssa SERENA MISTRETTA
Biologa, Specialista Patologia Clinica 061215
Mistretta

bavetta 18/07/2025 14:54:07
Regione Siciliana - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello
U.O.C. MEDICINA TRASFUSIONALE VILLA SOFIA CERVELLO
Accreditata EFI
Direttore: Dr.ssa Roberta Fedele
90146 PALERMO PZA SALERNO,1 VIA TRABUCCO 180
Tel. 091-6802978 Fax 091-6887472

BREF Referto
440258 Data di nascita 09/11/1987 Gentile Signora BARRACLOUGH
Reperto EMATOLOGIA II CE
Cartella completa Codice 1459054 Data apertura 17-07-2025 Progr. 194 Codice alternativo 7015362

Esami di laboratorio
ESAME RISULTATO VALORI DI RIFERIMENTO U. MISURA

HLA SIEROLOGICO E MOLECOLARE

Grado di Parentela Paziente
ANTICORPI IgG
SCREENING IgG

POSITIVO 50% Classe I
POSITIVO debole 3% Classe II
10.5031416 MFI
Luminex
B58(22039) B57(20782) A2(19907)
A88(12873) A88(9692) A24(9415)
B46(7539) B63(7042) B49(6346)
Cw17(6227) B76(5947) B47(5933)
B*27:35(5653) A25(5480) A66(5268)
A*11:02(5203);
DR1(2212) DR11 (2800) DR10(1846)
DR12(1644) DP28(1621)
DRB1*04:04(1595) DR7(1583)
DRB3*02:02(1480) DP18(1338)
DRB1*04:03(1303);

Single Antigen HLA classe I
Single Antigen HLA classe II

Tipologia Campione Sangue Periferico

Commenti
Si evidenzia un aumento specifico di Ab anti-HLA di Classe II, probabilmente dovuto alla presenza concomitante di Ab NON -HLA, inoltre si evidenzia un aumento di MFI degli Ab anti-HLA di Classe I.

Giudizio:
Paziente con reazioni emolitiche post-trasfusioni
Osservazioni: i risultati indicati sono dati nei limiti delle tecniche utilizzate.
Referto del 18.07.2025

Il responsabile
Regione Siciliana
AZ. OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA - CERVELLO, Palermo
MEDICINA TRASFUSIONALE e dei TRAPIANTI, PO CERVELLO
Lab. Regionale Tipizzazione Tessutale e Immunologia dei Trapianti
D.ssa SERENA MISTRETTA
Biologa, Specialista Patologia Clinica 061215
Barracough

11/08/2025 14:28:52
Regione Siciliana - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello
U.O.C. MEDICINA TRASFUSIONALE VILLA SOFIA CERVELLO
Accreditata EFI
Direttore: Dr.ssa Roberta Fedele
90146 PALERMO PZA SALERNO,1 VIA TRABUCCO 180
Tel. 091-6802978 Fax 091-6887472

BREF Referto
440258 Data di nascita 09/11/1987 Gentile Signora BARRACLOUGH
Reperto EMATOLOGIA II CE
Cartella completa Codice 1459091 Data apertura 28-07-2025 Progr. 128 Codice alternativo 701622

Esami di laboratorio
ESAME RISULTATO VALORI DI RIFERIMENTO U. MISURA

HLA SIEROLOGICO E MOLECOLARE

Grado di Parentela Paziente
ANTICORPI IgG
SCREENING IgG

POSITIVO 40% Classe I
7.233400 MFI
Luminex
B58(19730) B57(19321) A2(10925)
A24(5444) A88(4966) A69(4808)
B46(3440) B63(3013) B76(2499)
A66(1733) A*11:02(1665) A34(1527)
A26(1482) A43(1439); cPRA 71%

Single Antigen HLA classe I

Tipologia Campione Sangue Periferico

Commenti
Si evidenzia una lieve diminuzione di MFI rispetto al campione del 17.07.2025

Giudizio:
Paziente con reazioni emolitiche post-trasfusioni
Osservazioni: i risultati indicati sono dati nei limiti delle tecniche utilizzate.
Referto del 11.08.2025

Il responsabile
Regione Siciliana
AZ. OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA - CERVELLO, Palermo
MEDICINA TRASFUSIONALE e dei TRAPIANTI, PO CERVELLO
Lab. Regionale Tipizzazione Tessutale e Immunologia dei Trapianti
D.ssa SERENA MISTRETTA
Biologa, Specialista Patologia Clinica 061215
Barracough

bavetta 14/08/2025 13:05:35
Regione Siciliana - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello
U.O.C. MEDICINA TRASFUSIONALE VILLA SOFIA CERVELLO
Accreditata EFI
Direttore: Dr.ssa Roberta Fedele
90146 PALERMO PZA SALERNO,1 VIA TRABUCCO 180
Tel. 091-6802978 Fax 091-6887472

BREF Referto
440258 Data di nascita 09/11/1987 Gentile Signora BARRACLOUGH
Reperto EMATOLOGIA II CE
Cartella completa Codice 1462778 Data apertura 11-08-2025 Progr. 129 Codice alternativo 7017433

Esami di laboratorio
ESAME RISULTATO VALORI DI RIFERIMENTO U. MISURA

HLA SIEROLOGICO E MOLECOLARE

Grado di Parentela Paziente
ANTICORPI IgG
SCREENING IgG

POSITIVO 30% Classe I
6023725 MFI
Luminex
B57 (14689) B58 (13225) A2 (8760)
A24 (5906) A68 (2860) A69 (2592) B46 (2181) B76 (1463) B63 (1550) A*11:02 (1273) A34 (1100) A66 (1100); cPRA 72%

Single Antigen HLA classe I

Tipologia Campione Sangue Periferico

Giudizio:
Paziente con reazioni emolitiche post-trasfusioni
Osservazioni: i risultati indicati sono dati nei limiti delle tecniche utilizzate.
Referto del 14.08.2025

Il responsabile
Regione Siciliana
AZ. OSPEDALI RIUNITI VILLA SOFIA - CERVELLO, Palermo
MEDICINA TRASFUSIONALE e dei TRAPIANTI, PO CERVELLO
Lab. Regionale Tipizzazione Tessutale e Immunologia dei Trapianti
D.ssa SERENA MISTRETTA
Biologa, Specialista Patologia Clinica 061215
Barracough