

Serie - "Malattie respiratorie occupazionali"

a cura di Stefania Cerri

# Le pneumopatie infiltrative diffuse di origine professionale

Prima parte

## Occupational diffuse parenchymal lung diseases

First part

### Riassunto

Le pneumopatie infiltrative diffuse raccolgono un gruppo eterogeneo di malattie accomunate da caratteristiche cliniche, radiologiche e istopatologiche in parte sovrapponibili. Tra le interstiziopatie polmonari ad eziologia nota ritroviamo le forme ad origine professionale. La polmonite da ipersensibilità costituisce una sindrome complessa che insorge con un meccanismo immuno-mediato, ma con manifestazioni cliniche variabili in base al tipo di agente causale, alla durata di esposizione e alla suscettibilità individuale. Le pneumoconiosi sono invece patologie polmonari che si sviluppano in seguito all'inalazione di polveri minerali, e le forme più rappresentative sono costituite dalla silicosi e dall'asbestosi. Date le innumerevoli forme di malattie occupazionali che si possono riscontrare, le immagini radiologiche e la valutazione istologica rappresentano punti chiave a fini diagnostici. L'allontanamento dall'agente causale rappresenta invece il cardine prioritario del trattamento, cui si possono associare trattamenti farmacologici più o meno specifici come gli steroidi.

### Summary

*Interstitial lung diseases collect a number of different diseases, which share clinical, radiological and histopathologic similar features. Among the group of interstitial lung disease with a clear etiology, occupational lung disease represent a huge subgroup. Hypersensitivity pneumonitis is a complex syndrome that develops from an immunologically-mediated mechanism but with clinical manifestations depending on the type of causal antigen, the duration of exposure and the individual susceptibility. Pneumoconiosis are pulmonary diseases that develop secondary to the inhalation of mineral powders, and the most representative forms are silicosis and asbestosis. To date, many occupational diseases have been identified; radiological images and histological evaluation play a central role for the diagnosis. Avoidance of exposure to a suspected or confirmed causative agent is the cornerstone of treatment, and other more or less specific drugs, like steroids, may be associated.*

Le pneumopatie infiltrative diffuse (DPLD, *Diffuse Parenchymal Lung Diseases*), note anche come interstiziopatie polmonari (ILDs, *Interstitial Lung Diseases*), costituiscono un gruppo molto ampio ed eterogeneo di malattie accomunate da caratteristiche cliniche, radiologiche e istopatologiche in parte sovrapponibili<sup>1</sup>. LeILDs vengono distinte in forme idiopatiche e forme ad eziologia nota. Questo primo seppur grossolano inquadramento è di fondamentale importanza in quanto può comportare opzioni terapeutiche e prognosi molto diverse. Il presente articolo è dedicato alleILDs di origine professionale (Tabella I).

## Polmonite da ipersensibilità

La polmonite da ipersensibilità (HP, *Hypersensitivity Pneumonitis*) o alveolite allergica estrinseca (EAA, *Extrinsic Allergic Alveolitis*) costituisce una sindrome complessa con intensità, manifestazioni cliniche e storia naturale variabili in base al tipo di agente causale, alla durata di esposizione e alla suscettibilità individuale<sup>3,4</sup>.

## Epidemiologia

L'epidemiologia dell'HP rimane non ben definita, in quanto ad oggi sono stati condotti pochi studi di popolazione in merito.



Elisabetta Cocconcelli  
Paolo Spagnolo (foto)

U.O.C. di Pneumologia,  
Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche, Toraciche e  
Vascolari, Università degli Studi di  
Padova

### Parole chiave

Interstiziopatie polmonari • Malattie occupazionali • HRCT • Lavaggio broncoalveolare

### Key words

Interstitial lung diseases • Occupational diseases • HRCT • Bronchoalveolar lavage

Ricevuto il 21-5-2017.

Accettato il 23-6-2017.



Paolo Spagnolo  
U.O.C. di Pneumologia,  
Dipartimento di Scienze  
Cardiologiche, Toraciche e  
Vascolari,  
Università degli Studi di Padova  
via Giustiniani, 3  
35128 Padova  
paolo.spagnolo@unipd.it

**Tabella I.** Agenti occupazionali di tipo organico, inorganico o di altro genere direttamente correlati a patologia interstiziale polmonare <sup>2</sup>.

Polveri inorganiche	Polveri organiche
<p>Silicati</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Silice ("Silicosi")</li> <li>• Asbesto ("Asbestosi")</li> <li>• Talco (fillosilicato di magnesio, "Talcosi")</li> <li>• Caolinite o "china clay" (idrossilicato di alluminio, "Caolinosi")</li> <li>• Diatomite (roccia silicea sedimentaria di origine organica, origina dalla sedimentazione su fondo marino o lacustre dei gusci silicei delle diatomee)</li> <li>• Nefelina (allumosilicato di sodio e potassio)</li> <li>• Silicati di alluminio (sericite, sillimanite, zeolite)</li> <li>• Cemento <i>Portland</i>, ottenuto dalla macinazione di <i>clinker</i> e gesso</li> <li>• Mica (fillosilicato di potassio e magnesio, "Micatosi vera")</li> <li>• Berillio ("Berilliosi")</li> </ul>	<p>Batteri termofili (es. <i>Saccaropolyspora rectivirgula</i>, <i>Macropolyspora faeni</i>, <i>Thermactinomyces vulgaris</i>, <i>Thermoactinomyces sacchari</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmone del contadino o <i>farmer's lung</i></li> <li>• Polmone da umidificatori o da condizionatori d'aria o <i>humidifier or air conditioner lung</i></li> <li>• Polmone dei lavoratori del grano o <i>grain handler's lung</i></li> <li>• Bagassosi o <i>Bagassosis</i></li> </ul> <p>Altri batteri (es. <i>Bacillus cereus</i>, <i>Bacillus subtilis</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmone da umidificatori o da condizionatori d'aria o <i>humidifier or air conditioner lung</i></li> </ul> <p>Mycobacteria (<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hot tub lung</i> e <i>swimming pool lung</i></li> <li>• <i>Metal grinding</i></li> </ul>
<p>Carbone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polvere di carbone ("Antracosi")</li> <li>• Grafite</li> </ul>	<p>Funghi (es. <i>Aspergillus species</i>, <i>Cryptostroma Corticale</i>, <i>Aureobasidium Pullulans</i>, <i>Penicillium Species</i>, <i>Trichosporon cutaneum</i>, <i>Penicillium casei</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmone del contadino o <i>farmer's lung</i></li> <li>• Polmone del coltivatore di funghi o <i>mushrooms worker's lung</i></li> </ul> <p>Proteine animali (escrementi, siero, piume o bachi da seta)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polmone dell'allevatore di uccelli o <i>bird fancier's disease</i></li> <li>• <i>Feather duvet lung</i> e <i>silk production HP</i></li> </ul>
<p>Metalli</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stagno ("Stannosi")</li> <li>• Alluminio: <ul style="list-style-type: none"> <li>– polvere di alluminio</li> <li>– bauxite o ossido di alluminio</li> </ul> </li> <li>• Metalli duri: <ul style="list-style-type: none"> <li>– cadmio</li> <li>– ossido di Titanio</li> <li>– tungsteno</li> <li>– cobalto</li> <li>– afnio</li> <li>– niobio (o columbio)</li> <li>– vanadio</li> </ul> </li> <li>• Ferro ("Siderosi")</li> <li>• Bario ("Baritosi")</li> <li>• Antimonio (leghe e ossidi)</li> <li>• Ematite o polveri miste a contenuto di ossido di ferro, silice e silicati ("Siderosilicosi")</li> <li>• Polveri miste di argento e ferro ("Argiro-siderosi")</li> <li>• Solfato di rame e calce idrata (<i>vineyard sprayer's lung</i>)</li> <li>• Metalli rari: <ul style="list-style-type: none"> <li>– cerio</li> <li>– scandio</li> <li>– ittrio</li> <li>– lantanio</li> </ul> </li> </ul>	<p>Altri inalanti diversi dalle polveri inorganiche ed organiche</p> <p>Sostanze chimiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fibre sintetiche (orlon, nylon, poliestere, acrilico)</li> <li>• cloruro di vinile e polvere di cloruro di polivinile</li> </ul> <p>Gas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ossigeno</li> <li>• ossidi di azoto</li> <li>• biossido di zolfo</li> <li>• cloro</li> <li>• isocianato di metile</li> </ul> <p>Fumi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ossido di zinco, manganese, cadmio, ferro, magnesio, nickel, ottone, selenio, stagno, antimonio</li> <li>• isocianati (MDI)</li> <li>• anidride trimellitica (<i>chemical worker's lung</i>)</li> </ul> <p>Vapori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idrocarburi</li> <li>• resina termoindurente (lavoratori di pneumatici in gomma)</li> <li>• isocianati (TDI)</li> <li>• mercurio</li> </ul> <p>Aerosol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• olii</li> <li>• grassi</li> <li>• piretro (insetticida naturale)</li> </ul>

Sia l'incidenza che la prevalenza dell'HP sono relativamente sottostimate.

**La polmonite da ipersensibilità costituisce una sindrome complessa con intensità, manifestazioni cliniche e storia naturale variabili in base al tipo di agente causale, alla durata di esposizione e alla suscettibilità individuale.**

Molte forme lievi o subcliniche non vengono identificate in quanto i sintomi possono mimare una sindrome simil influenzale o semplicemente non sono specifici. Inoltre, solo una piccola percentuale di individui con storia di esposizione ambientale e/o occupazionale sviluppa una HP clinicamente significativa.

**Oltre a fattori propri dell'agente causale e a fattori intrinseci del paziente, l'incidenza e la prevalenza dell'HP variano considerevolmente a seconda dell'area geografica e del periodo dell'anno analizzati.**

Oltre a fattori propri dell'agente causale e a fattori intrinseci del paziente, l'incidenza e la prevalenza dell'HP variano considerevolmente a seconda dell'area geografica e del periodo dell'anno analizzati <sup>4</sup>.

## Prevalenza

- Il polmone del contadino o *farmer's lung* interessa dallo 0,4 fino al 7% della popolazione contadina. In base alla regione geografica, al clima e al tipo di coltivazione praticata, la prevalenza varia dal 2% tra i contadini delle zone aride al 9% tra i contadini delle aree a clima umido <sup>5,6</sup>.
- Il polmone dell'allevatore di uccelli o *bird fancier's lung* ha una prevalenza variabile tra il 6 e il 15%, con valori assoluti compresi tra 20 e 20.000 pazienti affetti su 100.000 persone a rischio <sup>14,15</sup>. La prevalenza dell'HP tra gli allevatori di uccelli sembra essere più alta rispetto alla prevalenza tra gli agricoltori, verosimilmente perché gli allevatori di uccelli hanno una esposizione più continuativa all'agente causale nel corso dell'anno, non risentendo degli andamenti stagionali.

## Incidenza

Anche l'incidenza di malattia è variabile essendo influenzata dagli stessi fattori da cui dipende la variabilità nella prevalenza <sup>6,14</sup>. Allo stesso modo, l'incidenza di HP fra gli allevatori di uccelli è più alta rispetto agli agricoltori, con valori rispettivamente di 8-540 per i primi e 6-21 per i secondi su 100.000 individui a rischio all'anno.

## Effetto del fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è associato ad un rischio ridotto di sviluppare la malattia <sup>16,17</sup>. D'altra parte, nei pazienti

con HP che continuano a fumare il fumo non riduce l'intensità di malattia e può anzi favorirne l'evoluzione verso la fibrosi <sup>18</sup>. Il meccanismo attraverso il quale questo succede è sconosciuto, ma potrebbe essere legato al fatto che i fumatori hanno livelli di anticorpi inferiori rispetto ai non fumatori a parità di esposizione all'agente causale <sup>18-20</sup>. In uno studio condotto su 102 allevatori di uccelli, la risposta immunitaria IgG4 verso gli antigeni dei piccioni era molto più bassa nei fumatori (4%) rispetto ai non fumatori (55%) <sup>19</sup>.

## Eziologia

Molti impieghi lavorativi espongono i soggetti al contatto con sostanze organiche che possono causare lo sviluppo di una HP. In particolare, ad oggi sono stati individuati oltre 300 sottotipi di antigeni in grado di causare una HP (Tabella I).

**Ad oggi sono stati individuati oltre 300 sottotipi di antigeni in grado di causare una HP.**

- Molte sostanze possono causare la malattia tra gli agricoltori e tra gli allevatori di bestiame <sup>21</sup>. L'HP degli agricoltori deve essere distinta dalle reazioni acute alle polveri e alle muffe, definite anche in inglese con l'acronimo ODTS cioè *Organic Dust Toxic Syndrome*. L'ODTS insorge tra gli agricoltori molto più frequentemente dell'HP ed è causata dall'esposizione intensa, in genere concentrata in un singolo giorno (4-12 ore), all'agente causale, mentre l'HP si sviluppa in seguito ad esposizione protratta <sup>21</sup>. L'ODTS si manifesta con una sintomatologia simil influenzale con febbre fino ai 38°C, brividi, mialgia e malessere generale.
- L'HP può insorgere anche in seguito ad esposizione ad antigeni di organismi colonizzanti sistemi ad aria (condizionatori), serbatoi di acqua riscaldati, umidificatori ad ultrasuoni portatili, piscine, vasche idromassaggio, moquette o tende delle docce (Tabella I) <sup>22,23</sup>. Il *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) rappresenta un agente patogeno per i pazienti immunocompromessi o con una pneumopatia cronica di base <sup>24-26</sup>. L'infezione viene contratta generalmente in seguito al contatto con fonti di acqua contaminate e genera un processo infiammatorio di tipo granulomatoso, il cui unico trattamento consiste nell'allontanamento dalla fonte di esposizione.
- Altre forme di HP possono essere causate dall'esposizione tramite aerosolizzazione ad escrementi di uccelli ed a materiale proteico essiccato (Tabella I). Altre fonti di infezione possono essere rappresentate dai sistemi di riscaldamento oppure dai cusci e coperte a base di piume contaminate <sup>27</sup>.
- I veterinari sono un'altra categoria a rischio di sviluppare HP, perché a contatto protratto con animali e polveri organiche.
- I processi di lavorazione del grano espongono fa-

cilmente questo prodotto alla contaminazione da parte di microrganismi patogeni ed insetti come *Sporobolomyces*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus clavatus* e *Sitophilus granaries*<sup>28</sup>.

- Alberi, piante (canna da zucchero) e i loro derivati possono essere colonizzati da muffe, che espongono giardinieri o altre categorie lavorative allo sviluppo di HP.

**Il tempo che intercorre tra l'esposizione all'agente causale e la comparsa dei sintomi varia da mesi a decenni, per cui il corretto inquadramento diagnostico è spesso difficile.**

Il tempo che intercorre tra l'esposizione all'agente causale e la comparsa dei sintomi varia da mesi a decenni, per cui il corretto inquadramento diagnostico è spesso difficile.

## Immunopatogenesi

L'HP è il risultato di un processo immuno-mediato che insorge in seguito all'inalazione di antigeni di dimensioni inferiori ai 5 µm e al loro deposito a livello del parenchima polmonare attraverso i vasi linfatici e i bronchioli respiratori. Si innescano dapprima reazioni di ipersensibilità di tipo III (formazione di immunocomplessi) e poi si assiste progressivamente ad un processo di ipersensibilità di tipo IV (attivazione di linfociti T).

**È noto come l'HP si presenti clinicamente in modo variabile a seconda dell'agente causale, della durata dell'esposizione e dei fattori intrinseci del paziente.**

Nella maggior parte degli individui esposti ad agenti occupazionali e/o ambientali si osserva un richiamo locale polmonare di linfociti senza manifestazioni cliniche di malattia; al contrario, in individui suscettibili si verifica una reazione immunitaria ed infiammatoria particolarmente intensa alla quale seguono le manifestazioni cliniche dell'HP. È noto come l'HP si presenti clinicamente in modo variabile a seconda dell'agente causale, della durata dell'esposizione e dei fattori intrinseci del paziente<sup>34</sup>. Uno studio recente ha valutato l'insorgenza della polmonite da ipersensibilità in soggetti con storia di esposizione a piccioni, di cui 44 sintomatici e 50 pazienti asintomatici e 99 controlli<sup>29</sup>. Gli Autori hanno osservato una correlazione significativa tra polimorfismi di alcuni alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC, *Major Histocompatibility Complex*) di classe II e lo sviluppo di HP (aumentata espressione degli alleli HLA-DRB1\*1305  $p < 0,001$  o HLA-DQB1\*0501  $p < 0,05$ ; ridotta espressione di HLA-DRB1\*0802  $p < 0,05$ )<sup>29</sup>.

Nelle forme di HP acuta si ha dunque la formazione

di immunocomplessi, come suggerito dagli alti titoli di IgG antigene-specifiche (precipitine) presenti nel siero dei soggetti affetti, e un accumulo di neutrofilii nel parenchima polmonare. Nelle forme di HP subacuta e cronica la reazione immuno-infiammatoria è mediata da un richiamo locale di linfociti T, con incremento della quota T helper CD4+, aumento del rapporto CD4+/CD8+ e differenziazione dei T helper nel sottotipo di linfociti Th2<sup>30</sup>.

## Classificazione e manifestazioni cliniche

L'HP viene classicamente distinta in acuta, subacuta e cronica, anche se non vi sono dei criteri universalmente accettati per definire ognuna di esse, ed esiste un'estrema variabilità clinica tra una forma e l'altra.

**L'HP viene classicamente distinta in acuta, subacuta e cronica, anche se non vi sono dei criteri universalmente accettati per definire ognuna di esse.**

- Le forme di **HP acuta** si manifestano in seguito ad un'esposizione molto intensa all'agente causale. I sintomi insorgono generalmente dopo 4-6 ore dall'esposizione e possono essere confusi con sintomi simil influenzali (febbre, brividi, nausea, malessere e dispnea senza *wheezing*), che tendono ad affievolirsi con l'allontanamento dalla fonte di sensibilizzazione. Alla visita, il paziente si presenta tachipnoico con fini crepitii all'auscultazione del torace, mentre agli esami di laboratorio si può rilevare un innalzamento dei valori di VES, PCR e LDH. Le prove di funzionalità respiratoria mostrano un quadro restrittivo o misto restrittivo/ostruttivo, associato ad una riduzione della diffusione polmonare al monossido di carbonio ( $D_{L_{CO}}$ )<sup>30</sup>.
- Le forme di **HP subacuta** sono generalmente causate da una esposizione modesta ma prolungata all'agente causale, e si manifestano con tosse produttiva, dispnea, astenia e perdita di peso che si sviluppano nell'arco di settimane fino a qualche mese. Le forme di HP subacuta che si protraggono nel tempo spesso necessitano del trattamento con corticosteroidi per prevenire l'evoluzione cronica/fibrosante della malattia.
- Le forme di **HP cronica** esordiscono nell'arco di mesi o anni, manifestandosi con tosse secca ingravescente, dispnea da sforzo, astenia e perdita di peso, fino al *clubbing* digitale negli stadi più avanzati. I pazienti possono non ricordare manifestazioni cliniche tipiche di un evento acuto. Giunti allo stadio di HP cronica, l'allontanamento dall'agente causale non è più sufficiente a determinare una risoluzione completa del quadro clinico, rendendosi necessario il ricorso alla terapia corticosteroidea. Le HP croniche possono evolvere in fibrosi "end-stage", con sviluppo di ipertensione polmonare ed elevata mor-

talità<sup>31,32</sup>. Le forme di HP croniche identificate nelle fasi di fibrosi terminale e che non sono riconducibili a fasi acute o subacute di HP pregresse, spesso sono difficili da distinguere dalle forme idiopatiche di ILD, in particolare la fibrosi polmonare idiopatica (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*)<sup>33</sup>.

## Diagnosi

Sono stati proposti vari criteri diagnostici, tra cui un modello predittivo che comprende sei criteri:

- esposizione ad un antigene noto;
- IgG antigene specifiche nel siero (precipitine positive);
- sintomi ricorrenti;
- crepitii inspiratori all'obiettività toracica;
- insorgenza dei sintomi dopo 4-8 ore dall'esposizione all'antigene, quali tosse, dispnea, febbre;
- accompagnati a declino dell'FVC e della saturazione ossiemoglobinica;
- perdita di peso.

Se tutti e sei questi criteri sono presenti la probabilità di trovarsi di fronte ad un caso di HP è pari al 98%<sup>30,34</sup>.

Occorre ricordare che la positività delle precipitine sieriche rappresenta solo un indice di esposizione; infatti, IgG specifiche sono rilevabili nel siero di circa il 30-40% degli agricoltori in assenza di sintomatologia conclamata. Allo stesso modo, la negatività delle IgG sieriche non esclude la diagnosi di HP in quanto i test di laboratorio valutano i principali antigeni specifici, non la loro totalità, e perché in alcune forme acute e croniche il test stesso perde di sensibilità<sup>30</sup>.

## Imaging

La radiografia del torace può essere del tutto normale nelle forme acute e subacute, mentre la TC del torace ad alta risoluzione (*High-Resolution Computed Tomography*, HRCT) può rilevare le alterazioni più tipiche della malattia e suggerirne la diagnosi (Tabella II per la diagnosi differenziale).

**La TC del torace ad alta risoluzione può rilevare le alterazioni più tipiche della malattia e suggerirne la diagnosi.**

Nelle forme di HP acuta i reperti radiologici sono rappresentati da opacità tipo *ground glass*, che riflettono la presenza di infiltrati interstiziali linfocitari, e dalla presenza di addensamenti parenchimali. Tali alterazioni possono essere diffuse con prevalenza basale. Altri reperti radiologici includono noduli centrolobulari a bassa intensità e dai margini mal definiti con diametro tra 1-5 mm, linfadenopatia mediastinica e aree di oligoemia a mosaico ossia aree di *air trapping* che si alternano con aree di parenchima normale (*head cheese pattern*)<sup>35</sup>.

Nelle forme di HP subacuta i reperti radiologici sono rappresentati da noduli centrolobulari a bassa intensità e dai margini mal definiti con diametro tra 1-5 mm e *ground glass* diffuso spesso sovrapposto ai noduli centrolobulari<sup>36,37</sup>. Anche nelle forme subacute si osserva il caratteristico *head cheese pattern*. La distribuzione di tali reperti è prevalentemente ai campi medio-superiori in modo più o meno uniforme.

**Tabella II.** Diagnosi differenziale radiologica di HP.

Acuta	Subacuta	Cronica
<b>PCP</b> Solo per i pazienti immunodepressi <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ground glass</i> nelle regioni para-ilari e nei lobi superiori</li> <li>• Cisti con pareti sottili (rare)</li> </ul>	<b>Bronchiolite infettiva</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opacità tipo <i>tree-in-bud</i></li> </ul>	<b>UIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'<i>honeycombing</i> è diffuso bilateralmente e simmetricamente nelle regioni basali</li> </ul>
<b>OP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gli addensamenti periferici e/o peribronchiali hanno forma poligonale o triangolare</li> </ul>	<b>Bronchiolite respiratoria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominanza delle zone medio-apicali, assenza delle reazioni a mosaico con <i>air trapping</i></li> </ul>	<b>NSIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalenza di <i>ground glass</i></li> <li>• Limitata progressione verso <i>honeycombing</i></li> </ul>
<b>AIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pattern</i> reticolare</li> <li>• Consolidamenti parenchimali</li> <li>• Aree di distorsione parenchimale</li> <li>• Bronchiectasie da trazione</li> <li>• <i>Honeycombing</i></li> </ul>	<b>Carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assenza di <i>air trapping</i> espiratorio</li> <li>• Aree di consolidazione associate</li> </ul>	<b>Asbestosi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linee subpleuriche e placche pleuriche con atelettasie rotonde che possono essere associate</li> <li>• Limitata progressione verso <i>honeycombing</i></li> </ul>
	<b>LIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noduli nelle regioni sub-pleuriche</li> <li>• Cisti associate</li> </ul>	<b>Connettivopatie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reperti radiologici variabili e tipici della connettivopatia di riferimento</li> </ul>
	<b>Istiocitosi X</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noduli più densi e spesso cavitati</li> </ul>	<b>Sarcoidosi</b> Da considerare se le alterazioni sono nelle regioni apico-mediali <ul style="list-style-type: none"> <li>• Micronoduli perilinfatici</li> <li>• Linfadenopatie ilari, mediastiniche, paratracheali</li> </ul>

AIP = Acute Interstitial Pneumonia; BAC = Bronchioloalveolar carcinoma; LIP = Lymphocytic Interstitial Pneumonia; NSIP = Non Specific Interstitial Pneumonia; OP = Organizing Pneumonia; PCP = Pneumocystis Carinii Pneumonia; UIP = Usual Interstitial Pneumonia.

Nelle forme di HP cronica i reperti radiologici sono invece rappresentati da noduli centrolobulari e ispessimento interstiziale visibile nell'interfaccia delle strutture parenchimali e pleuriche (*interface sign*). Altri reperti che si possono associare sono: bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione, *honeycombing*, aree diffuse di *ground glass* con noduli centrolobulari, oligoemia a mosaico ed *air trapping* (dovuti alla bronchiolite costrittiva)<sup>38</sup>. La distribuzione delle lesioni è bilaterale e variabile sia nelle regioni sub-pleuriche sia nell'interstizio peri-broncovascolare.

## Istologia

Nelle forme di HP acuta il *pattern* istopatologico è caratterizzato da:

- infiltrato neutrofilo negli spazi alveolari e nei bronchioli respiratori (bronchiolite acuta);
- danno alveolare diffuso con membrane ialine e necrosi nei casi più severi;
- foci di infiammazione cronica tipo polmonite in organizzazione.

A tali reperti si può associare una polmonite interstiziale granulomatosa con infiltrato linfocitario e plasmacellulare e piccoli granulomi non ben formati. Queste alterazioni sono caratteristicamente a partenza centrolobulare.

Nelle forme di *HP subacuta* si osserva un quadro di polmonite granulomatosa interstiziale, caratterizzata nel 75-80% dei casi dalla seguente triade istologica:

- polmonite interstiziale cronica a distribuzione bronchiolocentrica, a prevalenza di infiltrato linfocitario e plasmacellulare;
- piccoli granulomi non necrotizzanti e non perfettamente formati, prevalentemente costituiti da pic-

coli aggregati di cellule istiocitarie epitelioidi diffuse nell'interstizio peribronchiale;

- foci di infiammazione cronica tipo polmonite in organizzazione.

Inoltre, possono osservarsi anche cellule giganti multinucleate (a volte contenenti cristalli di colesterolo) e istiociti schiumosi nelle vie aeree con conseguente polmonite ostruttiva<sup>39</sup>.

Nelle forme di HP cronica la classica triade istologica prima descritta viene sostituita progressivamente da:

- fibrosi omogenea più o meno estesa che origina dalle regioni peribronchiolari e si estende verso i setti alveolari;
- rimodellamento dell'architettura, talvolta associato ad *honeycombing*.

Le forme istologiche di HP cronica devono essere distinte dall'IPF, dalla *Non Specific Interstitial Pneumonia* (NSIP) fibrotica e dalla sarcoidosi (Tabella III)<sup>39,40</sup>.

## Broncoscopia

Il lavaggio broncoalveolare (BAL, *Bronchoalveolar Lavage*) è la metodica più sensibile per identificare un quadro di alveolite linfocitaria<sup>41</sup>, tenendo presente che anomalie nella componente cellulare e anticorporea possono essere rilevate anche in individui asintomatici.

**La conta cellulare nel lavaggio broncoalveolare è generalmente molto elevata ed è prevalentemente costituita da linfociti.**

La conta cellulare è generalmente molto elevata ( $\geq 20$  milioni in 100 mL di BAL) ed è prevalentemente

Tabella III. Diagnosi differenziale istologica di HP.

Acuta	Subacuta	Cronica
<b>DAD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterazioni diffuse, senza prevalenza bronchiolocentrica</li> <li>• Marcata iperplasia dei pneumociti tipo II</li> </ul>	<b>LIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrato linfocitario diffuso o comunque distribuito lungo i vasi linfatici</li> </ul>	<b>UIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eterogeneità temporale</li> <li>• Fibrosi che origina dalle regioni subpleuriche</li> <li>• Raro infiltrato infiammatorio</li> <li>• Assenza di granulomi</li> </ul>
<b>NSIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrato infiammatorio con distribuzione diffusa ed uniforme, senza predilezione bronchiolocentrica</li> <li>• Rari granulomi</li> </ul>	<b>NSIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrato infiammatorio con distribuzione diffusa ed uniforme, senza predilezione bronchiolocentrica</li> <li>• Rari granulomi</li> </ul>	<b>NSIP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrato infiammatorio con distribuzione diffusa ed uniforme, senza predilezione bronchiolocentrica</li> <li>• Rari granulomi</li> </ul>
<b>OP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrati meno intensi</li> <li>• Assenza di granulomi</li> </ul>	<b>Sarcoidosi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomi ben definiti spesso lungo i decorsi linfatici, circondati da fibrosi e con tendenza alla confluenza</li> </ul>	<b>Sarcoidosi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomi ben definiti spesso lungo i decorsi linfatici, circondati da fibrosi e con tendenza alla confluenza</li> <li>• Raro infiltrato infiammatorio</li> <li>• Assenza di gettoni fibroblastici intraluminali e di fibrosi lamellare</li> </ul>
	<b>Infezioni da Micobatteri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomi caseiformi</li> <li>• Identificazione di micobatteri</li> </ul>	

DAD = Diffuse Alveolar Damage; NSIP = Non Specific Interstitial Pneumonia; LIP = Lymphocytic Interstitial Pneumonia; UIP = Usual Interstitial Pneumonia; OP = Organizing Pneumonia

costituita da linfociti (alveolite linfocitaria) con una frazione di linfociti superiore al 20% della conta cellulare totale. Nelle forme di HP subacuta la conta linfocitaria può raggiungere anche il 50% della cellularità totale, con una prevalenza di linfociti CD3+ e CD8+ (rapporto CD4+/CD8+ notevolmente ridotto e < 1,0, range di normalità 2,3 ± 0,2), che si associano a mastociti, plasmacellule e macrofagi<sup>42</sup>. Nelle primissime fasi dopo il contatto con l'antigene così come nelle forme di HP cronica la linfocitosi del BAL è meno rilevante (10-20%), mentre la quota di neutrofilii ed eosinofili tende ad aumentare (specie nelle forme di HP cronica con pattern di UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*)). Da notare che una prevalenza di linfociti nel BAL ≥ 30% permette di distinguere una HP cronica da una IPF<sup>43</sup>. La presenza di mastociti nel BAL serve soprattutto per monitorare nel tempo il grado di esposizione del paziente all'agente causale.

La biopsia transbronchiale può rivelare la presenza di tutte o quasi tutte le caratteristiche istologiche tipiche. La criobiopsia permette di prelevare un campione istologico di dimensioni maggiori e ha pertanto una resa diagnostica più alta rispetto alla biopsia transbronchiale<sup>30</sup>. Nei casi in cui persista incertezza diagnostica è indicato il ricorso alla biopsia polmonare chirurgica<sup>44</sup>.

## Trattamento

L'allontanamento dall'esposizione all'agente causale costituisce il punto chiave del trattamento e costituisce il principale determinante prognostico. Nelle forme acute, l'allontanamento dalla fonte causale determina l'attenuazione dei sintomi già a distanza di 12 ore mentre la risoluzione del quadro clinico-radiologico può richiedere diversi giorni o qualche settimana. D'altro canto vi sono casi in letteratura di agricoltori colpiti da HP nei quali la malattia non progrediva nonostante continuassero a lavorare nelle medesime condizioni<sup>45-46</sup>. Questa osservazione conferma l'importanza dei fattori legati all'ospite, oltre a quelli ambientali, nel determinare l'evoluzione della malattia e la risposta al trattamento<sup>47</sup>.

**Il trattamento con corticosteroidi deve essere considerato nei casi in cui il quadro clinico non regredisca con l'allontanamento dall'agente causale, e nelle forme di HP acuta sintomatica, nelle forme subacute protratte e nelle forme croniche.**

Il trattamento con corticosteroidi deve essere considerato nei casi in cui il quadro clinico non regredisca con l'allontanamento dall'agente causale, e in generale nelle forme di HP acuta sintomatica, nelle forme subacute protratte e nelle forme croniche. Tuttavia, ad oggi non vi sono dati incontrovertibili sul reale beneficio dei corticosteroidi e sul loro impatto sulla sopravvivenza a lungo termine<sup>48</sup>. Allo stesso modo, il dosaggio

impiegato è del tutto empirico (0,5-1 mg/kg/die fino ad una dose massima giornaliera di 60 mg) per 1-2 settimane nelle forme acute e 4-8 settimane nelle forme subacute/croniche, con una successiva dose di mantenimento di circa 10 mg/die<sup>30-49</sup>. Il trattamento steroideo a lungo termine deve comunque essere guidato dalla risposta clinica, dalle prove di funzionalità respiratoria e dall'evoluzione radiologica. Nelle forme avanzate con evoluzione in fibrosi e qualora sussistano i criteri di candidabilità occorre considerare l'ipotesi del trapianto polmonare. La mancata identificazione dell'agente causale è associata ad una ridotta sopravvivenza<sup>50</sup>. I fattori associati ad una prognosi peggiore sono anche l'elevata durata ed intensità di esposizione, lo sviluppo di *clubbing* digitale, la presenza radiologica di bronchiectasie e *honeycombing*, il *pattern* istologico di UIP o NSIP<sup>30</sup>. Ciononostante, le forme di HP, compresa la HP cronica, hanno una prognosi migliore rispetto all'IPF.

## Bibliografia

- 1 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-48.
- 2 Witorisch P, Spagnolo SV, eds. *Air pollution and lung disease in adults*. Boca Raton (Florida): CRC Press 1994.
- 3 Selman M. *Hypersensitivity pneumonitis*. In: King TE Jr, Schwarz MI eds. *Interstitial lung disease*. 4<sup>th</sup> ed. Hamilton (Canada): BC Decker 2003, pp. 452.
- 4 Lopez M, Salvaggio JE. *Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis/allergic alveolitis*. Monogr Allergy 1987;21:70-86.
- 5 Dalphin JC, Debievre D, Pernet D, et al. *Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers*. Br J Ind Med 1993;50:941-4.
- 6 Grant IW, Blyth W, Wardrop VE, et al. *Prevalence of farmer's lung in Scotland: a pilot survey*. Br Med J 1972;1:530-4.
- 7 Gruchow HW, Hoffmann RG, Marx JJ Jr, et al. *Precipitating antibodies to farmer's lung antigens in a Wisconsin farming population*. Am Rev Respir Dis 1981;124:411-5.
- 8 Madsen D, Klock LE, Wenzel FJ, et al. *The prevalence of farmer's lung in an agricultural population*. Am Rev Respir Dis 1976;113:171-4.
- 9 Staines FH, Forman JA. *A survey of "farmer's lung"*. J Coll Gen Pract 1961;4:351-82.
- 10 Pether JV, Greatorex FB. *Farmer's lung disease in Somerset*. Br J Ind Med 1976;33:265-8.
- 11 Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, et al. *Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province*. Thorax 1988;43:429-35.
- 12 Terho EO, Husman K, Vohlonen I. *Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, sex, atopy, and smoking*. Eur J Respir Dis Suppl 1987;152:19-28.
- 13 Terho EO. *Work-related respiratory disorders among Finnish farmers*. Am J Ind Med 1990;18:269-72.
- 14 Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. *Pigeon breeders' disease--a prevalence study and review*. Clin Allergy 1975;5:417-30.

- <sup>15</sup> Hendrick DJ, Faux JA, Marshall R. *Budgerigar-fancier's lung: the commonest variety of allergic alveolitis in Britain*. Br Med J 1978;2:81-4.
- <sup>16</sup> Murin S, Billelo KS, Matthay R. *Other smoking-affected pulmonary diseases*. Clin Chest Med 2000;21:121-37.
- <sup>17</sup> Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. *Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population*. QJM 2007;100:233-7.
- <sup>18</sup> Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, et al. *Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome*. Intern Med 1995;34:966-71.
- <sup>19</sup> McSharry C, Banham SW, Boyd G. *Effect of cigarette smoking on the antibody response to inhaled antigens and the prevalence of extrinsic allergic alveolitis among pigeon breeders*. Clin Allergy 1985;15:487-94.
- <sup>20</sup> Dangman KH, Storey E, Schenck P, Hodgson MJ. *Effects of cigarette smoking on diagnostic tests for work-related hypersensitivity pneumonitis: data from an outbreak of lung disease in metalworkers*. Am J Ind Med 2004;45:455-67.
- <sup>21</sup> Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L. *Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers*. Chest 1993;103:1202-9.
- <sup>22</sup> Rose CS. *Water-related lung diseases*. Occup Med 1992;7:271-86.
- <sup>23</sup> Kane GC, Marx JJ, Prince DS. *Hypersensitivity pneumonitis secondary to Klebsiella oxytoca. A new cause of humidifier lung*. Chest 1993;104:627-9.
- <sup>24</sup> Khor A, Leslie KO, Tazelaar HD, et al. *Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung)*. Am J Clin Pathol 2001;115:755-62.
- <sup>25</sup> Kahana LM, Kay JM, Yakrus MA, Wasserman S. *Mycobacterium avium complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure*. Chest 1997;111:242-5.
- <sup>26</sup> Embil J, Warren P, Yakrus M, et al. *Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection?* Chest 1997;111:813-6.
- <sup>27</sup> Morell F, Roger A, Reyes L, et al. *Bird fancier's lung: a series of 86 patients*. Medicine (Baltimore) 2008;87:110-30.
- <sup>28</sup> Mitsuhashi M, Tamura H, Morikawa A, Kuroume T. *A unique substance from the granary weevil: nonspecific immunoglobulin binding substance*. Int Arch Allergy Appl Immunol 1983;72:310-5.
- <sup>29</sup> Camarena A, Juárez A, Mejía M, et al. *Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1528-33.
- <sup>30</sup> Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, et al. *Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review*. J Investig Allergol Clin Immunol 2015;25:237-50.
- <sup>31</sup> Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. *The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis*. Am J Med 2004;116:662-8.
- <sup>32</sup> Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, et al. *Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis*. Lung 2012;190:295-302.
- <sup>33</sup> Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: an update*. Ann Med 2015;47:15-27.
- <sup>34</sup> Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al.; HP Study Group. *Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:952-8.
- <sup>35</sup> Cormier Y, Brown M, Worthy S, et al. *High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up*. Eur Respir J 2000;16:56-60.
- <sup>36</sup> Hansell DM, Moskovic E. *High-resolution computed tomography in extrinsic allergic alveolitis*. Clin Radiol 1991;43:8-12.
- <sup>37</sup> Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE Jr. *Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study*. AJR Am J Roentgenol 1992;159:469-72.
- <sup>38</sup> Collins J. *CT signs and patterns of lung disease*. Radiol Clin North Am 2001;39:1115-35.
- <sup>39</sup> Coleman A, Colby TV. *Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis*. Am J Surg Pathol 1988;12:514-8.
- <sup>40</sup> Katzenstein AL, Fiorelli RF. *Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance*. Am J Surg Pathol 1994;18:136-47.
- <sup>41</sup> Reynolds HY. *Present status of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease*. Curr Opin Pulm Med 2009;15:479-85.
- <sup>42</sup> Cordeiro CR, Jines JC, Alfaro T, Ferreira AJ. *Bronchoalveolar lavage in occupational lung diseases*. Semin Respir Crit Care Med 2007;28:504-13.
- <sup>43</sup> Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. *Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:1043-7.
- <sup>44</sup> Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL. *Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients*. Chest 2008;134:126-32.
- <sup>45</sup> Cormier Y, Bélanger J. *Long-term physiologic outcome after acute farmer's lung*. Chest 1985;87:796-800.
- <sup>46</sup> Braun SR, doPico GA, Tsiatis A, et al. *Farmer's lung disease: long-term clinical and physiologic outcome*. Am Rev Respir Dis 1979;119:185-91.
- <sup>47</sup> Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. *Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts*. Lancet Respir Med 2014;2:416-28.
- <sup>48</sup> Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. *Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung*. Am Rev Respir Dis 1992;145:3-5.
- <sup>49</sup> Selman M. *Hypersensitivity pneumonitis*. In: Schwarz MI, King TE eds. *Interstitial lung disease*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2011, pp. 597-635.
- <sup>50</sup> Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, et al. *Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis*. Chest 2013;144:1644-51.

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