

**CORRADO BETTERLE**

# **LE MALATTIE AUTOIMMUNI**

Seconda Edizione

**PICCIN**

Opera coperta dal diritto d'autore – tutti i diritti sono riservati.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

#### **Avvertenza**

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, l'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno dovesse venire arrecato a persone o beni per negligenza o altro, oppure uso od operazioni di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti in questo libro. L'Editore raccomanda soprattutto la verifica autonoma delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali, attenendosi alle istruzioni per l'uso e controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi.

ISBN 978-88-299-2838-5

Stampato in Italia

---

© 2017 by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova  
www.piccin.it

*Dedico questo libro al Professor Mario Austoni, che è stato il mio primo maestro,  
ai pazienti con malattie autoimmuni, la cui riconoscenza è per me motivo di orgoglio,  
ai miei genitori, a mia moglie, ai miei figli, Enrico, Filippo e Giada,  
e ai miei nipoti, Edoardo, Tommaso, Camilla e Pietro.*

Corrado Betterle

# Curatore dell'opera



## **CORRADO BETTERLE**

*Nato a Venezia il 6/9/1946. Laureato a Padova in Medicina e Chirurgia nel 1971 con 110 e lode. Specialista in Medicina Interna, Endocrinologia, Immunologia Clinica ed Allergologia. Professore Associato di Immunologia Clinica ed Allergologia presso l'Università di Padova dal 1982. Ha lavorato dal 1971 al 1982 presso l'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Padova, diretto dal prof. Mario Austoni, e successivamente dal 1983 al 2016 presso l'Istituto di Endocrinologia dell'Università di Padova. Direttore dell'UOC di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova negli anni 2012-13. Docente nel Corso di Laurea di Medicina e Chirurgia e in numerose Scuole di Specialità dell'Università di Padova. Esperto Nazionale ed Internazionale di Patologie Autoimmuni Endocrine. Autore di 226 pubblicazioni su riviste nazionali ed internazionali su argomenti di Autoimmunità. Ha pubblicato, oltre al presente, altri due testi sugli Autoanticorpi e sulle Malattie Autoimmuni. Ha pubblicato numerosi capitoli su argomenti di Autoimmunità in testi internazionali di patologie autoimmuni. Dal 2016 nominato Studioso Senior dell'Università di Padova.*

# Collaboratori

## **ACCOLLA ROBERTO**

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia,  
Scuola di Medicina, Università dell'Insubria*

## **AGOSTINI CARLO**

*UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova*

## **ALAIBAC MAURO**

*Clinica Dermatologica, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova*

## **ALBERTI ALFREDO**

*Dipartimento di Medicina Molecolare,  
Università di Padova*

## **AMODIO ANTONIO**

*Cattedra di Gastroenterologia, Istituto del Pancreas,  
Dipartimento di Medicina, Università di Verona*

## **ANGELINI CORRADO**

*Centro Neuromuscolare, Fondazione IRCCS S. Camillo,  
Lido di Venezia*

## **ARGENTIERO VINCENZA**

*Clinica Neurologica 2ª, Ospedale Sant'Antonio di Padova*

## **ARMANINI DECIO**

*UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova*

## **ATZORI MATTEO**

*Clinica Neurologica 2ª, Ospedale Sant'Antonio di Padova*

## **BARISON DONATA**

*UOC di Medicina Interna e UOSD di Malattie Endocrine,  
del Ricambio e della Nutrizione, Dipartimento di  
Medicina, Ospedale dell'Angelo di Mestre (Venezia)*

## **BERGAMASCO MARIA GRAZIA**

*Psicologa, libero professionista, esperta di educazione  
terapeutica del paziente*

## **BONANNI GUGLIELMO**

*UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova*

## **BONIFATI DOMENICO MARCO**

*UOC di Neurologia, Dipartimento di Medicina  
Specialistica, Ospedale Ca' Foncello di Treviso*

## **BOVO ROBERTO**

*UOC di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di  
Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Padova*

## **BRIANI CHIARA**

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova*

## **CAFORIO ALIDA L.P.**

*Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova*

## **CALABRÒ FEDERICA**

*Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova*

## **CAMPAGNOLO MARTA**

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova*

## **CAVEDON ELISABETTA**

*UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova*

## **CELLA GIUSEPPE**

*Professore Associato di Medicina, Università di Padova*

## **CENSI SIMONA**

*UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova*

## **CHIECO BIANCHI FULVIA**

*Specialista Ambulatoriale Interna di Allergologia  
AULSS 6 e Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova*

## **CICARDI MARCO**

*UOC di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze  
Biomediche e Cliniche, Ospedale Luigi Sacco,  
Università di Milano*

## **CINETTO FRANCESCO**

*UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova*

**COMPAGNO NICOLÒ**

UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**CONTE MARIA ELISABETTA**

SSD di Immunologia e Allergologia,  
Ospedale S. Maria degli Angeli di Pordenone

**CONTON PIERANTONIO**

UOC di Medicina Interna e UOSD di Malattie Endocrine,  
del Ricambio e della Nutrizione, Dipartimento di  
Medicina, Ospedale dell'Angelo di Mestre (Venezia)

**COZZI FRANCO**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**DALLA COSTA MIRIAM**

UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**DE LAZZARI FRANCA**

Gastroenterologia, Ospedale Sant'Antonio di Padova

**DE PRETIS NICOLÒ**

Cattedra di Gastroenterologia, Istituto del Pancreas,  
Dipartimento di Medicina, Università di Verona

**DI PASQUALE IRENE**

Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**DORIA ANDREA**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**FABRIS FABRIZIO**

Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**FARINATI FABIO**

Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,  
Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova

**FIOCCO UGO**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**FLOREANI ANNAROSA**

Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,  
Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova

**FORLANI GRETA**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia,  
Scuola di Medicina, Università dell'Insubria

**FRULLONI LUCA**

Cattedra di Gastroenterologia, Istituto del Pancreas,  
Dipartimento di Medicina, Università di Verona

**GAGNAYRE RÉMI**

Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Laboratoire  
Educations et Pratiques de Santé, Département de  
Pédagogie des Sciences de la Santé, Ufr SMBH, Bobigny,  
France

**GALLO PAOLO**

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze,  
Università di Padova

**GALOZZI PAOLA**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**GARELLI SILVIA**

UOC di Medicina Interna e UOSD di Malattie Endocrine,  
del Ricambio e della Nutrizione, Dipartimento di  
Medicina, Ospedale dell'Angelo di Mestre (Venezia)

**GIACON GABRIELLA**

Gastroenterologia, Ospedale Sant'Antonio di Padova

**GIOMETTO BRUNO**

Clinica Neurologica 2ª, Ospedale Sant'Antonio di Padova

**GIRASOLI LUISA**

UOC di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di  
Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Padova

**GRAZIANI GIOVANNA**

Specialista in Oftalmologia, Fellow Clinica Oculistica,  
Università di Padova

**IACCARINO LUCA**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**ILICETO SABINO**

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

**KÜHN MARCUS**

UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**LAZZARATO ILARIA**

UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**LORENZIN MARIAGRAZIA**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**LUZZATTO GUIDO**

Pensatore libero

**MADDALO GEMMA**

Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,  
Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova

**MALIPIERO GIACOMO**

UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**MARCOLONGO RENZO**

UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**MARTELLO CLAUDIA**

UOC di Oculistica Venezia-Mestre,  
Dipartimento Chirurgico di Venezia

**MARTINI ALESSANDRO**

UOC di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di  
Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Padova

**MENEGAZZO ELISABETTA**

UO di Neurologia, Ospedale di Mirano-Dolo (Venezia)

**NABERGOJ MITJA**

UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**NARDETTO LUCIA**

Clinica Neurologica 2<sup>a</sup>, Ospedale Sant'Antonio di Padova

**ORTOLAN AUGUSTA**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**OSSI ELENA**

Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**PENGO VITTORIO**

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

**PERINI PAOLA**

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze,  
Università di Padova

**POLATO FRANCESCA**

Gastroenterologia, Ospedale Sant'Antonio di Padova

**PRESOTTO FABIO**

UOC di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina,  
Ospedale dell'Angelo di Mestre (Venezia)

**PUNZI LEONARDO**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**RAMONDA ROBERTA**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**RINALDI FRANCESCA**

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze,  
Università di Padova

**RUFFATTI AMELIA**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**RUSSO IRENE**

Clinica Dermatologica, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**SABBADIN CHIARA**

UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**SALVÀ MONICA**

UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**SAMMARTIN KETY**

UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**SCHIAVO ALESSANDRO**

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

**SCHIAVON FRANCO**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**SECCHI ANTONIO GIOVANNI**

UOC di Clinica Oculistica, Dipartimento di Neuroscienze  
e Organi di Senso, Università di Padova

**SFRISO PAOLO**

UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**TESTOLINA MARTINA**

Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

**TOGNON MARIA SOFIA**

UOC di Clinica Oculistica, Dipartimento di Neuroscienze  
e Organi di Senso, Università di Padova

**TOSI GIOVANNA**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia,  
Scuola di Medicina, Università dell'Insubria

**VIANELLO FABRIZIO**

UO di Ematologia e Immunologia Clinica,  
Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

**ZANCANARO ANDREA**

UOC di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina,  
Ospedale dell'Angelo di Mestre (Venezia)

**ZANCHETTA RENATO**

UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova

**ZANON EZIO**

*UOSD di Coagulopatie, Dipartimento di Medicina DIMED,  
Università di Padova*

**ZANONI GIOVANNA**

*UOC di Immunologia, Policlinico G.B. Rossi,  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

**ZOCCARATO MARCO**

*Clinica Neurologica 2<sup>a</sup>, Ospedale Sant'Antonio  
di Padova*

**ZULIANI LUIGI**

*UOC di Neurologia, Dipartimento di Medicina  
Specialistica, Ospedale Ca' Foncello di Treviso*



# Prefazione

Nel 1956 è iniziata la storia dell'autoimmunità: infatti in quell'anno Rose e Witebsky a Buffalo (USA) riescono a riprodurre una malattia autoimmune tiroidea simile a quella umana immunizzando conigli con estratti di tiroide autologa, Roitt e Doniach a Londra dimostrano che nella tiroidite di Hashimoto sono presenti degli autoanticorpi contro la tireoglobulina, Adams e Purves in Nuova Zelanda attestano la presenza nel siero di pazienti con ipertiroidismo di un fattore chiamato LATS (long acting thyroid stimulator) che stimola la tiroide per un periodo più lungo del TSH (identificato successivamente come un autoanticorpo contro il recettore del TSH). In seguito a queste scoperte, nel 1957 Witebsky e Rose pubblicano su JAMA i criteri fondamentali per definire una malattia come autoimmune.

Da quel momento, ogni malattia considerata idiopatica ma che rispettava quei criteri poteva essere considerata come autoimmune. Sino ad oggi oltre 80 malattie sono entrate a far parte del gruppo delle malattie autoimmuni.

Il notevole successo editoriale della prima edizione de *“Le Malattie Autoimmuni”* pubblicata nel 2000 dalla casa editrice Piccin, e i notevoli sviluppi dell'immunologia in questo ultimo ventennio mi hanno spinto ad intraprendere l'aggiornamento di questo testo sulle malattie autoimmuni, che vede la luce proprio nel 2017, anno in cui si celebra il 60° anniversario dell'inizio dell'era delle malattie autoimmuni.

Il motivo dell'aggiornamento è stato reso necessario dal fatto che negli ultimi 20 anni le conoscenze sulle malattie autoimmuni hanno avuto uno sviluppo esponenziale grazie al contributo di clinici,

genetisti, immunologi, biologi molecolari, farmacologi. Infatti sono stati individuati molti degli autoantigeni target, sono stati chiariti molti meccanismi eziopatogenetici, sono stati identificati con maggior dettaglio i geni, sono stati identificati alcuni dei fattori esogeni eziopatogenetici in grado di concorrere allo sviluppo delle malattie autoimmuni. In questi ultimi anni anche il dosaggio degli autoanticorpi, che sono i marker sierologici di tali malattie, ha subito numerosi cambiamenti e dagli iniziali test fatti in immunofluorescenza su tessuti umani o animali, che erano fortemente operatore-dipendenti e che venivano eseguiti solo in laboratori di ricerca, si è passati a metodi in ELISA, RIA o chemiluminescenza, usando antigeni ricombinanti, molto più sensibili e specifici impiegati oggi nella diagnostica di routine di molti laboratori di analisi. Questi anticorpi sono utili per la diagnosi delle malattie autoimmuni cliniche ma anche nei famigliari dei pazienti con malattie autoimmuni o nei soggetti sani della popolazione per identificare coloro che hanno la malattia autoimmune ancora allo stadio subclinico o latente e quindi ad alto rischio di sviluppare nel tempo la malattia clinica. Grazie a questi test, si è definita la storia naturale delle malattie autoimmuni e la diagnosi può essere fatta molto precocemente e le relative terapie possono essere iniziate in una fase molto precoce. Anche le strategie terapeutiche sono state modificate e, accanto alle classiche terapie sostitutive o immunosoppressive, sono entrate in uso nuove terapie che si basano sull'utilizzo di sostanze ormonali purificate ed umanizzate o di anticorpi monoclonali umanizzati in grado di bloccare

selettivamente i mediatori chimici dell'infiammazione (linfocine, citochine, interferoni) o selettivamente i subset delle cellule autoreattive. Tutte queste strategie hanno modificato la storia naturale delle malattie autoimmuni.

Questo nuovo progetto editoriale è stato reso possibile grazie al mio entusiasmo, competenza e disponibilità, ma anche alla competente e fondamentale collaborazione di colleghi immunologi clinici, endocrinologi, gastroenterologi, ematologi, dermatologi, neurologi, reumatologi, oculisti, otorinolaringoiatri, cardiologi ed internisti, esperti nazionali ed internazionali di tali malattie. Il nuovo testo consta di 67 capitoli riuniti in 12 sezioni a seconda dell'organo (o apparato) colpito dalla malattia autoimmune. L'esposizione, arricchita da tabelle, figure e immagini a colori, risulta chiara e facilmente comprensibile.

Agli argomenti già presenti nella precedente edizione, sono stati aggiunti 7 nuovi capitoli dedicati a: pancreatiti autoimmuni, malattie o febbri auto-infiammatorie, iperaldosteronismo autoimmune, malattie autoimmuni dell'orecchio interno, malattia IgG4-correlata (malattie autoimmuni o im-

munomediate emergenti), autoimmunità e vaccini (di notevole attualità), coinvolgimento del paziente e della sua famiglia nella gestione psicologica della malattia autoimmune (di utilità pratica).

Il testo è rivolto agli specializzandi di immunologia clinica, di medicina interna, ma anche a tutti i medici che operano nelle varie branche della medicina, ai pediatri, ai medici di medicina generale, ai laboratori e agli infermieri, che vogliono approfondire le loro conoscenze sulle malattie autoimmuni. Infine, è consigliato anche agli studenti di Medicina e Chirurgia che seguono il corso di Specialità Medico-Chirurgica IV nell'ambito del quale devono sostenere l'esame di Immunologia Clinica e Reumatologia.

Prima di concludere voglio ricordare, la frase che il Prof. Franco Dammacco, eminente professore di Immunologia Clinica, scrisse nella presentazione della precedente edizione "questo testo non ha un equivalente nella letteratura scientifica del nostro Paese", perché penso che tale affermazione sia tutt'ora valida.

Corrado Betterle

# Presentazione della prima edizione

L'esperto di problemi medico-biologici che all'inizio del terzo millennio (o, se si preferisce, alla fine del secondo) tentasse un bilancio obbiettivo delle acquisizioni che hanno avuto il maggiore impatto sull'avanzamento delle nostre conoscenze negli ultimi 40 anni non avrebbe alcuna difficoltà nell'assegnare all'immunologia il merito di aver prodotto tali conoscenze. Un primato scientifico indiscutibile quando si pensi alla vera e propria rivoluzione culturale che l'immunologia ha vissuto in tale arco temporale, scandita dall'assegnazione a cadenze ravvicinate del Premio Nobel per la Medicina ai seguenti immunologi: M.F. Burnet e P.B. Medawar nel 1960 rispettivamente per la teoria della selezione clonale e la scoperta della tolleranza immunologica acquisita; G.M. Edelman e R.R. Porter nel 1972 per gli studi sulla struttura degli anticorpi; R. Yalow nel 1977 per lo sviluppo dei metodi radioimmunologici applicati agli ormoni peptidici; J. Dausset e G.D. Snell unitamente a B. Benacerraf nel 1980 rispettivamente per le ricerche sugli antigeni di istocompatibilità e per quelle sul controllo genetico della risposta immunitaria; G.J.F. Köhler e C. Milstein nel 1984 per la tecnica degli anticorpi monoclonali unitamente a N.K. Jerne per la teoria della rete idiotipica; S. Tonegawa nel 1987 per gli studi immunogenetici sull'origine della variabilità anticorpale; ed infine P. Doherty e R. Zinkernagel nel 1996 per la loro dimostrazione della restrizione MHC nel riconoscimento da parte delle cellule T citotossiche degli antigeni virali su cellule infettate.

Questa straordinaria convergenza di acquisizioni in campo immunologico ha

segnato profondamente l'attuale comprensione del ruolo che i complessi meccanismi immunitari svolgono nel determinismo patogenetico di un ampio ventaglio di condizioni morbose. Sono infatti acquisizione indiscussa le connessioni fisiopatologiche che l'immunologia, sistema di riconoscimento mobile dotato di una fine capacità di autoregolazione, stabilisce con altri settori della biomedicina: dall'endocrinologia all'ematologia, dalla nefrologia alla gastroenterologia, dalla neurologia alla dermatologia, dalla reumatologia all'oftalmologia. L'immunologia può pertanto a buon diritto essere definita scienza interdisciplinare per eccellenza.

Naturalmente anche il sistema immunitario, analogamente a quanto accade per qualsiasi altro sistema o apparato, può andare incontro a processi morbosi e fra questi può in particolare realizzarsi quell'abnorme situazione di alterato riconoscimento del *self* che P. Ehrlich aveva intuito sin dal 1901 prospettando il concetto di *horror autotoxicus*. Oggi le condizioni morbose condizionate da perdita dei meccanismi di tolleranza con conseguente anomala risposta del sistema immunitario verso costituenti propri dell'organismo sono globalmente denominate *malattie autoimmuni* e rappresentano un capitolo di patologia in continua espansione.

Alla trattazione organica delle malattie autoimmuni è infatti dedicata questa splendida opera del Professor Corrado Betterle, che non ha eguali nell'editoria scientifica del nostro Paese. La materia, data la sua complessità ed estensione, è suddivisa in ben 58 capitoli per un totale di oltre 700 pagine. Ai primi 2 capitoli, dedicati il pri-

mo alla descrizione delle risposte autoimmunitarie e della tolleranza immunitaria ed il secondo alle generalità sulle malattie autoimmuni, seguono quelli incentrati su ciascuna malattia autoimmune, a partire da quelle più tipicamente organo-specifiche come le tiroiditi croniche linfocitarie fino a quelle a carattere sistemico di cui è prototipo il lupus eritematoso sistemico. L'opera si chiude con 4 capitoli di particolare interesse: sulle malattie autoimmuni in gravidanza, sulle malattie autoimmuni passivamente trasmesse dalla madre al feto, sulle manifestazioni autoimmuni in corso di infezione da HIV e sui principi generali di terapia delle malattie autoimmuni.

Per facilitare la ricerca da parte del lettore dei singoli aspetti, tutti i capitoli si aprono con un sommario che elenca le sezioni in cui essi si suddividono e seguono sostanzialmente un unico filo conduttore comprendente classificazione, eziopatogenesi, alterazioni istopatologiche, manifestazioni cliniche e di laboratorio, diagnostica per immagini e terapia. Al termine di ciascun capitolo si ritrova infine una selezione bibliografica esauriente ed aggiornata.

Il lettore che si addentri nella lettura del testo si accorge subito degli elementi unificanti e qualificanti dell'opera: l'esposizione (anche degli aspetti più complessi) pregevolmente chiara, scorrevole ed accessibile ai non iniziati, il frequente lodevole ricorso a tabelle sintetiche ma esplicative, le illustrazioni schematiche ed agevolmente

comprensibili, nonché alcune figure a colori che si impongono per la loro chiarezza ed originalità. Il merito di tutto ciò va ovviamente attribuito al Professor Betterle che, oltre ad essere primo autore o coautore di 31 dei 58 capitoli e pur contando sull'apporto di 59 validissimi collaboratori, ha saputo mantenere in tutta l'opera una sostanziale uniformità. Merito d'altronde facilmente previsto quando si pensi che lo stesso Professor Betterle aveva già dato prova delle sue doti didattiche e trattatistiche pubblicando nel 1997, e sempre con i tipi della Piccin, il manuale-atlante di diagnostica immunologica "*Gli Autoanticorpi*", che ha avuto un ottimo successo editoriale.

L'opera è ovviamente diretta soprattutto agli specializzandi ed agli specialisti in Immunologia Clinica e Allergologia, Medicina Interna, Endocrinologia e Reumatologia. Ma essa si impone anche per lo studente desideroso di approfondire le proprie conoscenze nel settore delle malattie autoimmuni, nonché per il medico colto per il quale sarà un prezioso strumento di consultazione tutte le volte che l'enigmatico contesto clinico-laboratoristico di un paziente imponga la necessità di discriminare fra differenti ipotesi diagnostiche o fra diversi approcci terapeutici.

Mi sia infine consentito esprimere un vivo encomio al Dottor Massimo Piccin che ha curato con la consueta, elevata professionalità la realizzazione dell'opera.

Franco Dammacco

# Indice generale

## Sezione 1 CONCETTI GENERALI E GESTIONE

### Capitolo 1

#### **AUTOIMMUNITÀ E MALATTIE AUTOIMMUNI ..... 3**

*R. Accolla, G. Forlani, G. Tosi*

Introduzione .....	3
Tolleranza centrale .....	4
La genetica delle malattie autoimmuni .....	7
Tolleranza periferica e fattori ambientali scatenanti .....	8
Bibliografia .....	10

### Capitolo 2

#### **GENERALITÀ SULLE MALATTIE AUTOIMMUNI..... 11**

*C. Betterle, F. Presotto*

Criteri diagnostici .....	11
Classificazione .....	11
Malattie autoimmuni organo-specifiche ...	11
Malattie autoimmuni non organo-specifiche o sistemiche .....	14
Eziopatogenesi e fattori predisponenti .....	14
Fattori genetici .....	14
Fattori ambientali .....	15
Epidemiologia .....	15
Storia naturale e stadi della malattia autoimmune .....	15
Fattori che influenzano l'evoluzione e la durata della storia naturale .....	17
Autoanticorpi e loro significato clinico .....	17
Immunità cellulo-mediata .....	18
Meccanismi immunopatogeni nelle malattie autoimmuni .....	18
Le sindromi poliendocrine autoimmuni o sindromi autoimmuni multiple .....	20
Classificazione .....	20
Modalità di presentazione .....	22
Ipotesi patogenetiche .....	22
Bibliografia .....	22

### Capitolo 3

#### **IL COINVOLGIMENTO ATTIVO DEL MALATO E DELLA SUA FAMIGLIA NELLA GESTIONE DELLA MALATTIA AUTOIMMUNE ..... 25**

*M.G. Bergamasco, R. Gagnayre, R. Marcolongo*

Introduzione .....	25
Dalla psico-neuro-endocrino-immunologia al vissuto di malattia .....	26
La relazione terapeutica come spazio e strumento di cura e cambiamento .....	28
L'Educazione Terapeutica del Paziente: ritrovare la salute imparando a gestire la propria malattia e la cura .....	28
Bibliografia .....	32

## Sezione 2 APPARATO ENDOCRINO

### Capitolo 4

#### **TIROIDITE CRONICA..... 37**

*C. Betterle*

Cenni storici .....	38
Epidemiologia .....	38
Anatomia patologica .....	39
Eziopatogenesi .....	39
Fattori genetici .....	39
Fattori esogeni .....	40
Fattori immunitari .....	41
Modelli animali .....	43
Classificazione .....	43
Manifestazioni cliniche .....	43
Caratteristiche della tiroide .....	44
Funzione tiroidea .....	44
Sintomi e segni clinici di ipotiroidismo ...	45
Coma mixedematoso .....	45
TC e oftalmopatia endocrina .....	46
Encefalopatia di Hashimoto .....	46
Iperplasia dei tessuti linfatici e del timo ...	47
Neoplasie .....	47
TC in gravidanza e nel post-partum .....	48
TC e abortività .....	48

Diagnostica di laboratorio . . . . .	48	Gozzo . . . . .	71
Funzione tiroidea . . . . .	48	Manifestazioni oculari . . . . .	71
Autoanticorpi anti-microsomi tiroidei o anti-tireoperossidasi . . . . .	48	Mixedema pretibiale . . . . .	71
Autoanticorpi anti-tireoglobulina . . . . .	49	Acropachia . . . . .	72
Frequenza di autoanticorpi anti-tiroidei nelle TC . . . . .	49	Iperplasia timica e dei linfonodi peri-tiroidei . . . . .	72
Autoanticorpi anti-recettore del TSH . . . . .	49	Encefalopatia di Hashimoto . . . . .	73
Frequenza dei TRAbs nelle TC . . . . .	50	Neoplasie . . . . .	73
Autoanticorpi contro gli ormoni tiroidei e il TSH . . . . .	50	Paralisi periodica ipopotassiemia . . . . .	74
Autoanticorpi contro il Na/I symporter o NIS . . . . .	50	Morbo di Graves in gravidanza . . . . .	74
Altre alterazioni dei test di laboratorio nelle TC . . . . .	51	Tireotossicosi fetale e neonatale . . . . .	74
Diagnostica per immagini . . . . .	51	Malattie associate al morbo di Graves . . . . .	75
Ecografia tiroidea . . . . .	51	Malattie autoimmuni . . . . .	75
Scintigrafia tiroidea . . . . .	52	Sostanze in grado di indurre ipertiroidismo . . . . .	75
Diagnosi di TC . . . . .	53	Amiodarone . . . . .	75
Forme particolari di TC . . . . .	53	Mezzi di contrasto iodati . . . . .	76
Autoanticorpi anti-tiroidei nei pazienti con patologie della tiroide diverse dalla TC . . . . .	53	Litio . . . . .	76
Autoanticorpi anti-tiroidei nei pazienti senza apparenti tireopatie o nella popolazione di controllo . . . . .	54	Interferoni e interleuchina-2 . . . . .	76
Storia naturale dei soggetti con autoanticorpi anti-tiroidei senza apparenti tireopatie . . . . .	55	Anticorpi monoclonali . . . . .	76
Malattie autoimmuni associate con le TC . . . . .	55	Diagnostica di laboratorio . . . . .	76
Tireopatie autoimmuni nelle altre malattie autoimmuni . . . . .	56	Test ormonali . . . . .	76
Sostanze che possono indurre TC o interferire con la storia naturale della TC . . . . .	57	Test immunologici . . . . .	77
Amiodarone . . . . .	57	Altri esami . . . . .	78
Mezzi di contrasto iodati . . . . .	58	ECG . . . . .	78
Litio . . . . .	58	Esame citologico . . . . .	78
Interferone e altre citochine . . . . .	58	Diagnostica per immagini . . . . .	78
Anticorpi monoclonali . . . . .	59	Ecotomografia . . . . .	78
Terapia . . . . .	59	Scintigrafia tiroidea . . . . .	79
Terapia tradizionale . . . . .	59	Terapia dell'ipertiroidismo . . . . .	79
Altre terapie . . . . .	60	Farmaci anti-tiroidei . . . . .	79
Selenio . . . . .	61	Tionamidi . . . . .	79
Bibliografia . . . . .	62	Farmaci beta-bloccanti . . . . .	82
Capitolo 5		Terapia con <sup>131</sup> I . . . . .	82
<b>IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNE (MORBO DI GRAVES) . . . . .</b>	<b>67</b>	Tiroidectomia . . . . .	83
<i>C. Betterle</i>		Selenio . . . . .	84
Cenni storici . . . . .	67	Terapia in gravidanza e in allattamento . . . . .	84
Epidemiologia . . . . .	68	Terapia per l'oftalmopatia . . . . .	84
Anatomia patologica . . . . .	68	Conclusioni . . . . .	84
Genetica . . . . .	68	Bibliografia . . . . .	84
Fattori esogeni . . . . .	69	Capitolo 6	
Eziologia e patogenesi . . . . .	69	<b>ORBITOPATIA TIROIDEA E MIXEDEMA PRETIBIALE . . . . .</b>	<b>87</b>
Classificazione . . . . .	69	<i>F. Presotto, C. Martello, D. Barison, P. Conton, C. Betterle</i>	
Manifestazione cliniche . . . . .	71	Orbitopatia tiroidea . . . . .	87
Iperertiroidismo . . . . .	71	Prevalenza . . . . .	88
Tempesta tiroidea . . . . .	71	Anatomia patologica . . . . .	88
		Immunopatogenesi . . . . .	89
		Il recettore del TSH come autoantigene dell'orbitopatia tiroidea . . . . .	89
		Genetica . . . . .	90
		Fattori ambientali . . . . .	91
		Storia naturale dell'orbitopatia tiroidea . . . . .	91
		Manifestazioni cliniche e grado di severità della malattia . . . . .	91
		Criteri per definire l'attività . . . . .	93



Diagnostica per immagini . . . . .	95
Diagnostica funzionale . . . . .	96
Diagnostica di laboratorio . . . . .	97
Terapia . . . . .	97
Scelta del trattamento . . . . .	98
Radioterapia . . . . .	100
Controllo dell'ipertiroidismo e sua terapia definitiva . . . . .	100
Chirurgia oculare . . . . .	101
Mixedema pretibiale . . . . .	102
Prevalenza . . . . .	102
Patogenesi . . . . .	103
Anatomia patologica . . . . .	103
Manifestazioni cliniche . . . . .	103
Diagnostica di laboratorio . . . . .	103
Terapia . . . . .	104
Bibliografia . . . . .	104

## Capitolo 7

### **IOPARATIROIDISMO AUTOIMMUNE... 107**

*C. Betterle, S. Garelli, F. Presotto*

Notizie storiche . . . . .	107
Generalità . . . . .	107
Classificazione degli ipoparatiroidismi . . . . .	107
Ipoparatiroidismo autoimmune . . . . .	108
Autoanticorpi contro la paratiroide . . . . .	108
Autoanticorpi anti-citoplasma della paratiroide . . . . .	108
Autoanticorpi contro i sensori del calcio . . . . .	108
Autoanticorpi contro NACHT leucine-rich-repeat protein 5 . . . . .	109
Autoanticorpi anti-interferone- $\omega$ . . . . .	109
Genetica dell'ipoparatiroidismo autoimmune . . . . .	109
Modelli animali . . . . .	110
Epidemiologia . . . . .	110
Anatomia patologica . . . . .	110
Altre forme genetiche di IP . . . . .	110
Identificazione delle varie forme di IP . . . . .	110
Manifestazioni cliniche dell'IP . . . . .	111
Diagnostica di laboratorio . . . . .	113
Diagnostica strumentale . . . . .	113
Elettrofisiologia . . . . .	114
Terapia . . . . .	114
Bibliografia . . . . .	115

## Capitolo 8

### **DIABETE MELLITO DI TIPO 1 E ALTRE FORME DI DIABETE AUTOIMMUNE..... 119**

*C. Betterle*

Notizie storiche . . . . .	119
Classificazione . . . . .	120
Diabete mellito di tipo 1 . . . . .	120
DM-1 autoimmune . . . . .	120
DM-1 idiopatico . . . . .	121
Prevalenza ed incidenza . . . . .	121

Genetica . . . . .	121
Fattori ambientali . . . . .	122
DM-1 ed infezione da HCV . . . . .	123
Anatomia patologica . . . . .	123
Immunopatogenesi . . . . .	124
Criteri diagnostici di DM . . . . .	125
Emoglobina glicosilata . . . . .	125
Autoanticorpi contro il pancreas endocrino . . . . .	125
Utilità clinica della ricerca degli anticorpi anti-pancreas endocrino . . . . .	125
Immunità cellulo-mediata . . . . .	126
Autoanticorpi contro altri tessuti . . . . .	126
Manifestazioni cliniche . . . . .	127
Il LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) . . . . .	127
Coma diabetico . . . . .	128
Storia naturale del DM-1 . . . . .	128
Popolazioni a rischio . . . . .	129
Valore predittivo degli anticorpi anti-pancreas endocrino . . . . .	130
Forme non-comuni di DM-1 autoimmune . . . . .	131
Sindrome di Stiff-Man o sindrome della persona rigida . . . . .	131
Sindrome di Flier . . . . .	131
DM indotto da farmaci . . . . .	132
Doppio DM o DM-1,5 . . . . .	133
Altre forme di DM ad eziologia non definita . . . . .	133
Terapia . . . . .	133
Terapia sostitutiva . . . . .	133
Immunoterapia . . . . .	133
DM-1 neodiagnosticato e nei soggetti a rischio . . . . .	133
Soggetti a rischio . . . . .	134
Prevenzione primaria del DM-1 . . . . .	134
Bibliografia . . . . .	134

## Capitolo 9

### **SINDROMI IPOGLICEMICHE AUTOIMMUNI ..... 137**

*C. Betterle, S. Censi, F. Presotto*

Introduzione . . . . .	137
Sindrome da anticorpi stimolanti il recettore periferico dell'insulina . . . . .	138
Manifestazioni cliniche . . . . .	138
Malattie associate . . . . .	138
Terapia . . . . .	138
Sindrome da autoanticorpi anti-insulina (sindrome di Hirata) . . . . .	139
Epidemiologia . . . . .	139
Genetica . . . . .	140
Patogenesi . . . . .	140
Manifestazioni cliniche . . . . .	141
Malattie associate . . . . .	142
Diagnostica di laboratorio . . . . .	142
Anatomia patologica . . . . .	142

Sindrome ipoglicemica autoimmune	
in Italia.....	142
Terapia.....	142
Sindrome ipoglicemica da autoanticorpi	
stimolanti la secrezione di insulina	
dalle cellule $\beta$ .....	143
Bibliografia.....	143

## Capitolo 10

### **MALATTIE AUTOIMMUNI DEL SURRENE..... 145**

*C. Betterle, C. Sabbadin, S. Garelli,  
M. Dalla Costa, F. Presotto*

Notizie storiche generali.....	145
Malattie da disfunzione della corticale	
del surrene.....	146
Morbo di Addison: frequenza	
ed epidemiologia.....	146
Forme eziologiche del morbo di Addison.....	146
Morbo di Addison autoimmune.....	148
Anatomia patologica.....	149
Genetica.....	149
Modelli animali.....	150
Eziologia e patogenesi.....	150
Manifestazioni cliniche.....	151
Diagnostica di laboratorio.....	153
Autoanticorpi anti-corteccia del	
surrene ed anti-21-idrossilasi.....	154
Malattie autoimmuni associate.....	155
Autoanticorpi in assenza	
di malattie cliniche.....	155
Diagnostica per immagini.....	156
Storia naturale.....	157
Diagnosi di morbo di Addison.....	159
Morbo di Addison e gravidanza.....	159
Terapia del morbo di Addison.....	161
Terapia convenzionale.....	161
Terapie in condizioni particolari.....	162
Nuove formulazioni terapeutiche.....	162
Possibilità di interferire	
sulla storia naturale.....	162
Sostanze che possono interferire	
con i glucocorticoidi.....	163
Terapia della crisi surrenalica.....	163
Malattie da disfunzione della midollare	
del surrene.....	163
Bibliografia.....	164

## Capitolo 11

### **IPOGONADISMO AUTOIMMUNE..... 167**

*C. Betterle, M. Dalla Costa*

Introduzione.....	167
Menopausa precoce.....	167
Eziologia e frequenza.....	167

Menopausa precoce autoimmune.....	168
MPA da ooforite linfocitaria.....	168
MPA con anticorpi contro	
altri antigeni gonadici.....	171
Sindrome di Savage (o sindrome	
dell'ovaio resistente).....	171
Clinica della MP di sicura o presunta	
eziologia autoimmune.....	172
Diagnostica per immagini.....	172
Diagnostica di laboratorio.....	173
Terapia.....	173
Conclusioni.....	174
Orchite autoimmune.....	174
Forme primarie.....	174
Forme secondarie.....	175
Diagnostica per immagini.....	175
Autoimmunità contro cellule	
steroido-secermenti del maschio.....	175
Bibliografia.....	176

## Capitolo 12

### **ADENOIPOFISITE LINFOCITARIA..... 179**

*C. Betterle*

Notizie storiche.....	179
Classificazione delle adenoipofisiti.....	179
Localizzazione.....	179
Eziologia.....	179
Istopatologia.....	180
Adenoipofisite linfocitaria autoimmune.....	180
Epidemiologia.....	180
Manifestazioni cliniche.....	180
Anatomia patologica.....	181
Patogenesi.....	181
Genetica.....	181
Adenoipofisite sperimentale.....	182
Adenoipofisiti da farmaci.....	182
Diagnostica di laboratorio.....	182
Test immunologici.....	182
Autoanticorpi anti-ipofisi.....	182
Test endocrinologici.....	183
Diagnostica per immagini.....	183
Associazione con altre malattie.....	183
Altri autoanticorpi.....	184
Storia naturale dell'adenoipofisite	
linfocitaria.....	184
Terapia.....	184
Bibliografia.....	185

## Capitolo 13

### **INFUNDIBULO-NEUROIPOFISITI AUTOIMMUNI..... 187**

*C. Betterle*

Infundibulo-neuroipofisite linfocitaria.....	187
Notizie storiche.....	187
Fisiopatologia della neuroipofisi.....	187



Classificazione. . . . .	187
Prevalenza. . . . .	188
Anatomia patologica . . . . .	188
Diagnostica di laboratorio . . . . .	188
Autoanticorpi anti-neuroipofisi. . . . .	188
Test endocrinologici. . . . .	189
Altre malattie autoimmuni . . . . .	190
Manifestazioni cliniche	
dell'infundibulo-neuroipofisite . . . . .	190
Diagnostica per immagini . . . . .	190
Infundibulo-neuroipofisite necrotizzante . . . . .	191
Terapia del DI neurogenico . . . . .	192
Bibliografia . . . . .	192

## Capitolo 14

### **SINDROMI PLURIENDOCRINE AUTOIMMUNI DI TIPO 1 . . . . . 195**

*C. Betterle, C. Sabbadin, M. Dalla Costa,  
S. Garelli, F. Presotto*

Notizie storiche . . . . .	195
Frequenza ed epidemiologia . . . . .	195
Modelli animali . . . . .	196
Criteri diagnostici . . . . .	196
Genetica . . . . .	197
Manifestazioni cliniche . . . . .	198
Candidiasi mucocutanea cronica . . . . .	198
Ipoparatiroidismo cronico. . . . .	200
Morbo di Addison . . . . .	201
Strategie per una corretta identificazione dei casi con SPA/SAM-1 . . . . .	202
Patologie minori. . . . .	202
Ricerca delle mutazioni del gene AIRE nella popolazione. . . . .	205
Terapia e follow-up . . . . .	205
Bibliografia. . . . .	208

## Capitolo 15

### **SINDROMI PLURIENDOCRINE AUTOIMMUNI DI TIPO 2 . . . . . 211**

*C. Betterle, C. Sabbadin, S. Garelli,  
M. Dalla Costa, M. Salvà, F. Presotto*

Notizie storiche . . . . .	211
Considerazioni generali. . . . .	212
Modelli animali . . . . .	212
Frequenza ed epidemiologia . . . . .	212
Malattie fondamentali	
della SPA/SAM-2. . . . .	212
Le combinazioni della triade fondamentale nella SPA/SAM-2 . . . . .	215
Malattie minori della SPA/SAM-2 . . . . .	215
SPA/SAM-2 e tumori . . . . .	216
SPA/SAM-2 incompleta o potenziale. . . . .	216
Genetica . . . . .	216
Autoanticorpi nella SPA/SAM-2 . . . . .	217
Bibliografia. . . . .	217

## Capitolo 16

### **SINDROMI PLURIENDOCRINE AUTOIMMUNI DI TIPO 3 E 4 . . . . . 219**

*C. Betterle, C. Sabbadin, E. Cavedon, F. Presotto*

SPA/SAM-3 . . . . .	219
Classificazione. . . . .	219
Vecchia classificazione	
della SPA/SAM-3 . . . . .	219
Nuova classificazione	
della SPA/SAM-3 . . . . .	220
Prevalenza. . . . .	220
Genetica. . . . .	221
SPA/SAM-3A: associazione tra TA con	
altre malattie autoimmuni endocrine. . . . .	221
Diabete mellito di tipo 1 . . . . .	221
Sindrome di Hirata . . . . .	222
Ipogonadismo ipergonadotropico . . . . .	222
Adenoipofisite linfocitaria . . . . .	222
Infundibulo-neuroipofisite	
linfocitaria. . . . .	222
Mastopatia linfocitaria . . . . .	222
Ipoparatiroidismo cronico . . . . .	222
SPA/SAM-3A incompleta. . . . .	222
SPA/SAM-3B: associazione tra TA	
con malattie autoimmuni del tratto	
gastrointestinale . . . . .	223
Gastrite autoimmune . . . . .	223
Anemia perniciosa . . . . .	223
Malattia celiaca . . . . .	223
Epatite autoimmune . . . . .	223
Cirrosi biliare primaria. . . . .	223
Colangite sclerosante primaria. . . . .	224
Pancreatite autoimmune. . . . .	224
Malattie infiammatorie croniche	
dell'intestino . . . . .	224
SPA/SAM-3B incompleta. . . . .	224
SPA/SAM-3C: associazione tra TA	
con malattie autoimmuni della cute,	
del sistema nervoso centrale,	
dell'apparato emopoietico . . . . .	224
Vitiligo . . . . .	224
Alopecia areata . . . . .	225
Pemfigo volgare . . . . .	225
Orticaria cronica idiopatica. . . . .	225
Miastenia gravis . . . . .	225
Sclerosi multipla . . . . .	225
Sindrome di Guillain-Barré. . . . .	225
Patologie del SNC con anticorpi	
anti-neurone . . . . .	225
Citopenie autoimmuni. . . . .	225
SPA/SAM-3C incompleta. . . . .	226
SPA/SAM-3D: associazione tra TA	
e malattie reumatiche e cardiache	
autoimmuni e vasculiti . . . . .	226
Lupus eritematoso sistemico. . . . .	226
Artrite reumatoide. . . . .	226
Sclerodermia . . . . .	226

Sindrome di Sjögren .....	226
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi ..	226
Vasculiti .....	227
SPA/SAM-3D incompleta .....	228
Considerazioni conclusive .....	228
SPA/SAM-4 .....	228
Bibliografia .....	228

## Capitolo 17

### **SINDROMI POEMS E IPEX .....** 233

*C. Betterle*

Sindrome POEMS .....	233
Sindrome IPEX .....	233
Manifestazioni cliniche .....	234
Anatomia patologica .....	234
Terapia .....	234
Bibliografia .....	234

## Capitolo 18

### **INFERTILITÀ IMMUNOLOGICA .....** 235

*G. Bonanni, R. Zanchetta*

Definizione e frequenza .....	235
Classificazione .....	235
Infertilità immunologica .....	236
Eziopatogenesi .....	236
Infertilità immunologica nel maschio .....	237
Eziopatogenesi .....	237
Autoimmunizzazione antispermatozoo ..	237
Manifestazioni cliniche .....	237
Diagnostica di laboratorio .....	238
Diagnostica per immagini .....	239
Infertilità immunologica nella femmina .....	239
Eziopatogenesi .....	240
Manifestazioni cliniche .....	240
Diagnostica di laboratorio .....	240
Diagnostica per immagini .....	241
Terapia dell'infertilità immunologica .....	241
Bibliografia .....	242

## Capitolo 19

### **IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO: DATI A FAVORE DI UNA VARIANTE AUTOIMMUNE .....** 245

*C. Sabbadin, C. Betterle, D. Armanini*

Introduzione .....	245
Eziopatogenesi dell'iperaldosteronismo primitivo .....	245
Descrizione degli autoanticorpi anti-recettore dell'angiotensina II .....	246
Ipotesi sull'esistenza di una variante autoimmune di iperaldosteronismo primitivo .....	247
Bibliografia .....	248

## Capitolo 20

### **EMERGENZE IN AUTOIMMUNITÀ ENDOCRINA .....** 249

*F. Presotto, P. Conton, C. Betterle*

Tireopatie autoimmuni .....	249
Crisi tireotossica ("tempesta tiroidea") ..	249
Generalità .....	249
Patogenesi .....	249
Manifestazioni cliniche .....	250
Diagnostica di laboratorio .....	250
Terapia .....	251
Ipotiroidismo (coma mixedematoso) .....	254
Generalità .....	254
Patogenesi .....	254
Manifestazioni cliniche .....	254
Diagnostica di laboratorio .....	255
Terapia .....	255
Chetoacidosi diabetica .....	257
Generalità .....	257
Patogenesi .....	257
Manifestazioni cliniche .....	259
Diagnostica di laboratorio .....	260
Terapia .....	261
Coma iperosmolare iperglicemico non chetosico .....	264
Generalità e patogenesi .....	264
Manifestazioni cliniche .....	265
Diagnostica di laboratorio .....	265
Terapia .....	266
Insufficienza surrenalica acuta (crisi addisoniana) .....	266
Generalità e patogenesi .....	266
Manifestazioni cliniche .....	267
Diagnostica di laboratorio .....	267
Terapia .....	267
Insufficienza paratiroidea (crisi ipocalcémica) ..	269
Generalità e patogenesi .....	269
Manifestazioni cliniche .....	269
Diagnostica di laboratorio .....	270
Terapia .....	270
Ipopituitarismo (crisi ipofisaria) .....	270
Generalità e patogenesi .....	270
Manifestazioni cliniche .....	270
Diagnostica di laboratorio .....	271
Terapia .....	271
Bibliografia .....	272

## Sezione 3

### **APPARATO GASTROENTERICO**

## Capitolo 21

### **GASTRITE AUTOIMMUNE .....** 277

*G. Maddalo, F. Farinati*

Definizione e caratteristiche .....	277
Epidemiologia .....	278

Genetica e immunologia . . . . .	279	Le citochine . . . . .	296
Meccanismi fisiopatologici . . . . .	279	Gli anticorpi . . . . .	296
Anticorpi anti-parete gastrica . . . . .	279	Anatomia patologica . . . . .	297
Anticorpi anti-fattore intrinseco . . . . .	280	Manifestazioni cliniche . . . . .	298
Altre ipotesi patogenetiche . . . . .	280	Malattie associate . . . . .	298
Manifestazioni cliniche . . . . .	280	Malattie cutaneo-mucose . . . . .	298
Sindromi carenziali . . . . .	280	Alterazioni neurologiche . . . . .	298
Altre manifestazioni cliniche . . . . .	280	Alterazioni osteo-articolari . . . . .	298
Diagnostica endoscopica e anatomia		Alterazioni epato-biliari . . . . .	298
patologica . . . . .	281	Alterazioni endocrinologiche . . . . .	299
Diagnostica di laboratorio		Linfoma intestinale . . . . .	299
e strumentale . . . . .	282	Criteri generali di diagnosi di MC . . . . .	299
Associazione con altre malattie		Diagnostica di laboratorio . . . . .	299
autoimmuni . . . . .	283	Diagnostica strumentale e per immagini . . . . .	300
Terapia . . . . .	283	Iter diagnostico per la celiachia . . . . .	301
Follow-up . . . . .	284	Test genetico (HLA): indicazione	
Bibliografia . . . . .	284	all'esecuzione . . . . .	301
		Terapia . . . . .	301
		Dietetica . . . . .	301
		Farmacologica . . . . .	303
		Terapie alternative alla dieta aglutinata . . . . .	303
		Bibliografia . . . . .	304
<b>Capitolo 22</b>			
<b>ANEMIA PERNICIOSA . . . . .</b>	<b>287</b>	<b>Capitolo 24</b>	
<i>G. Maddalo, F. Farinati</i>		<b>PANCREATITE AUTOIMMUNE . . . . .</b>	<b>305</b>
Definizione . . . . .	287	<i>L. Frulloni, N. de Pretis, A. Amodio</i>	
Epidemiologia . . . . .	287	Introduzione . . . . .	305
Fattori genetici . . . . .	287	Anatomia patologica . . . . .	305
Metabolismo e fisiopatologia . . . . .	288	Criteri diagnostici . . . . .	307
Manifestazioni cliniche e diagnosi		Epidemiologia e manifestazioni cliniche . . . . .	307
differenziale . . . . .	289	Diagnostica per immagini . . . . .	308
Alterazioni ematologiche . . . . .	289	Terapia . . . . .	309
Alterazioni neurologiche . . . . .	290	Bibliografia . . . . .	310
Alterazioni del cavo orale . . . . .	290		
Alterazioni dello stomaco . . . . .	290	<b>Capitolo 25</b>	
Altre manifestazioni . . . . .	290	<b>MALATTIE AUTOIMMUNI</b>	
Associazione con altre malattie		<b>DEL FEGATO . . . . .</b>	<b>313</b>
autoimmuni . . . . .	290	<i>A. Floreani, A. Alberti</i>	
Diagnostica di laboratorio . . . . .	290	Epatite autoimmune . . . . .	313
Anticorpi anti-parete gastrica . . . . .	291	Introduzione . . . . .	313
Anticorpi anti-fattore intrinseco . . . . .	291	Patogenesi . . . . .	313
Anemia . . . . .	291	Genetica . . . . .	313
B <sub>12</sub> e folati e fattore intrinseco . . . . .	291	Autoanticorpi . . . . .	314
Terapia . . . . .	291	Manifestazioni cliniche . . . . .	314
Follow-up . . . . .	292	Diagnosi . . . . .	315
Bibliografia . . . . .	292	Terapia . . . . .	315
		Colangite biliare primitiva . . . . .	316
		Introduzione . . . . .	316
		Patogenesi . . . . .	316
		Diagnosi . . . . .	316
		Storia naturale . . . . .	317
		Terapia . . . . .	317
		Colangite sclerosante primitiva . . . . .	318
		Introduzione . . . . .	318
		Patogenesi . . . . .	318
<b>Capitolo 23</b>			
<b>MALATTIA CELIACA . . . . .</b>	<b>293</b>		
<i>F. De Lazzari, F. Polato, C. Betterle</i>			
Notizie storiche . . . . .	293		
Generalità . . . . .	293		
Classificazione . . . . .	294		
Epidemiologia . . . . .	294		
Eziologia e patogenesi . . . . .	295		
Fattori genetici . . . . .	295		
Fattori esogeni . . . . .	295		
Fattori immunologici . . . . .	295		
Le cellule immunocompetenti . . . . .	295		

Manifestazioni cliniche.....	318
Forme varianti di CSP.....	318
Diagnosi.....	319
Prognosi.....	319
Terapia.....	319
Sindromi da overlap.....	320
Bibliografia.....	320

## Capitolo 26

### **MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO ..... 321**

*F. De Lazzari, G. Giacon, C. Betterle*

Introduzione.....	321
Definizione.....	321
Classificazione.....	321
Epidemiologia.....	321
Eziopatogenesi.....	322
Fattori genetici.....	322
Fattori ambientali.....	322
Fattori psicologici.....	323
Fattori immunologici.....	323
Anatomia patologica.....	323
Manifestazioni cliniche.....	324
Complicanze.....	324
Manifestazioni extraintestinali.....	324
Diagnosi.....	325
Diagnostica di laboratorio.....	325
Generale.....	325
Immunologica.....	325
Diagnostica per immagini.....	325
Terapia.....	326
Bibliografia.....	328

## Sezione 4

### **CUTE, SOTTOCUTE E ANNESSI**

## Capitolo 27

### **MALATTIE AUTOIMMUNI DEL MELANOCITA ..... 331**

*I. Russo, M. Alaibac*

Generalità.....	331
Vitiligine.....	331
Definizione.....	331
Epidemiologia.....	331
Genetica.....	331
Istopatologia.....	332
Clinica.....	332
Manifestazioni cliniche.....	332
Classificazione.....	332
Malattie associate.....	333
Evoluzione.....	333
Eziopatogenesi.....	333
Diagnosi.....	334

Terapia.....	334
Halo naevus.....	335
Bibliografia.....	336

## Capitolo 28

### **ALOPECIA AREATA ..... 337**

*M. Alaibac, I. Russo*

Definizione.....	337
Classificazione.....	337
Epidemiologia.....	338
Genetica.....	338
Istopatologia.....	338
Clinica.....	338
Manifestazioni cliniche.....	338
Malattie associate.....	339
Evoluzione.....	339
Eziopatogenesi.....	339
Diagnosi.....	341
Terapia.....	341
Bibliografia.....	342

## Capitolo 29

### **MALATTIE BOLLOSE AUTOIMMUNI..... 343**

*I. Russo, M. Alaibac*

Definizione.....	343
Classificazione.....	343
Malattie del gruppo del pemfigo.....	344
Definizione.....	344
Epidemiologia e patogenesi.....	344
Pemfigo volgare.....	344
Pemfigo foliaceo.....	345
Clinica.....	345
Pemfigo volgare.....	345
Pemfigo foliaceo.....	347
Eziopatogenesi.....	348
Diagnosi.....	349
Pemfigo volgare.....	349
Pemfigo foliaceo.....	351
Altre forme di pemfigo.....	351
Pemfigo paraneoplastico.....	351
Pemfigo ad IgA.....	352
Pemfigo indotto da farmaci.....	353
Terapia del pemfigo.....	354
Pemfigo volgare.....	354
Pemfigo foliaceo.....	355
Altri tipi di pemfigo.....	355
Malattie del gruppo del pemfigoide.....	356
Definizione.....	356
Classificazione.....	356
Pemfigoide bolloso.....	356
Epidemiologia.....	356
Patogenesi.....	356
Clinica.....	357
Caratteristiche istologiche ed immunopatologiche.....	358

Terapia . . . . .	358
Pemfigoide cicatriziale . . . . .	358
Generalità . . . . .	358
Clinica. . . . .	359
Caratteristiche istologiche ed immunopatologiche . . . . .	359
Diagnosi differenziale . . . . .	359
Terapia . . . . .	359
Herpes gestationis . . . . .	360
Generalità ed epidemiologia . . . . .	360
Patogenesi . . . . .	360
Clinica. . . . .	360
Diagnosi . . . . .	361
Diagnosi differenziale . . . . .	361
Terapia . . . . .	361
Dermatite erpetiforme di Dühring. . . . .	361
Generalità . . . . .	361
Clinica. . . . .	361
Patogenesi . . . . .	362
Caratteristiche istologiche ed immunopatologiche . . . . .	363
Diagnosi differenziale . . . . .	363
Terapia . . . . .	363
Epidermolisi bollosa acquisita . . . . .	364
Generalità ed epidemiologia . . . . .	364
Clinica. . . . .	364
Caratteristiche istologiche ed immunopatologiche . . . . .	364
Terapia . . . . .	365
Dermatite a IgA lineari . . . . .	366
Generalità . . . . .	366
Clinica. . . . .	366
Caratteristiche istologiche ed immunopatologiche . . . . .	366
Diagnosi differenziale . . . . .	366
Terapia . . . . .	367
Dermatite a IgM lineari . . . . .	367
Bibliografia. . . . .	367

## Capitolo 30

### **MALATTIA DI BEHÇET . . . . . 371**

*M. Alaibac, R. Marcolongo*

Definizione . . . . .	371
Epidemiologia . . . . .	371
Eziopatogenesi . . . . .	371
Fattori ambientali. . . . .	371
Fattori genetici . . . . .	372
Fattori immunologici . . . . .	372
Alterazioni del sistema immunitario. . . . .	372
Autoanticorpi . . . . .	373
Fattori endoteliali e coagulazione . . . . .	373
Manifestazioni cliniche . . . . .	373
Istopatologia. . . . .	375
Diagnosi . . . . .	375
Terapia . . . . .	375
Bibliografia. . . . .	376

## Capitolo 31

### **ORTICARIA AUTOIMMUNE. . . . . 377**

*A. Zancanaro, F. Presotto, C. Betterle*

Introduzione . . . . .	377
Classificazione dell'orticaria . . . . .	377
Istopatologia. . . . .	377
Epidemiologia. . . . .	378
Patogenesi dell'orticaria cronica . . . . .	379
Patogenesi delle forme autoimmuni . . . . .	380
Malattie autoimmuni associate. . . . .	381
Manifestazioni cliniche . . . . .	381
Diagnosi di orticaria autoimmune . . . . .	381
Forme particolari di orticaria autoimmune . . . . .	382
Orticaria da autoanticorpi anti-progesterone. . . . .	382
Sindrome di Schnitzler (sindrome orticaria-macrogllobulinemia) . . . . .	382
Terapia dell'orticaria autoimmune . . . . .	382
Bibliografia. . . . .	383

## Capitolo 32

### **AUTOIMMUNITÀ NELL'ANGIOEDEMA . . 385**

*A. Zancanaro, F. Presotto, M. Cicardi*

Introduzione . . . . .	385
Classificazione degli angioedemi. . . . .	385
Prevalenza . . . . .	387
Eziologia e patogenesi . . . . .	387
Manifestazioni cliniche . . . . .	389
Malattie associate . . . . .	389
Diagnosi . . . . .	390
Terapia . . . . .	391
Bibliografia. . . . .	392

## Sezione 5

### **APPARATO EMOPOIETICO**

## Capitolo 33

### **ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI . . . 395**

*G. Luzzatto, G. Cella*

Definizione . . . . .	395
Cenni storici. . . . .	395
Eziologia e classificazione . . . . .	396
Frequenza. . . . .	396
Patogenesi . . . . .	397
Manifestazioni cliniche . . . . .	397
Diagnosi e diagnosi differenziale . . . . .	398
Terapia . . . . .	400
Anemie da anticorpi caldi . . . . .	402
Anemie da anticorpi freddi. . . . .	404
Emoglobinuria parossistica a frigore. . . . .	404
Anemie emolitiche immunologiche da farmaci . . . . .	404
Classificazione e patogenesi. . . . .	404
Bibliografia. . . . .	406



## Capitolo 34

**LEUCOPENIE AUTOIMMUNI..... 407***M. Nabergoj, G. Cella, F. Vianello*

Introduzione.....	407
Patogenesi.....	408
Antigeni neutrofilici.....	409
Diagnosi.....	410
Quadri clinici.....	411
Neutropenia alloimmune.....	411
Neutropenia autoimmune.....	412
Terapia.....	414
Bibliografia.....	414

## Capitolo 35

**MIELOPATIE AUTOIMMUNI ..... 417***M. Nabergoj, G. Cella, F. Vianello*

Introduzione.....	417
Aplasia pura della serie rossa.....	417
Patogenesi e classificazione.....	418
Diagnosi e terapia.....	419
Anemia aplastica.....	421
Patogenesi.....	421
Diagnosi e terapia.....	422
Bibliografia.....	425

## Capitolo 36

**COAGULOPATIE AUTOIMMUNI..... 427***E. Zanon, K. Sammartin, G. Cella, F. Vianello*

Introduzione.....	427
Classificazione.....	427
Eziopatogenesi.....	427
Epidemiologia e aspetti clinici.....	428
Diagnostica di laboratorio.....	429
Terapia.....	431
Controllo del sanguinamento.....	431
Eradicazione dell'inibitore.....	432
Bibliografia.....	433

## Capitolo 37

**PIASTRINOPENIE IMMUNOLOGICHE ... 435***F. Fabris, I. Di Pasquale*

Introduzione.....	435
Prevalenza.....	436
Classificazione ed eziologia.....	436
Manifestazioni cliniche.....	436
Diagnosi.....	437
Anamnesi ed esame obiettivo.....	437
Diagnostica di laboratorio.....	437
Autoanticorpi anti-piastrine.....	438
Diagnostica per immagini.....	439
Agoaspirato midollare.....	439
Prognosi e terapia.....	439
Terapia nelle forme acute.....	440
Terapia di emergenza.....	440

Terapia nelle forme croniche.....	440
Terapia di I linea.....	440
Terapia di II linea.....	440
Piastrinopenie da autoanticorpi.....	443
Porpora trombocitopenica immunologica o idiopatica (morbo di Werlhof).....	443
Porpora trombocitopenica idiopatica in gravidanza.....	443
Trombocitopenia neonatale autoimmune.....	444
Piastrinopenie da alloanticorpi.....	444
Piastrinopenia neonatale alloimmune.....	444
Piastrinopenia post-trasfusionale.....	445
Piastrinopenie secondarie/miste.....	445
Malattie autoimmuni.....	445
Linfomi.....	446
Infezioni virali.....	446
Piastrinopenie immunologiche da farmaci.....	447
Incidenza e correlazione.....	447
Eziologia.....	447
Patogenesi.....	448
Manifestazioni cliniche.....	448
Diagnosi.....	449
Piastrinopenia da eparina.....	449
Eziopatogenesi.....	449
Incidenza.....	450
Manifestazioni cliniche.....	450
Diagnosi.....	451
Prevenzione e terapia.....	452
Bibliografia.....	453

**Sezione 6****CUORE E PERICARDIO**

## Capitolo 38

**CARDITI E MIocardITI  
AUTOIMMUNI E IMMUNOMEDIATE..... 457***A.L.P. Caforio, R. Marcolongo, F. Calabrò,  
M. Testolina, A. Schiavo, C. Betterle, S. Iliceto*

Cardite reumatica.....	457
Prevalenza.....	458
Anatomia patologica.....	458
Patogenesi.....	458
Genetica.....	459
Manifestazioni cliniche.....	459
Malattie associate.....	460
Diagnostica di laboratorio.....	460
Generale e cardiologica.....	460
Immunologica.....	460
Diagnostica per immagini.....	460
Terapia.....	460
Miocarditi immunomediate.....	461
Classificazione.....	462
Miocarditi immunomediate e autoimmuni.....	462
Prevalenza.....	464
Anatomia patologica.....	464

Patogenesi . . . . .	464	Manifestazioni cliniche . . . . .	484
Genetica . . . . .	464	Polimiosite . . . . .	484
Manifestazioni cliniche . . . . .	464	Dermatomiosite . . . . .	484
Malattie associate . . . . .	465	Miosite a corpi inclusi . . . . .	485
Diagnostica di laboratorio . . . . .	465	Manifestazioni extramuscolari . . . . .	486
Generale e cardiologica . . . . .	465	Criteri diagnostici . . . . .	486
Immunologica . . . . .	465	Terapia . . . . .	486
Diagnostica per immagini . . . . .	465	Prognosi . . . . .	487
Terapia . . . . .	465	Bibliografia . . . . .	487
Cardiomiopatia dilatativa immunomediata . . . . .	467	<b>Capitolo 41</b>	
Anatomia patologica . . . . .	467	<b>MALATTIE AUTOIMMUNI DELLA</b>	
Patogenesi . . . . .	467	<b>GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE . . . . .</b>	<b>489</b>
Genetica . . . . .	467	<i>C. Angelini, D.M. Bonifati</i>	
Manifestazioni cliniche . . . . .	467	Miastenia gravis . . . . .	489
Malattie associate . . . . .	467	Classificazione . . . . .	489
Diagnostica di laboratorio . . . . .	467	Epidemiologia . . . . .	491
Generale e cardiologica . . . . .	467	Anatomia patologica . . . . .	491
Immunologica . . . . .	468	Alterazioni muscolari . . . . .	491
Diagnostica per immagini . . . . .	468	Alterazioni timiche . . . . .	491
Terapia . . . . .	468	Eziologia e patogenesi . . . . .	491
Blocco atrio-ventricolare idiopatico . . . . .	468	Genetica . . . . .	494
Patogenesi . . . . .	468	Manifestazioni cliniche . . . . .	494
Manifestazioni cliniche . . . . .	468	Malattie associate . . . . .	495
Diagnostica di laboratorio . . . . .	468	Criteri diagnostici . . . . .	495
Generale e cardiologica . . . . .	468	Diagnostica per immagini . . . . .	498
Immunologica . . . . .	469	Terapia . . . . .	498
Terapia . . . . .	469	Sintomatica (agenti	
Bibliografia . . . . .	469	anticolinesterasici) . . . . .	498
<b>Capitolo 39</b>		Immunosoppressiva cronica . . . . .	499
<b>PERICARDITE ACUTA</b>		Timectomia . . . . .	501
<b>RECIDIVANTE IDIOPATICA . . . . .</b>	<b>471</b>	Terapia della crisi miastenica . . . . .	501
<i>R. Marcolongo, M. Kühn, A.L.P. Caforio, S. Iliceto</i>		Sindrome di Lambert-Eaton . . . . .	502
Introduzione e cenni epidemiologici . . . . .	471	Patogenesi . . . . .	502
Definizione ed eziologia . . . . .	471	Morfologia della placca	
Patogenesi . . . . .	473	neuromuscolare . . . . .	502
Diagnosi e manifestazioni cliniche . . . . .	474	Diagnosi . . . . .	502
Complicanze . . . . .	476	Terapia . . . . .	503
Terapia . . . . .	476	Bibliografia . . . . .	504
Bibliografia . . . . .	477	<b>Capitolo 42</b>	
<b>Sezione 7</b>		<b>MALATTIE INFIAMMATORIE</b>	
<b>SISTEMA NERVOSO</b>		<b>DEMIELINIZZANTI DEL SNC . . . . .</b>	<b>505</b>
<b>CENTRALE E PERIFERICO</b>		<i>P. Perini, F. Rinaldi, P. Gallo</i>	
<b>Capitolo 40</b>		Sclerosi multipla . . . . .	505
<b>MIOPATIE INFIAMMATORIE . . . . .</b>	<b>481</b>	Introduzione . . . . .	505
<i>C. Angelini, E. Menegazzo</i>		Epidemiologia . . . . .	505
Introduzione . . . . .	481	Genetica . . . . .	506
Classificazione . . . . .	481	Aspetti immunologici . . . . .	506
Anatomia patologica . . . . .	482	Aspetti neuropatologici . . . . .	508
Genetica . . . . .	483	Clinica . . . . .	509
Epidemiologia . . . . .	483	Diagnosi . . . . .	511
Eziologia e patogenesi . . . . .	483	Criteri di McDonald/Polman . . . . .	512
		Esame del liquido cerebro spinale . . . . .	512
		Diagnosi differenziale . . . . .	513
		Quadri monosintomatici . . . . .	514

Neurite ottica retrobulbare	
isolata e ricorrente . . . . .	514
Mielite trasversa isolata e ricorrente . . . . .	515
Terapia . . . . .	515
Malattie demielinizzanti con aspetti	
peculiari (varianti della SM) . . . . .	518
Neuromielite ottica	
(Malattia di Devic) . . . . .	518
Aspetti clinici . . . . .	518
Aspetti neuropatologici . . . . .	519
Indicazioni terapeutiche . . . . .	519
Bibliografia . . . . .	519

## Capitolo 43

### MALATTIE DEL SNC

#### ASSOCIATE AD AUTOANTICORPI . . . . . 521

*M. Zoccarato, L. Zuliani, B. Giometto*

Introduzione e classificazione . . . . .	521
Eziologia e patogenesi . . . . .	522
Quadri clinici . . . . .	523
Encefalomielite paraneoplastica . . . . .	523
Degenerazione cerebellare	
paraneoplastica . . . . .	523
Neuronopatia sensitiva . . . . .	523
Sindrome opsoclono-mioclono . . . . .	524
Encefalite limbica paraneoplastica . . . . .	524
Encefalite con anticorpi anti-VGKC	
(anti-LGI1 e anti-CASPR2) . . . . .	524
Encefalite con anticorpi anti-NMDAR . . . . .	525
Stiff-person syndrome . . . . .	525
Diagnosi . . . . .	526
Ricerca degli anticorpi . . . . .	527
Ricerca del tumore . . . . .	527
Terapia . . . . .	527
Terapia delle PNS associate	
ad anticorpi onconeurali . . . . .	527
Terapia delle NSAS . . . . .	527
Bibliografia . . . . .	528

## Capitolo 44

### NEUROPATIE IMMUNOMEDIATE . . . . . 529

*C. Briani, M. Campagnolo, B. Giometto*

Introduzione . . . . .	529
Poliradicolonevrite infiammatoria acuta . . . . .	529
Varianti della GBS . . . . .	530
Diagnosi . . . . .	530
Terapia . . . . .	531
Poliradicolonevrite infiammatoria	
demyelinizzante cronica . . . . .	531
Terapia . . . . .	531
Neuropatia motoria multifocale . . . . .	532
Neuropatie paraproteinemiche . . . . .	532
Neuropatie periferiche associate a	
gammopatie monoclonali di incerto	
significato . . . . .	532
Neuropatia associata a MGUS IgM . . . . .	533

Neuropatia associata a MGUS IgG	
o IgA . . . . .	533
Neuropatie periferiche associate a	
macroglobulinemia di Waldenström . . . . .	534
Neuropatie periferiche associate	
a mieloma multiplo . . . . .	534
Neuropatie periferiche associate	
ad amiloidosi . . . . .	534
Neuropatie periferiche associate	
a sindrome POEMS . . . . .	535
Neuropatie periferiche associate	
a crioglobulinemia . . . . .	535
Workup diagnostico nel sospetto	
di neuropatia paraproteinemica . . . . .	535
Bibliografia . . . . .	536

## Sezione 8

### MALATTIE REUMATICHE AUTOIMMUNI E VASCULITI

## Capitolo 45

#### LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO . . . . . 539

*A. Doria, C. Betterle, L. Iaccarino*

Introduzione . . . . .	539
Epidemiologia . . . . .	539
Eziopatogenesi . . . . .	540
Fattori genetici . . . . .	540
Fattori ambientali . . . . .	541
Fattori ormonali . . . . .	541
Fattori immunologici . . . . .	542
Anatomia patologica . . . . .	543
Manifestazioni cliniche . . . . .	543
Sintomi e segni generali . . . . .	543
Manifestazioni muscolo-scheletriche . . . . .	543
Manifestazioni cutanee . . . . .	545
Manifestazioni specifiche . . . . .	545
Manifestazioni aspecifiche . . . . .	547
Manifestazioni cardiache e vascolari . . . . .	547
Fenomeno di Raynaud . . . . .	547
Pericardite . . . . .	547
Miocardite . . . . .	547
Endocardite verrucosa atipica . . . . .	547
Infarto del miocardio . . . . .	548
Manifestazioni polmonari . . . . .	548
Pleurite . . . . .	548
Polmonite lupica acuta . . . . .	548
Polmonite interstiziale cronica . . . . .	548
Ipertensione polmonare . . . . .	548
“Shrinking lung syndrome” . . . . .	548
Manifestazioni ematologiche . . . . .	549
Manifestazioni neurologiche . . . . .	549
Manifestazioni renali . . . . .	549
Classificazione istologica della GLN . . . . .	550
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi . . . . .	551
Manifestazioni a carico di fegato, milza	
e apparato linfatico . . . . .	552



Manifestazioni a carico dell'apparato gastrointestinale . . . . .	552
Manifestazioni oculari . . . . .	552
Diagnostica di laboratorio . . . . .	552
Generale . . . . .	552
Autoanticorpi. . . . .	553
Diagnosi e diagnosi differenziale . . . . .	554
Prognosi e terapia . . . . .	555
Bibliografia. . . . .	558

## Capitolo 46

### **CONNETTIVITI DA SOVRAPPOSIZIONE O OVERLAP . . . . . 559**

*A. Doria, L. Iaccarino*

Introduzione . . . . .	559
Connettiviti overlap caratterizzate da uno specifico autoanticorpo . . . . .	560
Connettivite mista . . . . .	560
Sindrome da anticorpi anti-t-RNA sintetasi . . . . .	562
Altre forme overlap caratterizzate da uno specifico marker autoanticorpale. . . . .	562
Connettiviti overlap senza uno specifico autoanticorpo . . . . .	562
Bibliografia. . . . .	563

## Capitolo 47

### **SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE. . . . 565**

*R. Ramonda, M. Lorenzin, A. Ortolan, L. Punzi*

Introduzione . . . . .	565
Nuovi criteri per la diagnosi delle spondiloartriti sieronegative . . . . .	567
Spondilite anchilosante . . . . .	568
Definizione. . . . .	568
Epidemiologia . . . . .	569
Genetica. . . . .	569
Eziopatogenesi . . . . .	569
Anatomia patologica . . . . .	569
Manifestazioni cliniche. . . . .	570
Complicanze articolari . . . . .	570
Manifestazioni extrarticolari . . . . .	571
Diagnostica di laboratorio . . . . .	572
Diagnostica per immagini . . . . .	572
Prognosi. . . . .	575
Clinimetria . . . . .	575
Terapia . . . . .	575
Artrite psoriasica . . . . .	576
Epidemiologia . . . . .	576
Eziopatogenesi e genetica. . . . .	577
Anatomia patologica . . . . .	577
Manifestazioni cliniche. . . . .	577
Diagnostica di laboratorio . . . . .	579
Diagnostica per immagini . . . . .	580
Diagnosi differenziale. . . . .	581
Terapia . . . . .	581
Artriti reattive . . . . .	581

Epidemiologia . . . . .	582
Eziologia e patogenesi. . . . .	582
Anatomia patologica . . . . .	583
Manifestazioni cliniche. . . . .	583
Diagnostica di laboratorio . . . . .	584
Diagnostica per immagini . . . . .	584
Diagnosi. . . . .	584
Diagnosi differenziale. . . . .	584
Prognosi. . . . .	584
Terapia . . . . .	584

### Artriti associate a enteropatie croniche

(enteropatiche) . . . . .	585
---------------------------	-----

### Artrite associata a malattie

infiammatorie intestinali . . . . .	585
Epidemiologia. . . . .	585
Eziopatogenesi e genetica . . . . .	585
Anatomia patologica . . . . .	585
Manifestazioni cliniche . . . . .	585
Diagnostica di laboratorio. . . . .	586
Diagnostica per immagini. . . . .	586
Terapia . . . . .	586

### Artrite associata a by-pass intestinale . . . . . 586

### Artrite associata a malattia di Whipple . . . . . 587

### Artriti in corso di enteriti infettive . . . . . 587

### Sindrome SAPHO . . . . . 587

Manifestazioni cliniche . . . . .	587
Diagnostica per immagini. . . . .	588
Terapia . . . . .	588

Bibliografia. . . . .	588
-----------------------	-----

## Capitolo 48

### **MORBO DI STILL DELL'ADULTO . . . . . 593**

*P. Sfriso, P. Galozzi, L. Punzi*

Introduzione . . . . .	593
Epidemiologia. . . . .	593
Eziopatogenesi . . . . .	593
Manifestazioni cliniche . . . . .	594
Diagnostica di laboratorio . . . . .	595
Diagnostica per immagini . . . . .	595
Diagnosi . . . . .	596
Terapia . . . . .	597
Bibliografia. . . . .	597

## Capitolo 49

### **MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE. . . . . 599**

*P. Sfriso, P. Galozzi, L. Punzi*

Introduzione e classificazione . . . . .	599
Epidemiologia. . . . .	599
Eziopatogenesi . . . . .	600
Febbri periodiche ereditarie . . . . .	601
Febbre mediterranea familiare . . . . .	601
Sindrome febbrile periodica associata al recettore del TNF (TRAPS). . . . .	603
Deficit di mevalonato chinasi. . . . .	604
Criopirinopatie . . . . .	605
Sindrome associata al gene NLRP12. . . . .	606

Malattie granulomatose. . . . .	606	Terapia . . . . .	626
Sindrome di Blau . . . . .	606	Clinimetria . . . . .	629
Disturbi ereditari piogenici . . . . .	607	Bibliografia . . . . .	630
Sindrome artrite piogenica, pioderma gangrenoso ed acne (PAPA). . . . .	607	<b>Capitolo 51</b>	
Sindrome di Majeed o Osteomielite sterile Cronica Ricorrente Multifocale (CRMO). . . . .	607	<b>SCLERODERMIA. . . . .</b>	<b>631</b>
Sindrome da deficit dell'antagonista recettoriale dell'interleuchina-1 (DIRA) . . . . .	607	<i>F. Cozzi, C. Betterle</i>	
Sindrome da deficit dell'antagonista recettoriale dell'interleuchina-36 (DITRA) . . . . .	608	Generalità. . . . .	631
Bibliografia. . . . .	608	Classificazione . . . . .	631
<b>Capitolo 50</b>		Sclerosi sistemica cutanea diffusa . . . . .	631
<b>ARTRITE REUMATOIDE . . . . .</b>	<b>609</b>	Sclerosi sistemica cutanea limitata . . . . .	632
<i>U. Fiocco, F. Chieco Bianchi, A. Doria, C. Betterle</i>		Epidemiologia. . . . .	632
Introduzione. . . . .	609	Patogenesi . . . . .	633
Epidemiologia. . . . .	609	Manifestazioni cliniche . . . . .	633
Genetica e patogenesi . . . . .	609	Manifestazioni cutanee. . . . .	633
Stadi della malattia . . . . .	611	Fenomeno di Raynaud . . . . .	634
Reazione mesenchimale . . . . .	614	Manifestazioni a carico del tubo digerente. . . . .	634
Network citochinici . . . . .	615	Manifestazioni polmonari. . . . .	635
Autocrini. . . . .	615	Fibrosi interstiziale . . . . .	635
Paracrini. . . . .	615	Ipertensione polmonare. . . . .	635
Fattori reumatoidi . . . . .	615	Manifestazioni renali . . . . .	636
Anatomia patologica . . . . .	616	Manifestazioni cardiache . . . . .	636
Manifestazioni cliniche . . . . .	617	Manifestazioni a carico dell'apparato locomotore . . . . .	636
Manifestazioni sistemiche		Associazione con altre malattie . . . . .	636
o intrinseche della malattia . . . . .	619	Diagnostica di laboratorio . . . . .	637
Noduli sottocutanei . . . . .	619	Clinimetria . . . . .	637
Vasculite. . . . .	619	Terapia . . . . .	637
Impegno oculare. . . . .	620	Bibliografia. . . . .	638
Sierositi . . . . .	620	<b>Capitolo 52</b>	
Impegno cardiaco. . . . .	620	<b>REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO . . . . .</b>	<b>639</b>
Impegno renale . . . . .	620	<i>F. Schiavon, F. Cozzi</i>	
Sindrome di Felty . . . . .	620	Definizione . . . . .	639
Pseudo sindrome di Felty		Epidemiologia. . . . .	639
o sindrome LGL . . . . .	620	Eziopatogenesi . . . . .	639
Morbo di Still dell'adulto. . . . .	621	Anatomia patologica . . . . .	640
Manifestazioni secondarie all'immuno- stimolazione-infiammazione . . . . .	621	Criteri diagnostici . . . . .	640
Anemia . . . . .	621	Manifestazioni cliniche . . . . .	641
Linfoadenopatia . . . . .	621	Poliartrite migrante . . . . .	641
Infezioni . . . . .	621	Cardite (pancardite) . . . . .	641
Tumori . . . . .	621	Corea minor. . . . .	641
Amiloidosi. . . . .	621	Eritema marginato . . . . .	642
Sindromi associate . . . . .	622	Noduli sottocutanei. . . . .	642
Sindrome di Sjögren . . . . .	622	Esami bioumorali e strumentali . . . . .	642
Interstiziopatia ed impegno polmonare . . . . .	622	Terapia . . . . .	642
Complicanze della malattia . . . . .	623	Bibliografia . . . . .	643
Criteri diagnostici . . . . .	623	<b>Capitolo 53</b>	
Diagnosi radiologica . . . . .	623	<b>SINDROME DI SJÖGREN . . . . .</b>	<b>645</b>
Diagnosi di laboratorio (generale e immunologico) . . . . .	625	<i>L. Iaccarino</i>	
		Definizione . . . . .	645
		Epidemiologia. . . . .	645

Eziopatogenesi . . . . .	645
Anatomia patologica . . . . .	646
Manifestazioni cliniche . . . . .	647
Manifestazioni ghiandolari . . . . .	647
Manifestazioni extraghiandolari . . . . .	648
Sviluppo di malattie linfoproliferative. . . . .	648
Esami bioumorali e autoanticorpi. . . . .	649
Valutazione della funzionalità	
delle ghiandole lacrimali e salivari . . . . .	649
Test clinici . . . . .	649
Esami strumentali . . . . .	650
Diagnosi . . . . .	650
Diagnosi differenziale . . . . .	652
Prognosi . . . . .	652
Terapia . . . . .	652
Terapia delle manifestazioni	
ghiandolari. . . . .	652
Terapia delle manifestazioni	
sistemiche. . . . .	653
Bibliografia. . . . .	653

## Capitolo 54

### **POLICONDRITE RICORRENTE . . . . . 655**

*L. Iaccarino, C. Betterle*

Definizione . . . . .	655
Epidemiologia. . . . .	655
Eziopatogenesi . . . . .	655
Anatomia patologica . . . . .	656
Manifestazioni cliniche . . . . .	656
Condrite. . . . .	656
Altre manifestazioni della PR . . . . .	657
Diagnostica di laboratorio . . . . .	658
Diagnostica per immagini . . . . .	658
Diagnosi e diagnosi differenziale . . . . .	658
Decorso e prognosi . . . . .	659
Terapia . . . . .	659
Bibliografia. . . . .	660

## Capitolo 55

### **SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI . . . . . 661**

*V. Pengo*

Introduzione. . . . .	661
Definizione . . . . .	662
Anatomia patologica . . . . .	662
Prevalenza . . . . .	663
Eziologia e patogenesi . . . . .	663
Genetica . . . . .	663
Manifestazioni cliniche . . . . .	663
Diagnostica di laboratorio . . . . .	665
Prevenzione della trombosi nei pazienti	
con anticorpi antifosfolipidi . . . . .	665
Prevenzione primaria . . . . .	665
Prevenzione secondaria . . . . .	665
Bibliografia. . . . .	666

## Capitolo 56

### **VASCULITI . . . . . 667**

*E. Ossi*

Introduzione . . . . .	667
Classificazione . . . . .	668
Eziopatogenesi . . . . .	669
Vasculiti da immunocomplessi	
circolanti. . . . .	670
Vasculiti ANCA-associate. . . . .	671
Vasculiti da autoanticorpi anti-cellule	
endoteliali. . . . .	672
Vasculiti da danno vascolare	
cellulo-mediato. . . . .	672
Vasculiti necrotizzanti. . . . .	672
Panarterite nodosa . . . . .	673
Epidemiologia e patogenesi. . . . .	673
Anatomia patologica . . . . .	674
Manifestazioni cliniche . . . . .	674
Diagnosi . . . . .	675
Terapia . . . . .	676
Poliarterite microscopica . . . . .	676
Patogenesi . . . . .	676
Anatomia patologica . . . . .	676
Manifestazioni cliniche . . . . .	677
Diagnosi . . . . .	678
Terapia . . . . .	678
Sindrome di Churg-Strauss . . . . .	678
Anatomia patologica . . . . .	679
Manifestazioni cliniche . . . . .	679
Diagnosi . . . . .	680
Terapia . . . . .	681
Vasculiti granulomatose . . . . .	681
Poliangiote con granulomatosi	
o granulomatosi di Wegener . . . . .	681
Epidemiologia. . . . .	681
Eziopatogenesi . . . . .	682
Anatomia patologica . . . . .	683
Manifestazioni cliniche . . . . .	683
Diagnosi . . . . .	684
Prognosi e terapia . . . . .	685
Vasculiti dei grossi vasi . . . . .	685
Arterite temporale a cellule giganti. . . . .	686
Epidemiologia e patogenesi. . . . .	686
Manifestazioni cliniche . . . . .	687
Diagnosi . . . . .	687
Terapia . . . . .	687
Arterite di Takayasu. . . . .	688
Epidemiologia e patogenesi. . . . .	688
Manifestazioni cliniche . . . . .	688
Diagnosi . . . . .	689
Terapia . . . . .	689
Vasculiti da ipersensibilità . . . . .	689
Sindrome di Schönlein-Henoch . . . . .	690
Epidemiologia. . . . .	690
Anatomia patologica . . . . .	690
Manifestazioni cliniche . . . . .	690
Terapia . . . . .	691

Crioglobulinemia mista . . . . .	691
Altre forme vasculitiche . . . . .	692
Malattia di Kawasaki . . . . .	692
Epidemiologia . . . . .	693
Eziopatogenesi . . . . .	693
Manifestazioni cliniche . . . . .	694
Diagnosi . . . . .	695
Terapia . . . . .	695
Eritema nodoso . . . . .	695
Bibliografia . . . . .	696

## Sezione 9

### RENE E RETROPERITONEO

#### Capitolo 57

#### **MALATTIE RENALI MEDIATE DA AUTOANTICORPI . . . . . 699**

*E. Ossi, M.E. Conte*

Introduzione . . . . .	699
Modelli sperimentali . . . . .	700
Glomerulonefrite rapidamente progressiva di tipo I . . . . .	702
Epidemiologia . . . . .	702
Eziologia e patogenesi . . . . .	702
Quadro renale . . . . .	703
Manifestazioni cliniche . . . . .	703
Diagnostica di laboratorio . . . . .	704
Diagnosi . . . . .	704
Terapia . . . . .	704
Sindrome di Goodpasture . . . . .	704
Epidemiologia . . . . .	705
Eziologia e patogenesi . . . . .	705
Anatomia patologica . . . . .	706
Manifestazioni cliniche . . . . .	706
Diagnostica di laboratorio . . . . .	707
Diagnosi . . . . .	707
Decorso naturale e prognosi . . . . .	707
Terapia . . . . .	707
Bibliografia . . . . .	708

#### Capitolo 58

#### **FIBROSI RETROPERITONEALE IDIOPATICA . . . . . 709**

*G. Malipiero, I. Lazzarato, R. Marcolongo*

Introduzione . . . . .	709
Classificazione e nomenclatura . . . . .	709
Epidemiologia . . . . .	710
Anatomia patologica . . . . .	711
Aspetto macroscopico . . . . .	711
Aspetto microscopico . . . . .	711
Patogenesi . . . . .	712
Teoria immunitaria . . . . .	712
Teoria clonale . . . . .	713
Morfopatogenesi . . . . .	713

Manifestazioni cliniche . . . . .	714
Malattie autoimmuni associate . . . . .	715
Diagnosi . . . . .	715
Diagnostica di laboratorio . . . . .	715
Diagnostica per immagini . . . . .	716
Diagnosi differenziale . . . . .	718
Approccio terapeutico . . . . .	718
Chirurgia . . . . .	719
Terapia medica . . . . .	719
Terapie sperimentali . . . . .	720
Prognosi . . . . .	720
Bibliografia . . . . .	720

## Sezione 10

### ORGANI DI SENSO

#### Capitolo 59

#### **MALATTIE DELLE STRUTTURE OCULARI A PATOGENESI AUTOIMMUNE . . . . . 725**

*M.S. Tognon, G. Graziani, A.G. Secchi*

Introduzione . . . . .	725
Orbitopatia distiroidea . . . . .	730
Pemfigoide oculare cicatriziale . . . . .	732
Sindrome di Sjögren e malattie reumatiche dell'adulto e del bambino . . . . .	733
Sindrome di Sjögren . . . . .	733
Malattie reumatiche dell'adulto . . . . .	734
Artrite reumatoide . . . . .	734
Spondilite anchilosante . . . . .	736
Artriti reattive e sindrome di Reiter . . . . .	736
Artrite psoriasica . . . . .	736
Artrite enteropatica . . . . .	736
Lupus eritematoso sistemico . . . . .	737
Policondrite recidivante . . . . .	737
Uveite HLA-B27 correlata . . . . .	737
Malattie reumatiche del bambino . . . . .	739
Artrite reumatoide giovanile . . . . .	739
Spondilite anchilosante giovanile . . . . .	740
Artrite psoriasica giovanile . . . . .	741
Malattia di Kawasaki . . . . .	741
Malattia di Behçet oculare . . . . .	741
Sarcoidosi oculare . . . . .	745
Coinvolgimento oculare nella sclerosi multipla . . . . .	747
Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada e oftalmia simpatica . . . . .	750
Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada . . . . .	750
Oftalmia simpatica . . . . .	751
Malattia di Birdshot . . . . .	752
Patologia infiammatoria oculare nelle vasculiti autoimmuni sistemiche . . . . .	753
Arterite di Horton . . . . .	753
Arterite di Takayasu . . . . .	753
Granulomatosi di Wegener . . . . .	753

Panarterite nodosa .....	754
Sindrome di Churg-Strauss .....	754
Bibliografia .....	754

## Capitolo 60

### **MALATTIE AUTOIMMUNI DELL'ORECCHIO INTERNO ..... 757**

*L. Girasoli, R. Bovo, C. Betterle,  
F. Schiavon, F. Presotto, A. Martini*

Cenni storici .....	757
Definizione .....	757
Patogenesi .....	758
Sistema immune dell'orecchio interno .....	758
Manifestazioni cliniche .....	759
Test diagnostici .....	760
Terapia .....	760
Conclusioni .....	761
Bibliografia .....	762

## **Sezione 11 GRAVIDANZA**

### Capitolo 61

#### **MALATTIE AUTOIMMUNI IN GRAVIDANZA ..... 767**

*C. Betterle, A. Doria, L. Iaccarino,  
F. Presotto, A. Ruffatti*

Situazione immunologica in gravidanza .....	767
Fattori immunologici che rendono possibile la gravidanza .....	768
Fattori immunosoppressivi .....	769
Le cellule del sistema immunitario in gravidanza .....	770
Andamento di alcune malattie autoimmuni in gravidanza .....	771
Malattie autoimmuni tiroidee in gravidanza .....	772
Influenza della patologia tiroidea sulla fertilità e sulla gravidanza .....	772
Screening per patologia tiroidea in gravidanza .....	772
Gestione e andamento della tiroidite cronica in gravidanza e nel periodo post-partum .....	773
Epidemiologia della tiroidite post-partum .....	773
Fattori predisponenti la TPP .....	774
Eziopatogenesi .....	774
Stadi funzionali della TPP .....	775
Diagnosi di TPP e diagnosi differenziale .....	775
Terapia .....	776
Morbo di Graves e fertilità in gravidanza e nel post-partum .....	776
Morbo di Graves e fertilità .....	776

Alterazione da HCG della funzione tiroidea in gravidanza .....	776
Morbo di Graves in gravidanza .....	776
Morbo di Graves nel post-partum .....	778
Terapia dell'ipertiroidismo in gravidanza e in allattamento .....	778
FAT e teratogenicità .....	779
FAT e allattamento .....	779
Ipofisite post-partum .....	780
Morbo di Addison autoimmune in gravidanza .....	780
Diabete mellito gestazionale .....	780
Miastenia gravis in gravidanza .....	781
Influenza della gravidanza sulla miastenia gravis .....	781
Influenza della miastenia gravis sulla gravidanza .....	781
Terapia della miastenia gravis in gravidanza .....	781
Pemfigo in gravidanza .....	781
Sclerosi multipla in gravidanza .....	781
Trombocitopenia in gravidanza .....	782
Impegno ostetrico nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi .....	782
Criteri di classificazione .....	782
Patogenesi .....	782
Epidemiologia .....	783
Manifestazioni cliniche .....	783
Diagnosi .....	784
Anatomia patologica .....	784
Terapia .....	784
Infertilità e anticorpi antifosfolipidi .....	785
Malattie reumatiche autoimmuni in gravidanza .....	785
Lupus eritematoso sistemico in gravidanza .....	786
Effetti della gravidanza sulla malattia LES .....	786
Effetti della malattia LES sulla gravidanza .....	787
Artrite reumatoide in gravidanza .....	787
Effetti della gravidanza sulla AR .....	787
Effetti della AR sulla gravidanza .....	788
Terapia .....	788
Bibliografia .....	789

### Capitolo 62

#### **MALATTIE AUTOIMMUNI PASSIVAMENTE TRASMESSE DALLA MADRE AL FETO-NEONATO..... 793**

*C. Betterle, A. Ruffatti*

Passaggio transplacentare di immunoglobuline materne .....	793
Malattie autoimmuni trasmesse passivamente .....	794
Ipotiroidismo autoimmune fetale e neonatale .....	794
Notizie storiche .....	794



Epidemiologia . . . . .	794	Bronchiectasie . . . . .	818
Manifestazioni cliniche . . . . .	795	Interessamento pleurico . . . . .	819
Diagnostica di laboratorio . . . . .	795	Infezioni polmonari . . . . .	819
Terapia dell'ipotiroidismo transitorio fetale e neonatale . . . . .	796	Ipertensione polmonare . . . . .	819
Ipertiroidismo autoimmune fetale e neonatale . . . . .	797	Vasculite polmonare . . . . .	819
Notizie storiche . . . . .	797	Lupus eritematoso sistemico . . . . .	820
Prevalenza . . . . .	797	Interessamento pleurico . . . . .	820
Manifestazioni cliniche . . . . .	797	Infezioni polmonari . . . . .	820
Diagnostica di laboratorio . . . . .	797	Quadri polmonari acuti . . . . .	821
Terapia . . . . .	798	Quadri polmonari cronici . . . . .	822
Miastenia gravis neonatale . . . . .	798	Embolia polmonare . . . . .	822
Notizie storiche . . . . .	798	Ipertensione polmonare . . . . .	823
Epidemiologia . . . . .	798	Miopatie e disfunzioni muscolari . . . . .	823
Manifestazioni cliniche . . . . .	798	Sclerosi sistemica . . . . .	824
Lupus neonatale . . . . .	799	Interstiziopatia polmonare . . . . .	824
Epidemiologia . . . . .	799	Diagnosi . . . . .	824
Patogenesi . . . . .	799	Terapia . . . . .	825
Manifestazioni cliniche . . . . .	800	Ipertensione polmonare . . . . .	825
Anatomia patologica . . . . .	802	Diagnosi . . . . .	825
Terapia . . . . .	802	Terapia . . . . .	826
Pemfigo neonatale . . . . .	803	Associazione di malattia vascolare e parenchimale . . . . .	826
Trombocitopenia neonatale . . . . .	803	Reflusso gastroesofageo . . . . .	827
Bibliografia . . . . .	804	Altre complicanze polmonari . . . . .	827

## Sezione 12 MISCELLANEA

### Capitolo 63

#### IL POLMONE IN CORSO DI MALATTIE AUTOIMMUNI . . . . . 809

*F. Cinetto, C. Agostini*

Introduzione . . . . .	809	Polimiosite/Dermatomiosite . . . . .	827
Clinica delle interstiziopatie associate a connettiviti . . . . .	810	Interstiziopatia polmonare . . . . .	827
Quadro funzionale respiratorio . . . . .	810	Diagnosi . . . . .	828
Quadro istopatologico . . . . .	810	Terapia . . . . .	828
Quadro radiologico . . . . .	811	Bronchiolite obliterante con polmonite organizzata . . . . .	829
Strategie generali di trattamento . . . . .	812	Disfunzioni della muscolatura respiratoria . . . . .	829
Artrite reumatoide . . . . .	813	Altre rare complicanze polmonari . . . . .	829
Interstiziopatie . . . . .	813	Sindrome di Sjögren . . . . .	829
Epidemiologia e prognosi . . . . .	814	Interstiziopatia . . . . .	830
Clinica e fattori di rischio . . . . .	815	Polmonite interstiziale linfocitaria . . . . .	830
Diagnosi . . . . .	815	Terapia . . . . .	831
Terapia . . . . .	816	Interessamento delle vie aeree . . . . .	831
Polmonite organizzata . . . . .	816	Linfoma . . . . .	832
Noduli reumatoidi . . . . .	816	Pseudolinfoma . . . . .	832
Sindrome di Caplan . . . . .	817	Altre rare complicanze polmonari . . . . .	832
Malattia fibrobollosa apicale . . . . .	817	Connettivite mista . . . . .	832
Quadri a carico delle vie aeree . . . . .	817	Tossicità da farmaci . . . . .	833
Ostruzione delle prime vie aeree . . . . .	817	Infezioni opportunistiche . . . . .	834
Sindrome ostruttiva delle apnee notturne . . . . .	818	Bibliografia . . . . .	835
Bronchiolite follicolare e bronchiolite costrittiva . . . . .	818		

### Capitolo 64

#### DANNO NEUROLOGICO NELLE CONNETTIVITI E VASCULITI . . . . . 837

*L. Nardetto, M. Atzori, V. Argentiero, B. Giometto*

Cenni storici . . . . .	837
Classificazione dei danni neurologici . . . . .	837
Incidenza . . . . .	838
Manifestazioni cliniche . . . . .	839
Complicanze del SNC in corso di LES, di connettiviti indifferenziate e "overlap syndrome" . . . . .	839

Complicanze del SNC in corso di sindrome di Sjögren.....	839
Arterite di Takayasu.....	840
Angioite primaria del SNC.....	840
Arterite temporale.....	840
Complicanze del SNC in corso di vasculite sistemica.....	840
Complicanze del SNP in corso di connettiviti.....	841
Anatomia patologica.....	841
Patogenesi.....	841
Diagnostica di laboratorio.....	842
Diagnostica per immagini.....	842
Biopsia meningo-corticale.....	843
Biopsia dell'arteria temporale.....	843
Prognosi.....	843
Terapia.....	843
Bibliografia.....	844

## Capitolo 65

### LE MALATTIE IgG4-ASSOCIATE..... 845

*C. Betterle, A. Zancanaro, F. Presotto*

Introduzione.....	845
Diagnosi.....	845
Manifestazioni cliniche.....	846
Diagnosi istopatologica.....	846
Diagnostica per immagini.....	847
Diagnostica di laboratorio.....	847
Fisiopatologia.....	847
Epidemiologia.....	848
Terapia.....	848
Conclusioni.....	849
Bibliografia.....	849

## Capitolo 66

### MALATTIE AUTOIMMUNI E VACCINAZIONI..... 851

*C. Betterle, G. Zanoni*

Introduzione.....	851
Fattori esogeni e malattie autoimmuni.....	851
Considerazioni generali sui vaccini.....	852
Vaccinazioni e autoimmunità.....	853
Il concetto di evento coincidente.....	853
Vaccini e patologie autoimmuni particolari.....	854
Vaccini e sindrome di Guillain-Barré.....	854
Vaccino anti-morbillo-parotite-rosolia e SGB.....	854
Vaccini anti-polio e SGB.....	855
Vaccini anti-influenzali e SGB.....	855
Vaccino anti-meningococco e SGB.....	856
Adjuvanti e SGB.....	856
Conclusioni dei rapporti tra vaccini e SGB.....	857

Vaccini e diabete mellito di tipo 1.....	857
Vaccini e sclerosi multipla.....	858
Vaccini e malattie reumatiche autoimmuni.....	858
Vaccini in pazienti con malattie autoimmuni.....	859
Vaccini in pazienti con malattie reumatiche.....	859
Vaccini in pazienti con altre malattie.....	860
Guida contro la galassia degli anti-vaccinatori.....	861
Vaccini e anafilassi.....	861
Normative sulle vaccinazioni nazionali e regionali e sorveglianza nazionale degli effetti avversi.....	862
Conclusioni.....	863
Bibliografia.....	864

## Capitolo 67

### PRINCIPI DI TERAPIA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI..... 867

*N. Compagno, C. Betterle, C. Agostini*

Introduzione.....	867
Interventi primari e secondari.....	867
Interventi terziari.....	868
Terapia sostitutiva.....	868
Terapia bloccante.....	868
Terapia chirurgica o radiante.....	868
Terapia immunosoppressiva classica.....	869
Terapia anti-infiammatoria.....	869
Trapianto d'organo.....	869
Immunoglobuline endovena.....	869
Farmaci e sostanze immunosoppressive.....	870
Corticosteroidi.....	870
Antimetaboliti.....	871
Methotrexate.....	871
Azatioprina.....	872
Leflunomide.....	873
Agenti alchilanti.....	873
Ciclofosfamide.....	873
Farmaci inibitori della calcineurina.....	873
Ciclosporina A.....	873
Tacrolimus.....	874
Inibitori di mTOR.....	874
Micofenolato mofetil e acido micofenolico.....	875
Idrossiclorochina.....	875
Farmaci biologici.....	875
Inibitori del TNF.....	876
Inibitori del secondo segnale.....	876
Deplezione dei linfociti B.....	877
Bibliografia.....	877

### INDICE ANALITICO..... 879