

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione PATOLOGIE ERITROCITARIE, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Dr. Eros Di Bona il 29/8/2025 (*prima versione*) e il 24/10/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/10/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

CONTENUTI

1. Glossario	3
2. Gruppo di lavoro	3
3. Scopo e destinatari	4
4. Razionale e terminologia	4
5. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	8
5.1. Accesso del paziente e valutazione iniziale	8
5.2. Informazione del paziente	9
6. Valutazione diagnostica	9
Valutazione iniziale comune	9
Peculiarità organizzative	10
6.1. Test di laboratorio raccomandati (test di primo livello)	11
6.2. Test di secondo livello (con possibile utilità clinica)	12
6.3. Test di conferma diagnostica	13
6.4. Test per diagnosi alternative	13
6.5. Test per condizioni associate	13
6.6. Valutazione del rischio tromboembolico	14
7. Definizione piano terapeutico	14
7.1. Supporto trasfusionale	14
7.1. Terapia farmacologica della wAIHA	16
7.1.1. Fase acuta	16
7.1.2. Persistenza e ricorrenza della wAHIA	17
8. Terapia farmacologica della CAD	23
8.1. Terapia di prima linea	23
8.2. Terapia di seconda linea della CAD	25
9. Follow up	26
Bibliografia	28
Modalità di diffusione	29
Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori	29
Verifiche, revisioni, raccolta dati	30

1. Glossario

AIHA = Autoimmune Hemolytic Anemia (Anemia Emolitica Autoimmune)
ALPS = Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome
BOM = Biopsia osteomidollare
CAD = Cold Agglutinin Disease (Anemia Emolitica da agglutinine fredde)
CAS = Cold Agglutinin Syndrome (Sindrome da agglutinine fredde secondaria)
CID = Coagulazione intravascolare disseminata
DAT (Coombs test diretto) = Direct Antiglobulin Test
IAT (Coombs test indiretto) = Indirect Antiglobulin Test
IVIg = Immunoglobuline endovena
LLC = Leucemia Linfatica Cronica
MMG = Medico di Medicina Generale
MMF = Micofenolato mofetile
PNH = Emoglobinuria parossistica notturna
PTT = Porpora trombotica trombocitopenica
SUE = Sindrome uremico-emolitica
TEV = Tromboembolismo venoso
wAIHA = Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (Anemia Emolitica Autoimmune da autoanticorpi caldi)

2. Gruppo di lavoro

Componente	Struttura di riferimento	Qualifica	Contatto email
Eros Di Bona	UOC Oncoematologia AULSS 7 Bassano del Grappa	Direttore, Coordinatore Commissione	eros.dibona@aulss7.veneto.it
Fabrizio Vianello	UOC Ematologia, AOU Padova	Professore Associato, Dirigente Medico	fabrizio.vianello@unipd.it
Rosaria Sancetta	UOC Ematologia, AULSS 3 MESTRE	Dirigente Medico	rosaria.sancetta@aulss3.veneto.it
Alessandro Cellini	UOC Ematologia, AOU Padova	Dirigente Medico	alessandro.cellini@unipd.it

3. Scopo e destinatari

Definire l'inquadramento diagnostico e l'itinerario terapeutico per l'anemia emolitica autoimmune (AIHA), nella popolazione adulta, in tutte le fasi di malattia (presentazione, recidiva).

Obiettivi specifici del presente documento sono:

- La definizione dell'iter diagnostico del paziente con sospetta AIHA ad un primo riscontro;
- La definizione dell'iter terapeutico del paziente con AIHA di nuova diagnosi;
- La definizione dell'iter rivalutativo diagnostico nel paziente con AIHA recidivata e refrattaria.

Il presente documento è destinato a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione dei pazienti con AIHA, tra cui:

- Medici di medicina generale (MMG): per il riconoscimento precoce dei sintomi e la gestione iniziale del paziente con sospetta AIHA;
- Ematologi: per la conferma diagnostica, la gestione delle fasi acute e croniche della malattia, e la terapia farmacologica;
- Specialisti in medicina interna: in caso di comorbidità o necessità di gestire complicanze sistemiche;
- Farmacisti ospedalieri: per la corretta gestione e distribuzione dei farmaci;
- Altri professionisti sanitari: medici dei centri di medicina trasfusionale e immunoematologia e altri professionisti sanitari coinvolti nella gestione del paziente con AIHA.

4. Razionale e terminologia

Il termine anemia emolitica acquisita definisce un gruppo di condizioni non geneticamente determinate che condividono, come caratteristica principale, un processo di emolisi intra- o extravascolare. All'interno di questo gruppo di patologie sono contenute forme immunomEDIATE e non immunomEDIATE, dove le prime, in particolare, prevedono l'esistenza di un meccanismo di tipo autoimmune alla base del processo emolitico, che,

sulla base delle caratteristiche dell'autoanticorpo prodotto, le divide in forme da autoanticorpi caldi (*Warm Autoimmune Haemolytic Anemia*, wAIHA) e da autoanticorpi freddi (*Cold Agglutinin Disease*, CAD). Una ulteriore sottoclassificazione di queste patologie permette di identificare forme primitive (molto più comuni nei casi di wAIHA) e forme secondarie, spesso sostenute da patologie oncoematologiche (frequentemente Leucemia Linfatica Cronica, più raramente altri di linfoma), associate a patologie autoimmuni sistemiche, forme di immunodeficienza, farmaci o trapianto allogenico di midollo osseo (**Tabella 1**).

Dal punto di vista epidemiologico, le principali informazioni sono ottenute da registri (Danese e Francese) che, tuttavia, riportano esclusivamente il tasso di incidenza della forma da autoanticorpi caldi, riportando una incidenza variabile tra i 2.4 ed i 17 casi per 100,000 abitanti, mentre alcuni dati sulla epidemiologia della forma da autoanticorpi freddi possono essere ottenuti solo da uno studio osservazionale che ha riportato una incidenza tra 0.5 e 1.0 casi per 1,000,000 abitanti.

Dal punto di vista diagnostico, l'identificazione di una emolisi in un soggetto che si presenta con anemizzazione è basata sulla alterazione dei marcatori laboratoristici di emolisi (LDH, aptoglobina, bilirubina, reticolociti, bilirubinuria/emoglobinuria) il cui grado dipende, oltre che dalla gravità del processo emolitico, prevalentemente dalla localizzazione dello stesso (intravascolare o extravascolare) e dal grado di compenso sostenuto dal midollo osseo. L'elemento cardine per definire la natura emolitica è tuttavia il test di Coombs diretto, che risulta positivo in oltre il 90% dei casi di wAIHA con specificità per IgG associate più o meno a frazioni del complemento, e fortemente positivo per la frazione C3d del complemento più o meno associata ad una debole positività per IgG nel caso di anemia emolitica da agglutinine fredde. La **Tabella 2** riassume le principali cause di anemia emolitica, che vanno poste in diagnosi differenziale con le forme immunomEDIATE.

Tabella 1.

Classificazione delle anemie emolitiche autoimmuni
Anemie emolitiche da autoanticorpi caldi Primitive Secondarie Neoplasia Infezioni (CMV, HCV, HIV, VZV, Pneumococco, Leishmaniosi, TBC) Disimmunità Connettiviti (Lupus, Sjögren, Sclerodermia) Colite ulcerosa, Crohn, Colangite biliare primitiva, Sarcoidosi Post-trapianto Immunodeficienza (e.g. IDCV)
Anemie emolitiche da autoanticorpi freddi Primitive Secondarie Neoplasia Infezioni [<i>Mycoplasma</i>, Infezione virale (specialmente EBV)] Patologia autoimmune Post-trapianto allogenico
Emoglobinuria parossistica a frigore Primitiva Secondaria Infezione (Adenovirus, Influenza A, Sifilide, CMV, EBV, VZV, Morbillo, Parotite, <i>M. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>E. coli</i>)
Anemia emolitica da autoanticorpi misti Primitiva Secondaria Linfoma LES Infezioni

Tabella 2.

Diagnosi differenziale di anemia emolitica
Ereditarie
Disordini di membrana (Sferocitosi, ellissocitosi)
Disordini enzimatici (Deficit G6PD, deficit PK)
Emoglobinopatie (Drepanocitosi, emoglobine instabili)
Acquisite
Immunomediate
Autoimmune (Da autoanticorpi caldi, freddi o mista)
Alloimmune (Reazione trasfusionale, post-trapianto allogenico)
Non-immunomediate
Infezioni (Malaria, <i>Clostridium</i>)
Meccaniche
Emoglobinuria parossistica notturna
Microangiopatia trombotica
Ipersplenismo
Sostanze ossidanti
Ustioni
Circolazione extracorporea
Malattia renale cronica terminale

Per quanto riguarda la terminologia, all'interno delle AIHA, la classificazione principale si basa sulla temperatura di attività anticorpale:

- **Warm AIHA (wAIHA):** la forma più comune (≈70–80%), dovuta ad autoanticorpi IgG attivi a 37 °C. L'emolisi è prevalentemente extravascolare (splenica), per quanto può esserci anche una componente intravascolare da attivazione del complemento;
- **Cold Agglutinin Disease (CAD):** sostenuta da autoanticorpi IgM che si legano agli eritrociti a basse temperature (<37 °C), fissano il complemento e determinano emolisi prevalentemente epatica. Frequentemente associate a sintomi circolatori (Fenomeno di Raynaud, acrocianosi).
- **Forme miste:** caratterizzate dalla coesistenza di autoanticorpi caldi e freddi, con quadri clinici complessi e più gravi.

- AIHA da farmaci: anticorpi indotti da esposizione farmacologica, con meccanismi aptenici o autoimmuni diretti.

Ulteriore distinzione è tra forme primitive/idiopatiche, in assenza di malattie sottostanti, e forme secondarie, spesso associate a patologie linfoproliferative (LLC, linfomi non-Hodgkin), autoimmuni sistemiche (LES, artrite reumatoide), immunodeficienze, infezioni croniche (HIV, HCV, EBV) o trapianto allogenico di cellule staminali.

L'uso di una terminologia uniforme è essenziale per garantire un linguaggio comune tra operatori, ridurre ambiguità nella documentazione clinica e favorire l'applicazione coerente della LIDTR.

5. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

5.1. Accesso del paziente e valutazione iniziale

L'accesso del paziente con sospetta anemia emolitica autoimmune (AIHA) può avvenire principalmente attraverso due canali:

1. Accesso in Pronto Soccorso (PS)

- È la modalità più frequente, poiché l'esordio della malattia può manifestarsi con anemizzazione acuta e sintomatica (astenia ingravescente, dispnea, tachicardia, ittero, instabilità emodinamico);
- In questo contesto, il medico di PS deve riconoscere precocemente i segni di emolisi e attivare tempestivamente gli specialisti ematologi e laboratoristi;
- Già in fase di accesso è indicato eseguire un emocromo completo con reticolociti, dosaggio di LDH, bilirubina totale e frazionata, aptoglobina, funzionalità renale ed epatica, insieme a test di coagulazione per valutare complicanze associate (es. CID);
- È fondamentale avvisare tempestivamente il Servizio Trasfusionale in presenza di sospetto AIHA, data la possibile necessità di supporto ematico urgente e le difficoltà

connesse alla presenza di anticorpi panagglutinanti che rendono complessi i test di compatibilità.

2. Accesso da ambulatorio o tramite Medico di Medicina Generale (MMG)

- Alcuni pazienti giungono all'attenzione del curante per una anemia cronica o subacuta, spesso indagata in corso di follow-up per altre patologie o in occasione di esami ematochimici di routine;
- In questi casi la sintomatologia può essere più sfumata (astenia cronica, ittero lieve, splenomegalia) e il percorso diagnostico è meno urgente, ma richiede comunque un rapido inquadramento specialistico;
- Il MMG ha un ruolo importante nel riconoscere i segni di sospetto (anemia non spiegata, markers di emolisi alterati, positività Coombs già nota) e indirizzare il paziente al centro ematologico di riferimento

5.2. Informazione del paziente

Materiale informativo per il paziente si trova nella sezione "Anemie Emolitiche" del sito dell'Associazione Italiana Contro Leucemie, Linfomi e Mieloma (AIL), <https://www.ail.it/informati-sulla-malattia/patologie-ematologiche/ail-anemie/ail-anemie-emolitiche>

6. Valutazione diagnostica

Valutazione iniziale comune

Il percorso diagnostico del paziente con sospetta AIHA è indicato nella **Figura 1**. Indipendentemente dal punto di accesso, la valutazione deve comprendere:

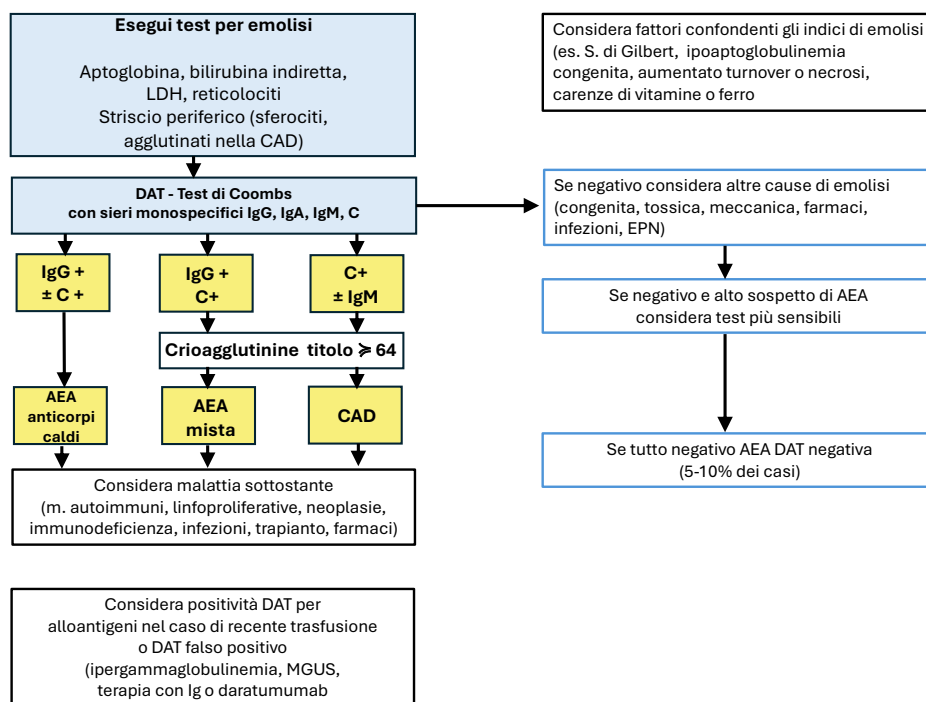
- Anamnesi completa:
 - sintomi recenti (astenia, dispnea, ittero, urine scure, fenomeni vascolari periferici);
 - anamnesi farmacologica (alcuni farmaci possono indurre AIHA o peggiorarne il decorso);

- comorbidità (malattie autoimmuni, neoplasie linfoproliferative, infezioni croniche, pregresse trasfusioni o trapianto).
- Esame obiettivo:
 - segni di anemia (pallore, tachicardia, soffi cardiaci);
 - segni di emolisi (ittero, splenomegalia, urine ipercromiche);
 - manifestazioni vascolari periferiche (tipiche della CAD).
- Esami urgenti di primo livello: vedi sotto

Peculiarità organizzative

- In PS: attivazione immediata dell'ematologo di guardia e del laboratorio di immunoematologia; possibilità di ricovero urgente in ematologia o medicina interna in caso di Hb <7 g/dL o sintomi severi.
- In ambulatorio/Day Hospital: programmazione di ulteriori indagini diagnostiche (biopsia midollare, esami immunologici) e definizione del piano terapeutico iniziale.

Figura 1. Diagnosi di AIHA



In entrambi i casi, il paziente deve essere preso in carico rapidamente dall'Ematologia, che coordina il percorso diagnostico-terapeutico, garantendo continuità assistenziale e collegamento con il territorio.

6.1. Test di laboratorio raccomandati (test di primo livello)

Gli esami iniziali hanno l'obiettivo di documentare la presenza di **anemia emolitica** e sono eseguibili nella maggior parte dei laboratori ospedalieri. Devono essere richiesti al momento dell'accesso in PS o ambulatorio.

- **Emocromo completo (CBC)**

- Quasi sempre presente anemia, in genere normocitica o macrocitica (per reticolocitosi);
- Hb tipicamente compresa tra 7–10 g/dL alla diagnosi, ma nel 30% dei casi <7 g/dL;
- Utili controlli seriali per monitorare severità ed evoluzione;
- Possono associarsi leucocitosi (es. CLL) o piastrinopenia (se concomitante ITP).

- **Conta dei reticolociti**

- La conta reticolocitaria assoluta è preferita rispetto alla percentuale;
- Tipicamente aumentata (in una serie, media 9% di reticolociti al momento della diagnosi);
- Può essere inappropriatamente bassa in caso di:
 - ritardo della risposta midollare;
 - deficit concomitanti (ferro, vitamina B12, chemioterapia);
 - autoanticorpi contro precursori eritroidi.

- **Aptoglobina**

- Quasi sempre ridotta o indosabile (<25 mg/dL: sensibilità 83%, specificità 96% per emolisi).

- **LDH e bilirubina indiretta**

- LDH tipicamente aumentata (mediana ≈500 U/L; range molto ampio fino a >5000).
- Bilirubina indiretta 2–3 mg/dL, in alcuni casi più elevata.

- **Striscio periferico**

- Presenza di sferociti o microsferociti (più evidente nella wAIHA);

- Reticolociti grandi e policromatici;
- In CAD: fenomeni di agglutinazione;
- Assenza di schistociti (che orienterebbero per microangiopatie).

- **Esame urine**

- Urobilinogeno aumentato.
- Emoglobinuria ed emosiderinuria possibili in forme intravascolari severe (non tipiche della wAIHA, ma possibili).

Una volta documentata l'emolisi, la diagnosi di AIHA richiede la conferma immunoematologica.

- **Test di Coombs diretto (DAT, Direct Antiglobulin Test)**

- Positivo nel 97–99% delle wAIHA per IgG e/o C3d.
- Pattern: IgG+ e/o C3d+ nelle AIHA; C3d isolato nelle CAD.
- La forza di positività correla con la severità dell'emolisi.
- **Attenzione: un DAT positivo in assenza di emolisi non è diagnostico.**

- **Test di Coombs indiretto (IAT)**

- Non utilizzato per la diagnosi di AIHA, ma fondamentale per la gestione trasfusionale (identificazione di alloanticorpi).

- **In casi DAT-negativi sospetti**

- Estensione del pannello con antisieri anti-IgA e anti-IgM.
- Flow cytometry per IgG legata a RBC (super-Coombs).
- Ricerca di anticorpi a freddo (crioagglutinine, Donath-Landsteiner).

- **Diagnosi differenziale integrativa**

- Presenza di sferociti → differenziare da **sferocitosi ereditaria**.
- Assenza di tipici markers immunologici → considerare microangiopatie trombotiche, PNH (con citofluorimetria specifica), emoglobinopatie.

6.2. Test di secondo livello (con possibile utilità clinica)

I test di secondo livello sono indicati in **casi selezionati**, con finalità di:

- confermare la diagnosi nei casi dubbi;
- escludere altre cause di emolisi;
- individuare forme particolarmente gravi;
- identificare condizioni associate (linfoproliferative, autoimmuni, infettive).

La scelta dipende dalla **certezza della diagnosi clinico-laboratoristica di AIHA**, dalla **gravità dell'emolisi** e dal **sospetto clinico di patologie sottostanti**

6.3. Test di conferma diagnostica

- **DAT esteso**: ricerca di autoanticorpi IgA e IgM, utile nei rari casi di AIHA con DAT negativo (<5%).
- **Metodiche sensibili aggiuntive**: es. flow cytometry per IgG legate a RBC (super-Coombs).
- Indicati quando vi è forte sospetto clinico di AIHA ma DAT standard risulta negativo.

6.4. Test per diagnosi alternative

- In caso di morfologia eritrocitaria atipica (blister cells, bite cells) → sospetto di **emolisi ossidativa** (es. farmaci come dapsone).
- Esclusione di **PNH (emoglobinuria parossistica notturna)** nei casi con emolisi e DAT negativo, mediante flow cytometry (FLAER, CD55, CD59).
- Valutazione per microangiopatie trombotiche se presenti schistociti.

6.5. Test per condizioni associate

È fondamentale un'indagine mirata per patologie sottostanti che possono rappresentare la causa secondaria di AIHA:

- **Linfoproliferative**: immunofenotipo su sangue periferico e, se indicato, biopsia midollare; bassa soglia per ricerca di disordini linfoproliferativi indolenti anche se sospetto lieve (linfocitosi modesta, splenomegalia).

- **Autoimmuni:** ANA, anti-dsDNA, altri autoanticorpi (LES, connettiviti).
- **Infettive:** HIV, HBV, HCV, EBV, CMV.
- **Imaging:** TC o PET se sospetto di linfoma o neoplasie occulte.

6.6. Valutazione del rischio tromboembolico

- Circa il 30% dei pazienti con wAIHA sviluppa complicanze tromboemboliche.
- È raccomandato eseguire un **D-dimero** a tutti i pazienti.
- Indagare attivamente sintomi suggestivi: gonfiore arti inferiori, dolore toracico, dispnea sproporzionata → valutazione per TVP o embolia polmonare.
- Nei casi con D-dimero positivo → imaging per DVT/PE.

7. Definizione piano terapeutico

La gestione terapeutica delle anemie emolitiche autoimmuni da autoanticorpi caldi (wAIHA) si fonda su due principi fondamentali (**Figura 2**):

1. Stabilizzazione clinica immediata, con trasfusioni e supporto nei casi di anemia grave o instabilità emodinamica;
2. Riduzione della produzione e dell'azione degli autoanticorpi, attraverso corticosteroidi, immunoterapia e farmaci immunosoppressori.

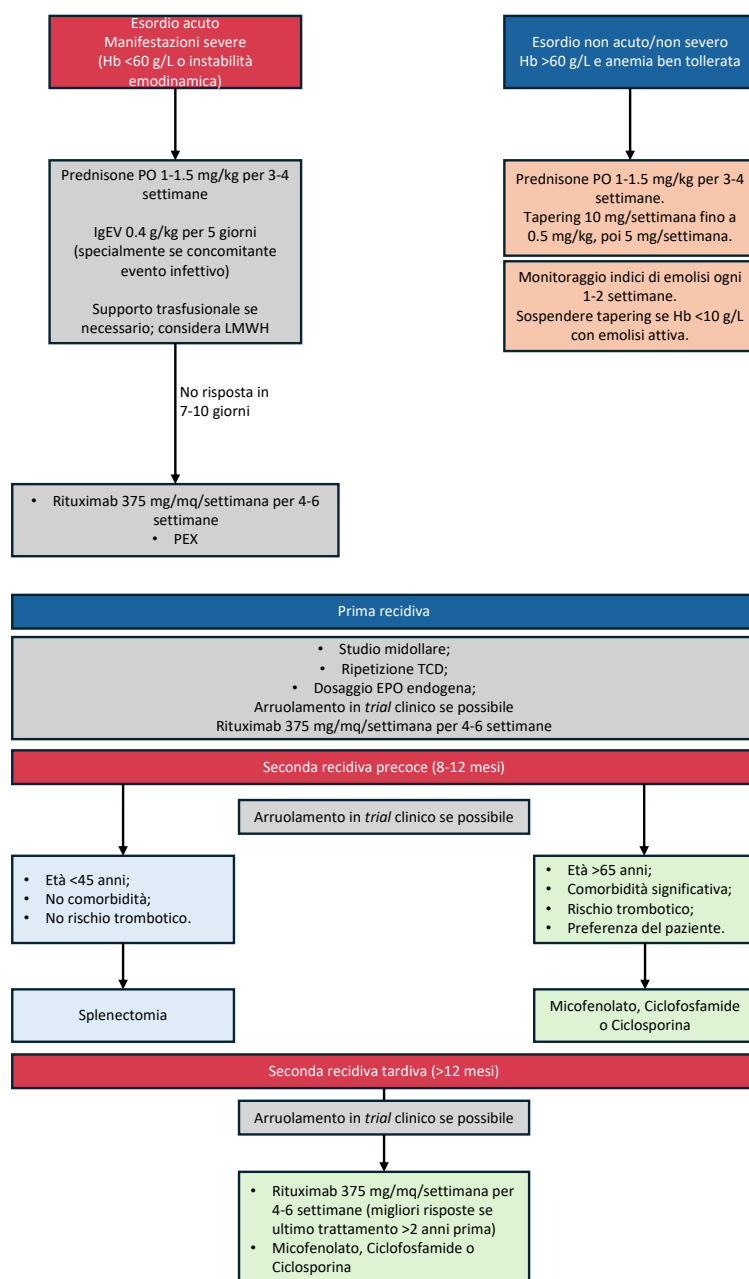
Poiché gli autoanticorpi hanno un'emivita di 2–3 settimane, l'emolisi può persistere anche dopo l'inizio della terapia: ciò rende essenziale una gestione integrata che includa supporto trasfusionale, profilassi tromboembolica e supplementazione vitaminica.

7.1. Supporto trasfusionale

Nei pazienti con Hb <6 g/dL o compromissione emodinamica, la trasfusione deve essere considerata una emergenza medica. In attesa dei test di compatibilità, va utilizzato sangue "emergency release" (gruppo ABO e Rh compatibile). È fondamentale la collaborazione con il Servizio Trasfusionale: occorre fornire informazioni su precedenti trasfusioni o gravidanze (possibili alloanticorpi). Se disponibili, sono preferibili emazie fenotipizzate/genotipizzate per

antigeni clinicamente rilevanti (Rh, Kell, Kidd, S/s, eventualmente Duffy). Esperienze cliniche documentano che anche sangue sierologicamente incompatibile può essere tollerato senza gravi reazioni trasfusionali, purché somministrato con monitoraggio stretto e infusione lenta nelle prime fasi.

Figura 2. AIHA da anticorpi caldi: terapia dell'episodio acuto



7.1. Terapia farmacologica della wAIHA

7.1.1. Fase acuta

La terapia di prima linea della wAIHA (**Figura 2**) è basata sull'utilizzo di corticosteroidi (Metilprednisolone 1 mg/kg/die o equivalenti) e deve essere iniziata tempestivamente specialmente in caso di anemizzazione severa, in assenza di controindicazioni stringenti all'impegno di corticosteroidi a dosi medio-alte. Il tasso di risposta alla terapia steroidea delle forme di wAIHA primitive è compreso tra l'80 ed il 90%, con un tempo mediano all'ottenimento della risposta iniziale di circa una settimana.

È indicata la prosecuzione di tale terapia a dosaggio pieno per 3-4 settimane, con successivo tapering settimanale fino alla sospensione, che deve avvenire a circa 6 mesi dall'inizio della terapia a dosaggio pieno, per ridurre il rischio di ricaduta precoce e gli effetti collaterali della terapia steroidea di lunga durata. Durante il periodo di tapering, il paziente deve essere monitorato con esami ematochimici inclusivi di indici di emolisi a cadenza almeno bisettimanale nel primo periodo, riservandosi di sospendere lo scalo della terapia in caso di positività degli indici di emolisi. Da sottolineare come una ripresa parzialmente compensata del processo emolitico durante il tapering può essere efficacemente trattata ritornando alla dose precedente di steroide e rallentando la frequenza delle variazioni di dosaggio, senza necessariamente dover riprendere una terapia a dosaggio pieno.

Nel contesto del trattamento di un episodio acuto di wAIHA, sia esso la prima manifestazione della malattia sia esso una recidiva, l'eventuale impiego di supporto trasfusionale va cautamente ponderato ed utilizzato preferenzialmente in pazienti con anemia severa e sintomatologia clinica importante chiaramente correlata all'anemizzazione, tenendo conto la frequente scarsa resa delle emazie trasfuse, l'impossibilità di una corretta esecuzione dei test pre-trasfusionali per la presenza di anticorpi panagglutinanti nel siero del paziente e la possibilità che le emazie trasfuse alimentino ulteriormente il processo autoimmune.

Nel caso di pazienti critici con anemizzazione molto severa è, inoltre, suggerito l'utilizzo di IgEV al dosaggio di 0.4 g/kg/die per 5 giorni totali, specialmente se l'episodio acuto è associato ad un evento infettivo severo.

Un processo emolitico attivo, specialmente con una componente intravascolare, rappresenta un importante fattore di rischio pro-trombotico. Considerata la natura prevalentemente extravascolare dell'emolisi nei casi di wAIHA, una terapia farmacologica di profilassi di Tromboembolismo Venoso (TEV) non è raccomandata di routine in ogni paziente con episodio acuto, essa deve essere tuttavia considerata in caso di presenza di ulteriori fattori predisponenti, quali nota trombofilia, età >70 anni, immobilizzazione, neoplasia attiva o pregressi eventi trombotici.

Durante un episodio acuto di emolisi, infine, i pazienti devono essere supportati con la somministrazione quotidiana di folina (5 mg/die) visto il rapido consumo sostenuto dalla risposta midollare al processo emolitico, e, eventualmente, con la somministrazione di vitamina B12 o altri micronutrienti in caso di comprovata deficienza.

7.1.2. Persistenza e ricorrenza della wAIHA

Terapie successive alla somministrazione di steroidi devono essere considerate sia in caso di individui che hanno ottenuto una risposta completa dopo la somministrazione di corticosteroidi e che recidivano a distanza dalla loro sospensione, sia in coloro dove non è possibile ottenere una riduzione del dosaggio quotidiano di steroidi <7.5 mg/die di prednisone o equivalenti, o in coloro che non ottengono una risposta durante il primo episodio acuto dopo 1 settimana di terapia steroidea a dosaggio pieno.

In questi casi, prima dell'inizio di una seconda linea di terapia, è indicata la prosecuzione dell'iter diagnostico con l'esecuzione di uno studio immunofenotipico su sangue periferico e di una biopsia osteomidollare, per poter identificare l'eventuale presenza di condizioni scatenanti la wAIHA da trattare con terapia specifica.

La terapia di seconda linea per i casi di wAIHA idiopatica recidiva/refrattaria è rappresentata dall'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab, la cui scheda di somministrazione ed il cui dosaggio ottimale specifici per questa condizione non sono stati definiti, per quanto venga comunemente adottata la somministrazione di 375 mg/mq settimanali per 4 settimane, mutuata dall'esperienza nelle neoplasie ematologiche. Con un tasso di risposta globale di circa l'80%, un tempo mediano alla risposta di 3-6 settimane ad un tasso di risposta sostenuta

(3 anni) di circa il 60%, il Rituximab rappresenta la terapia di seconda linea di elezione. Vi sono esperienze con dosaggio ridotto di rituximab a 100 mg/settimana per 4 settimane (low dose) che è da preferire nei casi moderati e nei pazienti fragili. Sebbene non siano disponibili studi comparativi, i tassi di risposta sembrano comparabili tra i diversi programmi. Lo studio prospettico con rituximab a basso dosaggio ha confermato a 10 anni di follow-up una risposta migliore nella wAIHA (80%) rispetto alla CAD (60%), con circa il 20% di pazienti con risposta a lungo termine a 5 anni e un periodo mediano libero da recidiva di 3,5 anni. I fattori predittivi della risposta sono l'età più giovane, l'intervallo più breve tra diagnosi e trattamento e la somministrazione precoce come seconda linea. È interessante notare che il nuovo trattamento dei pazienti recidivanti sembra produrre risposte simili (meglio se almeno 2 anni dopo la somministrazione precedente), le risposte sembrano comparabili nel wAIHA primario e secondario e indipendenti dal trattamento precedente.

Alcuni pazienti possono richiedere ulteriori terapie oltre ai corticosteroidi e al Rituximab. Nelle principali casistiche, circa la metà dei pazienti non ottiene una remissione stabile o non riesce a ridurre il prednisone al di sotto dei 10 mg/die senza andare incontro a ricaduta emolitica. In questi casi si parla di malattia persistente o refrattaria.

Qualora la malattia persista nonostante steroidi e Rituximab, si ricorre a immunosoppressori e agenti citotossici. Non esiste un consenso univoco sulla scelta ottimale, e la decisione dipende da fattori clinici e dal profilo di tossicità. Tra le opzioni:

- Micofenolato mofetile (MMF): farmaco ben tollerato, spesso utilizzato in regime ambulatoriale. Richiede settimane o mesi per mostrare efficacia, indicato in pazienti stabili ma con emolisi cronica;
- Azatioprina: opzione classica, con tassi di risposta discreti e un profilo di tossicità accettabile, soprattutto nelle forme meno gravi;
- Ciclofosfamide: utile per l'azione rapida nei casi severi con anemia marcata e refrattaria; la tossicità (mielosoppressione, gonadotossicità, rischio leucemogeno) ne limita l'uso a pazienti selezionati;

- Ciclosporina A: può indurre risposte anche di lunga durata, con un tasso riportato vicino al 90% in alcune serie, ma richiede monitoraggio stretto della funzione renale e dei livelli plasmatici;
- Danazolo: androgeno con attività immunomodulante, utilizzato con successo in serie di piccole dimensioni;
- Sirolimus: particolarmente utile nei pazienti giovani con sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS).

In caso di mancata risposta a uno di questi agenti, può essere ragionevole tentare un altro farmaco, poiché le risposte non sono uniformi e possono comparire anche tardivamente (entro 3–4 settimane dall’inizio della terapia).

La splenectomia rimane un’opzione terapeutica consolidata per i pazienti refrattari a più linee mediche. Le percentuali di risposta sono elevate (fino al 75–80%), ma il rischio di complicanze infettive e tromboemboliche ne limita l’indicazione a pazienti accuratamente selezionati. Prima dell’intervento è obbligatorio il completamento delle vaccinazioni contro germi capsulati (pneumococco, meningococco, haemophilus), mentre nel postoperatorio è necessaria profilassi antibiotica e tromboprofilassi. La decisione deve essere condivisa con il paziente, sottolineando il carattere definitivo della procedura e i rischi associati.

Negli ultimi anni sono emerse nuove opzioni terapeutiche mirate, ancora in fase sperimentale o in uso compassionevole, che potrebbero modificare lo scenario futuro:

- Fostamatinib (inibitore di SYK), con risposte nel 30–35% dei pazienti refrattari.
- Pegcetacoplan (inibitore di C3 del complemento), che in piccoli studi ha ridotto l’emolisi e migliorato la qualità di vita.
- Altri agenti biologici (Daratumumab, Bortezomib, Eculizumab, Alemtuzumab) testati in casistiche molto limitate, senza dati sufficienti per un impiego routinario.

In casi estremi e refrattari a più linee, è stato riportato anche l’uso della plasmaferesi, in genere come misura temporanea in combinazione con immunosoppressione. Tuttavia, le

linee guida dell'American Society for Apheresis la collocano tra le indicazioni di categoria III, ossia senza ruolo terapeutico definito.

In sintesi, la gestione della malattia persistente deve essere personalizzata e condotta in centri di riferimento ematologico, con esperienza nel maneggiare farmaci immunosoppressivi complessi e possibilità di accesso a protocolli sperimentali (**Tabella 3**).

Tabella 3. Terapie standard della wAIHA

Farmaco	Schedula	Risposta	
Steroidi	prednisone po 1 mg/kg/gg per 2-3 settimane, quindi a scalare e stop in 4-6 mesi Per casi acuti e severi: alte dosi di metilprednisolone ev (250 mg die per 3 days) o desametasone ev (40 mg die per 4 gg)	80% curative in circa 30%	Effetti collaterali a breve termine: iperglicemia, ipertensione, gastrite, insonnia, cambiamenti dell'umore, aumento dell'appetito e dell'aumento di peso, ritenzione di sodio e liquidi e guarigione ritardata delle ferite; complicazioni a lungo termine (osteoporosi, soppressione surrenalica e aumento del rischio di infezione)
Immunoglobuline ev (HdIg)	0.5 g/kg/g per 5 gg	40%-60%	Indicato nelle forme gravi per ottenere una risposta rapida, nelle complicanze infettive, nella concomitante immunodeficienza comune variabile, nei bambini e nelle donne in gravidanza. Effetti collaterali: mal di testa, nausea, reazioni allergiche e, raramente, eventi tromboembolici e insufficienza renale acuta
Splenectomia	-	70%-80% risposta duratura nel 50%-60%	Indicato in pazienti giovani e in donne che desiderano gravidanza. Sconsigliato nei pazienti di età >65-70 anni o con comorbidità (disturbi cardiopolmonari, storia pregressa o rischio grave di trombosi, epatite cronica, immunodeficienza sottostante, condizioni linfoproliferative e autoimmuni sistemiche)

Farmaco	Schedula	Risposta	
			Effetti collaterali: rischio infettivo e trombotico permanente
Rituximab (Anti-CD20)	- Dose standard: 375 mg/m²/sett ev per 4 sett - Low-dose: 100 mg/sett per 4 sett ev 1 g gg 1 e 15	Risposta 80% periodo libero da malattia 70% a 1 a, 55% a 2 aa, 30% a 3 aa	Indicato in tutti i pazienti recidivanti/refrattari alla terapia di prima linea. Anche il ritrattamento è efficace Effetti collaterali: ipogammaglobinemia, deplezione persistente delle cellule B o neutropenia, riattivazione dell'HBV, aumento del rischio di infezioni virali e opportunistiche (inclusa pneumocistosi)
Immunosoppressori: Azatioprina	2-2.5 mg/kg/g PO	50-60%, usati in genere per ridurre sospendere steroide	Effetti collaterali: Mielosoppressione, tossicità epatica Ipertensione, nefrotossicità Lieve mielosoppressione Mielosoppressione, infezioni, urotossicità; tumori maligni secondari, problemi di fertilità/teratogeni
Ciclosporina	2.5 mg/kg x2 die PO		
Micofenolato mofetil	500 mg x 2 die PO		
Ciclofosfamide	50-100 mg/d PO alte dosi ev 50 mg/kg/d per 4 gg		
Danazolo	200 mg x 3/d PO	40% come riduzione dose steroide	Effetti collaterali: epatotossicità a lungo termine
Rituximab + bendamustina	rituximab 375 mg/m ² g EV 1 + bendamustina 90 mg/m ² EV gg 1, 2 per 4 cicli ogni 28 gg	78% (53% complete) durata mediana di risposta >7 aa	Effetti collaterali: neutropenia di grado 3-4 nel 33% dei pazienti, infezioni nell'11%
Rituximab + fludarabina	rituximab 375 mg/m(2) EV g 1, 29, 57 e 85; fludarabine 40 mg/m(2) PO gg 1-5, 29-34, 57-61 e 85-89	76% (21% complete), durata mediana di risposta >5aa	Effetti collaterali: tossicità ematologica di grado 3-4 nel 41% dei pazienti, infezioni nel 59%

8. Terapia farmacologica della CAD

8.1. Terapia di prima linea

Dopo la forma da autoanticorpi caldi, l'anemia emolitica da agglutinine fredde rappresenta il secondo tipo di anemia emolitica per frequenza (circa il 20-30% delle anemie emolitiche, con una incidenza di $1/10^6$ ed una prevalenza di $10-20/10^6$). In questo caso, il processo emolitico è sostenuto da autoanticorpi IgM fissanti il complemento, che sono in grado di legarsi alle emazie a temperature inferiori a quella corporea (con un range termico variabile, che va dai 4°C ai 37°C), con attivazione del complemento e conseguente emolisi a temperature maggiori. Clinicamente, oltre alle dirette conseguenze del processo emolitico, la CAD è frequentemente associata a sintomi circolatori collegati all'agglutinazione dell'emazie e non alla loro distruzione, quali fenomeno di Raynaud e/o acrocianosi, oltre che ad un grado di astenia rilevante e non direttamente collegato alla severità dell'anemia, in ragione della costante attivazione del sistema del complemento.

Durante il percorso diagnostico, la CAD deve necessariamente essere distinta da forme di anemia emolitica da agglutinine fredde associate a neoplasie clinicamente evidenti (tipicamente Leucemia Linfatica Cronica o Linfomi non-Hodgkin, raramente neoplasie solide) o a specifici agenti infettivi (EBV, CMV, *Mycoplasma pneumoniae*), forme che comunemente vengono definite *Cold Agglutinin Syndromes* (CAS).

A livello laboratoristico, la CAD si manifesta con un quadro emolitico prevalentemente extravascolare, che ha il parenchima epatico come sede principale del processo emocateretico. Le caratteristiche distintive di questa forma emolitica sono la positività per frazioni del complemento (frequentemente C3d) al test di Coombs diretto in assenza di positività per autoanticorpi, il consumo delle frazioni C3 e C4 nel plasma ed un titolo di crioagglutinine >64 . Una volta stabilita la possibile diagnosi di CAD, gli accertamenti successivi devono focalizzarsi sulla ricerca di patologie associate (che configurerebbero un quadro di CAS) e devono necessariamente includere uno studio midollare, in quanto la CAD è, nella quasi totalità dei casi, sostenuta da un processo linfoproliferativo indolente la cui unica manifestazione clinica è l'anemia emolitica, con caratteristiche istologiche specifiche.

Per quanto frequentemente trattata in maniera sovrapponibile alle forme da autoanticorpi caldi (*i.e.* terapia steroidea ad alte dosi, immunosoppressori, splenectomia), la CAD necessita di un approccio terapeutico specifico, specialmente considerate le risposte non soddisfacenti alla terapia steroidea e la necessità di utilizzare dosi elevate di steroide per il mantenimento della risposta ottenuta.

La strategia terapeutica della CAD deve pertanto tenere in considerazione la presenza di un clone linfocitario alla base del processo emolitico, e può essere modulata sulla base della sintomatologia clinica del paziente e della severità dell'anemia.

In particolare, casi di anemia ben tollerata e con valori di Hb >100 g/L possono essere trattati con esclusive misure di supporto, raccomandando al paziente accurata protezione dal freddo e somministrando esclusivamente supplementi di acido folico per sostenere l'incrementato *turnover* delle emazie. In caso di anemia non tollerata e/o di valori di Hb <100 g/L deve essere presa in considerazione una terapia diretta contro il clone linfocitario, dove la prima linea più frequentemente utilizzata è rappresentata da 4 infusioni di Rituximab (375 mg/m² ogni 8 giorni), che è tuttavia in grado di indurre una risposta in poco più del 50% dei casi, con tassi di risposta completa <5% ed una durata mediana di risposta di 18-24 mesi.

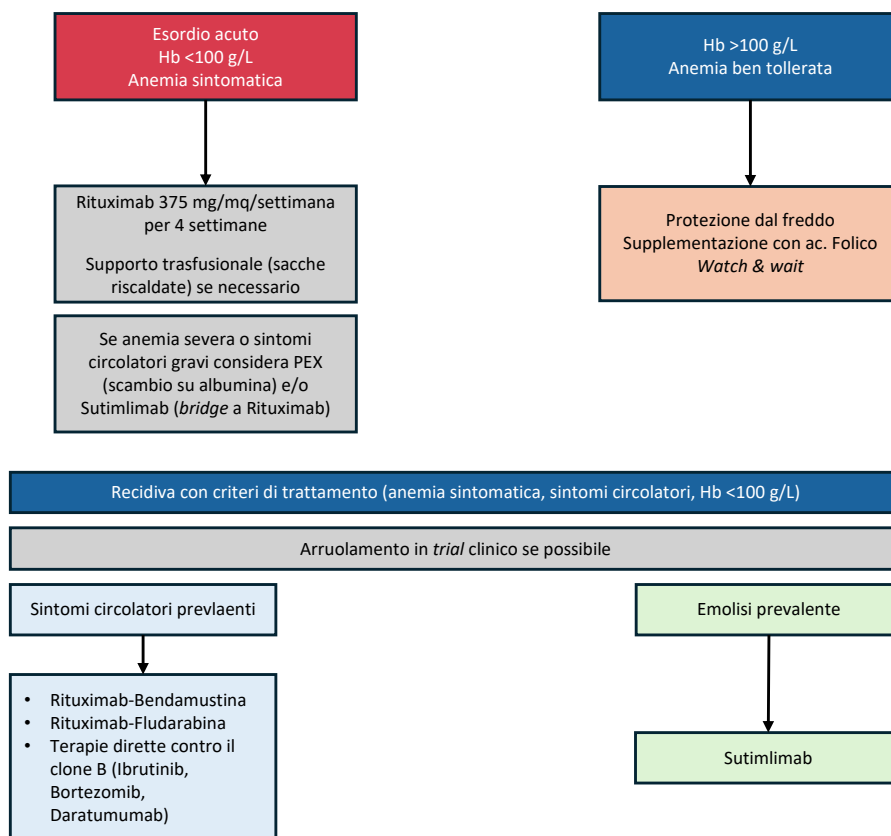
Due alternative possibilmente più efficaci (ma supportate da singole esperienze prospettiche) sono rappresentate dall'associazione di Rituximab con Bendamustina e/o Fludarabina, entrambe in grado di indurre risposta nel >70% dei casi trattati, con un tasso di risposte complete del 40% e del 21%, rispettivamente, e risposte estremamente durature nel tempo (90% a 36 mesi, nel primo caso, e una mediana stimata >66 mesi nel secondo caso).

Indipendentemente dal grado di anemia e dalla presenza o assenza di indicazioni ad un trattamento specifico, il paziente affetto da CAD può necessitare di supporto trasfusionale durante episodi acuti che possono esacerbare l'emolisi (*e.g.* episodi infettivi) o in caso di anemizzazione per altra causa (*e.g.* interventi chirurgici). In tali casi è di fondamentale importanza raccomandare l'esecuzione di una tipizzazione estesa delle emazie vista la possibile interferenza delle crioagglutinine con i test pretrasfusionali, e la trasfusione con sacche riscaldate per evitare l'agglutinazione delle emazie del donatore.

8.2. Terapia di seconda linea della CAD

In caso di riesacerbazione del processo emolitico dopo una prima linea di trattamento, le indicazioni alla somministrazione di una terapia di seconda linea rimangono invariate rispetto alla prima linea di trattamento (**Figura 3**). In questo caso, la terapia può avvalersi di ulteriori schemi diretti contro il clone linfocitario (Rituximab-Bendamustina) dell'anticorpo anti-C1 Sutinlimab, approvato per l'utilizzo nei casi di CAD recidivati dopo almeno una linea di terapia con Rituximab per pazienti con Hb <100 g/L. Questa seconda opzione terapeutica è efficace esclusivamente sulla componente emolitica, non agendo sulla produzione degli autoanticorpi e l'eventuale presenza di sintomi circolatori associati all'agglutinazione delle emazie, la somministrazione quindicinale continuativa del farmaco potrebbe inoltre rappresentare un elemento di *burden* assistenziale per il paziente candidato alla terapia.

Figura 3. Approccio terapeutico alla CAD.



9. Follow up

La gestione del follow-up nei pazienti con anemia emolitica autoimmune è cruciale, poiché la malattia ha un decorso spesso cronico-recidivante e richiede un monitoraggio a lungo termine. La maggior parte degli adulti ottiene una risposta iniziale alla terapia entro 2–3 settimane dall'avvio del trattamento, tuttavia è frequente l'andamento fluttuante, con periodi di remissione alternati a riacutizzazioni.

Nei pazienti in fase di riduzione steroidea, il controllo dell'emocromo con reticolociti, LDH e bilirubina deve essere eseguito ogni 2–4 settimane, adattando la frequenza alla velocità del tapering e alla stabilità clinica.

Nei pazienti in terapia immunosoppressiva cronica l'intervallo dei controlli va individualizzato in base al livello di emoglobina e alla stabilità della malattia. Un paziente con Hb 8–9 g/dL richiede monitoraggio più ravvicinato rispetto a chi mantiene valori stabili intorno a 11–12 g/dL.

Nei pazienti con Hb <8 g/dL o con necessità trasfusionale si raccomanda la valutazione clinico-laboratoristica settimanale o bi-settimanale, preferibilmente in regime ambulatoriale ematologico.

Dopo il raggiungimento della remissione, nei pazienti in **risposta completa** (Hb tornata al valore basale, assenza di markers di emolisi) è ragionevole eseguire emocromo ogni 3–4 mesi durante il primo anno, quindi annualmente o al bisogno in base alla comparsa di sintomi. È fondamentale educare i pazienti a riconoscere precocemente i segni di recidiva (astenia, ittero, urine ipercromiche, dispnea) e a rivolgersi tempestivamente all'ematologo.

Dal punto di vista prognostico, la prognosi della wAIHA è eterogenea e dipende dalla forma clinica (primaria o secondaria), dall'età, dalle comorbidità e dalle complicanze associate. Nel registro GIMEMA su 308 pazienti seguiti per un follow-up mediano di circa 3 anni, 63 pazienti sono deceduti, di cui 11 (3,6% dell'intera coorte) per cause direttamente correlate alla

malattia. Le cause di mortalità includono: infezioni, eventi cardiovascolari (infarto miocardico, embolia polmonare), e insufficienza multiorgano. La **sindrome di Evans** rappresenta un fattore prognostico sfavorevole, con un rischio di morte significativamente più elevato (HR 6,8). Altri studi riportano una sopravvivenza a 3 anni intorno al 90%, confermando che, pur trattandosi di una condizione seria, la maggioranza dei pazienti raggiunge una stabilizzazione clinica soddisfacente.

Bibliografia

1. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:635670.
2. Barcellini W, Fattizzo B. Autoimmune Hemolytic Anemias: A Practical Guide, 1st Edition - July 10, 2025; Academic Press - Paperback ISBN: 9780443315206 eBook ISBN: 9780443315213
3. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, Fattizzo B, Consonni D, Cortelezzi A, Fanin R, Zanella A. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood*, 119 (2012), pp. 3691-3697
4. Berentsen S, Jäger U. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2019;133(11):1110-1118
5. Fattizzo B, Marchetti M, Michel M, Cantoni S, Frederiksen H, Giordano G, Glenthøj A, González-López TJ, Murakhovskaya I, Napolitano M, Mingot ME, Arguello M, Patriarca A, Raso S, Vianelli N, Barcellini W. Diagnosis and management of Evans syndrome in adults: first consensus recommendations. *Lancet Haematol* 2024; 11: e617–28
6. Fattizzo B, Zaninoni A, Pettine L, Cavallaro F, Di Bona E, Barcellini W Low-dose rituximab in autoimmune hemolytic anemia: 10 years after *Blood*, 133 (2019), pp. 996-998
7. Go RS. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017;129(22):2971-2979.
8. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, on behalf of the British Society for Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia
9. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: First international consensus group recommendations. *Blood Rev*. 2019;36:100638.
10. Loria mini M, Cserti-Gazdewich C, Branch DR. Autoimmune hemolytic anemias: classifications, pathophysiology, diagnoses and management. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4296.
11. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Ann Transl Med*. 2020;8(22):1552.
12. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm autoimmune hemolytic anemia in adults (RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017;92(1):23-27.
13. Murakhovskaya I, Zeidan AM. Rituximab use in warm and cold autoimmune hemolytic anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:594278.

14. NHS 2024. [Guidelines for the investigation and management of autoimmune haemolytic anaemia in adults \(age 16 years and above\)](https://nssg.oxford-haematology.org.uk/immunohaematology/documents/aiha-and-chad/IM-14-aiha-guideline.pdf?utm_source=chatgpt.com). https://nssg.oxford-haematology.org.uk/immunohaematology/documents/aiha-and-chad/IM-14-aiha-guideline.pdf?utm_source=chatgpt.com
15. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1323-1334.
16. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood Rev*. 2013;27(6):219-226.

Modalità di diffusione

- a. Pubblicazione istituzionale: caricamento della LIDTR su portale aziendale/intranet e sito della Rete Ematologica; versione PDF validata e versione breve ("quick reference") per clinici
- b. Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici).
- c. Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV.

Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori

1. Esecuzione DAT entro 24 h dal sospetto: pazienti con DAT che eseguono DAT entro 24 h su tutti i sospetti AIHA. *Target*: ≥90%.
2. Profilassi TEV in ricovero: proporzione di pazienti ricoverati con profilassi antitrombotica appropriata in presenza di emolisi attiva/allettamento. *Target*: ≥90%.
3. Appropriatezza terapeutica di prima linea nei pazienti con CAD: percentuale di pazienti con CAD che hanno ricevuto come trattamento iniziale un farmaco appropriato (rituximab ± bendamustina o sutimlimab) e non steroidi in monoterapia - *Target*: ≥85%.

Verifiche, revisioni, raccolta dati

La LIDTR sarà sottoposta a verifica periodica mediante audit clinico e analisi degli indicatori di processo ed esito definiti nel documento. I dati verranno raccolti in modo prospettico attraverso le cartelle cliniche elettroniche e i registri ematologici aziendali, garantendo completezza e tracciabilità. È prevista una revisione annuale della LIDTR. La raccolta dati sarà centralizzata presso la Rete Ematologica Regionale, che produrrà un report periodico condiviso con le Direzioni Sanitarie e i referenti clinici, al fine di monitorare l'aderenza al percorso, individuare criticità e promuovere il miglioramento continuo della qualità assistenziale.