

PAOLO FABBRI

Immunodermatologia clinica

PICCIN

Tutti i diritti sono riservati

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA
E IN QUALSIASI ALTRA FORMA

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

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 978-88-299-3403-4

Stampato in Italia

Copyright © 2023, by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova

Prefazione

Il progresso delle conoscenze in tema di genetica, di immunopatologia e nell'ambito delle scienze biologiche di base (come le biotecnologie e la biologia molecolare) impone, anche nella nostra disciplina la necessità, di un continuo aggiornamento non solo per comprendere le novità sulla etiologia e la patogenesi delle dermatosi infiammatorie (oggetto specifico di questo volume) ma anche per utilizzare nuovi strumenti diagnostici e le recenti terapie "biologiche".

Da questa esigenza nasce il progetto di questa pubblicazione che, partendo da solide basi clinico-morfologiche e istopatologiche, intende fornire un panorama innovativo delle cause e dei meccanismi molecolari che determinano le lesioni cutanee caratteristiche delle singole patologie.

Il titolo, non convenzionale, di questo volume intende appunto sottolineare questa intima correlazione tra clinica e istopatologia da un lato e novità etiopatogenetiche, derivate in gran parte dalla ricerca immunopatologica dall'altro.

Questo compito di revisione clinica e di approfondimento mi è stato facilitato dall'attiva collaborazione di alcuni colleghi del gruppo fiorentino di ricerca dermatologica, che ringrazio per il loro generoso impegno.

Mi auguro che questo nuovo volume rinnovi il favore di una lunga serie di mie precedenti pubblicazioni in tema, iniziate già dal lontano 1981, e che rappresenti uno strumento di aggiornamento utile per tutti i colleghi e per gli specialisti anche di altre discipline.

Voglio ringraziare gli specializzandi della scuola fiorentina (i dottori Alberto Corrà, Isabella Ciardetti, Francesca Montefusco, Stefano Senatore, Thais Fastame) per l'aiuto nelle ricerche bibliografiche e per le stimolanti discussioni. Un ringraziamento particolare al dottor Stefano Senatore per la sua puntuale e preziosa opera redazionale.

Infine la mia sincera gratitudine allo staff editoriale della PICCIN che ha curato, con la consueta elevata professionalità, la realizzazione di questa opera.

PAOLO FABBRI

Elenco autori

Paolo Fabbri

Professore Ordinario i.q. di Dermatologia e Venereologia
già Direttore del Dipartimento di Scienze Dermatologiche
Università degli Studi di Firenze

Marzia Caproni

Professore Associato di Malattie Cutanee e Veneree
Dipartimento Scienze della Salute, Sezione Dermatologia
Università degli Studi di Firenze

Emiliano Antiga

Professore Associato di Malattie Cutanee e Veneree
Dipartimento Scienze della Salute, Sezione Dermatologia
Università degli Studi di Firenze

Roberto Maglie

Ricercatore, Specialista in Dermatologia e Venereologia
Dipartimento Scienze della Salute, Sezione Dermatologia
Università degli Studi di Firenze

Giacomo Emmi

Ricercatore confermato, Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università degli Studi di Firenze

Diletta Bonciani

Specialista in Dermatologia e Venereologia
Dirigente medico I livello
ASL Toscana - Centro Pistoia

Alice Verdelli

Specialista in Dermatologia e Venereologia
Dirigente medico I livello
ASL Toscana - Centro Firenze

Lorenzo Emmi

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica
Già Direttore Lupus Clinic
Università degli Studi di Firenze

Enrico Beccastrini

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica
Dirigente medico I livello
ASL Toscana - Centro Firenze

Indice generale

Parte prima

Il sistema immunitario

cutaneo (SIC) 1

1. Le cellule del SIC.....3

PAOLO FABBRI

Cheratinociti	3
<i>L'attivazione cheratinocitaria</i>	7
Cellule dendritiche cutanee	7
Linfociti della cute.....	10
Mastociti.....	14
Macrofagi.....	15
Cellule endoteliali.....	16
L'egresso dei granulociti neutrofili e dei linfociti T dal sangue alla cute	17
<i>Il ruolo degli endotelioцитi</i>	17
La cute come organo immunologico.....	18
Letture consigliate	19

2. Le molecole del SIC: molecole dell'immunità innata..... 21

PAOLO FABBRI

Il sistema del complemento	21
<i>Attivazione della via classica</i>	24
<i>L'attivazione della via alternativa</i>	25
Altre molecole solubili dell'immunità innata.....	27
Recettori cellulari delle cellule dell'I.i.....	28
Peptidi antimicrobici (PAM).....	30
Letture consigliate	31

3. Le molecole del SIC: molecole dell'immunità adattativa..... 33

PAOLO FABBRI

Le immunoglobuline	33
<i>Caratteristiche fisico-chimiche e biologiche delle IgA</i>	35
<i>Caratteristiche fisico-chimiche e biologiche delle IgE</i>	35
<i>Ruolo dei linfociti Th e delle citochine nella sintesi di IgE</i>	36
Complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)37	
<i>Struttura e funzione delle molecole HLA di classe I</i>	37
<i>Struttura e funzione delle molecole HLA di classe II</i>	38
<i>Organizzazione genomica del complesso HLA</i>	39
<i>Nomenclatura dei geni e degli antigeni HLA</i>	39

<i>HLA e malattie</i>	40
<i>Associazioni geniche nelle malattie (auto)-infiammatorie sistemiche con polimorfismi non-HLA</i>	41
Citochine e chemochine.....	41
Citochine che regolano principalmente l'immunità innata	43
<i>Fattore di necrosi tumorale</i>	43
<i>Interleuchina-1</i>	43
<i>Interleuchina-12</i>	44
<i>Interferoni (IFN) di tipo I</i>	45
<i>Interleuchina-10</i>	45
<i>Citochine che regolano l'immunità adattativa</i> ...	45
<i>Citochine che stimolano l'ematopoiesi</i>	50
<i>Chemochine</i>	51
Letture consigliate	53

Parte seconda

Le patologie cutanee da alterata immuno-regolazione55

4. Modalità effettrici della lesione cutanea 57

PAOLO FABBRI

Lesioni cutanee mediate dall'attività di IgE.....	57
<i>Caratteristiche generali delle immunoreazioni IgE-mediate</i>	58
<i>Polarizzazione dei linfociti T CD4+ in senso Th2 con conseguente produzione di IgE</i>	59
<i>Recettori cellulari per le IgE</i>	59
<i>Reazione IgE-allergene sulla membrana dei mastociti (o dei GB)</i>	61
<i>Mediatori liberati dal mastocita (e dal GB) in seguito al cross-linking degli FcεRI</i>	63
<i>Istamina</i>	63
<i>Altri mediatori preformati</i>	64
<i>Mediatori lipidici neoformati</i>	64
<i>Citochine</i>	66
Lesioni cutanee mediate dall'attività di anticorpi IgG o IgM rivolti contro antigeni localizzati su membrane cellulari o su membrane basali.....	66
<i>Meccanismo della lesione diretta</i>	66
<i>Meccanismo della lesione indiretta</i>	67
Lesioni cutanee legate all'attività di immunocomplessi	68
<i>IC capaci di indurre una lesione tissutale</i>	68

<i>Modalità di induzione del danno cutaneo da parte degli IC</i>	69	Definizione.....	119
Lesioni cutanee determinate dall'attività di linfociti T.....	70	Clinica.....	119
<i>Linfociti Th1</i>	72	Patogenesi.....	120
<i>Linfociti T effettori Th2</i>	73	Criteri diagnostici e diagnosi differenziale.....	121
<i>Linfociti Th17</i>	74	Lecture consigliate.....	122
<i>Linfociti Th22</i>	76	7. Dermatite atopica	123
<i>Linfociti T CD8+ effettori</i>	76	PAOLO FABBRI	
Cellule T natural killer (NKT).....	79	Definizione.....	123
Cellule natural killer (NK).....	79	Clinica.....	123
Lecture consigliate.....	81	<i>Dermatite atopica del lattante (fino ai 2 anni di età)</i>	124
5. Sindrome orticaria-angioedema	83	<i>Dermatite atopica dell'infanzia (dai 2 agli 8-10 anni di età)</i>	125
PAOLO FABBRI		<i>Dermatite atopica dell'adolescente e dell'adulto</i>	125
Definizione.....	83	<i>Manifestazioni cutanee associate</i>	125
Clinica.....	83	<i>Associazione con altre malattie cutanee</i>	126
<i>Orticaria da agenti fisici</i>	84	<i>Complicanze infettive</i>	126
<i>Orticaria dermografica</i>	85	<i>Associazione con malattie atopiche e comorbidità</i>	126
<i>Orticaria-angioedema da pressione</i>	86	Aspetti clinici particolari della DA.....	127
<i>Angioedema vibratorio</i>	87	Istopatologia.....	128
<i>Orticaria da freddo</i>	87	Etiologia.....	128
<i>Orticaria da caldo localizzata</i>	88	Patogenesi.....	133
<i>Orticaria solare</i>	88	<i>Fattori genetici predisponenti</i>	134
<i>Orticaria da contatto</i>	89	Alterazioni della barriera epidermica.....	136
<i>Orticaria acquagenica</i>	89	Alterazioni immunologiche.....	139
<i>Orticaria colinergica</i>	89	<i>Alterazioni a carico dell'immunità naturale</i> ..	139
<i>Sindrome orale allergica</i>	89	<i>Alterazioni a carico dell'immunità adattativa</i> ..	140
<i>Shock anafilattico</i>	90	Aumentata sensibilità al prurito.....	145
Istopatologia.....	91	Patogenesi della dermatite atopiforme (DA intrinseca).....	147
Etiologia.....	91	Caratteristiche dei quattro cluster di DA recentemente identificati (nuovi endotipi?).....	148
<i>Farmaci ed eccipienti dei farmaci</i>	91	Criteri di gravità e diagnostici.....	149
<i>Alimenti</i>	93	Diagnosi differenziali.....	149
<i>Additivi alimentari</i>	100	Lecture consigliate.....	150
<i>Agenti fisici</i>	102	8. Vasculiti cutanee	153
<i>Sostanze chimiche</i>	102	PAOLO FABBRI, MARZIA CAPRONI, ALICE VERDELLI	
<i>Agenti infettivi</i>	104	Definizione.....	153
<i>Aeroallergeni</i>	104	Classificazione e clinica.....	153
Patogenesi.....	104	<i>Classificazione</i>	153
<i>SOA da IgE</i>	106	<i>Clinica</i>	154
<i>SOA da immunocomplessi</i>	106	Istopatologia.....	158
<i>SOA autoimmune</i>	107	Etiologia.....	159
<i>SOA a patogenesi non immunologica</i>	109	Patogenesi.....	160
<i>SOA da attivazione diretta dei mastociti cutanei</i> ..	109	Diagnosi e diagnostica differenziale.....	162
<i>SOA da attivazione del complemento</i>	110	Lecture consigliate.....	163
<i>SOA da alterazione del metabolismo dell'acido arachidonico</i>	111	9. Eczema da contatto	165
<i>SOA da inibizione di enzimi capaci di degradare la bradichinina</i>	111	PAOLO FABBRI	
Criteri diagnostici e diagnosi differenziale.....	113	Definizione.....	165
Lecture consigliate.....	117	Clinica.....	165
6. Angioedema ereditario	119	Istopatologia.....	167
PAOLO FABBRI			

Etiopatogenesi.....	169	13. Eritema polimorfo	227
Eczema da contatto irritativo	169	PAOLO FABBRI	
<i>Etiologia</i>	170	Definizione	227
<i>Patogenesi</i>	171	Clinica	227
Eczema allergico da contatto	172	Istopatologia.....	228
<i>Induzione del processo di sensibilizzazione</i>	173	Etiologia.....	228
<i>Fase efferente</i>	179	Patogenesi.....	229
<i>Regolazione della risposta infiammatoria cutanea nell'EAC</i>	180	Diagnosi e diagnostica differenziale	230
<i>Letture consigliate</i>	181	<i>Letture consigliate</i>	231
<i>Letture consigliate</i>	181	14. Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Epidermica Tossica (NET) (Necrolisi epidermiche)	233
10. Lichen planus.....	183	PAOLO FABBRI	
PAOLO FABBRI		Definizione	233
Definizione	183	Clinica	233
Clinica	183	Istopatologia.....	235
Istopatologia.....	185	Etiologia.....	235
Etiologia.....	186	Patogenesi.....	236
Patogenesi.....	187	<i>Letture consigliate</i>	238
Meccanismi di regolazione	190	<hr/>	
Diagnosi e diagnostica differenziale	190	Parte terza	
<i>Letture consigliate</i>	191	Autoimmunità e malattie autoimmuni cutanee	241
11. Psoriasi	193	Introduzione.....	242
PAOLO FABBRI, DILETTA BONCIANI, MARZIA CAPRONI		15. Dermatosi bollose del gruppo del pemfigo	251
Definizione	193	PAOLO FABBRI	
Clinica	193	Definizione	251
Istopatologia.....	195	Clinica	251
Etiologia.....	197	Istopatologia.....	255
Patogenesi.....	200	Etiologia.....	256
Diagnosi e diagnostica differenziale	209	Patogenesi.....	258
<i>Letture consigliate</i>	211	<i>Letture consigliate</i>	264
12. Malattia di Behçet e Aftosi orale recidivante.....	213	16. Pemfigoide bolloso	267
PAOLO FABBRI		PAOLO FABBRI, EMILIANO ANTIGA, ROBERTO MAGLIE	
Malattia di Behçet	213	Definizione	267
Definizione	213	Clinica	267
Clinica	213	Istopatologia.....	268
Istopatologia.....	216	Etiologia.....	269
Etiologia.....	216	Patogenesi.....	270
Patogenesi.....	218	<i>Letture consigliate</i>	275
<i>Reperti sierologici</i>	219	17. Pemfigoide bolloso della gravidanza.....	277
<i>Reperti immunopatologici tissutali</i>	220	PAOLO FABBRI, EMILIANO ANTIGA	
La MB come malattia auto-infiammatoria	223	Definizione	277
<i>Letture consigliate</i>	224	Clinica	277
Aftosi orale recidivante	225	Istopatologia.....	278
Definizione	225		
Etiologia	225		
Patogenesi.....	225		
<i>Letture consigliate</i>	226		
<i>Letture consigliate</i>	226		

Etiologia.....	278	Istopatologia.....	318
Patogenesi.....	278	Etiologia.....	318
Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	279	Patogenesi.....	322
Lecture consigliate	279	<i>Alterazioni dell'immunità innata</i>	322
18. Pemfigoide delle mucose.....	281	<i>Alterazioni dell'immunità adattativa</i>	323
PAOLO FABBRI, EMILIANO ANTIGA		<i>Sintesi conclusiva</i>	325
Definizione	281	Modalità effettrici delle lesioni tissutali	327
Clinica	281	Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	330
Istopatologia.....	282	Lecture consigliate	336
Etiologia.....	282	24. Sclerodermie.....	337
Patogenesi.....	282	PAOLO FABBRI	
Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	284	Definizione	337
Lecture consigliate	285	Clinica	337
19. Dermatite ad IgA lineari.....	287	Istopatologia.....	340
PAOLO FABBRI, EMILIANO ANTIGA		Etiologia.....	341
Definizione	287	Patogenesi.....	343
Clinica	287	Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	349
Istopatologia.....	288	Lecture consigliate	350
Etiologia.....	288	25. Dermatomirosite.....	353
Patogenesi.....	289	PAOLO FABBRI	
Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	290	Definizione	353
Lecture consigliate	290	Clinica	353
20. Epidermolisi bollosa acquisita.....	293	Istopatologia.....	356
PAOLO FABBRI, EMILIANO ANTIGA		Etiologia.....	357
Definizione	293	Patogenesi.....	357
Clinica	293	Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	361
Istopatologia.....	294	Lecture consigliate	362
Etiologia.....	294	26. Connettivite mista	363
Patogenesi.....	295	PAOLO FABBRI	
Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	296	Definizione	363
Lecture consigliate	298	Clinica	363
21. Dermatite erpetiforme	299	Istopatologia.....	364
PAOLO FABBRI		Etiologia.....	364
Definizione	299	Patogenesi.....	365
Clinica	299	Meccanismi patogenetici che intervengono nelle	
Istopatologia.....	300	lesioni cutanee	367
Etiologia.....	300	Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	367
Patogenesi.....	302	Lecture consigliate	368
Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	304	27. Alopecia areata	369
Lecture consigliate	304	PAOLO FABBRI	
22. I nuovi pemfigoidi.....	307	Definizione	369
PAOLO FABBRI		Clinica	369
Pemfigoide anti-p105.....	307	Istopatologia.....	371
Pemfigoide anti-p200.....	307	Etiologia.....	371
Lecture consigliate	309	Patogenesi.....	372
23. Lupus eritematoso.....	311	Criteri diagnostici e diagnostica differenziale	376
PAOLO FABBRI, MARZIA CAPRONI, LORENZO EMMI, ALICE VERDELLI		Lecture consigliate	377
Definizione	311	28. Vitiligine.....	379
Clinica	311	PAOLO FABBRI	
		Definizione	379

Clinica.....	379	Manifestazioni cutanee delle malattie autoinfiam-	
Istopatologia.....	381	matorie.....	392
Etiologia.....	381	<i>Manifestazioni orticarioidi</i>	392
Patogenesi.....	383	<i>Manifestazioni pustolose</i>	393
Diagnosi e diagnostica differenziale.....	388	<i>Manifestazioni granulomatose</i>	394
Letture consigliate.....	388	Letture consigliate.....	394
29. Le malattie autoinfiammatorie.....	391	Acronimi.....	395
EMILIANO ANTIFA, PAOLO FABBRI		Indice analitico.....	397
Introduzione.....	391		
Cenni patogenetici.....	392		

