

# Sindrome di Goodpasture: attualità cento anni dopo

## Goodpasture syndrome: topical issues one hundred years later

### Riassunto

A cento anni dalla sua iniziale definizione nosografica e dalla descrizione dei primi casi, la sindrome di Goodpasture è considerata una vasculite autoimmune sistemica, seppur a prevalente interessamento polmonare e renale. Nel tempo sono stati individuati i bersagli antigenici molecolari, le cause e le concause più o meno certe (tra cui il fumo di sigaretta), le differenze e le analogie con altre vasculiti (sindrome di Churg-Strauss e granulomatosi associata a poliangioite, ex-Wegener) e le peculiarità istologiche e radiologiche. Tuttavia, rimangono diverse zone d'ombra, soprattutto nella comprensione dei meccanismi immunologici implicati nelle prime fasi dell'eziopatogenesi.

Promettenti, anche se tuttora in corso di valutazione, sono i nuovi farmaci biologici (es. anti-CD20<sup>+</sup>), che si affiancano ai tradizionali immunosoppressori e corticosteroidi, soprattutto nelle manifestazioni più severe della patologia, ove la progressiva insufficienza d'organo candida tuttora questi pazienti ad un'inevitabile dialisi o trapianto di rene.

### Summary

*One hundred years after early nosographic assessment, Goodpasture syndrome is considered an autoimmune systemic vasculitis, even though mainly involving the lung as well as the kidney. Antigenic molecular targets, causes or concauses of disease (for example cigarette smoking) and differences or similarities compared to other vasculitis (Charg-Strauss syndrome and granulomatosis with polyangiitis) have been defined. However, immunological processes involved in the early stages of etiopathogenesis remain unclear.*

*Although still under investigation, the new biological drugs (as anti-CD20<sup>+</sup>) are promising for treatment of patients with severe pulmonary and/or renal manifestations of disease, otherwise bounded to dialysis or renal transplant.*

La sindrome di Goodpasture rappresenta una patologia rara <sup>1 2</sup> (0,5-0,9 casi per milione), che tipicamente si manifesta con insufficienza renale acuta (causata da glomerulonefrite rapidamente progressiva) ed emorragia alveolare, a patogenesi, ormai chiaramente dimostrata, autoimmune e nosograficamente definita come malattia da autoanticorpi anti-Membrana Basale Glomerulare (MBG) <sup>2-5</sup>.

**La sindrome di Goodpasture rappresenta una patologia rara che si manifesta con insufficienza renale acuta ed emorragia alveolare, a patogenesi autoimmune.**

Per quanto concerne le caratteristiche epidemiologiche <sup>6-10</sup> i dati sono assai diffor-

mi, sia per la rarità della patologia, sia per l'esiguità di casistiche numericamente consistenti: infatti la quasi totalità dei case report riguarda un unico paziente. La prevalenza di genere è a favore del maschile con oscillazioni tra 3/1 e 5/1; particolarmente colpita è la popolazione giovane con comparsa dei sintomi di esordio tra la seconda-terza decade e quinta-sesta decade di vita; rare le manifestazioni d'esordio sia in età pediatrica (4 anni) sia nell'età avanzata (84 anni), quando invece prevale nel sesso femminile. Nella maggior parte dei casi prevale il coinvolgimento contemporaneo polmonare e renale.

Le rare localizzazioni unicamente polmonari (5-10%) <sup>11</sup> entrano in diagnosi differenziale con forme di emorragia alveolare diffusa associate a capillarite polmonare; in alcuni di questi pazienti, nonostante l'assenza di segni clinici evidenti di nefropatia,



Francesco Belli<sup>1</sup> (foto)  
Franco Salvati<sup>2</sup>  
Mauro Signora<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Immunologia, Università "La Sapienza", Roma;  
<sup>2</sup> Forza Operativa Nazionale Interdisciplinare contro il Carcinoma Polmonare, FONICAP, Roma; <sup>3</sup> U.O. Pneumoncologia, AO San Camillo - Forlanini, Roma

### Parole chiave

Vasculiti • Cellule regolatorie • Tabagismo • Goodpasture

### Key words

Vasculitis • Regulatory cells • Smoking • Goodpasture

Ricevuto il 14-7-2016.

Accettato il 15-9-2016.



Francesco Belli  
Immunologia, Università "La Sapienza"  
via Francesco Massi, 12 pal. B4  
00152 Roma  
f.belli11@virgilio.it

la biopsia renale può evidenziare il cosiddetto *linear staining* tipico della MBG <sup>12</sup>, confermando il contemporaneo interessamento sia dei glomeruli renali che dei capillari/vasi dei setti interalveolari, pur in assenza di una vera e propria manifestazione clinica <sup>12</sup>.

**Le rare localizzazioni unicamente polmonari (5-10%) entrano in diagnosi differenziale con forme di emorragia alveolare diffusa associate a capillarite polmonare.**

Si tratta comunque di casi in cui il coinvolgimento renale e/o polmonare o d'altro organo rimane, più o meno a lungo, subclinico. Sul piano clinico-pratico, queste osservazioni impongono nei pazienti affetti da sindrome di Goodpasture una costante e periodica sorveglianza dei parametri di funzionalità renale e respiratoria, qualora non si possa o non si debba effettuare un'indagine bioptica, che potrebbe comunque diventare necessaria ogni volta che modificazioni degli stessi indici di funzionalità d'organo indirizzino verso un loro maggior coinvolgimento.

**Nei pazienti affetti da sindrome di Goodpasture è necessaria una costante e periodica sorveglianza dei parametri di funzionalità renale e respiratoria.**

Il rapporto tra fumo di sigaretta e sindrome di Goodpasture è stato oggetto di studio <sup>13-27</sup> particolarmente negli anni 1970-1990 e ne è risultato che nei pazienti esposti il fumo si configura come importante fattore di rischio per le emorragie alveolari diffuse, favorite dalla aumentata permeabilità vascolare che si riscontra soprattutto nei forti fumatori. L'esacerbazione degli episodi emorragici in pazienti affetti da sindrome di Goodpasture può essere infatti scatenata dalla ripresa dell'abitudine tabagica (nei pazienti ex fumatori), così come anche da esposizione ad idrocarburi, inalazione di cocaina, o altri fattori quali infezioni ed elevati livelli di anticorpi anti-MBG circolanti, anch'essi considerati fattori di rischio <sup>16</sup>.

**Nei pazienti esposti il fumo è un importante fattore di rischio per le emorragie alveolari diffuse, favorite dalla aumentata permeabilità vascolare riscontrata soprattutto nei forti fumatori.**

Anche i dati anatomo-patologici indicano chiaramente come il fumo sia un'importante concausa nella patogenesi della malattia: l'impressione è che su un substrato di danno tissutale, immunologicamente indotto (aumento degli spazi intercellulari e della barriera endoteliale, lesioni della membrana alveolo-capillare, ridotta funzione osmotica delle membrane inter- e in-

tra-cellulari, alterazioni degli scambi di acqua e ioni fra cellule e spazi contigui), l'azione degli idrocarburi policiclici e di altri metaboliti della nicotina possa determinare un aggravamento delle lesioni in divenire o già costituite <sup>26</sup>. I casi di Goodpasture caratterizzati solo da interessamento polmonare (in assenza quindi delle tipiche alterazioni morfologiche della glomerulonefrite anti-MBG) sono frequenti soprattutto tra i forti fumatori <sup>11 28-32</sup>. Sarebbe interessante sapere se in altre vasculiti sistemiche o a prevalente interessamento polmonare si osservi un analogo effetto patogenetico sommatorio tra cause immunologiche e chimico-fisiche, da fumo di sigaretta, ma al momento non disponiamo di studi al riguardo.

A livello renale la potenzialità dell'espressione patogena degli anticorpi anti-MBG non è della stessa intensità espressa invece a livello polmonare, anche se nella maggior parte dei casi è comunque presente una modesta ematuria, il che fa ritenere che siamo di fronte a una *early form* della sindrome; a favore di tale interpretazione viene sottolineato il fatto che con la cessazione del fumo la sintomatologia respiratoria si attenua e poi scompare, mentre allo stesso tempo il titolo di anti-MBG si negativizza con gradualità.

**Con la cessazione del fumo la sintomatologia respiratoria si attenua e poi scompare, mentre allo stesso tempo il titolo di anti-MBG si negativizza con gradualità.**

Possiamo pertanto ipotizzare, come già accennato, un'azione sinergica tra fattori eziopatogenetici immunologici e fumo: nei fumatori le tipiche lesioni tissutali della sindrome di Goodpasture (e non solo a livello polmonare) sono più precoci, estese e tali da indurre un maggior impegno anatomo-funzionale d'organo. Rimangono incontrovertibili la natura autoimmune della patologia e il ruolo patogenetico degli anticorpi e del complemento, nonché l'intervento delle cellule linfoidi nell'innescare la reazione che conduce al danno d'organo.

Ancora si discute e non è pienamente accertato se gli anticorpi rivolti verso componenti della membrana basale siano direttamente citotossici o se l'effetto lesivo si verifichi solo dopo il legame con il complemento e l'antigene stesso, per formare un immunocomplesso; la presenza in circolo o sulle membrane di anticorpi sia liberi che legati non aiuta a sciogliere i dubbi, ma sembrerebbe indicare un ventaglio di più possibilità.

Le basi immunopatologiche della sindrome di Goodpasture sono state poste negli anni 1955-65 sulla scorta di ricerche riproducenti modelli sperimentali sui ratti, ai quali veniva iniettato siero antipolmone di coniglio. Tra le prime sono da annoverare quelle, condotte in Italia nel 1959, su lesioni provocate da immunosiero antipolmone di ratto <sup>33</sup> e tra quelle successive <sup>34 35</sup>; tre studi: uno studio su ratti Wistar-Kyoto immunizzati con  $\alpha 3$  chain del tipo collagene IV, uno su ratti esposti al

fumo di tabacco<sup>36</sup> ed infine uno condotto utilizzando modelli umanizzati<sup>37</sup>.

**Non è dimostrato se la riduzione o la totale scomparsa degli anticorpi anti-MBG, in circolo e in sede di lesione, sia un dato prognostico significativo.**

Non è dimostrato se la riduzione o la totale scomparsa degli anticorpi anti-MBG, in circolo e in sede di lesione, sia un dato prognostico significativo; nelle altre patologie autoimmuni, abbiamo situazioni in cui la riduzione degli autoanticorpi, spontanea o, più spesso, terapeuticamente indotta si accompagna al miglioramento dei parametri clinici, sintomatologici e strumentali (ANA ed ENA nel LES) ed è pertanto un dato d'importanza prognostica; in altri casi la correlazione è poco rilevante o persino assente, come in alcune malattie autoimmuni d'organo. Nelle altre vasculiti sistemiche la correlazione fra titolo degli autoanticorpi e andamento clinico è variabile: buona nella sindrome di Churg-Strauss e nelle glomeruliti in corso di LES, mediocre nella granulomatosi associata a poliangeite, irrilevante nelle altre forme<sup>38,39</sup>.

Tuttavia dobbiamo ricordare come, soprattutto a livello renale, alcune importanti patologie autoimmuni sono scatenate dall'azione immuno-lesiva degli autoanticorpi (o, meglio, dagli immunocomplessi formati dagli stessi autoanticorpi, complemento e antigeni talora non identificati), che, divenuti insolubili, precipitano a livello delle membrane basali ove esplicano azione citotossica, ma la malattia può in seguito svilupparsi e degenerare anche in assenza di rilevamento in circolo di autoanticorpi o immunocomplessi, sia perché totalmente adesi nei capillari glomerulari, sia perché neutralizzati dai fagociti. Purtroppo, il danno tissutale innescato prosegue e si aggrava, come nel caso delle lesioni glomerulari in corso di malattia reumatica post-streptococcica. La sindrome di Goodpasture potrebbe avvicinarsi a questo modello, soprattutto le forme refrattarie e ingravescenti.

**Un modello che richiama l'alveolite emorragica caratterizzante la sindrome di Goodpasture è quello osservabile in corso di infezioni da virus influenzali A e B, soprattutto alcune forme mutate di H1N1 più aggressive.**

Un modello che in alcuni aspetti richiama l'alveolite emorragica caratterizzante la sindrome di Goodpasture è quello osservabile in corso di infezioni da virus influenzali A e B, soprattutto alcune forme mutate di H1N1 più aggressive, tra le quali è stata descritta (e ricostruita) la famigerata "Spagnola". Di solito i virus influenzali infettano e danneggiano le cellule epiteliali delle alte e medie vie respiratorie, ma alcuni ceppi che, in seguito a passaggi in uccelli o suini, subiscono muta-

zioni delle emoagglutinine e risultano più virulenti, penetrano anche nelle cellule delle basse vie alveolari, provocando danni a carico della membrana basale dell'endotelio che ricordano le lesioni delle vasculiti polmonari autoimmuni, come il Goodpasture e la sindrome di Churg-Strauss. La differenza sostanziale consiste, ovviamente, nei tempi in cui si instaura l'evento lesivo, rapidi nelle infezioni influenzali, lenti e cronici nelle vasculiti, ma l'esito è analogo, con danno della parete che conduce allo stravasamento ematico endoalveolare<sup>40,41</sup>.

Pertanto entrambi i gruppi fra queste patologie possono servire da modello per studiare l'altro. Le interpretazioni patogenetiche della MBG si compendiano essenzialmente in questi punti<sup>21,22,31,42-44</sup>:

- la caratteristica della sindrome è la presenza di anticorpi diretti contro il dominio non collagenico 1 (NC1) della catena  $\alpha 3$  del collagene di tipo IV che si ritrova principalmente a livello della MBG renale e degli alveoli polmonari;
- il coinvolgimento di fattori genetici è evidenziato dal fatto che l'antigene Goodpasture è spesso associato alla classe H2A-DRw2 del sistema HLA anche in gemelli e/o componenti dello stesso nucleo familiare;
- gli anticorpi circolanti sono diretti verso costituenti della MBG e nella maggior parte dei casi sono di tipo IgG1 fissanti il complemento, ma possono essere anche di classe IgA o IgM, talora con coesistenza di due diverse classi;
- il riscontro di autoanticorpi appartenenti a più classi dimostra la natura policlonale della reazione immunoumorale nella sindrome di Goodpasture: il dato è importante anche ai fini diagnostici in quanto, nelle forme renali, discrimina la vasculite da tutte quelle patologie perlopiù ematologiche che possono anche precocemente coinvolgere diverse strutture del rene, ma che si caratterizzano per la presenza di una o più componenti monoclonali;
- nel sostenere la produzione degli anticorpi si ritiene che vi sia una decisiva attivazione di cellule B da parte di linfociti T-helper. La produzione di autoanticorpi è preceduta da una serie di eventi molecolari e immunologici che caratterizzano tutte le vasculiti sistemiche autoimmuni: sono pertanto coinvolte molecole HLA di classe II, che partecipano alla presentazione degli epitopi antigenici tanto alle cellule Th quanto ai linfociti B, dalla cui cooperazione, mediata da citochine IL2, IL3, IL6, avviene la selezione e l'amplificazione multiclonale di cellule anticorpopoietiche. L'interruzione dei circuiti di controllo, inibizione e soppressione (vedi oltre) mantiene nel tempo tanto la reazione infiammatoria quanto quella autoimmune, che sfugge a tali meccanismi, peraltro non pienamente identificati nella sindrome; né è ben chiaro se si tratti di un deficit numerico e/o funzionale delle cellule inibitorie e dei loro mediatori.

In questi ultimi 10 anni gli aspetti patogenetici si sono arricchiti di nuovi elementi interpretativi. È stata

infatti definita la natura dell'antigene e dei suoi epitopi ed è stata messa in grande evidenza una rilevante associazione della malattia anti-MBG sia con i geni dell'allele HLA-DRB1\*1501, sia con i geni di FCGR e KLK<sup>45-47</sup>. Inoltre, si è proceduto all'analisi strutturale degli epitopi relativi agli autoanticorpi con conseguente riflesso su una miglior definizione del ruolo "critico" che la conformazione dimensionale dell'esamero  $\alpha$ 345NC1 ha nell'innescare la risposta autoimmune: proprio in rapporto alla modificata struttura quaternaria dell'esamero si è affermato il concetto di *confermeropatya*<sup>48,49</sup>.

**La sindrome di Goodpasture è interessante quale reazione autoimmune verso epitopi antigenici che hanno conservato la struttura molecolare, ma subendo modifiche conformazionali nello spazio.**

Pertanto la sindrome di Goodpasture si rivela interessante, oggi, per la possibilità di inquadrarla e studiarla fra le reazioni autoimmuni dirette verso epitopi antigenici che hanno sì conservato la propria struttura molecolare, ma hanno subito modifiche per quanto riguarda la conformazione nello spazio delle molecole stesse.

Un nuovo filone di indagini riguarda il ruolo delle cellule regolatorie, inibitrici o soppressorie nelle malattie autoimmuni, comprese le vasculiti sistemiche: si ipotizza che anche per queste forme l'innescamento o il mantenimento della reazione anticorpale o cellulare verso strutture "self" sia determinata da una carenza, numerica o funzionale, di dette componenti e dei loro mediatori. Nelle vasculiti e nella sindrome di Goodpasture vi sono al riguardo segnalazioni preliminari sui cloni Th17 e IL17, il cui deficit è peraltro ben documentato da tempo in altre malattie autoimmuni come ad esempio la sclerosi multipla. In quest'ambito tuttavia gli studi sui meccanismi cellulari e umorali di inibizione e controllo nelle vasculiti sono solo preliminari, se confrontati con altri disordini autoimmuni (come le neuropatie, il diabete, le connettiviti) ove appare più delineato il ruolo non solo delle cellule Th17, ma anche della congerie di cellule inibitorie e regolatorie di nuova individuazione: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high+</sup>CD127<sup>-</sup>CD94<sup>-</sup> (o semplicemente Treg), CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high+</sup>CD38<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> o altri cloni linfocitari esprimenti Foxp3<sup>50</sup>. Il ruolo di queste cellule in molte patologie autoimmuni si sta ben delineando, nelle vasculiti rimane perlopiù oscuro.

L'*American College of Rheumatology*, nell'ultima classificazione redatta delle vasculiti sistemiche, oltre a ribadire la distinzione a seconda del calibro dei vasi colpiti, ha individuato due grossi gruppi: forme granulomatosi e non; tra le prime, ricordiamo la granulomatosi associata a poliangioite, tra le seconde la sindrome di Churg-Strauss. Sottolineiamo queste due patologie per le analogie cliniche, sintomatologiche e d'organo con la sindrome di Goodpasture, la quale peraltro si avvicina per molti aspetti soprattutto alla seconda. Alcuni elementi distintivi permettono peraltro di porre una

diagnosi congrua: l'eosinofilia periferica e negli infiltrati infiammatori, tipica dello Churg-Strauss e assente, almeno così marcata, nel Goodpasture; la differenza del reperto ANCA<sup>+</sup>, patognomonico nella prima, incostante nella seconda; la differente natura dei bersagli antigenici; il precoce coinvolgimento renale, caratteristico del Goodpasture. La poliangioite si distingue per altre caratteristiche, come il tipico infiltrato granulomatoso e le lesioni necrotico-destruente del naso e delle alte vie respiratorie.

Le caratteristiche anatomo-patologiche fondamentali della sindrome di Goodpasture possono essere così sintetizzate:

- a livello polmonare presenza di emorragie intra-alveolari, fibrosi settale, macrofagi infarciti di emosiderina, interstizio sede di infiltrazione linfomonocitaria, deposizione lineare a nastro di Ig e di complemento nella membrana alveolo-capillare, sia pur meno accentuata e più rara rispetto all'analoga deposizione che osserviamo nella membrana basale dei glomeruli renali;
- a livello renale l'elemento distintivo è costituito dalla presenza di una continua deposizione lineare di Ig e di complemento lungo la membrana basale nel contesto di un quadro di glomerulonefrite, talora necrotizzante, ma in taluni casi di semplice glomerulopatia microscopica in cui la tipica deposizione lineare di immunoglobuline di classi diverse (IgG, A, M) non provoca apparente reazione.

**Il quadro radiologico è ampiamente variabile in rapporto alle fasi della malattia: negli stadi iniziali si evidenziano alla radiografia del torace opacità a chiazze disseminate. Nelle fasi successive si può avere la comparsa di aspetti reticolari uniformemente distribuiti.**

Il quadro radiologico è ampiamente variabile in rapporto alle fasi della malattia: negli stadi iniziali si evidenziano alla radiografia del torace opacità a chiazze disseminate, per lo più uniformemente, nel parenchima polmonare, di solito più numerose in sede perilare e nei campi medio basali con consolidamento degli spazi aerei generalmente simmetrico, cui talora si aggiungono piccole aree di maggiore addensamento ben distinguibili al broncogramma aereo. Nelle fasi successive si può avere la comparsa di aspetti reticolari uniformemente distribuiti e, nel caso di ripetuti episodi emorragici, si può giungere anche ad aspetti di fibrosi polmonare, peraltro non frequentemente forieri di ipertensione polmonare.

Il trattamento terapeutico in questi ultimi anni ha continuato a ruotare, con confermata discreta/buona efficacia, intorno a ciclofosfamida, azatioprina, immunosoppressori (corticosteroidi), plasmaferesi e, nei casi di grave insufficienza renale, all'emodialisi o persino al trapianto di rene. Più recente, ed ancora in discussione, l'impiego dell'anticorpo monoclonale

anti-CD20<sup>+</sup>, rituximab, al quale sembrano rispondere i pazienti refrattari di maggiore gravità della MBG per marcata componente emorragica, al pari di quanto viene riportato per il micofenolato mofetile; altri agenti immunosoppressori biologici (etanercept, ecc.) non hanno fornito anch'essi piena conferma della loro reale efficacia. La terapia biologica si propone nella sindrome di Goodpasture, attualmente, in seconda battuta, qualora i farmaci immunomodulatori, corticosteroidi e antiinfiammatori convenzionali non diano risultati ottimali, nella fase di attacco o in mantenimento; in questo senso anti-CD20<sup>+</sup> si allinea all'uso e alle esperienze maturate in altre patologie autoimmuni.

## Conclusioni

Concludiamo con due ultime riflessioni: da una parte il rilievo di un substrato comune, eziopatogenetico, clinico e immunologico che accomuna la gran parte delle vasculiti, spesso separate da un esilissimo filo di caratteristiche, dall'altra il dubbio che, soprattutto in passato, molte forme non abbiano avuto una precisa collocazione nosografica, soprattutto quelle etichettate come "vasculiti sistemiche ANCA associate". Pertanto la reale frequenza di ciascuna di queste sindromi potrebbe essere rimessa in discussione e sarebbe auspicabile che qualcuno si dedicasse alla revisione di passati quadri istologici alla luce delle nuove acquisizioni.

Sono trascorsi ormai circa 100 anni (1919) da quando Goodpasture descrisse il quadro clinico della sindrome alla quale soltanto nel 1958 venne attribuito il suo nome coniando il termine di MBG in occasione di un report su 9 casi della malattia aventi le stesse caratteristiche cliniche descritte dall'Autore statunitense.

Negli ultimi anni si sono fatti notevoli progressi nella comprensione eziopatogenetica, immunologica in particolare, clinica e diagnostica delle vasculiti sistemiche e anche della sindrome di Goodpasture: conosciamo i substrati antigenici, i meccanismi che innescano la reazione autoimmune, i risvolti diagnostici mediante la ricerca di autoanticorpi specifici, in alcune forme patognomonici, le nuove terapie biologiche. Tuttavia abbiamo l'impressione che tanto nella ricerca di base, quanto nelle applicazioni clinico-pratiche, la pneumologia sia rimasta "alla finestra" e abbia in definitiva beneficiato dei progressi pervenuti da altre discipline: immunologia, nefrologia, *imaging*, farmacologia.

## Bibliografia

- 1 Duncan DA, Drummond KN, Michael PF, Vernier RL. *Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis: report of 6 cases and study of a renal lesion by the fluorescent antibody technique and electron microscopy*. Ann Intern Med 1965;62:920-38.
- 2 Paone G, Toti S, Salvati F. *Le malattie polmonari rare*. Recenti Prog Med 2014;105:341-50.
- 3 Passaleva A, Ricci M. *Patologia broncopolmonare da autoimmunità. La sindrome di Goodpasture*. In: Spina G, Bon-signore G. *La patologia respiratoria*. Torino: Edizioni Medico Scientifiche 1978, pp. 311-5.

- 4 Thoene JG. *Physician Guide to Rare Diseases*. Montvale: Dowden Publishing Company 1995, pp. 413-4.
- 5 Kienast J, Muller-Quernheim W. *Fenomeni autoimmuni. Sindrome di Goodpasture*. In: Ferlinz R. *Diagnostica in Pneumologia*. Milano: McGraw-Hill 1994, pp. 345-7.
- 6 De Bernardi M, Sturani C, Zanasi A. *Sindrome di Goodpasture*. In: De Bernardi M, Sturani C, Zanasi A. *Diagnosi e terapia delle malattie dell'apparato respiratorio*. Pavia: Edizioni Medico-Scientifiche 1991, pp 50-1.
- 7 Teague A, Doak PB, Simpson J, et al. *Goodpasture's syndrome: an analysis of 29 cases*. Kidney Int 1978;13:492-504.
- 8 Parè JAP, Fraser RG. *Diagnosi delle malattie del torace. Sindrome di Goodpasture ed emorragia polmonare idiopatica*. Roma: Verduci Editore 1990, pp. 380-4.
- 9 Proskev AJ, Weatherbee L, Easterlin RE, et al. *Goodpasture's syndrome: a report of five cases and review of the literature*. Am J Med 1970;48:162-73.
- 10 Marciàno G, Marino M. *Sindromi emorragiche endoalveolari. Malattia da anticorpi antimembrana basale (Sindrome di Goodpasture)*. In: Donner CF, Sanguinetti CM. *Trattato Italiano di Pneumologia*. Pisa: Edi-Aipo Scientifica 2000, pp. 1314-5.
- 11 Schwarz NJ, Cherniack RM, King TE. *Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. Goodpasture's disease*. In: Murray JF, Nadel MA, Mason RJ, Boushy HA. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: Saunder Company 2000, pp. 1742-3.
- 12 Zimmerman SW, Varanasi YR, Hoff B. *Goodpasture's syndrome with normal renal function*. Am J Med 1979;66:163-71.
- 13 Beirne GJ, Brennan JT. *Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents: mediated by antiglomerular basement membrane antibody*. Arch Environ Health 1972;25:365-9.
- 14 McPhaul JJ Jr, Mullins JD. *Glomerulonephritis mediated by antibody to glomerular basement membrane. Immunological, clinical and histopathological characteristics*. J Clin Invest 1976;57:351-61.
- 15 Jones JG, Minty BD, Lawler P, et al. *Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers*. Lancet 1980;1:66-8.
- 16 Donaghy M, Rees AJ. *Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane*. Lancet 1983;1:1390-3.
- 17 Rees AJ. *Pulmonary injury caused by anti-basement membrane antibodies*. Semin Respir Crit Care Med 1984;5:264-72.
- 18 Keogh AM, Ibels LS, Allen DH, et al. *Exacerbation of Goodpasture's syndrome after inadvertent exposure to hydrocarbon fumes*. Br Med J 1984;288:188.
- 19 Lombard CM, Colby TV, Elliot CG. *Surgical pathology of the lung in antibasement membrane antibody associated with Goodpasture's syndrome*. Hum Pathol 1989;20:445-51.
- 20 Kelly PT, Haponick EF. *Goodpasture's syndrome. Molecular and clinical advances*. Medicine (Baltimore) 1994;73:171-85.
- 21 Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. *Goodpasture's disease*. Lancet 2001;358:917-20.
- 22 Turner AN. *Goodpasture's disease*. Nephrol Dial Transplant 2001;16(suppl. 6):52-4.
- 23 Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. *An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases*. Eur Respir Rev 2012;21:207-17.
- 24 Kussman A, Gohara A. *Serum antibody-negative Goodpasture's syndrome with delta granule pool storage deficiency and eosinophilia*. Clin Kidney J 2012;5:572-5.

- <sup>25</sup> Park MS. *Diffuse alveolar hemorrhage*. Tuberc Respir Dis 2013;74:151-62.
- <sup>26</sup> Kashif W, Yaqub S, Mahmood SF, Patel J. *Double-positive Goodpasture's syndrome with concomitant active pulmonary tuberculosis*. Saudy J Kidney Dis Transplant 2013;24:783-8.
- <sup>27</sup> Hagmeyer L, Randerat W. *Smoking-related interstitial lung diseases*. Dtsch Arztebl Int 2015;112:43-50.
- <sup>28</sup> Lamriben L, Kourilsky O, Mougnot B, et al. *Goodpasture's syndrome with asymptomatic renal involvement. Disappearance of antiglomerular basement membrane antibodies deposits after treatment*. Nephrol Dial Transplant 1993;8:1267-9.
- <sup>29</sup> Ang C, Savige J, Dawborn J, et al. *Antiglomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal function*. Nephrol Dial Transplant 1998;13:935-9.
- <sup>30</sup> Yuong Min SA, Rutherford P, Ward MK, et al. *Goodpasture's syndrome with normal renal function*. Nephrol Dial Transplant 1996;11:2302-5.
- <sup>31</sup> Kuzmanic D, Jelakovic B, Rakusic N, et al. *Goodpasture's syndrome with normal renal function*. Clin Nephrol 1999;51:319-20.
- <sup>32</sup> Sethi S, Lewin M, Lopez L, Lager D. *Linear antiglomerular basement membrane IgG but no glomerular disease: Goodpasture's syndrome restricted to lung*. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1233-5.
- <sup>33</sup> Belli N, Coppola G. *Lesions induced by an antilung serum*. Ann Ist Forlanini 1960;20:45-58.
- <sup>34</sup> Burrel RG, Wallace JP, Andrews CE. *Lung antibodies in patients with pulmonary diseases*. Am Rev Resp Dis 1964;89:697-706.
- <sup>35</sup> Abbate M, Kalluri R, Corna AD, et al. *Experimental Goodpasture's syndrome in Wistar-Kyoto rats immunized with alpha 3 chain of type IV collagen*. Kidney Int 1998;54:1550-61.
- <sup>36</sup> Escolar Castellon JD, Roche Roche PA, Escolar Castellon A, Miñana Amada C. *The modifications produced in allergic alveolitis and in Goodpasture's syndrome due to exposure to cigarette smoking*. Histo Histopathol 1991;6:535-47.
- <sup>37</sup> Worni-Schudel IM, Clark AG, Chien T, et al. *Recovery of a human natural antibody against the noncollagenous-1 domain of type IV collagen using humanized models*. J Transl Med 2015;13:185.
- <sup>38</sup> Belli F, Storniello G, Sacripanti D, Trinca J. *Correlazione tra quadro clinico, reperto istologico e titolo degli ANCA nel follow-up delle vasculiti idiopatiche granulomatose sistemiche*. Ann Osp San Camillo-Forlanini 2001;3:166-75.
- <sup>39</sup> Belli F. *Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili e vasculiti: stato dell'arte*. Ann Osp San Camillo-Forlanini 2001;3:291-6.
- <sup>40</sup> Worobey M, Han GZ, Rambaut A. *Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus*. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:8107-12.
- <sup>41</sup> Taubenberger JK, Baltimore D, Doherty PC, et al. *Reconstruction of the 1918 influenza virus: unexpected rewards from the past*. MBio 2012;3:e00201-12.
- <sup>42</sup> Signora M. *Sindrome di Goodpasture*. In: Salvati F, Schmid G. *Prontuario di Pneumologia Clinica*. Roma: Società Editrice Universo, 2006, pp. 101-3.
- <sup>43</sup> de Groot K, Gross WL, Schnabel A. *Das pulmorenale Syndrom*. Internist 2002;44:1140.
- <sup>44</sup> Lou YH. *Anti-GBM glomerulonephritis: a T-cell-mediated autoimmune disease?* Arc Immunol Ther Exp 2004;52:96-103.
- <sup>45</sup> Zhou XJ, Lv JC, Zhao MH, Zhang H. *Advances in the genetics of antiglomerular basement membrane disease*. Am J Nephrol 2010;32:482-90.
- <sup>46</sup> Ooi JD, Kitching AR, Holdsworth SR. *Review: T helper 17 cells: their role in glomerulonephritis*. Nephrology (Carlton) 2010;15:513-21.
- <sup>47</sup> Hellmark T, Segelmark M. *Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM)*. J Autoimmun 2014;48:9:108-12.
- <sup>48</sup> Pedchenko V, Vanacore R, Hudson B. *Goodpasture's disease: molecular architecture of the autoantigen provides clues to etiology and pathogenesis*. Curr Opin Nephrol Hypertension 2011;20:290-6.
- <sup>49</sup> Chan AL, Louie S, Leslie KO, et al. *Cutting edge issues in Goodpasture's disease*. Clin Rev Allergy Immunol 2011;41:151-62.
- <sup>50</sup> Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. *Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3*. Science 2003;299:1057-61.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.