

**Malattia emolitica da anticorpi freddi:
documento di consenso
per la gestione diagnostica immunoematologica**

**CAD: definizione, fisiopatologia del
complemento e strategie di terapia anti-
complemento**

Marta Venturi

U.O. Ematologia – IRCCS Policlinico Sant'Orsola Bologna

La sottoscritta, in qualità di Relatrice dichiara che:

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi.

gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.



Definizione

- CAD: Cold Agglutinin Disease → malattia da agglutinine a freddo
- Forma di anemia emolitica autoimmune mediata da anticorpi freddi (attivi al di sotto dei 30°C)
- Patologia rara, più frequente nei paesi a clima freddo e nella popolazione anziana: prevalenza di circa 5 casi/milione di abitanti in Nord Italia vs 16 casi/milione in Norvegia; età mediana di esordio di 65 anni
- Costituisce circa il 15-25% di tutti i casi di anemia emolitica autoimmune

CAD (Cold Agglutinin Disease)

- Forma primitiva, legata a piccolo clone linfoproliferativo idiopatico
- Richiesta l'esclusione di cause secondarie per la diagnosi
- Trattamento volto al controllo dei sintomi (es protezione dal freddo), associato ad azione farmacologica sul clone linfoproliferativo (es immunosoppressori)

CAS (Cold Agglutinin Syndrome)

- Forma secondaria ad altre condizioni di natura infettiva o neoplastica
- Riscontro di infezioni (*Mycoplasma pneumoniae*, EBV), malattie autoimmuni (LES, artrite reumatoide), linfoma (WM, MZL, SLL)
- Trattamento rappresentato dalla gestione della causa sottostante

Berentsen S. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1295-1303; Jäger U et al. *Blood Rev*. 2020 May;41:100648; Randen U et al. *Haematologica*. 2014 Mar;99(3):497-504; Berentsen S et al. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):480-488.

Manifestazioni cliniche

- Acrocianosi
- Livedo reticularis
- Fenomeno di Raynaud
- Lesioni cutanee

Sintomi indotti dal freddo



- Emolisi intravascolare
- Entità variabile

Anemia emolitica



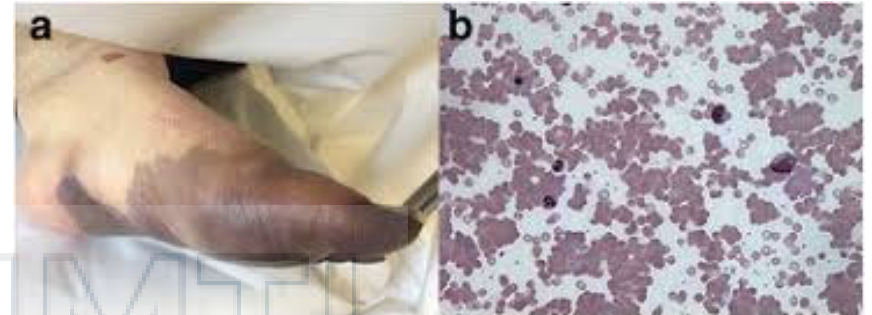
- Non sempre direttamente proporzionale al grado di anemia
- L'attivazione del sistema del complemento genera prodotti di scissione solubili proinfiammatori

Fatigue



- Evidenza in studi di popolazione di un aumentato rischio di trombosi venose, in particolare in presenza di severa emolisi

Aumento del rischio trombotico



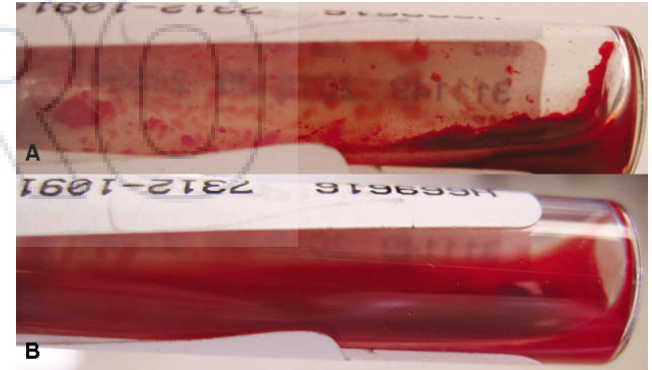
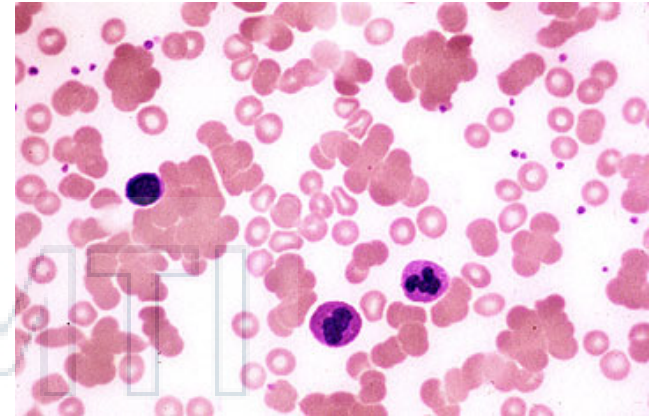
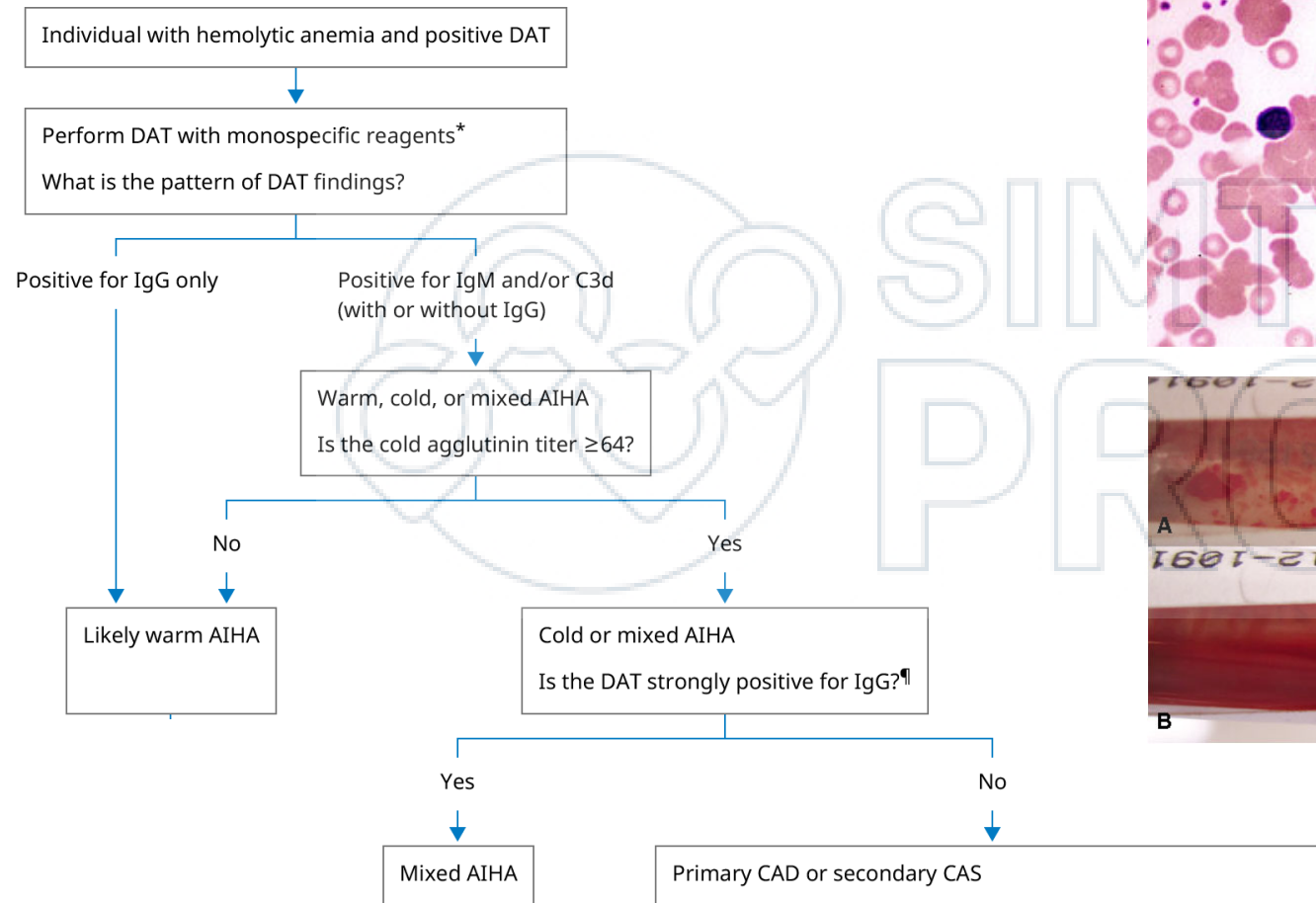
Berentsen S. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1295-1303; Gregory, G.P et al. *Ann Hematol* 96, 509–510 (2017)

Diagnosi e caratteristiche immunoematologiche

- Segni di emolisi:
 - Emocromo: anemia con MCV variabile in base all'entità di emolisi e compenso reticolocitario
 - Macroцитosi spuria: se campione si raffredda durante la processazione o il passaggio attraverso l'analizzatore automatico
 - ↑ conta reticolocitaria, ↑ bilirubina indiretta, ↑ LDH, ↓ aptoglobina
- Test di Coombs: C3d positivo, IgG negativo (debolmente positivo in fino al 25% dei casi)
- Agglutinine a freddo:
 - Tramite diluizioni seriali del siero del paziente, si determina il titolo (diluizione massima alla quale si verifica l'agglutinazione dei globuli rossi indotta dal freddo)
 - Diagnosi con titolo $\geq 1:64$, clinicamente rilevante titolo $\geq 1:512$

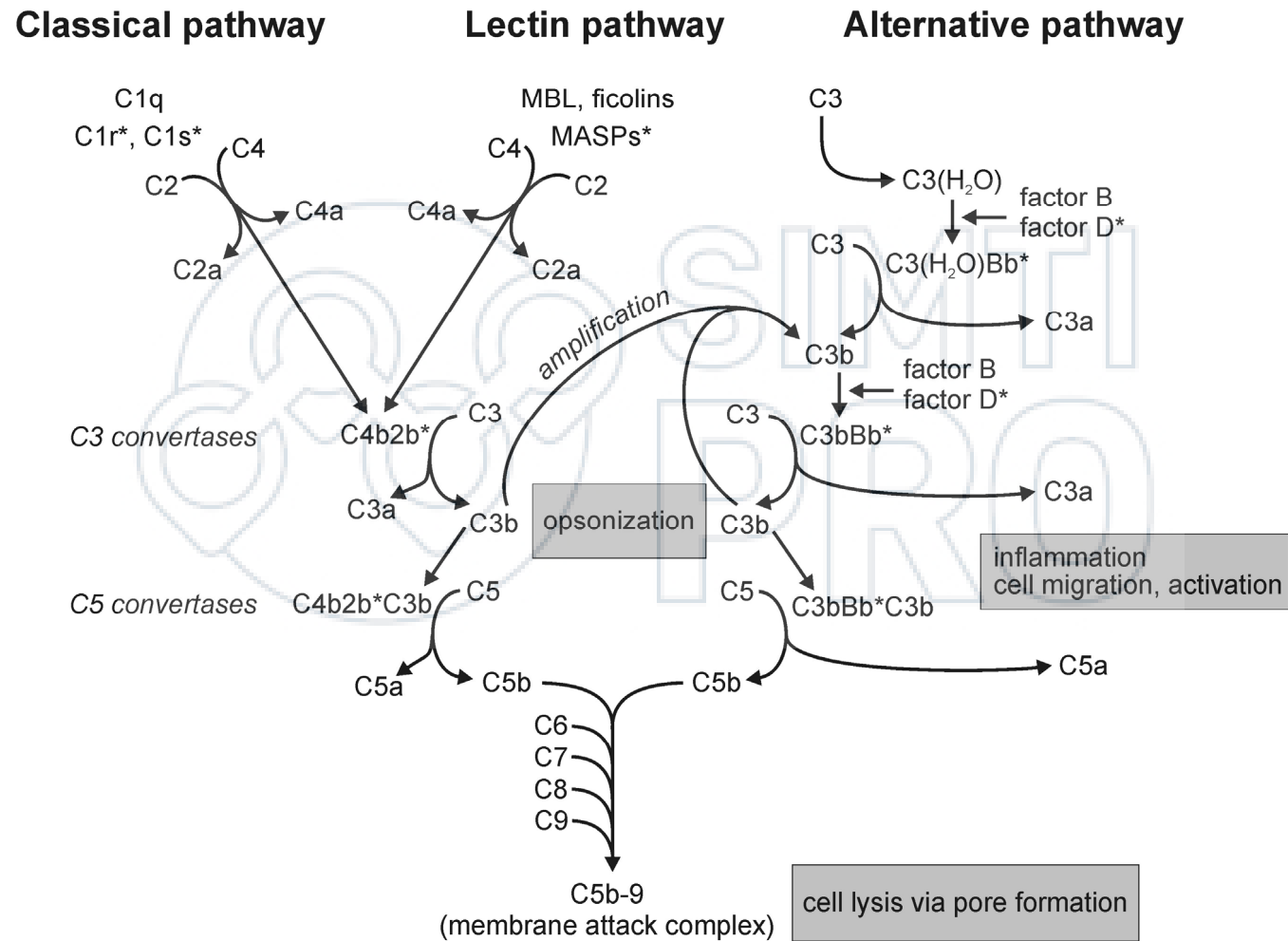
Kirschfink M et al. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1994 Dec;21(6):405-9; Jäger U et al. *Blood Rev.* 2020 May;41:100648; Berentsen S et al. *UpToDate.com* (2025).

Algoritmo diagnostico

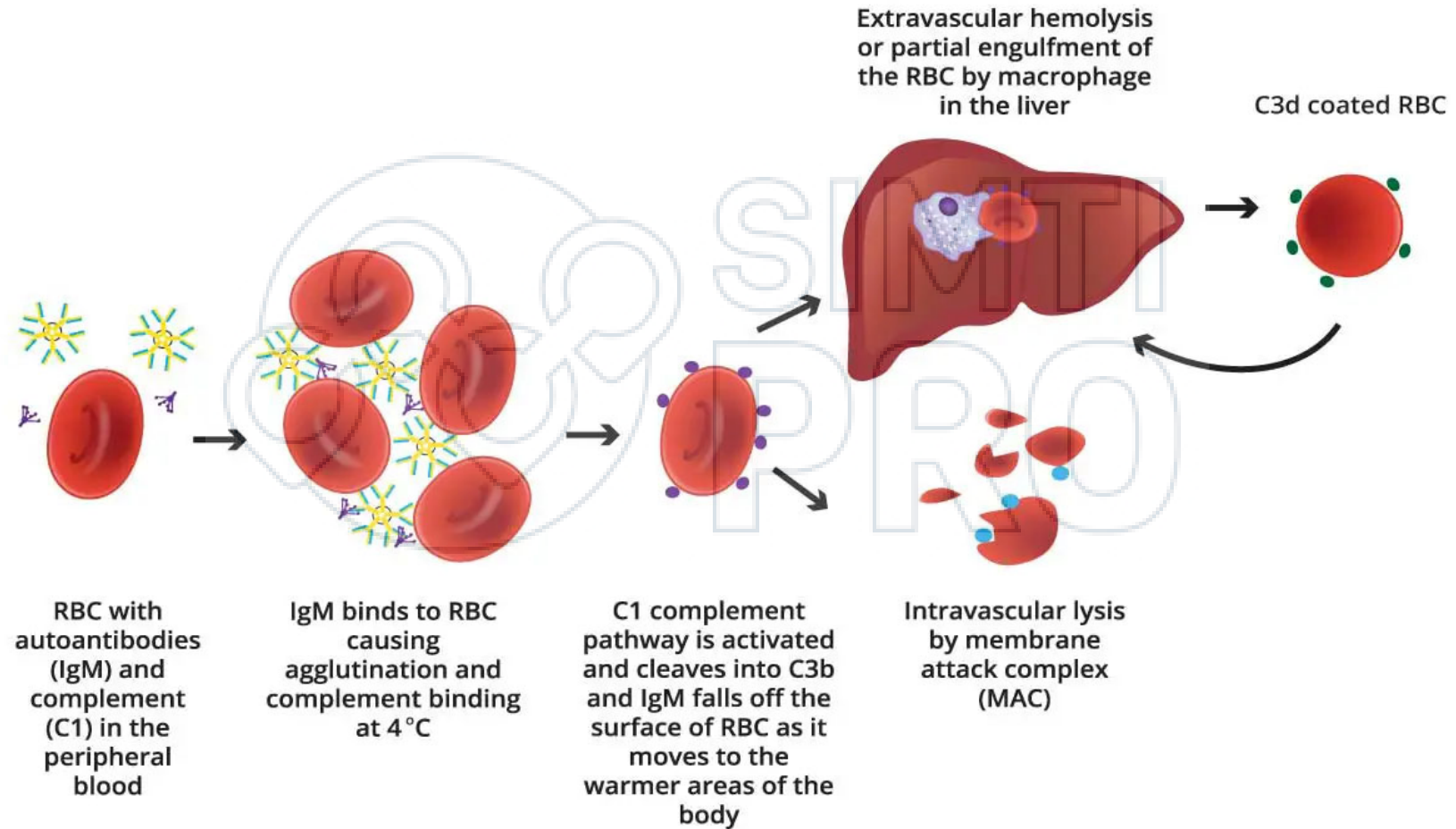


Berentsen S et al. UpToDate.com (2025).

Sistema del complemento



Emolisi intravascolare ed extravascolare



Berentsen S. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1295-1303; Jäger U et al. *Blood Rev*. 2020 May;41:100648.

Gestione terapeutica



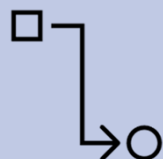
Evitare esposizione al freddo

- Raccomandazioni circa abbigliamento, comportamenti alimentari ed ambientali
- Per i pazienti ospedalizzati, preferire infusioni endovenose e trasfusioni di GRC a temperatura ambiente



Anemia

- Il trattamento è indicato in caso di anemia significativa ($Hb < 10$ g/dL) o sintomatica
- Obiettivo principale è il controllo della produzione di autoanticorpi
- Terapie di supporto (trasfusioni, plasmaferesi, EPO ricombinante) e mirate (anti CD20, inibitori del complemento)

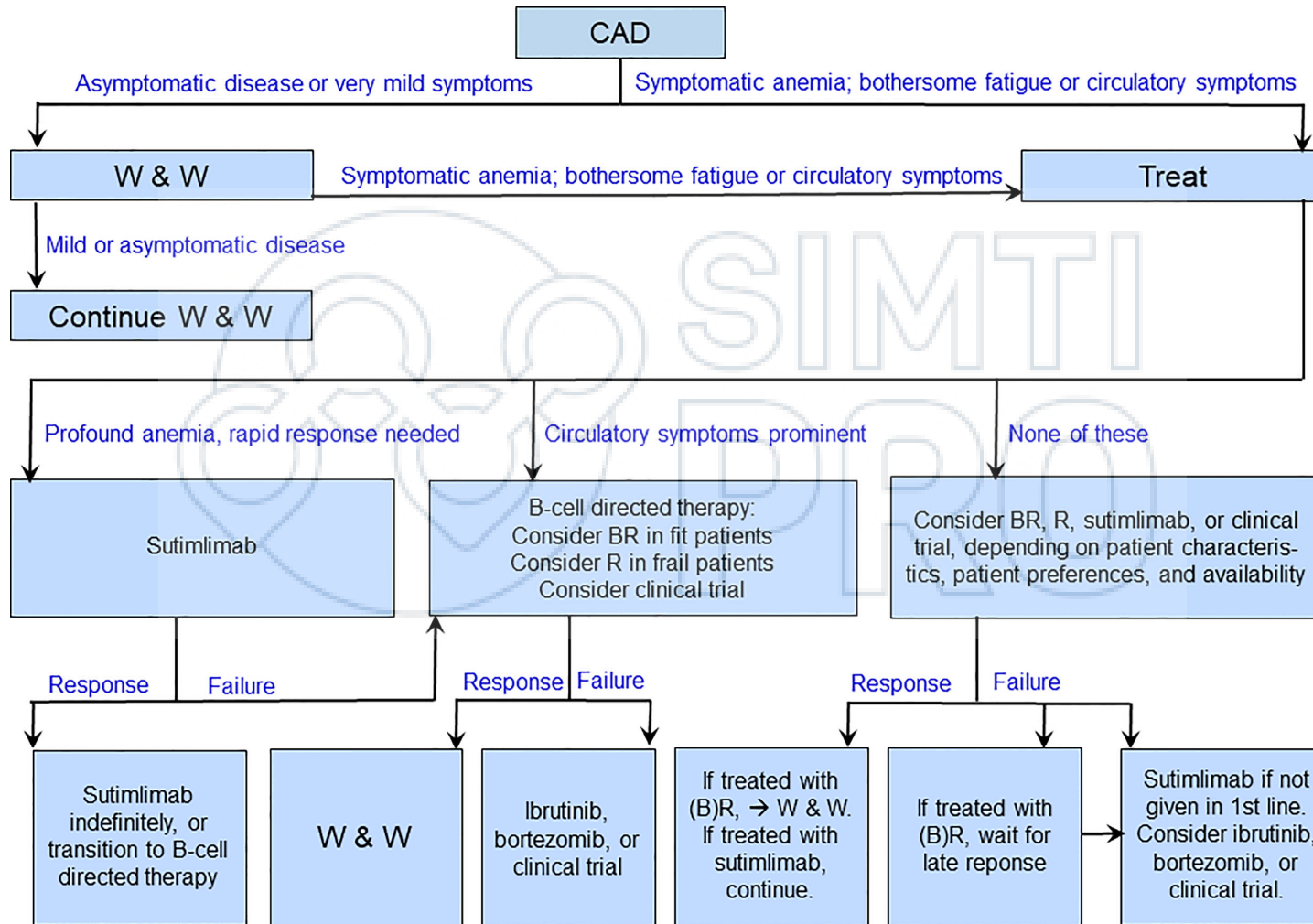


Disordini sottostanti

- Gestione mirata alla patologia sottostante individuata, con approccio personalizzato

Berentsen S. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1295-1303; Jäger U et al. *Blood Rev*. 2020 May;41:100648; Berentsen S et al. *UpToDate.com* (2025).

Berentsen S et al. Front. Immunol. 14:1180509 (2023)

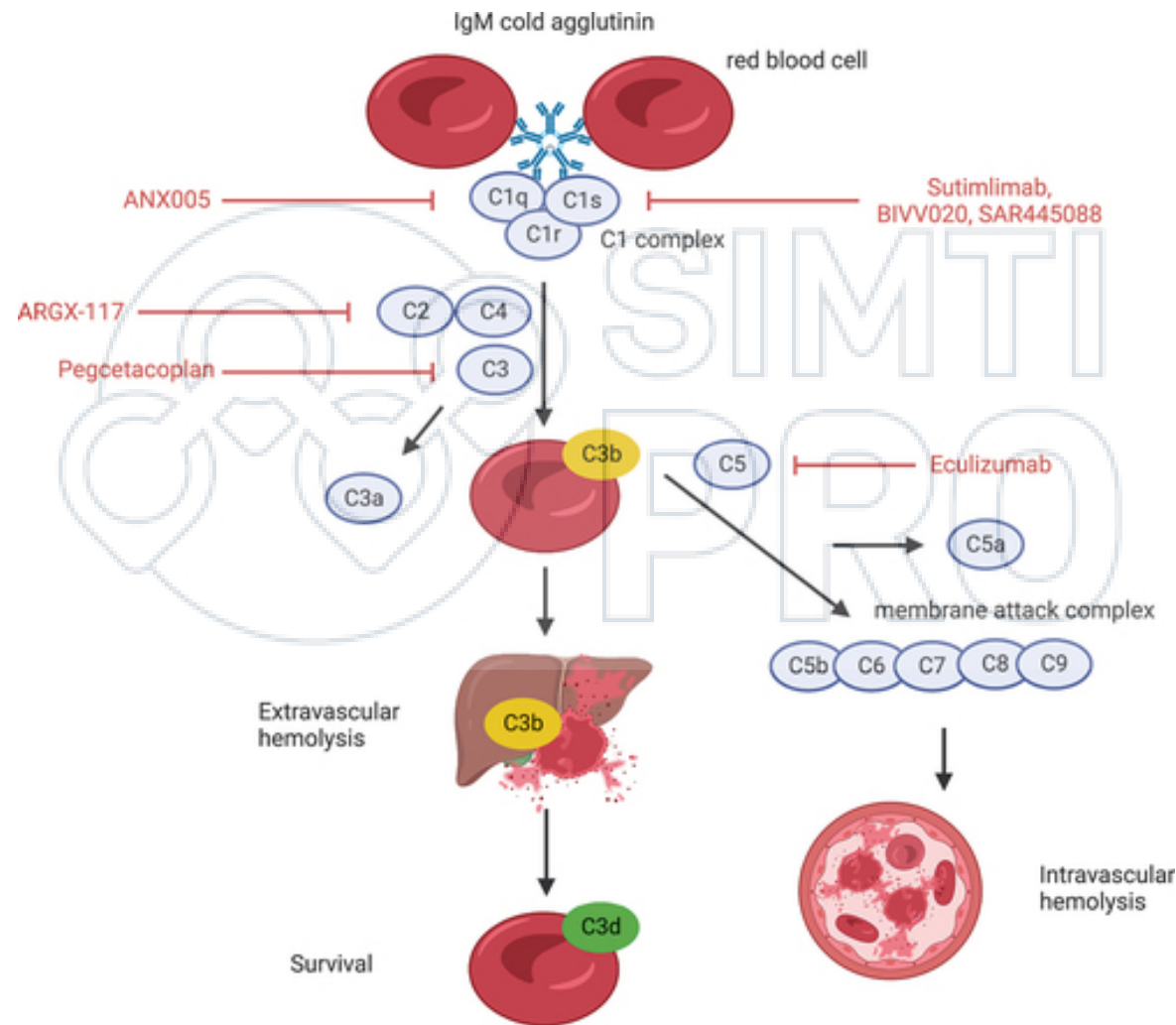


Opzioni terapeutiche a confronto

Terapia / Meccanismo	Vantaggi (Pro)	Svantaggi (Contro)	Note cliniche
Corticosteroidi	Praticità di somministrazione; esperienza storica	Scarsa efficacia nella CAD; numerosi effetti collaterali sistemici (metabolici, ossei, infettivi)	Non raccomandati come terapia di prima linea nella CAD
Rituximab (anti-CD20)	Deplezione linfociti B; risposte in ~50% casi; ben tollerato	Risposta lenta (settimane); remissioni spesso temporanee; rischio infettivo	Utilizzata come base per terapia mirata nel clone B
Rituximab + Bendamustina	Maggiore profondità e durata delle risposte rispetto a rituximab single-agent	Maggiore tossicità (ematologica, infettiva); non sempre adatta nei pazienti più fragili	Tendenzialmente da preferire nei pazienti fit con CAD severa / neoplasia linfoproliferativa associata
Sutimlimab (inibitore C1s)	Blocco selettivo della via classica del complemento; risposta rapida (↑ Hb, ↓ trasfusioni); ottima tollerabilità	Somministrazione IV frequente; costo elevato; richiede vaccinazioni contro meningococco/pneumococco	Prima terapia specificamente approvata per CAD ad azione inibitoria sul complemento
Pegcetacoplan (inibitore C3)	Blocco più ampio della cascata del complemento (C3 → C5); somministrazione sottocutanea	Maggiore rischio infettivo (blocco profondo del complemento); indicazione off label	Dati promettenti ma piuttosto limitati, relativi a trial clinici
Eculizumab / Ravulizumab (inibitori C5)	Esperienza clinica consolidata in altre emolisi da complemento; potenziale impiego anche in CAD	Efficacia limitata nella CAD (predominanza di emolisi extravascolare); costi elevati; vaccinazioni necessarie	Ridotto margine di impiego nella CAD.

Gelbenegger G et al. Expert Opinion on Biological Therapy, 23(5), 395–406 (2023); Roman E et al. Blood 2025; 145 (4): 397–408; Swiecicki PL. Blood 2013; 122 (7): 1114–1121.

Sistema del complemento come bersaglio terapeutico

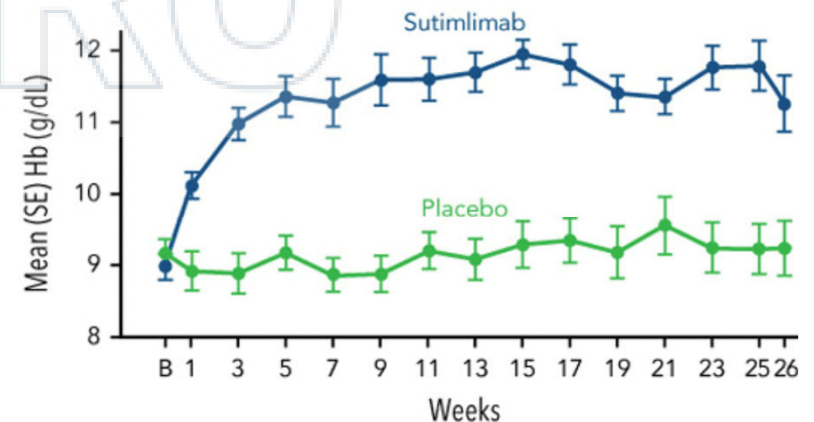
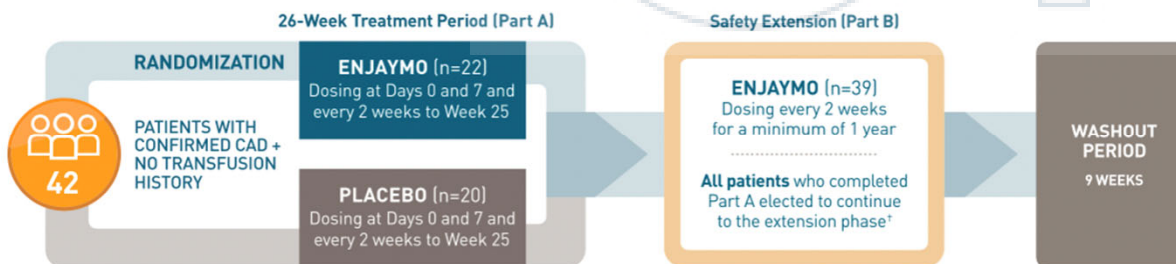


Gelbenegger G et al. Expert Opinion on Biological Therapy, 23(5), 395–406 (2023)

Sutimlimab

- Inibitore C1s → blocco selettivo della via classica
- Indicato per trattamento dell'anemia in CAD in pazienti ricaduti/non responsivi o non candidabili a Rituximab, rimborsabilità AIFA Hb < 10 g/dL
- Inefficace nella gestione dei disturbi vascolari da freddo, in quanto relati all'agglutinazione eritrocitaria e non all'attivazione del complemento
- Dosaggio: 6500 mg (peso 39-75 mg) o 7500 mg (peso ≥75 mg) per via ev, ogni 14 giorni (preceduta da fase di attacco con somministrazioni settimanali per le prime due settimane).

CADENZA, a 6-month phase 3, placebo-controlled, global, multicenter, randomized, double-blind trial, demonstrated efficacy and safety of ENJAYMO in 42 patients with CAD and no transfusion history*



Röth et al. Blood. 2022 Sep 1;140(9):980-991; enjaimohcp.com

Conclusioni

- La **CAD** (Cold Agglutinin Disease) è una rara forma di anemia emolitica autoimmune (15-25% dei casi), mediata da autoanticorpi IgM.
- L'**emolisi** è guidata dall'attivazione della **via classica del complemento**, con opsonizzazione (C3b) e distruzione dei globuli rossi, a livello intravascolare ed extravascolare.
- I sintomi circolatori (es. acrocianosi) sono causati dall'**agglutinazione** eritrocitaria e non dall'attivazione del complemento.
- La **diagnosi** si basa sul riscontro di titolo significativo ($\geq 1:64$) di agglutinine a freddo, accompagnato da test di Coombs positivo per C3d.
- Dal punto di vista **terapeutico** è fondamentale *evitare rigorosamente l'esposizione al freddo*.
- La scelta terapeutica va **individualizzata** in base alla gravità dei sintomi e alla necessità di una risposta (rapida vs. duratura), optando quindi per una strategia di eradicazione del clone linfoproliferativo B (*rituximab* \pm *bendamustina*) o inibizione del complemento (*sutimlimab*).
- **Corticosteroidi** e splenectomia **non sono raccomandati** come monoterapia per la scarsa efficacia.



Grazie per l'attenzione!