



# 46° Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

*Rimini, 13-15 maggio 2026*

## **La malattia da agglutinine fredde**

### ***Gianluca Ubezio***

*Ospedale Policlinico San Martino di Genova*

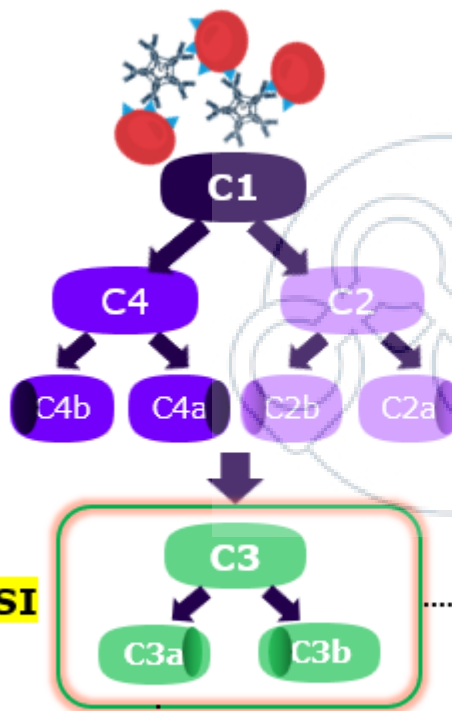
Il sottoscritto **Gianluca Ubezio**, in qualità di Relatore dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È** in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che 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 sue funzioni al fine di trarne vantaggio.



# PERCHE' UN DOCUMENTO DI CONSENSO

## VIA CLASSICA



**C3  
CONVERTASI**

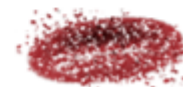
**CITOLISI &  
OPSONIZZAZIONE**

**INFIAMMAZIONE**

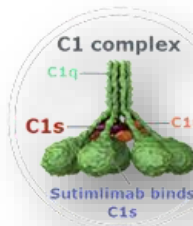
**Emolisi extravascolare**  
(predominante in CAD)



**Emolisi intravascolare**



Sutimlimab



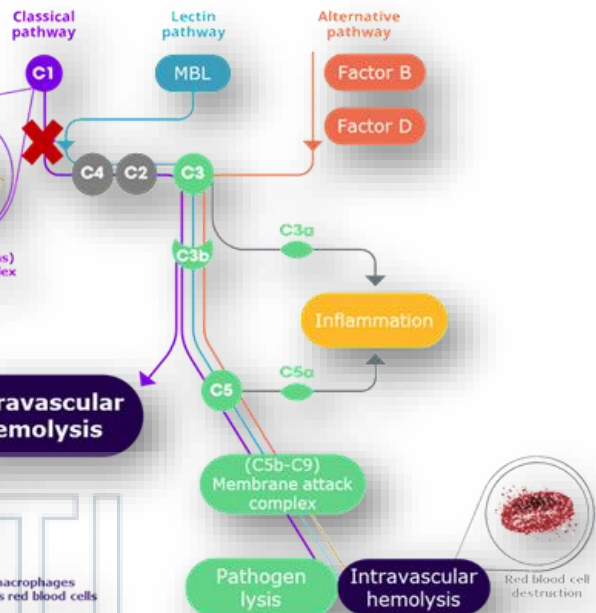
Sutimlimab binds C1s

IgM (cold agglutinins) binding to C1 complex

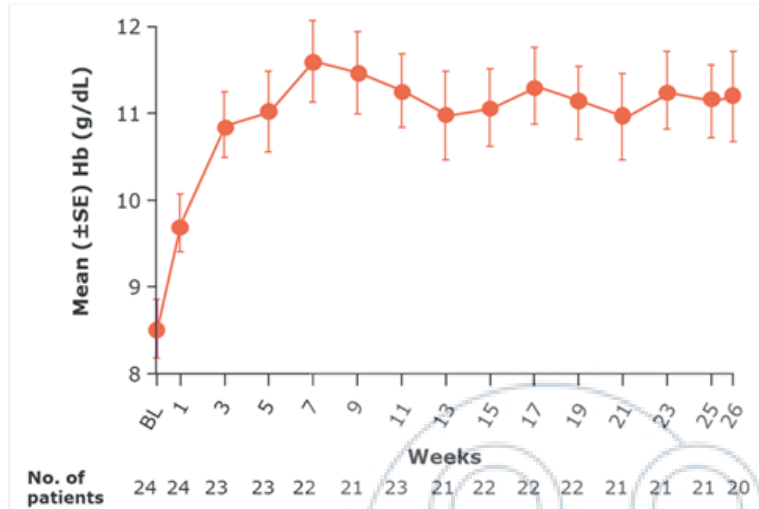


Extravascular hemolysis

Liver macrophages phagocytes red blood cells



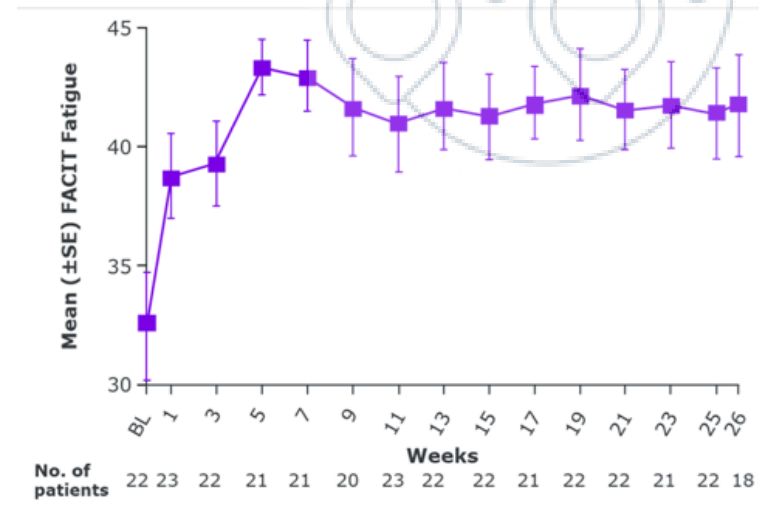
## Phase 3 CARDINAL Results: rapido aumento del valore di emoglobina



### Rapido incremento dell'emoglobina

- Aumento medio di Hb > 1 g/dL nella 1° settimana
- Aumento medio di Hb > 2 g/dL nella 3° settimana
- Mantenimento del valore di Hb > 11g/dL, durante il trattamento

## Phase 3 CARDINAL: rapido miglioramento della QoL



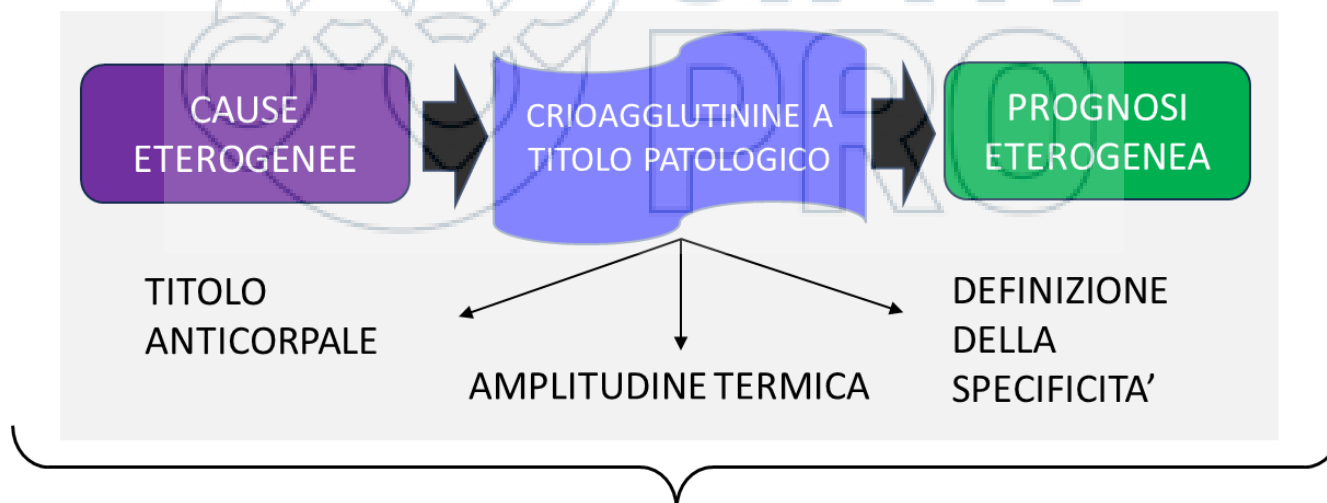
### Si assiste ad un significativo e stabile miglioramento del QoL (FACIT-Fatigue)

- Miglioramento medio dello score di 7 punti nella 1° settimana

# MALATTIA DA CRIOAGGLUTININE ED EVIDENCE-BASED MEDICINE



# MALATTIA DA CRIOAGGLUTININE ED EVIDENCE-BASED MEDICINE



## MECCANISMI EFFETTORI

## FINALITA' DEL DOCUMENTO

Il Documento di Consenso rappresenta uno strumento operativo elaborato da un **Comitato tecnico-scientifico**, che ha individuato buone pratiche cliniche volte a favorire una diagnosi accurata e condivisa della CAD.

Sono stati chiaramente definiti i requisiti minimi che tutti i **Laboratori di Immunoematologia di I livello** devono possedere (sensibilità e specificità diagnostica,, garantite in maniera omogenea).

*«Il lavoro del Comitato si è concluso con la definizione di un percorso – o algoritmo – diagnostico, volto a garantire un adeguato livello di sicurezza e, al contempo, una concreta applicabilità. L'auspicio è che questo strumento metodologico risulti accessibile anche ai professionisti meno esperti, assicurando un equilibrio tra facilità d'uso e accuratezza dei mezzi diagnostici da utilizzare per garantire appropriatezza e uniformità nel percorso di cura dei pazienti affetti da CAD»*

## METODOLOGIA

**Comitato Tecnico-Scientifico (CTS)**, composto da **10 esperti multidisciplinari** con comprovata esperienza nell'ambito oggetto di indagine.

[...] definizione degli **obiettivi**, strutturazione metodologica e validazione dei contenuti prodotti.

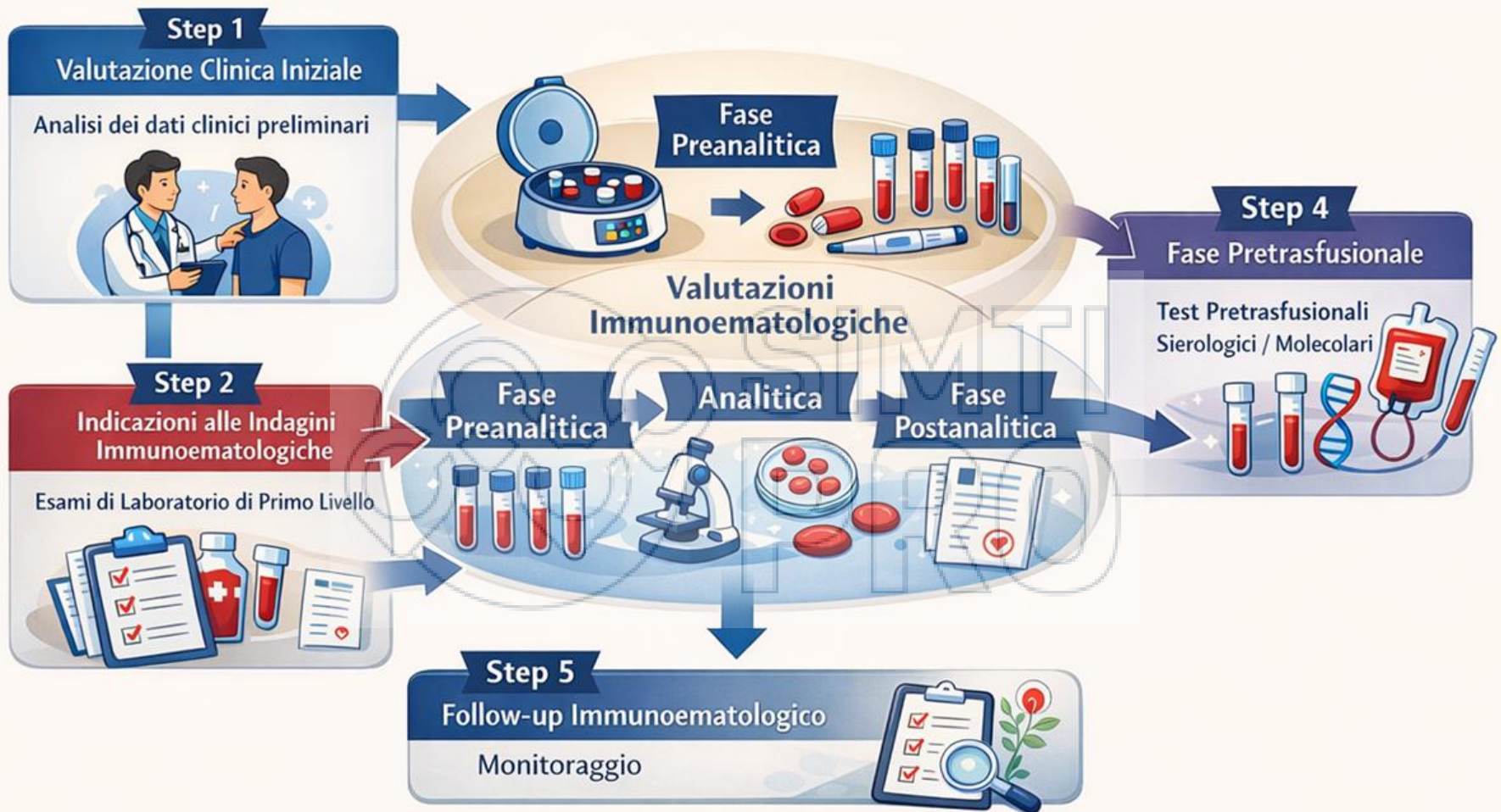
L'adozione della **metodologia *Nominal Group Technique (NGT)*** ha permesso di raccogliere, organizzare e valorizzare in modo sistematico le conoscenze e le esperienze del panel di esperti, facilitando la **formulazione di raccomandazioni condivise**, fondate sia su evidenze scientifiche consolidate sia sull'expertise maturata nella pratica professionale.

- **Fase 1:** Identificazione delle aree tematiche meritevoli di approfondimento
- **Fase 2:** Formulazione degli *Statement* di background
- **Fase 3:** Finalizzazione e integrazione del lavoro svolto nelle prime due fasi



**DELPHI PANEL EVALUATION**

# PERCORSO DIAGNOSTICO





- Il campione deve essere conservato in un termostato a 37°C fino alla separazione dei suoi componenti.
- Ai fini del follow-up, il campione deve essere trasportato mantenendo una temperatura costante di 37°C.
- Sono necessari ulteriori studi per valutare l'opportunità di approfondimenti clinici e/o di laboratorio nei pazienti asintomatici con positività al DAT riscontrata incidentalmente.



## Fase Analitica - Test Immunoematologici



RICERCA

TITOLAZIONE

ESTENSIONE  
TERMICA

SPECIFICITA'

Ricerca crioagglutinine a 20°C e 4°C (overnight).

- Determinazione estensione termica (4°C–37°C).
- Titolazione ( clinicamente significativa se  $\geq 1:64$ ).
- Valutazione specificità antigenica (anti-I / anti-i).

### Specificità Anticorpali Principali

Specificità	Frequenza	Antigene Target	Note Cliniche
Anti-I	>90%	Glicolipidi globoside (globuli rossi adulti)	Più comune; attiva complemento fino a 30-37°C, causa emolisi intravascolare
Anti-i	Rara	Antigeni fetali/i neoformati	Associata a EBV/mononucleosi
Anti-H	Molto rara	Antigene H (gruppo O)	Range termico ampio
Anti-Pr	Eccezionale	Proteine di membrana	Emolisi grave

30°C

## Fase Analitica - Test Immunoematologici



RICERCA

TITOLAZIONE

ESTENSIONE  
TERMICA

SPECIFICITA'

Ricerca crioagglutinine a 20°C e 4°C (overnight).

- Determinazione estensione termica (4°C–37°C).
- Titolazione ( clinicamente significativa se  $\geq 1:64$ ).
- Valutazione specificità antigenica (anti-I / anti-i).

### Approfondimenti diagnostici nei casi dubbi o complessi:

Quando il sospetto clinico persiste nonostante i risultati iniziali siano incerti, si raccomanda di estendere il work-up con:

- Dosaggio di proteinemia totale ed elettroforesi sierica
- Immunofissazione sierica e urinaria
- Citometria a flusso (su sangue periferico e/o midollo)
- Imaging (TC total body, eventualmente PET)
- Mieloaspirato morfologico e citogenetica



# LO STANDARD PROCEDURALE DI LABORATORIO

Temperatura a cui perviene il campione

 37°C

 Temperatura ambiente

Titolo	Temp	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096		
Emazie Donatore Gruppo 0	37°C															
	T°amb															
	4°C															
Emazie Funicolo Gruppo 0	37°C															
	T°amb															
	4°C															
Emazie Paziente	37°C															
	T°amb															
	4°C															

## CONCLUSIONI / NOTE

(per es. registrare la eventuale presenza di emolisi evidenziata alla lettura o la variazione della titolazione dopo eventuale incubazione over-night)

- Gruppo sanguigno ABO/Rh completo e K
- Risultato del DAT, con specificazione del tipo di antisiero utilizzato nel caso in cui il DAT sia stato effettuato con anticorpi monospecifici
- Esito della ricerca delle crioagglutinine
- Risultati della titolazione
- Estensione termica
- Specificità antigenica dell'autoanticorpo



- La tipizzazione del paziente deve includere la determinazione degli antigeni non ABO appartenenti ai sistemi clinicamente significativi (RH, KEL, JK, FY, MNS), mediante sierologia con antisieri monoclonali IgM, dopo aver liberato le emazie dalle eventuali IgM adese mediante eluizione dolce al calore (45 °C) o trattamento con DTT 0.01M. Questo per evitare l'interferenza dovuta alla positività del test di Coombs o, qualora il paziente sia stato trasfuso negli ultimi 3 mesi, tramite tecniche di biologia molecolare.
- Nei casi urgenti, devono essere trasfuse unità compatibili almeno per i sistemi ABO, Rh e Kell.



- Nei casi in cui sia possibile differire, anche solo di alcune ore, la trasfusione:
  - I test pretrasfusionali devono essere eseguiti in tutti i pazienti affetti da AIHA, indipendentemente dalla positività del DAT.
  - I test pretrasfusionali devono essere eseguiti mediante metodiche di auto- o alloassorbimento o, in alternativa, garantendo un better match secondo i risultati di una tipizzazione genomica, in base alle risorse tecnologiche disponibili in laboratorio.
  - Infine, in presenza di alloimmunizzazione complessa, è fortemente raccomandato il coinvolgimento tempestivo del Laboratorio di Immunematologia di Riferimento (LIR). Tali LIR offrono competenze, garantendo un supporto specialistico nella gestione trasfusionale dei casi complessi.

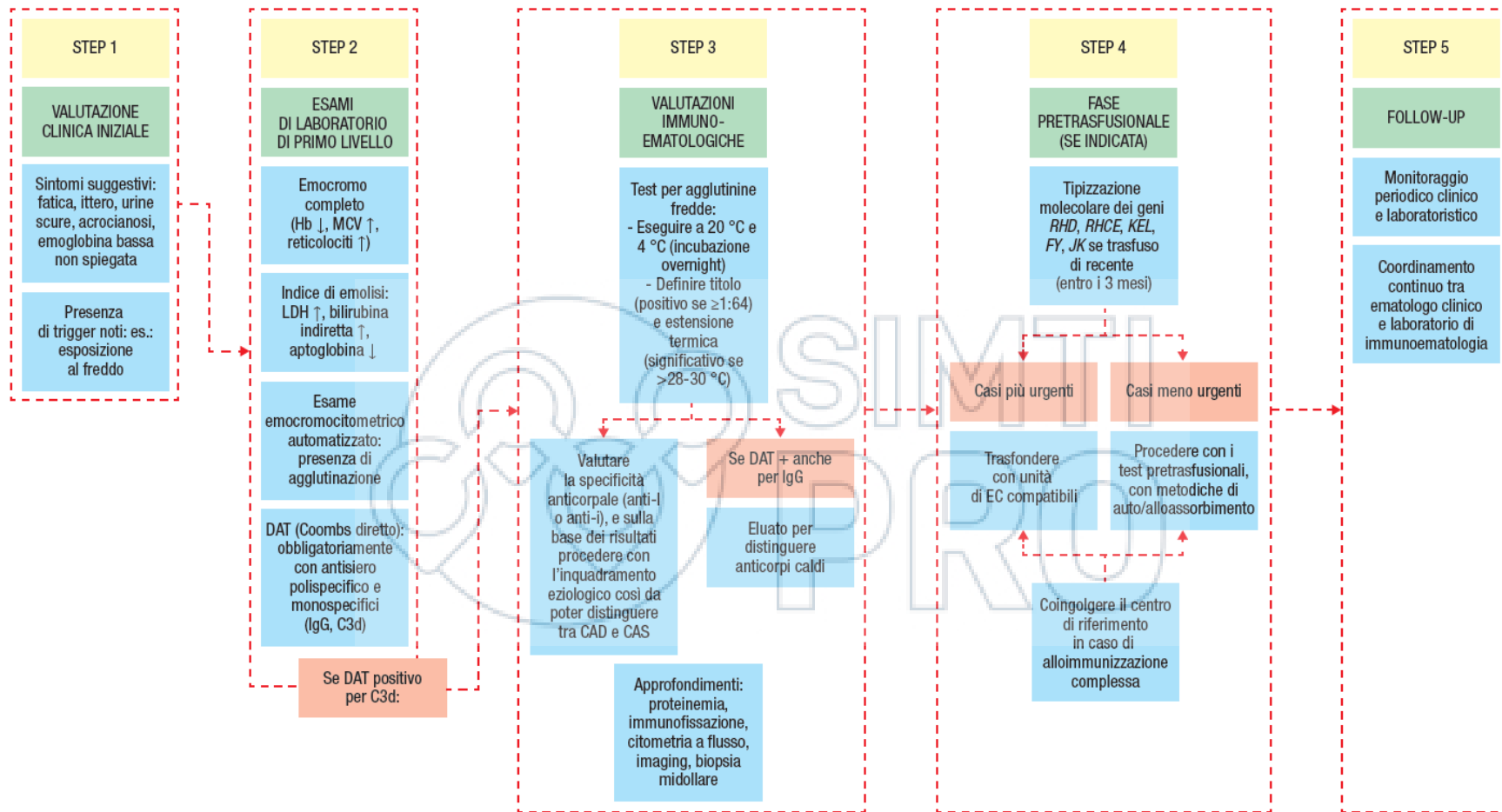
## IL FOLLOW UP DI LABORATORIO DEL PAZIENTE CAD



### Monitoraggio personalizzato complicanze trasfusionali/terapeutiche

<b>Aspetto</b>	<b>Raccomandazioni Principali</b>
<b>Obiettivo Generale</b>	Monitoraggio personalizzato per intercettare variazioni sierologiche, auto/alloanticorpi e complicanze trasfusionali/terapeutiche.
<b>Collaborazione</b>	Dialogo continuo tra Reparto e Laboratorio di Immunoematologia per iter diagnostico, scelta terapeutica e approccio trasfusionale ottimizzato.
<b>DAT Routinario</b>	Non indicato; può rimanere positivo anni dopo remissione clinica.
<b>Intervalli</b>	Modulati su sottotipo AIHA (calda/fredda/mista), decorso clinico, dipendenza trasfusionale e stato terapeutico; intensificare in malattia attiva/alto rischio emolisi.
<b>Strategie</b>	Definite congiuntamente tra Laboratorio e Unità Clinica per approccio integrato e tempestivo su evoluzioni sierologiche/cliniche.

# LA SINTESI DEL PROCESSO DI GESTIONE IMMUNOEMATOLOGICA DELLA CAD



## IL RINGRAZIAMENTO A ...

- **Wilma Barcellini** – Unità di Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia
- **Serelina Coluzzi** – Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università "La Sapienza" di Roma, Roma, Italia
- **Bruno Fattizzo** – Unità di Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia; Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
- **Francesco Fiorin** – Dipartimento di Medicina Trasfusionale, ULSS 8 Berica, Vicenza, Italia; Presidente SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia), Vicenza, Italia
- **Antonella Matteucci** – UOC di Medicina Trasfusionale e Cellule Staminali, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma, Italia
- **Sebastiano Salvatore Pergolizzi** – UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliero Universitaria "G. Rodolico-San Marco", Catania, Italia
- **Daniele Prati** – Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia
- **Andrea Patriarca** – Unità di Ematologia, AOU Maggiore della Carità e Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia
- **Nicoletta Revelli** – Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia
- **Gianluca Ubezio** – U.O. Medicina Trasfusionale, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

