



UNIVERSITÀ DI PARMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN
" *Scienze Mediche e Chirurgiche Traslazionali* "

CICLO XXXVI

Emersione delle esposizioni lavorative ed ambientali nelle interstiziopatie
polmonari idiopatiche: lo studio WE-ILD

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Nicola Sverzellati

Tutore:
Chiar.mo Prof. Massimo Corradi

Dottoranda: Silvia Ranzieri

Anni Accademici 2020/2021 – 2022/2023

Sommario

Abstract.....	4
Indice delle abbreviazioni utilizzate nel testo.....	7
Introduzione.....	9
Le patologie interstiziali polmonari.....	9
Epidemiologia e classificazione.....	9
Clinica e funzionalità polmonare.....	10
Caratteristiche radiologiche.....	12
Caratteristiche anatomico-patologiche.....	13
Profilo sierologico.....	14
Prognosi e terapia.....	14
La Fibrosi Polmonare Idiopatica.....	17
Introduzione.....	17
Epidemiologia.....	17
Eziopatogenesi.....	18
Meccanismo patogenetico.....	21
Clinica, diagnosi, e diagnosi differenziale.....	25
Comorbidità e prognosi.....	28
Esposizioni lavorative ed ambientali nelle patologie interstiziali polmonari.....	30
I metalli.....	33
L'asbesto.....	36
Il lavoro agricolo e le polveri organiche.....	38
Le polveri di legno.....	40
Il settore odontoiatrico.....	41
Le polveri inorganiche: sabbia e silice.....	42
I solventi organici.....	43
La categoria VGDF (vapori, gas, polveri e fumi).....	44
L'inquinamento ambientale.....	45
Il fumo di sigaretta.....	47
Considerazioni conclusive.....	48
Lo studio WE-ILD: emersione delle esposizioni lavorative ed ambientali nelle interstiziopatie polmonari idiopatiche.....	50
Lo studio.....	50
Obiettivi.....	50
Modalità di arruolamento, criteri di inclusione ed esclusione.....	51
Materiali e metodi impiegati.....	53
Analisi statistiche dei dati.....	53
Risultati dello studio.....	54
Descrizione del campione e prevalenza dei fattori di rischio non lavorativi.....	54
Sottopopolazione dei pazienti con IPF.....	73
Sottopopolazione dei pazienti identificati come ILA.....	87
Discussione.....	92

Conclusioni	99
Bibliografia	100
Appendice	107

Abstract

Le patologie interstiziali polmonari (ILD) hanno una prevalenza di 81/10⁵ abitanti nel mondo. Le esposizioni occupazionali, secondo la letteratura, possono influenzare la patogenesi, ma il preciso rapporto tra esposizione e malattia è, ad oggi, non del tutto chiaro. Tuttavia, secondo le più recenti stime, la Frazione di Popolazione Attribuibile (PAF) a tali fattori considerando le Interstiziopatie Polmonari Idiopatiche (IIP) risulta superiore al 20%. Inoltre, le esposizioni croniche di origine ambientale o domestica, relative all'ambiente di vita ed alle attività extralavorative, possono complicare ulteriormente questa relazione, come è stato recentemente sottolineato da più parti, ed orientare lo sviluppo di queste patologie insieme a fattori genetici, epigenetici e voluttuari, come il fumo di sigaretta.

Per chiarire come si sviluppi questo complesso rapporto nella realtà epidemiologica del centro di riferimento ILD di Parma, dal momento che la prevalenza locale dei fattori di origine lavorativa ed ambientale indagati dalla letteratura come fattori di rischio non è nota, è stato sviluppato lo studio WE-ILD. Esso si compone di una prima fase retrospettiva, volta ad indagare l'anamnesi lavorativa, espositiva, domestica, patologica e farmacologica tramite un questionario dedicato, e la raccolta dei dati clinici, radiologici e funzionali dei pazienti con IIP afferenti agli ambulatori di riferimento dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, e di una seconda fase a distanza di almeno 2 anni dall'arruolamento, con una nuova raccolta di dati clinici, radiologici e funzionali di follow-up. Oltre a verificare come la realtà locale si inserisca rispetto alla letteratura, lo studio si propone di: descrivere l'anamnesi espositiva e l'andamento funzionale del paziente (FVC, TLC, DLCO, eventuale 6MWT), nell'ottica di una valutazione multidisciplinare approfondita; di seguirne l'evoluzione a 2 anni; di migliorare la qualità dei dati epidemiologici relativi alle esposizioni lavorative ed ambientali nei pazienti con patologia interstiziale polmonare idiopatica.

Sono stati arruolati 71 pazienti, dei quali 6 sono stati classificati come diagnosi di Interstitial Lung Abnormality (ILA) e 65 come IIP. Il campione principale, costituito da questi ultimi, ha mostrato dati descrittivi, anamnestici e relativi ai fattori di rischio classici (familiarità, fumo) in linea con la letteratura più aggiornata: maggiore prevalenza nel sesso maschile (con una proporzione M:F di 3:1, che arriva a 4:1 nella IPF), maggiore prevalenza della IPF rispetto alle altre IIP, in particolare tra i maschi, l'età media alla diagnosi > 70 anni, positività dell'anamnesi tabagica nel 71% dei pazienti. La funzionalità respiratoria al *baseline* indica al test del cammino a 6 minuti (6MWT) dati relativi alla SpO₂ sostanzialmente peggiori nei maschi rispetto alle femmine, ed anche alla spirometria, dove tutti i parametri esaminati sono peggiori nei maschi. 43 pazienti hanno completato il follow-up, mostrando dati funzionali in declino, se confrontati con i rispettivi dati

basali; il confronto tra maschi e femmine è sempre a vantaggio del sesso femminile, sebbene i test raccolti siano pochi. Tali dati sono, verosimilmente, interpretabili attraverso una maggiore prevalenza della IPF nel sesso maschile, che è il quadro, tra le IIP, maggiormente impattante sulla funzionalità respiratoria. Le mansioni individuate nel campione come più frequenti includono l'operaio agricolo, il muratore, l'operaio metalmeccanico, mentre altre sono meno frequenti ma associate ad una durata media molto più alta (pellettiere, geometra, infermiere, operaio movimento terra e macchine escavatrici). I fattori espositivi di origine lavorativa maggiormente prevalenti includono il fumo passivo (68% dei pazienti), fieno e paglia ammuffita (43%), asbesto (43%), solventi (40%), polveri di pietra e refrattario (35%), con intensità espositiva molto eterogenea e uso di dispositivi di protezione individuale scarso o nullo. A livello di esposizioni domestiche, le più rilevanti sono state: gli hobby (66% dei pazienti), gli animali domestici (65%), il riscaldamento a legna (59%), i prodotti in piuma (54%), il fumo passivo domestico (46%). Il 31% dei pazienti ha dichiarato di vivere in zone esposte ad attività inquinanti. È stato, anche, effettuato un focus sui pazienti con IPF, verificando se vi fosse una relazione tra l'esposizione a polveri organiche e la variazione di parametri funzionali spirometrici (DLCO, FVC % del predetto, FEV1 % del predetto, livello della DLCO) o al test del cammino (desaturazione, riduzione della distanza percorsa, DSP), e dell'outcome di mortalità a 2 anni tra esposti e non esposti, ma, stante anche l'esiguità campionaria, i risultati non sono statisticamente significativi. Un'analisi descrittiva relativamente alla sottopopolazione con ILA, infine, ha evidenziato situazioni espositive interessanti e meritevoli di approfondimenti in studi futuri, quali le polveri organiche, la saldatura, l'asbesto, le polveri metalliche.

In conclusione, i pazienti con IIP presentano una storia espositiva complessa, difficile da sintetizzare attraverso le categorie delle codifiche date da registri industriali o di settore. L'impatto di tali fattori sulla patologia polmonare può essere approfondito e valutato correttamente solo attraverso una corretta anamnesi espositiva, coinvolgendo lo Specialista in Medicina del Lavoro nella gestione multidisciplinare dei pazienti.

Parole chiave: Interstiziopatie Polmonari, Anamnesi Lavorativa, Anamnesi Espositiva, Esposizioni Lavorative, Esposizioni Ambientali, Fibrosi Polmonare Idiopatica, Anomalie Interstiziali Polmonari, Valutazione Multidisciplinare.

Indice delle abbreviazioni utilizzate nel testo

6MWT	Test del Cammino a 6 Minuti
AA	Aria Ambiente
ACAB	Anticorpi Anti-Citrullina
ANA	Anticorpi Anti Nucleo
AAE	Alveolite Allergica Estrinseca
AE	Esacerbazioni Acute
AEC1	Cellule Alveolari Epiteliali di tipo 1
AEC2	Cellule Epiteliali Alveolari di tipo 2
AHR	Adjusted Hazard Ratio, Rapporto di Rischio Corretto
AIP	Polmonite Interstiziale Acuta
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
c-ANCA	Anticorpi Anti-Citoplasma dei Neutrofili Citoplasmatici
CFA	Alveolite Criptogenetica Fibrosante
CHP	Polmonite da Ipersensibilità Cronica
CMV	CytoMegaloVirus
COP	Polmonite Organizzativa Criptogenetica
CPFE	<i>Combined Pulmonary Fibrosis Emphysema</i>
CWP	<i>Coal Workers' Pneumoconiosis</i> , Pneumoconiosi dei Lavoratori del Carbone
DAH	Emorragia Alveolare Diffusa
DLCO	Diffusione Alveolo-capillare del Monossido di Carbonio
DS	Deviazione Standard
EBV	Virus di Epstein-Barr
EGPA	Granulomatosi Eosinofila con PoliAngioite (ex sindrome di Churg-Strauss)
EMT	Transizione Epiteliale-Mesenchimale
ERS	<i>European Thoracic Society</i>
ETS	<i>Environmental Tobacco Smoke</i>
FF	Foci Fibroblastici
FIP	Polmonite Interstiziale Familiare
GPA	Granulomatosi con PoliAngioite (ex sindrome di Wegener)
HAA	<i>High Attenuation Areas</i>
HCV	Virus dell'Epatite C
HHV	Herpesvirus Umani
HP	Polmonite da Ipersensibilità
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRCT	<i>High Resolution Computed Tomography</i>
HSV	HerpesVirus
IC	Intervallo di confidenza

IIP	Interstiziopatie Polmonari Idiopatiche
IL-1	Interleuchina-1
ILA	<i>Interstitial Lung Abnormalities</i>
ILD	Patologie Interstiziali Polmonari/Pneumopatie Infiltrative Diffuse
iLIP	Polmonite Interstiziale Linfocitaria Idiopatica
IPF	Fibrosi Polmonare Idiopatica
iPPFE	Fibro-Elastosi Pleuro-Parenchimale Idiopatica
LAM	Linfangioleiomiomatosi
NSIP	Polmonite Interstiziale Non Specifica
OR	<i>Odds Ratio</i>
p-ANCA	Anticorpi Anti-Citoplasma dei Neutrofil Perinucleari
PAF	<i>Population Attributable Fraction</i> , Frazione di Popolazione Attribuibile
PAI 1 e 2	Inibitore dell'Attivazione del Plasminogeno 1 e 2
PFR	Prove di Funzionalità Respiratoria
PLCH	Istiocitosi Polmonare a cellule di Langerhans
PM2.5	Polveri Sottili Aerodisperse con diametro aerodinamico <2,5 µm
PM10	Polveri Sottili Aerodisperse con diametro aerodinamico <10 µm
PMR	Rapporto di Mortalità Proporzionale
PPF	Fibrosi Polmonari Progressive
PPI	Inibitori di Pompa Protonica
RB-ILD	Malattia Interstiziale Polmonare associata a Bronchiolite Respiratoria
ROS	Specie Reattive dell'Ossigeno
SpO2	Saturazione Percentuale di Ossigeno
TF	Fattore Tissutale
TNF-alfa	<i>Tumor Necrosis Factor-alfa</i>
TLC	Capacità Polmonare Totale
UIP	<i>Usual Interstitial Pneumonia</i> , Polmonite Interstiziale Comune
UPR	<i>Unfolded Protein Response</i>
VC	Capacità Vitale
VES	Velocità di EritroSedimentazione
VGDF	Vapori, Gas, Polveri, Fumi

Introduzione

Le patologie interstiziali polmonari

Epidemiologia e classificazione

Le Patologie Interstiziali Polmonari (Interstitial Lung Diseases, ILD), o Pneumopatie Infiltrative Diffuse, sono malattie eterogenee tra loro per causa, decorso clinico e prognosi, ma accomunate dall'aspetto radiologico ed anatomo-patologico, dall'interessamento dell'interstizio polmonare e dall'evoluzione fibrotica, che presenta probabilità variabile in base alla patologia considerata. Esse presentano, complessivamente, una prevalenza stimata di circa 81 casi/100000 abitanti (1), meritando la definizione di patologie rare; tra esse, la Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) risulta responsabile di oltre la metà dei casi, con un rapporto di prevalenza di 14-43 casi di IPF ogni 100.000 casi di IIP, a seconda delle casistiche (2). I dati di incidenza della malattia, anch'essi fluttuanti in base alle casistiche ed alle classificazioni considerate, indicano un range compreso tra 3 e 9 casi ogni 100.000 abitanti/anno relativamente a Nord America ed Europa (3).

La classificazione può essere riassunta nel seguente schema, illustrato in Figura 1 (4):

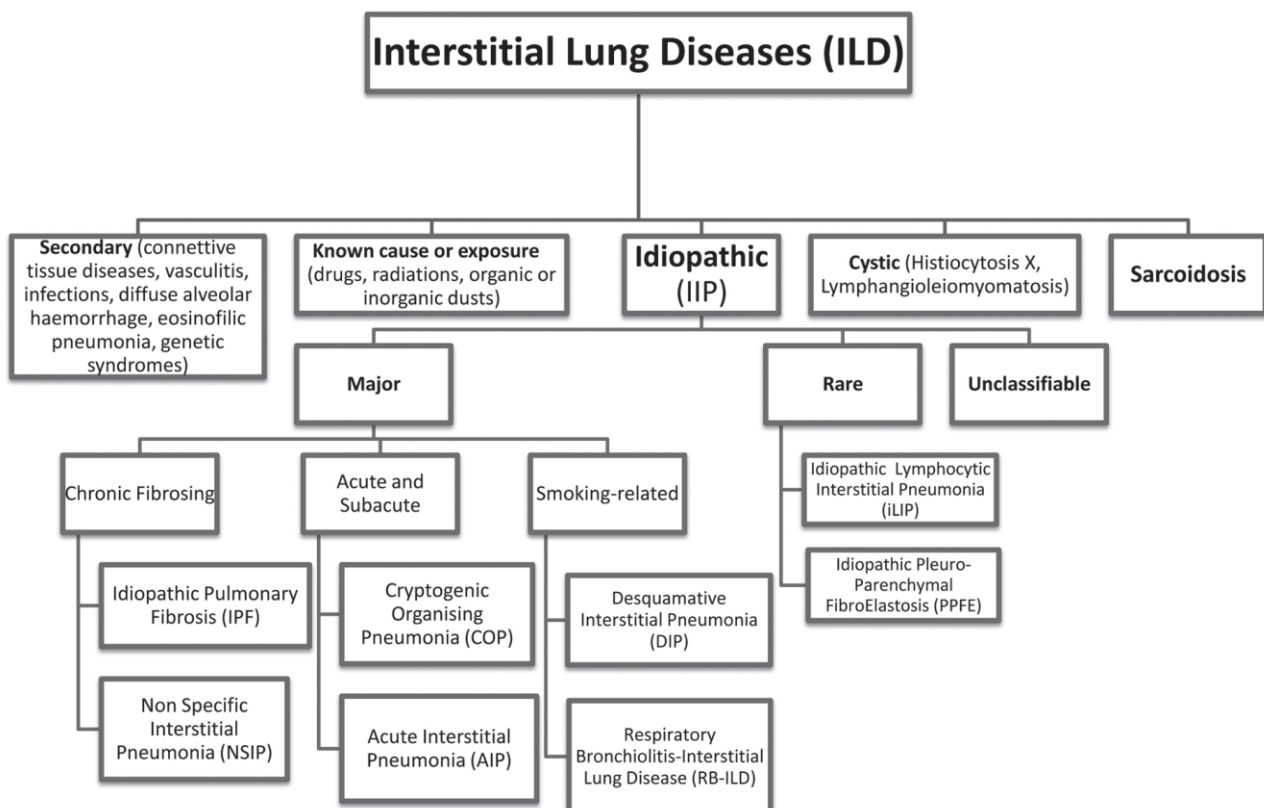


Figura 1 - Classificazione delle patologie interstiziali polmonari (4)

Tra le forme idiopatiche (IIP), vengono comprese:

- **le forme principali**, a loro volta distinte in **croniche fibrosanti** (Fibrosi Polmonare Idiopatica, IPF; Polmonite Interstiziale Non Specifica, NSIP); **acute e subacute** (Polmonite Interstiziale Acuta, AIP; Polmonite Organizzativa Criptogenetica, COP); **fumo-correlate** (Polmonite Interstiziale Desquamativa, DIP; Malattia Interstiziale Polmonare associata a Bronchiolite Respiratoria, RB-ILD)
- **le forme rare**: la Polmonite Interstiziale Linfocitaria Idiopatica, iLIP e la Fibro-Elastosi Pleuro-Parenchimale Idiopatica, IPPFE;
- **le forme non classificabili**.

Nella categoria delle ILD, poi, si ritrovano:

- **le forme secondarie**, tra le quali si annoverano **le interstiziopatie da connettiviti** (ad esempio la Sclerodermia, l'Artrite Reumatoide, la Sindrome di Sjogren, la Polimiosite/Dermatomiosite, la Sindrome da Anticorpi Anti-Sintetasi), **Vasculiti/Emorragia Alveolare Diffusa (DAH)** (Granulomatosi con Poliangiote/ex sindrome di Wegener, Granulomatosi Eosinofila con Poliangiote/ex sindrome di Churg-Strauss), **polmoniti eosinofile, infezioni, malattie sistemiche** (Linfangioleiomiomatosi, LAM; Neurofibromatosi, Istiocitosi polmonare a Cellule di Langerhans, PLCH);
- **le forme a causa nota**, cioè secondarie a esposizioni conosciute: da **farmaci** (amiodarone; chemioterapici quali bleomicina, ciclofosfamide, metotrexato, clorambucile, nitrosuree, busulfano; nitrofurantoina; leflunomide; etc...); da **inalanti di origine ambientale o occupazionale**: silicosi; asbestosi; Pneumoconiosi dei Lavoratori del Carbone (Coal Workers'Pneumoconiosis, CWP); siderosi; talcosi; baritosi; stannosi; alluminosi; berilliosi; polmonite interstiziale da metalli duri; Polmoniti da Ipersensibilità (HP)/Alveoliti Allergiche Estrinseche (AAE); da radiazioni;
- **la sarcoidosi**.

Clinica e funzionalità polmonare

La sintomatologia è aspecifica, e comprende dispnea e tosse non produttiva, a cui possono associarsi astenia, malessere generale, nonché sintomi specifici di entità cliniche associate, quali artralgie ed interessamento cutaneo nelle connettiviti, febbre nelle polmoniti da ipersensibilità, e così via. All'esame

obiettivo, si può rilevare la presenza di rumori respiratori, in particolare di rantoli crepitanti bibasali, cosiddetti "a velcro" in quanto ricordano specificamente il suono del velcro che si apre, la cui assenza, tuttavia, non esclude la diagnosi; inoltre, nelle forme croniche associate ad un quadro radiologico di avanzata compromissione e ad un'ipossiemia sistemica cronica, si può rilevare ippocratismo digitale con dita a bacchetta di tamburo ed unghie a vetrino d'orologio. Le forme secondarie sono accompagnate da segni tipici della malattia primaria che ha generato l'interessamento polmonare, pertanto è fondamentale l'esame obiettivo generale, in particolare della cute, delle mucose e delle articolazioni. L'esordio può essere acuto, subacuto o cronico (1). Nelle forme paucisintomatiche, con minima compromissione interstiziale associata, è possibile che il reperto sia incidentale, frutto di indagini eseguite per altre motivazioni cliniche.

Le Prove di Funzionalità Respiratoria (PFR), nelle forme classiche, evidenziano un quadro restrittivo, con riduzione della Capacità Polmonare Totale (TLC) e della Capacità Vitale (VC). Molto suggestivo di un interessamento interstiziale, nonché indicatore sensibile, precocemente alterato in corso di malattia, spesso prima che emergano i sintomi clinici, è la Diffusione Alveolo-capillare del Monossido di Carbonio (DLCO), che rispecchia la compromissione degli scambi gassosi (1). Tali dati vengono ampiamente utilizzati, oltre che per l'inquadramento diagnostico, per il follow-up dei pazienti insieme al Test del Cammino a 6 Minuti (6MWT), altro test funzionale che può evidenziare una diminuzione della distanza percorsa rispetto al valore teorico (dipendente dalle caratteristiche antropometriche e dall'età del paziente), un calo della Saturazione Percentuale di Ossigeno nel sangue (SpO₂), evidente già a riposo nelle forme avanzate, e solitamente presente sotto sforzo, con valori minimi che possono scendere facilmente sotto il 90%, a fronte di valori fisiologici che si collocano al 98% in aria ambiente. Un altro parametro che si ricava dal 6MWT è il Prodotto Distanza-Saturazione (DSP), misurato in metri percentuali (m%), che sarà successivamente considerato in quanto per la letteratura sembra correlarsi alla mortalità, in particolare per i pazienti con IPF (5). Esistono, tuttavia, pochi studi su questo parametro; un lavoro più recente di Hsieng e colleghi ha dimostrato che i pazienti con bronchiectasie non associate a fibrosi cistica che presentavano un DSP inferiore <280 m% avevano un rischio 66,5 volte maggiore (OR = 66,5; IC 95%: 9,4-469,2) di mortalità a 6 anni rispetto a quelli con DSP >280 m% (P <0,001) (6).

In uno studio di Du Bois del 2010, sono stati valutati la distanza percorsa in 6 minuti (6MWD) e altri parametri (misure di funzionalità polmonare, dispnea e qualità della vita correlata alla salute) dei pazienti affetti da IPF, misurandoli al basale e ad intervalli di 24 settimane utilizzando un protocollo standardizzato. Il 6MWD era debolmente correlato con le misure della funzione fisiologica e della qualità della vita; tuttavia, i valori erano significativamente più bassi per i pazienti con lo stato funzionale peggiore (7). Inoltre, la

variazione della 6MWD era altamente predittiva della mortalità: un declino in 24 settimane superiore a 50 m è stato associato ad un aumento di quattro volte del rischio di morte a 1 anno (rapporto di rischio, 4,27; intervallo di confidenza al 95%, 2,57-7,10; $P < 0,001$) (7).

Caratteristiche radiologiche

Per la diagnosi ed il monitoraggio dei pazienti la tecnica radiologica principale è la High Resolution Computed Tomography (HRCT), tomografia che effettua scansioni di circa 1 mm di spessore, permettendo un esame del parenchima polmonare ad alta risoluzione. In questo modo è possibile evidenziare eventuali lesioni presenti e descriverne il pattern dominante e la distribuzione spaziale all'interno del lobulo polmonare secondario, e del parenchima polmonare in generale. I possibili pattern sono (1):

- **Pattern reticolare:** definito da un ispessimento dell'interstizio inter- o intralobulare, con opacità lineari attorno ai lobuli secondari, o al loro interno, dovute a deposizione di tessuto fibrotico, cellule infiammatorie, liquidi o sostanza amiloide. Tale quadro si può, dunque, definire come:
 - o liscio: dipendente dall'accumulo di liquidi nei setti interlobulari (edema polmonare, amiloidosi);
 - o nodulare: se all'interno di questo reticolo ispessito si sviluppano micronoduli a carattere infiammatorio (linfangite carcinomatosa, sarcoidosi);
 - o irregolare: se la deposizione di tessuto fibrotico rende la trama interstiziale irregolare e distorta (caratteristica sostanzialmente costante delle malattie fibrosanti, almeno in fase iniziale).
- **Pattern nodulare:** presenta noduli e micronoduli (<3 mm di diametro). Se essi coinvolgono il lume bronchiolare e/o alveolare, si può presentare l'aspetto "ad albero in fiore", cioè di opacità lineari ramificate che terminano con noduli a margini sfumati. A seconda della collocazione, si distinguono noduli:
 - o centro-lobulari: sono prevalenti all'interno del lobulo secondario, lontani da pleura e setti interlobulari (HP subacuta, RB-ILD, LIP)
 - o perilinfatici: si dispongono sulle scissure e vicino alla pleura, lungo il decorso dei vasi e dei bronchi (sarcoidosi, LIP)
 - o random: sono disposti casualmente (TB miliare, metastasi).
- **Pattern alveolare:** presenta opacità dovute ad impegno del lume alveolare, con aspetto variabile a seconda della densità del deposito. Pertanto, si possono ricordare:
 - o Ground glass/aspetto a vetro smerigliato, dovuto al parziale riempimento del lume alveolare da deposizione di materiale a bassa densità. E' tipico di patologie acute (ARDS, polmoniti infettive, AIP,

vasculiti emorragiche, HP acuta/subacuta); si ritrova anche in forme croniche, dove può associarsi ad opacità reticolari (IPF, NSIP fibrosante, HP cronica o CHP). In quest'ultimo caso, la coesistenza di aree a vetro smerigliato ed aree con opacità reticolari definisce l'aspetto "crazy paving";

o consolidamento: riempimento del lume alveolare da parte di materiale ad alta densità, con evidenza di broncogramma aereo.

- **Pattern cistico:** presenta aree iperdiafane, a contenuto aereo, con distribuzione variabile e caratteristica di un determinato quadro clinico. Le cisti possono presentarsi a parete sottile oppure spessa. Si ritrova prevalentemente in LAM e PLCH, e le lesioni cistiche vanno distinte dall'enfisema (para-settale o centro-lobulare) e dalle bronchiectasie da trazione.

Per completezza, va citata anche la radiografia standard del torace, generalmente eseguita come accertamento di primo livello, ma che presenta una bassa sensibilità e specificità. Risulta alterata quando la patologia è, ormai, in uno stadio medio-avanzato, con riduzione del volume polmonare bilateralmente ed opacità reticolari o nodulari associate. Possono coesistere aree di enfisema.

Caratteristiche anatomo-patologiche

Le metodiche anatomo-patologiche utilizzate a supporto della diagnosi sono l'esame citologico da Lavaggio Bronco-Alveolare (BAL) e la biopsia (chirurgica o trans-bronchiale [TBB], quest'ultima distinguibile in biopsia con metodica convenzionale o con criosonda [cosiddetta criobiopsia]).

L'esame citologico su sedimento ottenuto da BAL è spesso utilizzato come ausilio alla diagnosi, in quanto non è generalmente diagnostico di per sé, ma in modo complementare alle altre indagini, e solo raramente ha un valore diagnostico assoluto. Le cellule che lo compongono vengono quantificate ed analizzate morfologicamente. Sulla base delle caratteristiche (cellularità, percentuale relativa delle varie popolazioni, rapporto CD4/CD8, eventuali markers di superficie, morfologia, presenza di inclusioni, corpi ferruginosi, corpi birifrangenti, etc..) si ottiene un esito che orienta la diagnosi. Esso non è diagnostico in senso assoluto dato che molto spesso le diverse patologie presentano sovrapposizioni nelle caratteristiche del sedimento, e solo raramente tale esito ha un valore diagnostico vero e proprio (ad esempio per proteinosi alveolare, alveolite emorragica, PLCH, infezioni, polmonite eosinofila, berilliosi, neoplasie).

La biopsia permette di apprezzare le caratteristiche istologiche del lobulo polmonare secondario. Presenta, quindi, elevata sensibilità diagnostica (95%), ma risulta spesso gravata da complicanze, motivo per il quale non viene intrapresa routinariamente all'interno del percorso diagnostico, ma riservata a pazienti

con quadri dubbi, o per decidere il percorso terapeutico ottimale, nei casi in cui le altre indagini e la valutazione multidisciplinare non abbiano portato ad una definizione del quadro clinico (1). La TBB risulta in grado di campionare lesioni peribronchiali o centro-lobulari, con la possibilità di prelevare campioni di pochi mm di diametro, ed una resa diagnostica del 25-80% in funzione del pattern radiologico HRCT(1). Invece la tecnica con criosonda permette di arrivare alle lesioni più periferiche del lobulo secondario, fornendo un campionamento di dimensioni maggiori e con minori artefatti da prelievo (resa diagnostica del 50-100%); tuttavia, rispetto alla metodica precedente, presenta un maggior rischio di sanguinamento e di pneumotorace per il paziente (1).

Profilo sierologico

All'interno del percorso diagnostico-terapeutico delle ILD viene inserita una valutazione degli autoanticorpi, associati a connettiviti o vasculiti sistemiche, ai fini della diagnosi differenziale. Tra quelli generalmente inclusi del pannello di base si ritrovano c-ANCA (frequenti nella GPA), p-ANCA, (associati a EGPA), ANA (positivi nel contesto di varie connettiviti e patologie autoimmuni), Fattore Reumatoide (FR) e ACAB (positivi nell'artrite reumatoide ed in altre connettiviti), Anti-Scl-70, Anti-RNA polimerasi I e II (frequentemente associati a sclerosi sistemica), Anti-Jo1 ed altri anticorpi anti-sintetasi (tipicamente positivi nella sindrome da anticorpi anti-sintetasi) (1)

Altri parametri che possono essere dosati tramite prelievo ematico sono specifici in base al sospetto diagnostico: ad esempio, le precipitine sieriche (anticorpi della classe IgG specifici nei confronti di antigeni organici) possono essere suggestive di sensibilizzazione ad uno o più antigeni in corso di HP; il dosaggio del quantiferon sarà impiegato per la diagnosi differenziale con una tubercolosi miliare; solitamente viene dosato il livello di indici di flogosi quali la Velocità di Eritrosedimentazione (VES), il consumo del complemento, il D-dimero, il livello totale di anticorpi, in particolare della classe IgG, e se ne fa una sottotipizzazione in classi per escludere la sindrome iper-IgG4.

Prognosi e terapia

La prognosi di queste patologie è estremamente variabile, poiché diverso è il grado di tendenza alla progressione, e dunque alla deposizione di tessuto fibrotico fino a portare ad un'insufficienza respiratoria terminale. Di esse, la IPF, che risulta la più frequente tra le forme idiopatiche, ad oggi presenta una prognosi

scarsa, con un'evoluzione cronica progressiva. La velocità del peggioramento clinico è spesso imprevedibile, anche se sono stati identificati alcuni fattori prognostici che saranno elencati successivamente.

La terapia delle forme secondarie, della sarcoidosi e delle forme associate a connettiviti è principalmente basata sull'utilizzo di corticosteroidi e di altri agenti immunosoppressori, in diverse combinazioni. Questa strategia è tanto più efficace quanto più il fenotipo è infiammatorio, piuttosto che fibrotico (1). Per quanto riguarda la IPF, gli agenti antifibrotici approvati per l'uso terapeutico sono Pirfenidone e Nintedanib, e sono attivi trials clinici in fase sperimentale avanzata relativi all'associazione dei due principi attivi e di altre molecole (8). L'utilizzo del Nintedanib, inoltre, è stato recentemente approvato per la terapia delle **Fibrosi Polmonari Progressive (PPF)**, descritte dalla linea guida del 2022 elaborata da ATS/ERS come tutte quelle condizioni in cui un paziente con evidenza radiologica di malattia (a causa nota o idiopatica) diversa dalla IPF, presenta, nel corso di un anno, almeno 2 delle seguenti, senza possibilità di spiegazione alternativa dei reperti (8)

1. **peggioramento della sintomatologia respiratoria**

2. **peggioramento funzionale** (calo del FVC >5% del predetto oppure calo della DLCO >10% entro 1 anno di follow-up)

3. **peggioramento radiologico**, una o più delle seguenti: aumento dell'estensione o della gravità delle bronchiectasie e bronchioloectasie da trazione, oppure comparsa di nuove opacità ground-glass con bronchiectasie da trazione, oppure comparsa di nuove opacità reticolari, oppure aumento dell'estensione o dello spessore delle opacità reticolari, oppure aumento o nuova comparsa di honeycombing, oppure incremento della perdita di volume. Nella Figura 2 è schematizzata la tendenza delle diverse forme di ILD a dare quadri di PPF.

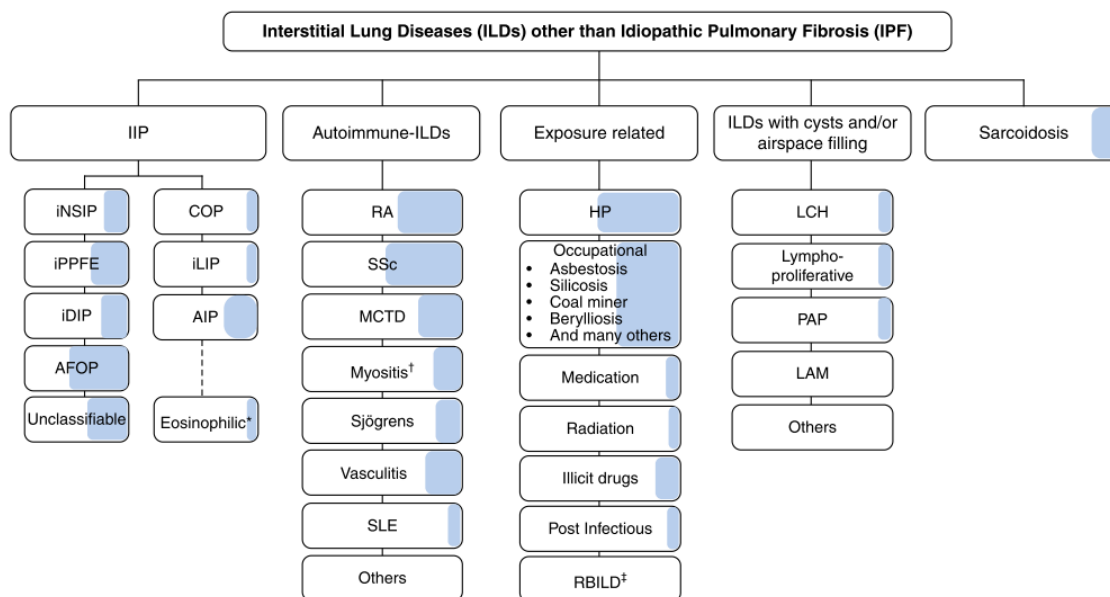


Figura 2 - Classificazione delle fibrosi polmonari progressive (8)

E' raccomandata una terapia di supporto con ossigeno, in particolare durante lo sforzo fisico, se il 6MWT dimostra una desaturazione rilevante e/o clinicamente significativa, ed una gestione ottimale delle comorbidità e delle complicanze, in particolare dell'ipertensione polmonare (1,8). Un cenno a parte merita la gestione del reflusso gastro-esofageo: nelle linee guida del 2015 sul trattamento della IPF si raccomandava l'uso di antiacidi (H2-inibitori o inibitori di pompa protonica, PPI) al fine di ridurre le complicanze da reflusso gastro-esofageo e le esacerbazioni acute (AE) (9). Nel 2022, invece, le evidenze considerate nell'aggiornamento delle linee guida suggeriscono di non trattare tutti i pazienti con IPF per reflusso gastro-esofageo a priori, poiché il beneficio prognostico non è così evidente; si raccomanda, invece, il trattamento di quei pazienti con IPF che hanno una malattia da reflusso; ancor meno indicata risulta una terapia chirurgica del reflusso (8). Fondamentale, inoltre, consigliare la vaccinazione anti-pneumococcica ed anti-influenzale. Nei casi più severi, risulta possibile porre l'indicazione a trapianto polmonare, tuttavia non scevra da complicanze legate all'intervento in sé ed alla successiva terapia anti-rigetto (1,8).

La Fibrosi Polmonare Idiopatica

Introduzione

Le Interstiziopatie Polmonari Idiopatiche (IIP) vengono distinte, all'interno delle ILD, sulla base dell'eziologia sconosciuta e della primitività della manifestazione clinica. Esse si differenziano primariamente attraverso la diagnostica per immagini e l'esito della biopsia, ma la diagnosi, tendenzialmente multidisciplinare, si poggia su anamnesi, esame obiettivo, HRCT, prove di funzionalità respiratoria, esame citologico su BAL e biopsia polmonare (1). I sottotipi istologici che rientrano in questa definizione sono i seguenti (10):

- Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF), anche detta Alveolite Criptogenetica Fibrosante (CFA), identificata istologicamente come Polmonite Interstiziale "Comune" (Usual Interstitial Pneumonia, UIP);
- Polmonite Interstiziale Non Specifica idiopatica (NSIP)
- Polmonite Organizzativa Criptogenetica (COP)
- Polmonite Interstiziale Desquamativa (DIP)
- Interstiziopatia Polmonare associata a Bronchiolite Respiratoria (RB-ILD)
- Polmonite Interstiziale Acuta (AIP)
- Polmonite Interstiziale Linfocitaria/Linfoide (LIP)
- FibroElastosi Pleuro-Parenchimale Idiopatica (iPPFE)

Di queste, come precedentemente sottolineato, la IPF risulta l'entità clinica più comune (55% del totale delle IIP) e meglio definita, nonché quella maggiormente studiata dal punto di vista dei possibili fattori di rischio; pertanto, sarà successivamente descritta.

Epidemiologia

La letteratura riporta, per la prevalenza e l'incidenza della IPF, dati variabili in base ai metodi di classificazione, all'età ed alla zona geografica della popolazione di pazienti. Sia la prevalenza che l'incidenza aumentano con l'età, con esordio tipicamente nella sesta e settima decade; si osserva raramente al di sotto dei 50 anni di età; sia la prevalenza che l'incidenza sono più elevate negli uomini che nelle donne (11). La familiarità sembra il fattore di rischio più importante nello sviluppo della malattia, come riportato da uno studio messicano di Garcia-Sancho et al., da cui emerge che avere un genitore o un fratello con IPF era associato ad un Odds Ratio (OR) per IPF di 6.1 (Intervallo di Confidenza al 95%, CI, 2.3-15.9), $p < 0.0001$

(12). In una successiva revisione sistematica, la prevalenza per IPF varia da 0.5 a 27.9/100000 abitanti, e l'incidenza da 0.22 a 8.8/100000 abitanti/anno (13). Negli Stati Uniti l'incidenza complessiva stimata per la IPF varia da 7 a 16 casi/100000 abitanti/anno (14). In Europa, la prevalenza della IPF si colloca da 1.25 a 23.4 casi/100000 abitanti, e l'incidenza annuale varia da 0.22 a 7.4 casi/100000 abitanti/anno (15). Come precedentemente riportato, considerando complessivamente Nord America ed Europa, l'incidenza della malattia varia tra 3 e 9 casi per 100.000 abitanti/anno (3).

Eziopatogenesi

Chiarire la patogenesi della IPF è tuttora una sfida che si impone alla ricerca scientifica mondiale. L'opinione corrente è che il processo venga influenzato sia da fattori genetici che ambientali. Numerosi studi di patogenesi e studi osservazionali indicano che la definizione di patologia "idiopatica" potrebbe, in realtà, nascondere un'intricata relazione tra fattori endogeni (genetici ed epigenetici) da un lato, e fattori esogeni (successivamente approfonditi) dall'altro. Una revisione della letteratura operata da Sgalla et al. illustra come, nonostante l'interazione tra fattori "interni" ed "esterni" ed il relativo impatto sulla patogenesi della IPF debba ancora essere pienamente chiarito, siano già disponibili alcune evidenze riguardanti i fattori di rischio per la IPF (16), e possano essere schematizzati come segue (Figura 3):

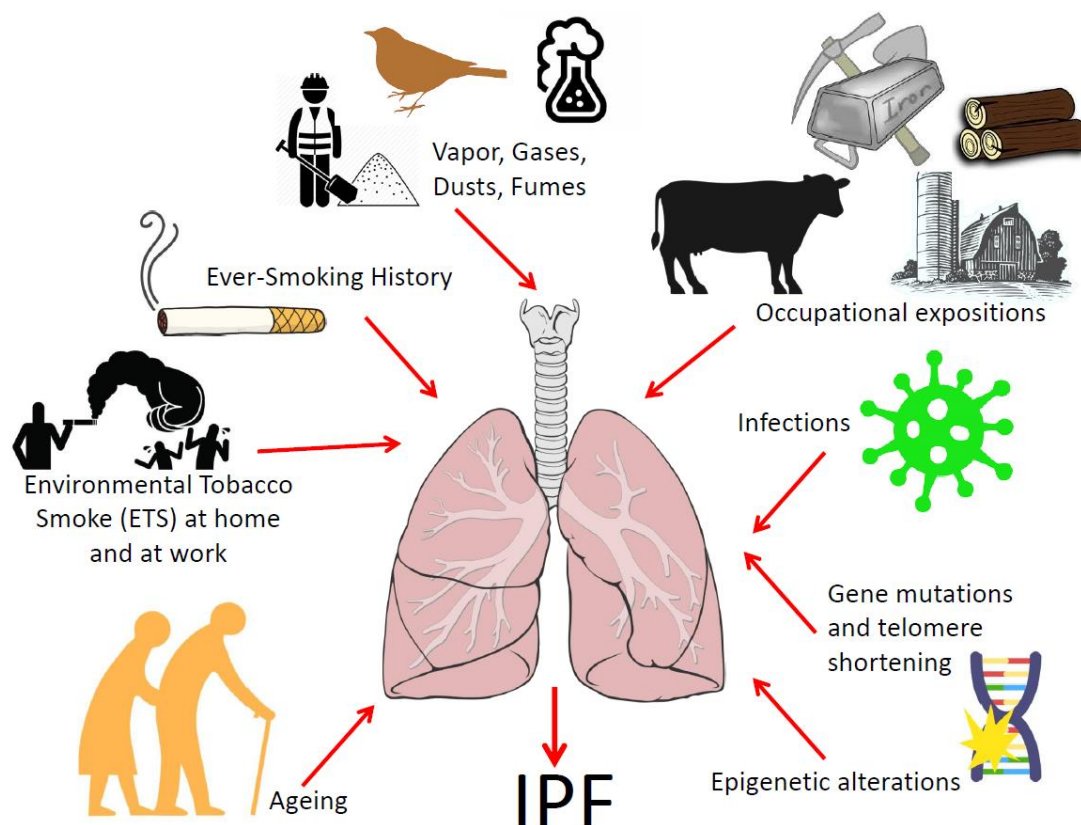


Figura 3 – possibili fattori di rischio per lo sviluppo di IPF (4).

Numerose e dettagliate risultano le evidenze relative ai fattori esogeni:

- l'anamnesi tabagica rappresenta il fattore di rischio più importante dopo le mutazioni genetiche (responsabili delle forme familiari, 5% del totale dei casi) (17), ed influenza anche la prognosi, che risulta peggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori: nel loro interessante lavoro di approfondimento della relazione tra IPF e fattori esogeni, Taskar e Coultas hanno stimato un OR complessivo per IPF di 1.58 (95% CI 1.27-1.97) in pazienti con anamnesi tabagica positiva rispetto a pazienti con anamnesi tabagica negativa (18). Uno studio australiano di Abramson et al. ha mostrato, inoltre, che anche il fumo passivo sul posto di lavoro aumenta il rischio di sviluppare IPF, con un OR di 2.04 (95% CI, 1.16-3.60) (19). Paolocci e colleghi hanno raggiunto la medesima conclusione valutando il rischio di UIP in lavoratori esposti a fumo di tabacco nell'ambiente lavorativo (OR 2.2; 95% CI, 1.2-4.0) (20);
- la revisione della letteratura disponibile operata da Taskar e Coultas ha identificato anche correlazioni significative tra la IPF e varie esposizioni occupazionali, quali quelle pertinenti al lavoro agricolo (OR complessivo stimato 1.65; 95% CI, 1.20-2.26), all'allevamento (OR complessivo stimato 2.17; 95% CI, 1.28-3.68), le polveri di legno (OR complessivo stimato 1.94; 95% CI, 1.34-2.81), le polveri di metallo (OR complessivo stimato 2.44; 95% CI, 1.74-3.40), e polveri inorganiche quali pietra, sabbia e silice (OR complessivo stimato 1.97; 95% CI, 1.09-3.55) (18); i fattori esogeni inalatori sembrano avere un impatto nella patogenesi, ed un'influenza sulla prognosi, non solo nella IPF ma in generale nelle ILD, come riscontrato in un lavoro canadese del 2022 (21). Una recentissima revisione della letteratura del 2024 sottolinea come le esposizioni occupazionali rappresentino un fattore profibrotico molto indagato dalla letteratura, e su cui si può intervenire con la prevenzione (22). Tra i fattori analizzati, la categoria mista dei VDGF (Vapori, Polveri, Gas e Fumi) presenta in questa analisi un OR complessivo per IPF di 1.8 (95% CI, 1.3-2.4), l'attività agricola ha un OR di 1.8 (95% CI, 1.2-2.7), le polveri metalliche hanno un OR di 1.6 (95% CI, 1.2-2.1), le polveri di legno hanno OR 1.6 (95% CI, 1.2-2.0), le polveri inorganiche un OR di 1.8 (95% CI, 1.1-3.0)(22);
- gli studi di approfondimento relativi agli agenti microbici hanno mostrato che essi giocano un ruolo molto significativo sia nelle esacerbazioni di malattia, situazioni cliniche che spesso condizionano un repentino peggioramento clinico ed un'accelerazione del decorso verso l'insufficienza respiratoria, sia nell'induzione della fibrosi polmonare in modelli animali. Una recente revisione della letteratura afferma che, nonostante i dati sull'induzione della fibrosi nell'uomo siano limitati, i rapporti tra i microrganismi e la fibrosi polmonare si stanno delineando in maniera più chiara (23). I virus sono stati ampiamente studiati, con risultati, tuttavia, contraddittori: la maggior parte degli studi ha ricercato la presenza di Herpesvirus umani

(HHV) in campioni di parenchima polmonare o in campioni ottenuti da BAL, con modeste evidenze riguardanti il Virus di Epstein-Barr (EBV), il Cytomegalovirus (CMV), i Virus Herpes Simplex tipo 1 (HSV-1), tipo 6, 7 e 8 (HHV-6, 7, 8) (23). Alcuni studi si sono concentrati sul Virus dell'Epatite C (HCV), che può causare alveolite e conseguente fibrosi, e sugli Adenovirus, che possono indurre una up-regulation del TGF-beta nelle cellule epiteliali, inducendo l'espressione di markers mesenchimali (23). Le evidenze attuali suggeriscono che i virus possano essere parte attiva nella progressione delle patologie fibrotiche polmonari, tendenzialmente attraverso esacerbazioni acute, piuttosto che nell'induzione vera e propria della fibrosi (23). Anche i batteri possono partecipare allo sviluppo della malattia; l'analisi di campioni di BAL di pazienti con IPF mostra un incremento della carica batterica, con la presenza di specie quali *M. Catharralis*, *P. Aeruginosa*, *S. Pneumoniae*, *P. Mirabilis*, *Neisseria spp* e *Veillonella spp* (23,24). *S. Pneumoniae* sembra innescare la progressione della fibrosi, dal momento che il trattamento dell'infezione ha mostrato la capacità di arrestare la progressione della fibrosi in modelli murini (23). I batteri potrebbero anche trovare un microambiente favorevole grazie alla presenza del reflusso gastro-esofageo, comorbidità frequente nei pazienti con IPF; tuttavia, non è ancora stato chiarito se le infezioni batteriche rappresentino una causa primaria o secondaria di IPF, o una semplice causa di esacerbazioni (25). Relativamente ai funghi, esistono studi riguardanti le infezioni da *P. Brasiliensis* e da *Aspergillus* (23). I dati disponibili sulla terapia antimicrobica in pazienti con IPF mostrano che la prognosi sembra migliore quando il trattamento antibiotico è somministrato insieme alle terapie antifibrotiche. Questo effetto potrebbe anche dipendere dalle proprietà immuno-modulatorie ed anti-infiammatorie proprie di certe classi di antimicrobici: in particolare, i macrolidi hanno mostrato chiaramente un'attività anti-infiammatoria sulle vie aeree attraverso il blocco della produzione di citochine pro-infiammatorie e di altri mediatori dell'infiammazione (23). Inoltre, uno scenario interessante è dato dal fatto che molte esposizioni lavorative e/o ambientali potrebbero determinare cambiamenti nel microbioma, rappresentando un altro possibile elemento chiave nella patogenesi della IPF (26).

Analizzando i fattori endogeni, invece, emergono altri dati interessanti:

- le varianti alleliche implicate nella Polmonite Interstiziale Familiare (FIP) e nei casi di IPF con mutazioni sporadiche riguardano geni regolatori della lunghezza dei telomeri (TERT, TERC, PARN, RTEL) (16,27), e geni responsabili di disfunzioni del surfactante (SFTPC, SFTPA2) (16). Tra i fattori di rischio per la malattia si ritrovano mutazioni geniche coinvolte nella biologia dei telomeri (TERT, TERC, OBFC1) (16,27,28), geni coinvolti nella difesa dalle infezioni (MUC5B, ATP11A, TOLLIP, TLR3) (16,29) e geni relativi alla barriera cellulare (DSP, DPP9) (16). La più significativa di queste mutazioni pare un allele che determina

guadagno di funzione nella regione del promotore di MUC5B, associato ad una migliore prognosi nei portatori malati di IPF (30). Nel 2023 è stato pubblicato un lavoro molto ampio, che mirava a identificare le varianti geniche rare influenti sul rischio di sviluppare la IPF: tramite il sequenziamento del genoma di 2180 pazienti con IPF all'interno dello studio TOPMed Program, è emerso che una singola variante rara dei geni di TERT e RTEL1 presentava un'associazione significativa, dato che non è stato confermato nei confronti di varianti rare di altri geni precedentemente riportati in letteratura (31). Un altro studio inglese, sempre pubblicato nel 2023, ha evidenziato la presenza di una sinergia tra fattori genetici ed ambientali, riscontrando un'associazione statisticamente significativa tra fumo ed esposizione ad asbesto di livello moderato-elevato e presenza dell'allele rs35705950 del gene MUC5B nei pazienti con IPF (32).

- Dal punto di vista epigenetico, la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni e dei microRNA (da fattori endogeni o esogeni) stanno acquistando crescente rilevanza nella patogenesi della IPF (16). Dalla letteratura, il fumo di tabacco è un importante effetto di modificazioni epigenetiche, e l'invecchiamento gioca parimenti un ruolo rilevante su questi meccanismi di regolazione (33). Un lavoro particolarmente interessante pubblicato da Yang e colleghi nel 2015 identifica la regolazione epigenetica come la connessione possibile tra i fattori genetici predisponenti e le esposizioni ambientali scatenanti (33); allo stesso tempo, tale meccanismo potrebbe rappresentare una chiave particolarmente utile per identificare pazienti con diverso fenotipo clinico (ad esempio, è stato osservato come i microRNA miR-302c, miR-423, miR-210, miR-376c, and miR-185 sono presenti in maggiore quantità nelle biopsie di pazienti con IPF rapidamente progressivi rispetto a pazienti con lenta progressione di malattia (34)) ed un possibile target terapeutico (33)
- come sottolineato da Sgalla e colleghi, il processo para-fisiologico di invecchiamento può essere coinvolto nella patogenesi della IPF (16,35). L'invecchiamento, infatti, è associato ad un aumento della risposta fibrotica al danno, ed alla resistenza all'apoptosi da parte dei miofibroblasti (36).

Meccanismo patogenetico

Taskar e Coultas hanno classificato i meccanismi sottostanti la genesi della IPF in 4 categorie (18), come indicato nella Figura 4 : 1) contatto e persistenza di un agente inalato; 2) risposta infiammatoria endogena; 3) risposta immunitaria; 4) risposta fibrotica.

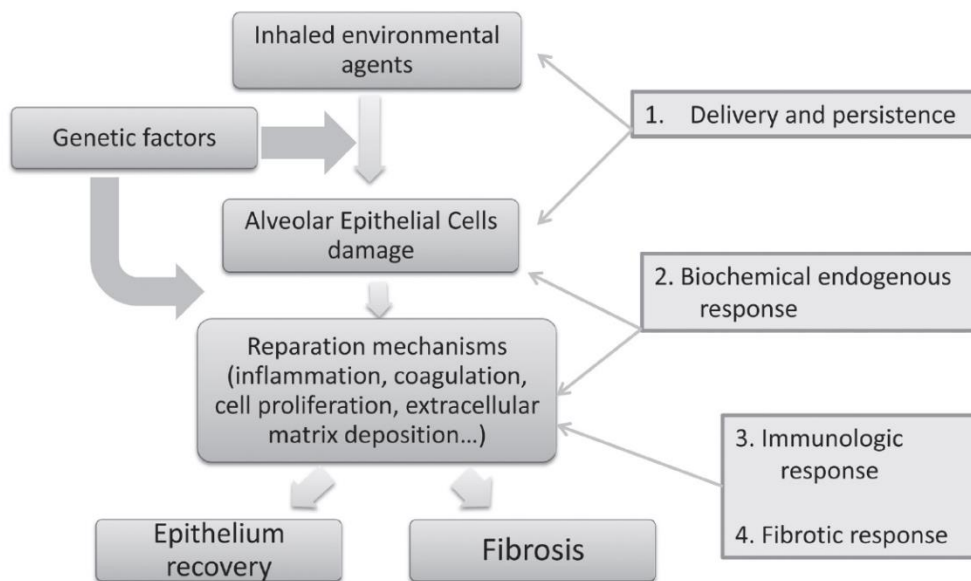


Figura 4 – meccanismo eziopatogenetico della IPF (4).

1) **Contatto e persistenza di un agente inalato:** modelli animali sperimentalmente esposti a particelle minerali per via inalatoria suggeriscono che la dose somministrata, le caratteristiche fisiche delle particelle e la clearance delle vie respiratorie siano tutti fattori coinvolti nella catena di eventi “cattura tramite le cellule epiteliali - ritenzione dell’agente nel polmone - danno”, innescata dalle particelle inalate (37). Infatti, il sovraccarico dei meccanismi di clearance rappresenta il momento iniziale della deposizione di particelle inalate nell’interstizio polmonare, dove causano infiammazione, con liberazione di fattori di crescita dei macrofagi, che stimolano la proliferazione delle cellule mesenchimali e la deposizione di matrice extracellulare (18). Caratteristiche individuali, anatomiche e fisiologiche, possono favorire o meno la penetrazione e la deposizione delle particelle; l’aumento della ventilazione, come avviene durante l’esercizio fisico, può favorire l’uptake di particelle inalabili al polmone.

2) **Risposta infiammatoria endogena:** l’inalazione di agenti esogeni può causare stress ossidativo polmonare, come è stato osservato valutando i livelli di enzimi antiossidanti glutatione-dipendenti in pazienti con diagnosi di CWP e HP; sono stati anche rilevati bassi livelli di glutatione nel BAL di pazienti con IPF (38). Questo dato supporta la presenza di un legame tra IPF e stress ossidativo polmonare indotto da agenti esogeni.

3) **Risposta immunitaria:** la fibrosi secondaria ad un danno può essere conseguente ad un alterato pattern di risposta del sistema immunitario. I macrofagi sono tra gli effettori più importanti nell’induzione della fibrosi polmonare. Uno squilibrio nel rapporto tra macrofagi M1 e M2, con passaggio dal fenotipo M1 al

fenotipo M2 pro-fibrotico, è associato ad una risposta esuberante al danno, con deposizione di tessuto fibrotico (39). Il rapporto tra le cellule immunitarie e fibrosi polmonare è ad oggi un ambito di ricerca attivo, dato che un elevato numero di queste cellule può contribuire a creare un micro-ambiente localmente pro-fibrotico; inoltre, come già sottolineato, la risposta immunitaria verso i microorganismi può modificare ed influenzare questo processo.

4) **Risposta fibrotica:** vari studi basati su modelli animali hanno evidenziato che la risposta fibrotica secondaria ad inalazione di agenti ambientali dipende dalla produzione di specifici pattern di citochine: Mangum e colleghi hanno studiato l'espressione genica dell'osteopontina in un modello di fibrosi polmonare indotta in via sperimentale nel ratto dal diossido di titanio (TiO₂) inalato, verificando un aumento di questa citochina pro-adesiva e chemoattrattiva nel BAL prima che si sviluppassero lesioni parenchimali osservabili (40). Come sottolineato da Richeldi et al., una risposta patologica nei confronti di un danno polmonare cronico, comportante la deposizione di tessuto fibrotico, può essere associata a disfunzione delle Cellule Epiteliali Alveolari Tipo II (AEC2) e ad un invecchiamento precoce dell'epitelio (41). Anche Naikawadi et al., infatti, hanno evidenziato che la disfunzione telomerica nelle AEC2 determina un rimodellamento età - dipendente del polmone e fibrosi in modelli sperimentali murini (42). Un altro studio di Liang e colleghi ha riportato che le AEC2 nei pazienti con IPF hanno un'alterazione della capacità replicativa (43).

Come sottolineato da Sgalla e colleghi, la IPF è stata classicamente etichettata come una patologia infiammatoria cronica del polmone; alla luce delle attuali evidenze, tuttavia, si potrebbe definire come una patologia che nasce a partire dall'epitelio, dato che la letteratura indica che un epitelio disfunzionale, presentante i segni dell'invecchiamento, in presenza di molteplici piccoli insulti, cronicamente cumulati, attiva i meccanismi di riparazione, ma le condizioni micro-ambientali potrebbero indurre un eccesso di attività mesenchimale, trasformando la riparazione tissutale in un processo fibrogenico cronico (16,41). Quanto accade prima della fase conclamata è ancora parzialmente sconosciuto: le caratteristiche anatomo-patologiche della malattia derivano da un processo che comprende uno o più fattori nocivi che persistono in loco, i meccanismi riparativi stabilmente alterati, l'infiammazione cronica (con aumento dei livelli di IL-1 e TNF-alfa) ed un micro-ambiente pro-fibrotico, in grado di stimolare la rigenerazione cronica ed il rimodellamento tessutale (44). L'epitelio alveolare dei pazienti con IPF potrebbe diventare disfunzionale in conseguenza di tanti diversi fattori, come indicato in precedenza; questo fenotipo alterato comporta una menomazione anche a carico della riparazione tessutale (41).

Le Cellule Alveolari Epiteliali (AEC1) possono venire aggredite da fattori quali il reflusso gastro-esofageo, il fumo, le infezioni, l'inalazione di Vapori, Gas, Polveri o Fumi (VGDF), e così via. Le AEC2, quindi, provvedono a ricostituire l'integrità polmonare dopo un insulto con perdita di AEC1 proliferando e differenziandosi; se le AEC2 sono disfunzionali, la riparazione dell'epitelio alveolare può essere compromessa. A questo punto potrebbe collocarsi il possibile innesco della patogenesi della IPF (45). Nei pazienti con IPF, le AEC2 mostrano l'attivazione di vari pattern di segnalazione coinvolti nella fibrogenesi, quali la via del TGF- β 1, quella della Transizione Epiteliale-Mesenchimale (EMT), quella della "Unfolded Protein Response" (UPR)(16). Il modo in cui queste vie di segnalazione vengono attivate non è tuttora chiaro, anche se le infezioni (ad esempio HSV), l'inalazione di VGDF ed altri fattori sono stati indicati dalla letteratura come possibile causa (16). Inoltre, il danno endoteliale ed epiteliale provocano l'attivazione della cascata della coagulazione e, di conseguenza, uno stato pro-coagulativo con aumento dei livelli di Fattore Tissutale (TF), degli Inibitori dell'Attivazione del Plasminogeno 1 e 2 (PAI 1 e 2), e degli inibitori della Proteina C (16). In tal modo si genera un microambiente che riduce la degradazione della matrice extracellulare e promuove la differenziazione dei fibroblasti, essendo anche responsabile del reclutamento locale di fibroblasti e fibrociti circolanti. Maharaj e colleghi hanno rilevato che il livello di queste cellule aumenta durante le esacerbazioni acute (AE-IPF), e diminuisce quando si spegne la fase iperacuta, suggerendo che esse fungano da biomarker per la fase acuta della deposizione di tessuto fibrotico (46). Le vie aeree cambiano anche il loro fisiologico aspetto e comportamento: le cellule basali presenti nei bronchi adattano il loro fenotipo per rispondere al danno cronico, e proliferano in modo incontrollato fino alla "bronchiolizzazione" dello spazio alveolare, tipica del pattern UIP dal punto di vista anatomo-patologico (41). Un altro aspetto caratteristico del pattern UIP è dato dalla presenza di Foci Fibroblastici (FF), piccoli clusters di fibroblasti e miofibroblasti attivati che si sviluppano vicino alle AEC2 iperplastiche. Questa vicinanza amplifica gli effetti del TGF- β 1 e del microambiente pro-fibrotico, orientando il parenchima polmonare verso la IPF (16). L'infiammazione secondaria al danno tissutale cronico potrebbe contribuire allo sviluppo della IPF anche potenziando l'attività dei macrofagi, che producono citochine e promuovono il microambiente pro-fibrotico reclutando fibroblasti, cellule endoteliali ed epiteliali. Se il danno effettivamente cronicizza, l'infiammazione può sostenere una disfunzione nella riparazione tissutale dovuta alla produzione di Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS), aggravando il danno epiteliale ed inducendo uno squilibrio tra fattori antiossidanti e pro-ossidanti. Il ruolo dei linfociti è ancora poco chiaro: alcune delle citochine prodotte da queste cellule hanno un effetto pro-fibrotico, ed i subset Th2 e Th17 sono stati correlati alla patogenesi della

malattia (44). Per chiarire la connessione esistente tra infiammazione ed IPF, però, vista la varietà e la quantità di processi che entrano in gioco, sono sicuramente richiesti ulteriori studi.

Clinica, diagnosi, e diagnosi differenziale

La IPF va considerata nella diagnosi differenziale di tutti i pazienti adulti con dispnea da sforzo cronica di origine indeterminata, tosse, crepitii inspiratori bibasali, e/o clubbing digitale in assenza di sintomi generali, o comunque altri sintomi che suggeriscano una sindrome sistemica. Solitamente, la IPF si riscontra in pazienti di almeno 60 anni di età (35). Recentemente, tuttavia, è emerso che la letteratura considera possibile un esordio già al di sopra dei 50 anni (22). I pazienti, spesso, riportano l'insorgenza progressiva di dispnea da sforzo e tosse non produttiva da alcuni mesi. Astenia, febbre, mialgie ed artralgie sono raramente riscontrate, e spesso sono legate a cause secondarie di fibrosi polmonare. La velocità di progressione della malattia è molto variabile: molti casi presenteranno un lento ma progressivo declino delle condizioni cliniche, mentre una piccola percentuale di pazienti andrà incontro ad un rapido deterioramento, nel contesto di un decorso accelerato e costellato da esacerbazioni acute; il tasso di esacerbazioni acute nei pazienti con IPF è stato stimato tra il 10 ed il 20% dei pazienti per anno (35). All'esame obiettivo, sono pressochè costantemente udibili i crepitii bibasali; in rari casi possono però mancare, o essere monolaterali nella prima fase di malattia. Pazienti con malattia più avanzata possono far rilevare "squeaks" tele-inspiratori dovuti a bronchiectasie da trazione. Anche se il clubbing digitale è presente nel 45-75% dei pazienti nella fase precoce (4), questo è un reperto tipico della IPF avanzata, dato che è un effetto dato dall'ipossiemia cronica. La IPF si diagnostica attraverso il riconoscimento di un pattern UIP rispondente a specifici criteri di carattere radiologico e/o istopatologico in pazienti con anamnesi negativa per possibili quadri secondari o ad eziologia nota, dal momento che un pattern UIP può essere comunemente riscontrato in altre interstiziopatie polmonari, anche di carattere occupazionale, riassunte nella Tabella 1:

Polmonite da Ipersensibilità Cronica (C-HP), Asbestosi
Fibroelastosi Pleuro-parenchimale (PPFE, spesso coesistente con la IPF)
Malattie del tessuto connettivo (in particolare l'Artrite Reumatoide e la Sindrome di Sjögren)
Sindrome da Anticorpi Antisintetasi (anti-KS, anti-PL7, anti-EJ), Sindrome Iper-IgG4
Tossicità da farmaci (ad es. Amiodarone)
Interstiziopatia Polmonare Familiare, Sarcoidosi

Tabella 1. Patologie associate allo sviluppo di pattern UIP (4,47).

Le ultime linee guida aggiornate risalgono al 2022, ed indicano sia un algoritmo diagnostico che un prospetto utile alla discussione multidisciplinare, come si evince, rispettivamente, dalla Figura 5 e dalla Tabella 2 (8):

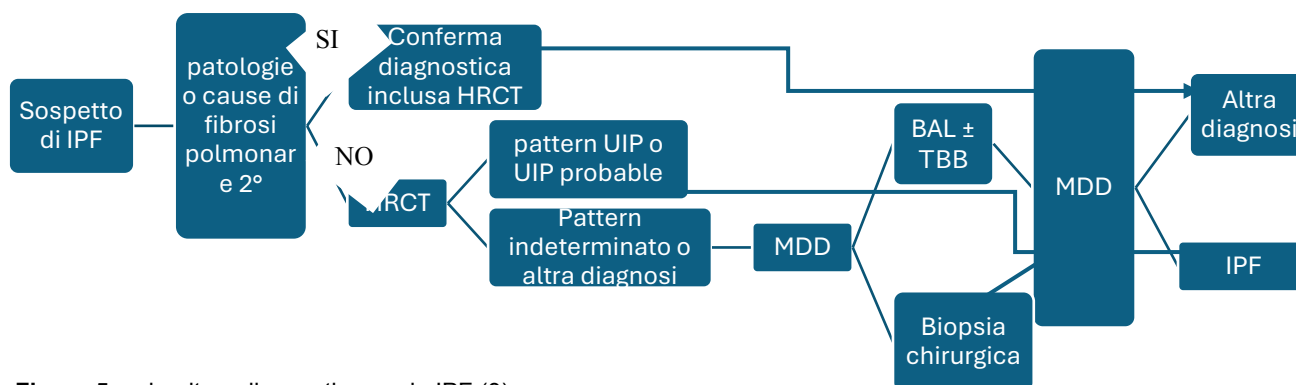


Figura 5 – algoritmo diagnostico per la IPF (8).

Sospetto di IPF		Pattern anatomopatologico			
		UIP	UIP probabile	Indeterminato per UIP oppure biopsia non eseguita	Diagnosi alternativa
Pattern alla HRCT	UIP	IPF	IPF	IPF	NON-IPF
	UIP probabile	IPF	IPF	IPF probabile	NON-IPF
	Indeterminato	IPF	IPF probabile	Indeterminato	NON-IPF
	Diagnosi alternativa	IPF probabile	Indeterminato	NON-IPF	NON-IPF

Tabella 2 – prospetto per discussione multidisciplinare dei casi (MDD) di fibrosi polmonare (8).

In particolare, la definizione di IPF probabile viene data quando si ha un elemento qualunque dei seguenti:

- 1) bronchiectasie da trazione di livello da moderato a severo e/o bronchioloectasie (cioè bronchiectasie da trazione di grado lieve e/o bronchioloectasie in 4 o più lobi, compresa la lingula, o bronchiectasie da trazione di grado da moderato a severo om 2 o più lobi) in un paziente maschio sopra i 50 anni o in una paziente femmina sopra i 60 anni;
- 2) estese reticolazioni (score visivo >30%) alla HRCT ed età >70 anni;
- 3) neutrofilia e/o assenza di linfocitosi al BAL;
- 4) MDD conclude per una diagnosi di IPF con buona confidenza (8). Il quadro indeterminato resta tale in assenza di reperto bioptico; con una biopsia rappresentativa si può riclassificare il quadro in una diagnosi più specifica dopo MDD e/o ulteriori approfondimenti (8). Inoltre, un pattern suggestivo di diagnosi alternativa alla HRCT combinato con un pattern bioptico di UIP probabile

viene etichettato in modo indeterminato, poiché potrebbe essere un quadro eterogeneo di malattia, con un fenotipo che, talvolta, appare simile a quello della IPF vera e propria (8).

Il documento di linee guida stilato da American Thoracic Society (ATS) e European Thoracic Society (ERS) nel 2002, poi aggiornato nel 2013, e nuovamente nel 2022 ha sempre sostenuto un approccio multidisciplinare alla diagnosi delle interstiziopatie polmonari idiopatiche, comprendente una revisione collettiva di tutte le informazioni del paziente, siano esse cliniche, radiologiche, o patologiche (se disponibile il materiale biotico) (8). La IPF si definisce, dunque, come una diagnosi di esclusione, formulata da un gruppo multidisciplinare attraverso un confronto attivo (MDD), in pazienti con patologia interstiziale polmonare in assenza di causa identificabile. Il documento del 2022, inoltre, sottolinea, come la nuova frontiera che potrebbe essere inserita all'interno della MDD sia l'indagine genetica, al momento non indicata se non in casi molto selezionati, per mancanza di un'ampia base di evidenze, sulla quale è necessario, secondo il board redattore, implementare progetti di ricerca scientifica (8).

Come ribadito dalle attuali linee guida, l'elemento radiologico chiave richiesto per la diagnosi di IPF include un pattern UIP alla HRCT, caratterizzato da "honeycombing con o senza bronchiectasie o bronchioloectasie da trazione periferiche", con distribuzione prevalentemente basale e subpleurica. Le stesse raccomandano lo svolgimento di una biopsia polmonare per la diagnosi di IPF in pazienti al di fuori del contesto tipico (sesso maschile, età > 60 anni, anamnesi tabagica positiva) con pattern HRCT "UIP probabile", "UIP indeterminata", "incompatibile con UIP", mentre in contesti clinici tipici la MDD può dare una buona confidenza diagnostica senza la necessità della biopsia, precedentemente più caldeggiata (8,48,49).

Anche se la IPF è, per definizione, idiopatica, gli studi epidemiologici hanno identificato numerosi fattori di rischio associati a questa patologia (tra i quali si ritrovano diverse possibili esposizioni ambientali ed occupazionali). L'esposizione può influenzare marcatamente il fenotipo di malattia: un'indagine coreana ha messo in luce come l'esposizione a polveri fosse positivamente correlata ad esordio più precoce della malattia, ad un periodo sintomatico più lungo pre- diagnosi, e a prognosi meno favorevole (50). Al contrario, uno studio retrospettivo belga ha esaminato i tassi di sopravvivenza di pazienti con CHP, di pazienti con IPF esposti a poveri organiche (muffe, derivati di volatili), e di pazienti con IPF con anamnesi espositiva negativa, evidenziando come l'outcome nei pazienti con IPF esposti fosse migliore dei non esposti, e peggiore di quello dei pazienti con CHP (51). Un importante studio canadese del 2022 ha evidenziato come i pazienti con ILD esposti ad agenti per via inalatoria fossero più frequentemente maschi, presentassero

un'età più giovane alla diagnosi ed una sopravvivenza maggiore (21). Il rapporto tra la IPF e le esposizioni esogene, al momento, non ha una definizione univoca e merita certamente ulteriori approfondimenti.

Pertanto, prima di formulare una diagnosi di IPF, o, comunque, di interstiziopatia polmonare idiopatica, è fondamentale considerare minuziosamente altre possibilità, dal momento che esistono notevoli similitudini cliniche e radiologiche tra le interstiziopatie primitive e secondarie (52). Per effetto delle somiglianze dei pattern HRCT, molti pazienti con presunta IPF alla valutazione clinica preliminare potrebbero in realtà presentare una CHP, come riporta uno studio spagnolo del 2013, nel quale quasi la metà dei pazienti inizialmente identificati come IPF secondo i criteri del 2011 hanno subito una revisione della diagnosi a CHP (53). I pazienti, infatti, potrebbero dimenticarsi di riferire una pregressa esposizione ad agenti ambientali o lavorativi, elemento fondamentale per orientare verso una diagnosi di CHP, o addirittura non esserne consapevoli. Molti studi hanno anche mostrato che svariati fattori di rischio ambientali, tra cui le esposizioni lavorative, sono associati alla patogenesi della IPF, come verrà dettagliatamente esposto in seguito.

Comorbidità e prognosi

Alcuni dati sono stati precedentemente considerati riguardo il reflusso gastro-esofageo, comportante microaspirazione di succo gastrico, ed il suo rapporto con le IIP, in particolare con la IPF. Tale rapporto appare poco chiaro: se, da un lato, sembra plausibile un coinvolgimento nella storia naturale della patologia polmonare attraverso il perpetrarsi di un insulto cronico che danneggia il polmone (anche se la rilevanza clinica non si rivolge soltanto alla componente acida del succo gastrico, ma anche alla pepsina ed agli acidi biliari) (54,55), dall'altro, al pari dell'IPF, la prevalenza di ernia iatale e di reflusso gastro-esofageo aumenta con l'età, fase in cui il disturbo da reflusso gastro-esofageo tende ad essere paucisintomatico o, addirittura, silente (55). Inoltre, l'impegno del mediastino dato dall'ernia iatale, e non solo l'esposizione ad acidità (o ad altre componenti del succo gastrico), potrebbe giustificare una maggiore compromissione della funzionalità polmonare di questi pazienti (55,56). In alcune casistiche il reflusso gastro-esofageo nei pazienti con IPF arriva ad una prevalenza del 87% (1), tuttavia le ultime linee guida indicano di non trattare né farmacologicamente né chirurgicamente i pazienti per il reflusso in assenza di malattia da esso provocata, al solo scopo di migliorare la funzionalità respiratoria (8). Infatti, dalla revisione della letteratura, appare evidente che il trattamento in pazienti senza malattia da reflusso non modifica FVC, DLCO, distanza percorsa al 6MWT, e non influisce su mortalità, tasso di ospedalizzazione, esacerbazioni acute (8). Lo stesso conclude uno studio pubblicato nel 2023, analizzando il rapporto tra reflusso, FVC, DLCO; tuttavia, gli

Autori sottolineano come tale rapporto potrebbe essere positivamente influenzato dal fumo (57). Oltre al reflusso gastro-esofageo, anche il diabete, in particolare il diabete mellito tipo II, sembra presentare una possibile associazione con la IPF, anche se il suo ruolo è ancor più controverso e potrebbe essere un semplice effetto di correlazione di entrambe le patologie con l'aumentare dell'età, e non un rapporto di causa-effetto (12,58,59). Un'altra comorbidità frequente è rappresentata dall'enfisema, realizzando il quadro cosiddetto di CPFE (Combined Pulmonary Fibrosis-Emphysema), sindrome combinata fibrosi polmonare-enfisema, che si osserva alla HRCT per la coesistenza di enfisema prevalentemente distribuito a lobi superiori ed un pattern UIP tendenzialmente bibasale (1,60). Tale quadro pare influenzare la prognosi, dal momento che i pazienti con CPFE mostrano una maggior incidenza di ulteriori comorbidità quali l'ipertensione polmonare ed il cancro del polmone (60). Quest'ultimo, inoltre, è una comorbidità piuttosto temuta, che riguarda una frazione fino al 10% dei pazienti, in particolare fumatori attivi o ex-fumatori (60,61). L'istotipo più frequentemente osservato è il carcinoma a cellule squamose, che compare generalmente ai lobi inferiori, nelle aree dove predomina la fibrosi, contrariamente a quanto accade nella popolazione non-IPF, in cui si localizza più frequentemente nelle aree superiori; localizzandosi nelle sedi a maggiore presenza di alterazioni fibrotiche, è purtroppo frequente osservare un ritardo diagnostico (60). Tra le altre comorbidità, si evidenziano la già citata ipertensione polmonare, le infezioni (in particolare da micobatteri o da *Aspergillus spp*), pneumotorace e pneumomediastino, tromboembolia polmonare e/o trombosi venosa profonda (1,60).

Ad oggi, la IPF presenta ancora una prognosi particolarmente severa, in virtù delle sue caratteristiche cliniche ed anatomico-patologiche, con una tendenza alla progressione ed una sopravvivenza media a 3 anni dalla diagnosi del 50% senza terapia antifibrotica (1). Recenti studi hanno cercato di identificare dei markers molecolari predittivi del fenotipo clinico (62,63), non ancora applicati nella routine. Attualmente, gli indicatori più considerati sono la FVC e la DLCO alla diagnosi, la diminuzione di DLCO >10% e FVC >15% in 6 mesi, l'estensione della fibrosi alla HRCT, la presenza di ipertensione polmonare e la dispnea, spesso combinati in score clinici multiparametro (1); la condizione di PPF, precedentemente descritta, racchiude tutte le patologie interstiziali diverse dalla IPF e non fa parte, dunque, del quadro clinico di questa malattia. Fondamentale per assicurare un decorso stabile, oltre alla terapia antifibrotica specifica (che rallenta il decorso clinico) e di supporto (ossigeno-terapia, terapia delle comorbidità quali l'ipertensione polmonare, la riabilitazione respiratoria), resta l'identificazione di tutte le possibili esposizioni che potrebbero esacerbare il

danno e l'infiammazione polmonare, con un decorso potenzialmente accelerato e/o un possibile aumento del rischio di esacerbazioni acute, e con peggioramento clinico conseguente.

Esposizioni lavorative ed ambientali nelle patologie interstiziali polmonari

Da alcuni anni a questa parte, esiste un'attenzione crescente da parte della comunità scientifica riguardo alla identificazione di possibili esposizioni a fattori ambientali (inquinamento outdoor ed indoor, fattori presenti nell'ambiente domestico) ed occupazionali nei pazienti con ILD, in particolare nei pazienti con IIP, dal momento che la consapevolezza e le evidenze del ruolo di questi agenti inalatori nel meccanismo patogenetico sono sempre maggiori. Da testimonianze provenienti da centri di terzo livello, la maggioranza dei pazienti con ILD presenta esposizioni ad agenti per via inalatoria; tale reperto è trasversale, e non solo, come fino a poco tempo fa si riteneva, frequente nei casi di HP, ma comprende anche i pazienti con IPF, CTD-ILD e ILD non classificabili (64,65).

Esistono alcune tipologie di ILD nelle quali il contributo dei fattori di origine lavorativa alla patogenesi è associato ad una Frazione Eziologica (Population Attributable Fraction, PAF) elevata, come precedentemente descritto: ad esempio, le pneumoconiosi classiche (Asbestosi, Silicosi, CWP), oppure la grande categoria delle Polmoniti da Ipersensibilità/Alveoliti Allergiche Estrinseche. In molti altri quadri clinici, come nel caso delle IIP, invece, il rapporto esposizione-malattia non è definito altrettanto chiaramente; una recente revisione degli studi pubblicati in merito ha stimato il contributo dei fattori lavorativi come pari ad almeno il 10% (66). In particolare, in questo lavoro del 2019, per quanto riguarda la IPF, si stima che la PAF sia pari al 26% (95% IC 10-41%) per l'inalazione di VGDF, per le polveri agricole la PAF raggiunge il 4% (95% IC 0-12%), per le polveri di legno è ancora al 4% (95% IC 2-6%), per le polveri metalliche il valore di PAF è 8% (95% IC 4-13%) e per la silice libera cristallina arriva la 3% (95% IC 2-5%) (66). Un lavoro di revisione recentissimo, pubblicato nel 2024 da Gandhi e colleghi, ha aggiornato questi dati rilevando una prevalenza di esposizione alla categoria VGDF del 44%, con un OR cumulativo stimato del 1.8 (95% IC 1.3-2.4%) ed una PAF cumulativa del 21% (22).

Le IIP presentano, dunque, un rapporto con l'esposizione occupazionale od ambientale a sostanze organiche od inorganiche inalate sotto forma di Vapori, Gas, Polveri e Fumi (VGDF), categoria eterogenea ben rappresentativa della realtà presente in molti ambienti di lavoro. Tramite la via inalatoria, tali agenti

raggiungono l'apparato respiratorio, con una profondità variabile in base al diametro aerodinamico delle particelle, e sono depositati a contatto con l'epitelio, per essere successivamente allontanati dalla clearance muco-ciliare, o assorbiti nel sangue. La dimensione delle particelle è la chiave per definirne la pericolosità; tanto maggiore è il diametro aerodinamico, quanto più sarà breve il percorso all'interno delle vie aeree, per impattare sulle strutture anatomiche del naso e delle alte vie. Al contrario, particelle di calibro inferiore a 2,5 um, oppure sostanze inalate come gas o vapori, possono raggiungere il parenchima polmonare, anche se restano per la maggior parte sospese ed hanno una modalità di interazione non lineare con le strutture dell'organismo, per il peso molecolare ridotto (67).

Secondo Taskar e Coultas, tra esposizioni ad agenti esogeni ed IPF esiste una relazione che soddisfa il criterio di plausibilità biologica, siccome la malattia inizia con un danno epiteliale seguito dall'attivazione di meccanismi riparativi anomali (18). Inoltre, i modelli animali hanno mostrato che particelle minerali esogene vengono catturate dalle cellule epiteliali, con possibile conseguente danno. Gli stessi autori affermano anche che le varianti genotipiche individuali possono influenzare l'uptake epiteliale delle particelle, il danno cellulare e le conseguenti risposte infiammatoria e fibrotica, determinando, quindi, una suscettibilità individuale variabile tra gli esposti (18). Essi sottolineano che i modelli animali di fibrosi polmonare indotta da farmaci sostengono l'ipotesi di una relazione tra la IPF e l'inalazione di agenti dannosi (18). Infatti, nel modello murino, l'inalazione di particelle di silice rappresenta uno stimolo per il loro stoccaggio nell'interstizio e per l'attivazione dell'infiammazione attraverso lo stress ossidativo, con l'intervento di cellule quali linfociti T e macrofagi (68); i fumi di saldatura mostrano, come effetto cronico dell'inalazione, l'induzione di geni riparativi (69); l'analisi dei trascrittomi (cioè dei pattern di trascrizione genica) nell'esposizione cronica a fumi di saldatura nel ratto ha evidenziato molti aspetti comuni con il danno polmonare e la fibrosi indotti da altri fattori, quali la bleomicina (70).

Pertanto, visto il carattere eterogeneo delle IIP dal punto di vista clinico e prognostico, e visto che l'eziopatogenesi pare verosimilmente multifattoriale, l'interesse della ricerca si è focalizzato sugli elementi che "individualizzano" la patologia, per identificare elementi predittivi del fenotipo del paziente e personalizzare il percorso di cura, nell'ottica di una conservazione funzionale quanto più lunga possibile. A tale proposito, da un lato si è puntato sul genotipo, alla ricerca di markers molecolari predittivi della suscettibilità individuale allo sviluppo della patologia (27,28,30,71,72) e dell'andamento prognostico (62,63), dall'altro si è cercato di esaminare il ruolo dei principali fattori di rischio sospettati per l'insorgere del processo

fibrogeno. Il ruolo di induttori patogeni, attivi su un substrato genetico ed epigenetico suscettibile, è stato esteso a tanti potenziali fattori che possono essere inalati (73).

Polveri e fumi metallici, polveri organiche, polveri minerali, vapori, gas, fumi non metallici, fumo di tabacco ambientale (il così detto fumo passivo) sono tutti fattori associati con la patogenesi della IPF e, in qualche caso, con la prognosi. Le polveri lavorative possono anche agire come fattore aggravante sulla IPF, associandosi ad una prognosi scadente; i pazienti esposti possono presentare un esordio più precoce, una durata dei sintomi pre-diagnosi relativamente maggiore, ed una prognosi peggiore rispetto a gruppi di non esposti, come osservato nel 2015 da uno studio coreano (50). Uno studio condotto nel 2021 tra Nord America e Canada, precedentemente citato, ha messo in luce come i soggetti con diagnosi di ILD ed anamnesi espositiva positiva presentassero una sopravvivenza più lunga (21).

Studi condotti sulla UIP agli inizi degli anni '90 riportarono un tasso di mortalità più alto nei maschi, nei soggetti di età avanzata e nei territori centrali di Inghilterra e Galles, suggerendo che l'esposizione a determinati fattori di origine lavorativa potesse spiegare la concentrazione della patologia nelle aree maggiormente industrializzate (74). Ley e Collard concordarono, ipotizzando che, se agenti quali asbesto e silice possono causare fibrosi polmonare per inalazione, lo stesso potrebbero fare altre esposizioni caratterizzate meno dettagliatamente (75).

La revisione del 2006 di Taskar e Coultas ha rivolto l'attenzione alle esposizioni lavorative ed allo sviluppo di IPF; i principali risultati riguardavano il lavoro agricolo, l'allevamento, i metalli, la polvere di legno, la pietra, la sabbia e la silice (18).

Un recente lavoro di Sack e colleghi, considerando l'esposizione lavorativa a VGDF di soggetti adulti residenti in comunità, ha riscontrato alla HRCT alterazioni qualitative e quantitative che definiscono una ILD subclinica (76). Uno studio retrospettivo svolto nel 2018 in Svizzera ha mostrato che circa la metà del totale dei pazienti con IPF originari della zona presentava un'esposizione occupazionale a fattori di rischio (lavoro agricolo, saldatura, asbesto, volatili, polveri), e che la maggioranza mostrava un'anamnesi tabagica positiva (77).

Un lavoro molto interessante di Li e colleghi ha valutato il livello di esposizione a polveri ed il rischio di sviluppare fibrosi polmonare tra i soccorritori intervenuti al World Trade Center, i quali inalarono grandi quantità di VGDF, compresi metalli pesanti quali il titanio, silice, fibre di asbesto, polveri di legno: i dati hanno rilevato che il rischio di sviluppare fibrosi polmonare era più alto nei soggetti con un livello di esposizione

moderato o elevato, rispetto ad un'esposizione di basso grado, con Rapporti di Rischio Corretti (AHR) pari a 2.5 (95% CI, 1.1-5.8) e 4.5 (95% CI, 2.0-10.4), rispettivamente (78).

Un'altra possibile tipologia di esposizione sul luogo di lavoro, a lungo trascurata, è il fumo passivo; Paolocci et al. hanno esaminato la relazione tra il Fumo di Tabacco presente nell'Ambiente (ETS) di lavoro ed il rischio di sviluppo di un pattern UIP, scoprendo che tale rischio raddoppia in presenza di ETS: l'Odds Ratio (OR), corretto per età, sesso ed anamnesi tabagica, è pari a 2.2 (95% IC, 1.2-4.0) (20).

Una lettera all'editore scritta da Marques e colleghi sottolinea come spesso i clinici intercettino esposizioni ambientali od occupazionali svolgendo un'anamnesi auto-riportata, non guidata, con i pazienti con pattern "UIP probabile": secondo la loro casistica, fino al 76.5% di questi pazienti riferisce spontaneamente almeno un'esposizione identificabile (volatili, muffa, farmaci, silice, polvere di metallo, lavoro agricolo) (79). La sfida è distinguere quelle davvero rilevanti dal punto di vista clinico.

Un recente lavoro di Sesè e colleghi, inoltre, sottolinea come globalmente, le esposizioni lavorative si riflettano sulla prognosi del paziente con IPF, in quanto dalla loro analisi, un basso reddito presenta una forte associazione con la sopravvivenza, e nella loro casistica, i pazienti a basso reddito erano quelli che più probabilmente mostravano esposizioni lavorative di qualunque genere (80).

Per questo, ai fini dello studio oggetto del presente lavoro di tesi, sarà meglio descritto lo scenario emergente dalla letteratura per quanto riguarda varie categorie di esposizioni inalatorie ed il loro rapporto con lo sviluppo di IIP. Quasi tutti i lavori citati trattano del rapporto con la IPF, che, come precedentemente sottolineato, è l'entità clinica meglio definita e più frequentemente identificata nel contesto delle IIP, e conseguentemente anche maggiormente studiata.

I metalli

Il primo studio che ha valutato formalmente il ruolo dell'esposizione lavorativa nella patogenesi della IPF è stato uno studio caso-controllo britannico di Hubbard e colleghi. Sono stati reclutati 40 casi di IPF e 106 controlli, utilizzando un questionario inviato via posta per raccogliere dati sulla storia occupazionale e sull'esposizione a polveri durante la vita. I casi hanno mostrato una probabilità lievemente maggiore di riferire un'esposizione a qualsiasi tipo di polvere di origine lavorativa rispetto ai controlli (OR 1.32, 95% IC

0.84-2.04); tra le possibili esposizioni riportate, si nota un netto picco relativo all'esposizione a polveri di metallo (OR 10.97, 95% IC 2.30-52.4) (81).

È stato successivamente svolto uno studio caso-controllo più vasto, mirato alla valutazione dell'esposizione a polveri di metallo sul lavoro, progettato come follow-up del precedente. Sono stati reclutati 218 casi di UIP e 569 controlli. Le informazioni relative all'esposizione lavorativa sono state raccolte sia attraverso questionari auto-compilati dai reclutati sia attraverso intervista telefonica. Si è riscontrato un aumento della prevalenza dell'esposizione nei casi rispetto ai controlli. È stata anche osservata la presenza di una relazione dose-risposta tra la malattia ed il livello di esposizione alle polveri di metallo, in termini di numero di ore al giorno e di numero di anni di esposizione. Tra i metalli ai quali i pazienti con IPF mostravano un'aumentata esposizione sono stati ritrovati ottone, piombo ed acciaio (82).

Nel 1994, in Giappone, un vasto studio ha analizzato i fattori collegati al rischio di sviluppare IPF da un punto di vista epidemiologico, attraverso l'analisi di 1311 casi autoptici selezionati dai registri annuali nazionali delle autopsie coprendo un arco temporale di 12 anni. Il numero di casi di IPF era più che doppio tra gli esposti a solventi o polveri organiche. È stato elaborato un successivo studio caso-controllo su soggetti viventi, condotto in parallelo rispetto ad uno studio caso-controllo post-mortem; un OR significativamente maggiore si evidenziava tra i metalmeccanici ed i minatori rispetto ai controlli, reclutati tra soggetti sani e pazienti ospedalizzati per cause diverse dalla IPF (1.37 e 1.34, rispettivamente). Entrambi gli studi fornivano l'evidenza di un eccesso di rischio di morte per IPF tra gli operai metalmeccanici. Un aumento del rischio veniva indicato anche per altri tipi di esposizione occupazionale, tra cui il legno, i solventi organici, e varie polveri. L'attività comportante produzione di cadmio, cromo e piombo è stata specificatamente ricondotta a questi dati (83).

Negli Stati Uniti, Baumgartner e colleghi hanno svolto uno studio multicentrico caso-controllo con 248 casi di IPF e 491 controlli, reclutati attraverso chiamate telefoniche verso numeri casuali. La polvere metallica inalata assumeva, in questo modo, una relazione significativa con la IPF (OR 2.0; 95% IC 1.0-4.0). Inoltre, il rischio di sviluppare la malattia aumentava con l'aumento della durata espositiva, suggerendo la presenza di un modello di relazione dose-risposta (84).

Un altro studio multicentrico caso-controllo si è svolto nel 2001 in Giappone, includendo 102 pazienti di almeno 40 anni, ai quali la malattia era stata diagnosticata nei due anni precedenti utilizzando i criteri diagnostici più aggiornati. È stata utilizzata l'analisi di regressione logistica multipla per stimare gli OR corretti per IPF ed i relativi intervalli di confidenza al 95% per fattori di rischio singoli, applicando correzioni

per età, sesso e regione di provenienza. L'esposizione alle polveri di metallo era significativamente associata ad un aumento del rischio di IPF (OR 9.55; 95% IC 1.68-181.12) (85).

In uno studio americano riguardante 22 lavoratori delle miniere di uranio, viventi e deceduti, con segni di IPF diffusa ad una radiografia del torace, sono stati selezionati cinque pazienti per revisione dei campioni biotipici polmonari (provenienti da autopsia o da biopsia chirurgica), riscontrando una fibrosi con pattern UIP e polmone "a favo d'ape" in ognuno di essi (86).

Nel 2007, un lavoro svedese ha descritto uno studio caso-controllo che mirava ad indagare i tipi di esposizione occupazionale associati allo sviluppo di fibrosi polmonare severa, ed in particolare di IPF. Gli Autori non hanno evidenziato alcun incremento del rischio legato all'esposizione a polveri di metallo (OR 0.9; 95% IC 0.51-1.59) (87). Questi risultati sono concordanti con quanto pubblicato da Harris e colleghi analizzando i dati dei certificati di morte in Inghilterra e Galles, da cui non emerge nessun aumento del rischio tra soggetti potenzialmente esposti a polveri di metallo per ragioni lavorative (88).

Uno studio giapponese condotto su campioni linfonodali autotipici ha dimostrato un livello più alto di particelle inorganiche, tra cui metalli quali alluminio e silicio, all'interno dei linfonodi ilari di pazienti con IPF rispetto a quelli dei controlli sani (89).

Pinheiro e colleghi hanno valutato nel 2008 il Rapporto di Mortalità Proporzionale (PMR) di pazienti con IPF provenienti da vari contesti espositivi sul lavoro; tra di essi, i minatori presentavano un PMR di 2.4 (95% IC 1.3-4.0), ed i fabbricanti di pezzi metallici un PMR di 1.9 (95% IC 1.1-3.1) (90).

Nel 2017 in Corea è stato condotto uno studio multicentrico caso-controllo in cui, tramite regressione logistica semplice, è stato osservato che le polveri di metallo inalate erano significativamente correlate alla IPF, così come qualsiasi esposizione lavorativa della durata superiore ad 1 anno (le polveri di metallo con un OR 4.00, 95% IC 1.34-11.97; le altre esposizioni lavorative con un OR 3.67, 95% IC 1.02-13.14). Dopo aver applicato correzioni per l'esposizione ambientale, per l'esposizione durante il servizio militare e per l'anamnesi tabagica, l'OR per l'esposizione a polveri di metallo risultava 4.97 (95% IC 1.36-18.17) all'analisi di regressione logistica multipla (91).

Nel 2018, uno studio caso-controllo italiano condotto da Paolucci e colleghi ha mostrato che la precedente attività lavorativa presso un'industria metallurgica o dell'acciaio aumenta il rischio di sviluppare un pattern UIP (OR 4.8; 95% IC 1.5-15.3) (20).

Il documento di consenso sull'impatto delle patologie non maligne dell'apparato respiratorio di origine occupazionale, Blanc e colleghi individuano un OR per IPF associato alle polveri metalliche di 2.0 (95% IC 1.3-3.0) ed una PAF pari all'8% (95% IC 4-13) (66).

Nel lavoro di Abramson e colleghi, relativo ai dati australiani, l'OR per IPF in associazione ad esposizione a metalli non è risultato statisticamente significativo (92).

Secondo Park e colleghi, l'OR per lo sviluppo di IPF legato all'inalazione alle polveri metalliche risultante dal lavoro di meta-analisi effettuato nel 2021 è pari a 1.83 (95% IC 1.15-2.91) (93).

Uno studio del 2022 svolto in Francia da Carlier e colleghi ha indicato una prevalenza relativa all'esposizione a metalli del 41,9% nei pazienti con IPF e del 55,6% nei pazienti con fibrosi non classificabile (94).

Nella meta-analisi del 2024 di Gandhi et al., l'OR complessivo stimato per le polveri metalliche risulta pari a 1.6 (95% IC 1.2- 2.1) (22).

L'asbesto

Il primo lavoro che considerasse possibile il legame tra asbesto ed IPF è uno studio caso-controllo svolto da Mullen e colleghi negli Stati Uniti nel 1998. I soggetti hanno compilato un questionario preliminare; dopo le esclusioni, un totale di 15 casi e 30 controlli ha proseguito le valutazioni. Due casi e un controllo hanno riportato esposizione lavorativa ad asbesto con OR 6.77 (95% IC 0.57-80.7). Tuttavia, lo studio riguardava un campione molto piccolo, i cui soggetti hanno mostrato un basso tasso di risposta al questionario, e le informazioni analizzate erano riportate autonomamente (95).

Nel loro studio caso-controllo già citato, Baumgartner e colleghi hanno rilevato un OR per asbesto pari a 1.1 (95% IC 0.6-1.9), basato sul riscontro nella loro casistica di 26 casi di IPF e 45 controlli esposti (84).

Un collegamento tra esposizione ad asbesto ed IPF è stato evidenziato anche da Barber e colleghi, analizzando il rapporto tra mortalità da IPF in entrambi i sessi ed andamento delle importazioni di asbesto nel Regno Unito; questo rapporto, per gli Autori, risultava simile a quanto osservato per la mortalità da mesotelioma paragonata alle importazioni dello stesso materiale (96). Questo riscontro solleva il dubbio sul fatto che una quota della mortalità da IPF sia in realtà dovuta al mancato riconoscimento di un'eventuale esposizione ad asbesto. Asbestosi ed IPF, infatti, possono essere clinicamente e radiologicamente sovrapponibili; quindi, i clinici devono affidarsi principalmente all'anamnesi espositiva fornita dal paziente o da registri nazionali (per esempio, forniti dai ministeri, da enti previdenziali o assicurazioni sul lavoro) per distinguerle (48,97,98). Gli Autori ipotizzano anche una migliore comprensione del potenziale legame tra esposizione ad asbesto ed IPF quando il tasso di mortalità per le patologie asbesto-correlate raggiungerà il picco previsto nel 2020 (98). Gli stessi Autori hanno rilevato una correlazione significativa tra mortalità da mesotelioma e mortalità per IPF (ma non per altre forme di interstiziopatia riscontrabili nella pratica clinica) in 31 paesi europei; anche se limitati dalla disponibilità dei dati, hanno anche osservato un'associazione

significativa tra l'uso di asbesto e la mortalità dovuta ad IPF per ogni paese (99). Secondo il loro parere, come recentemente affermato in una lettera all'editore, questi dati sono sorprendenti, dato che la IPF è, per definizione, una patologia senza causa riconoscibile, e diverse fonti sostengono un suo potenziale collegamento con l'esposizione ad asbesto, soddisfacendo così il criterio di plausibilità biologica (100). Ad oggi, l'aggiornamento relativo a questa relazione è stato elaborato, sempre nel Regno Unito, tramite uno studio caso-controllo multicentrico pubblicato nel 2023: tramite una intervista attraverso un questionario strutturato, è stata analizzata l'esposizione lavorativa ad asbesto per 494 casi e 466 controlli; di essi, il 66% dei casi e il 63% dei controlli presentava una mansione a medio o alto rischio di esposizione, e l'8% di entrambe le categorie aveva un'esposizione cumulativa stimata ≥ 25 fibre/ml anno. La sola esposizione occupazionale ad asbesto non ha mostrato associazione con IPF [OR 1.1 (95% CI 0.8 to 1.4; p=0.6)], ma ha mostrato un effetto di interazione con la storia personale di fumo [OR 1.9 (95% CI 1 to 3.6; p=0.04)]. Inoltre, è stata osservata un'associazione statisticamente significativa per lo sviluppo di IPF nei fumatori esposti ad asbesto e la presenza dell'allele rs35705950 del gene MUC5B (32).

Nel 2007 lo studio caso-controllo di Gustafson et al. ha riscontrato un OR per esposizione ad asbesto di 0.8 (95% IC 0.44-1.47), considerando 15 casi e 72 controlli esposti (87).

Un'indagine del 2011 di Schoenheit et al., valutando la qualità della vita di pazienti con diagnosi di IPF provenienti da diversi paesi europei, includeva una valutazione specifica delle esposizioni auto-riferita. I risultati hanno mostrato una prevalenza di esposizione ad asbesto pari al 20% del totale della popolazione di pazienti considerata (101).

Attanoos e colleghi, inoltre, hanno esaminato i campioni di parenchima polmonare di pazienti con fibrosi a pattern UIP provenienti da coorti di ex-esposti ad asbesto: questi reperti, secondo gli autori, non sarebbero da etichettare come asbestosi atipica, ma presentano caratteristiche più compatibili con la presenza di IPF (102).

Questi risultati, globalmente, sostengono l'ipotesi che una percentuale di casi di IPF sia probabilmente legata ad un'esposizione ad asbesto, magari non nota o misconosciuta.

Il dato di prevalenza individuato da Carlier e colleghi è molto rilevante: l'esposizione ad asbesto è stata rilevata alla valutazione espositiva in 13/31 pazienti con IPF (41,9% del campione in studio) e in 10/18 pazienti con ILD non classificata (55,6%) (94). Inoltre, l'asbestosi è stata tra le patologie maggiormente intercettate dopo revisione espositiva della loro coorte di pazienti con ILD, con 13 pazienti riclassificati da altra ILD ad asbestosi (94).

Il lavoro agricolo e le polveri organiche

L'ampio studio epidemiologico del 2000 di Baumgartner e colleghi ha fatto emergere una buona evidenza di correlazione tra IPF ed esposizione al lavoro agricolo ed alle polveri organiche in generale. Sono stati indagati diversi tipi di esposizioni occupazionali in pazienti con diagnosi clinica ed istologica di IPF, attraverso un disegno multicentrico caso-controllo, con analisi di 248 casi e di 491 controlli arruolati attraverso chiamata telefonica verso numeri casuali, dopo match con i casi per età, sesso e provenienza geografica. Molti fattori lavorativi, dopo correzione per età ed anamnesi tabagica, presentavano un'associazione significativa con IPF all'analisi di regressione logistica multivariata condizionale: il lavoro agricolo (OR 1.6; 95% IC 1.0-2.5), l'allevamento di bestiame (OR 2.7; 95% IC 1.3-5.5), l'allevamento di volatili (OR 4.7; 95% IC 1.6-14.1), l'esposizione a polveri vegetali o animali (OR 4.7; 95% IC 2.1-10.4). E' stata rilevata una associazione ai limiti della significatività statistica tra il fumo e l'attività di allevamento ($p=0.06$) e tra il fumo ed il lavoro agricolo ($p=0.08$) (84).

Dei 181 pazienti con severa fibrosi polmonare ed insufficienza respiratoria iscritti nel Registro Nazionale Svedese dell'Ossigeno tramite compilazione di un dettagliato questionario postale comprensivo di 30 domande specifiche relative alle esposizioni occupazionali, 140 sono stati etichettati come pazienti con effettiva diagnosi di IPF. Il questionario è stato completato anche da 757 soggetti di controllo. I dati, stratificati per età, sesso ed anamnesi tabagica, sottolineavano un aumento del rischio di sviluppare IPF in maschi esposti a polvere di legno di betulla ed a polvere di legni duri, (esposizione molto diffusa e tipica della regione in cui è stato sviluppato lo studio), e solo un lieve aumento del rischio negli uomini addetti all'allevamento di uccelli (87).

In uno studio multicentrico caso-controllo egiziano, Awadalla et al. hanno mostrato come il rischio di sviluppare IPF fosse maggiore nelle donne addette al lavoro agricolo, all'allevamento di volatili e con esposizioni occupazionali a mangimi, derivati e polveri di origine animale e pesticidi (103). Uno studio successivo, pubblicato nel 2015, sottolinea come i dati epidemiologici egiziani siano differenti rispetto a quelli indicati dalla letteratura internazionale, in parte, probabilmente, per le caratteristiche socio-economiche del paese, ed in parte per fattori legati alla accuratezza diagnostica: i dati evidenziavano un 66% di pazienti di sesso femminile, prevalentemente casalinghe, ed una maggioranza di pazienti non fumatori (104). Nello studio si pone in evidenza il fatto che molto spesso le donne, in questo paese, sono impiegate nel settore dell'allevamento dei volatili (molto importante nel contesto economico locale) o sono casalinghe, addette alla cura degli animali da cortile utili al sostentamento familiare, oltre che esposte ad inquinanti indoor (104).

Nel 2018 Paolucci e colleghi hanno chiaramente riscontrato che contadini, veterinari ed addetti al verde presentano un aumento del rischio di sviluppare IPF (OR 2.73; 95% IC 1.47-5.10); in questi pazienti, il rischio di trovarsi di fronte ad una CHP allo stadio più avanzato non può essere del tutto escluso, anche qualora le precipitine sieriche siano negative, per effetto della nota esposizione a polveri organiche quali granaglie e mangimi, lettiere del bestiame, derivati di origine bovina (20). In uno studio precedente, lo stesso gruppo di ricerca aveva identificato un aumento del rischio di IPF negli allevatori di volatili (OR 2.14; 95% IC 1.13-4.05) (105).

Una possibile connessione tra IPF e polveri organiche è ulteriormente supportata dal fatto che alcuni pazienti con IPF potrebbero, in realtà, avere una CHP, e l'esposizione agli antigeni organici potrebbe non essere stata riconosciuta. In uno studio osservazionale prospettico, effettuato su pazienti con diagnosi di IPF secondo i criteri del 2011, Morell e colleghi hanno concluso che fino ad un terzo dei pazienti totali, attraverso successiva rivalutazione dell'anamnesi utilizzando questionari specifici, riportava esposizione occulta a piumoni o cuscini in piuma; due terzi dei pazienti così esposti è stata successivamente riclassificata come CHP (53).

Una possibile errata classificazione della IPF rispetto alla CHP è stata rimarcata anche da Ohtani et al., verificando come i pazienti con polmone dell'avicoltore cronico presentassero lesioni compatibili con UIP, ad aspetto evolutivo eterogeneo a basso ingrandimento, "patchy", cioè con distribuzione alternata ad aree di parenchima normale, associate ad infiammazione interstiziale circoscritta, fibrosi, modificazioni "a favo d'ape" e foci fibroblastici. Questi pazienti non avevano presentato episodi acuti, e la maggior parte di essi non aveva anticorpi specifici (precipitine) o linfocitosi nel campione di BAL, anche se i test di proliferazione linfocitaria da reattività agli antigeni in vitro ed i test di provocazione bronchiale specifica, eseguiti in ambiente controllato, risultavano positivi. Ad una percentuale consistente di questi pazienti era stata diagnosticata la IPF prima di afferire ad un centro di riferimento per questa malattia (106).

Park e colleghi, nella loro review sistematica del 2021, hanno identificato un OR di 1.88 (95% CI 1.17–3.04) per gli addetti al lavoro agricolo (93).

Un interessante aspetto relativo al rapporto tra IPF ed esposizione a polveri organiche proviene dal microbiota che, attraverso la sua interazione attiva con il sistema immunitario dell'ospite, potrebbe contribuire alla sequenza degli eventi che arriva alla fibrosi (107). Le recenti evidenze suggeriscono che le esposizioni ambientali modifichino il microbioma negli adulti; nella letteratura occupazionale, vari studi hanno mostrato che il tratto respiratorio superiore degli addetti agli allevamenti di bestiame è colonizzato da *Staphylococcus Aureus* Meticillino-Resistente (MRSA) con specificità legata ai ceppi presenti nei loro

ambienti di lavoro (108). Inoltre, essere a stretto contatto con gli animali in un contesto rurale si associa ad un aumento della varietà microbica residente, come osservato all'interno del microbioma nasale di lavoratori adulti impegnati nell'allevamento di bestiame da latte (109). Anche le comorbidità, in particolare il reflusso gastro-esofageo, potrebbero indurre cambiamenti nel microbioma residente, o promuovere la traslocazione di batteri dall'apparato digerente alle vie respiratorie (39).

Questa categoria espositiva appare decisamente ubiquitaria, trasversale nel mondo del lavoro, complessa, variegata e ricca di spunti anche dal punto di vista della ricerca; lo studio condotto da Lee e colleghi ha chiaramente identificato come una quota non trascurabile di pazienti con ILD presentasse almeno un'esposizione a polveri organiche: in particolare, il 35% dei pazienti con IPF (350/993 pazienti), il 39% dei pazienti con CTD (350/1261 pazienti), il 52% dei pazienti con HP (350/274 pazienti) ed il 38% dei pazienti con ILD non classificabile (350/810 pazienti) (21).

Infine, il lavoro di revisione di Gandhi et al. del 2024 ha elaborato un OR cumulativo per le polveri organiche agricole di 1.8 (95% IC 1.2-2.7) con una PAF del 14% (95% IC 8-20%) (22). Tale riscontro era già in linea con quanto indicato da Blanc e colleghi nel 2019, i quali stimavano un OR complessivo di 1.6 (95% IC 0.8–3.0) ed una PAF cumulativa del 4% (95% IC 0–12) (66).

Le polveri di legno

Fin dai primi anni '90, la letteratura ha suggerito che le polveri inalate, specialmente le polveri di legno (WD), potrebbero contribuire fino al 12% del totale dei casi di IPF. Nel 1990, uno studio caso-controllo inglese con dati riguardanti l'intera vita lavorativa dei pazienti, ottenuti tramite un questionario postale, ha identificato un rischio più elevato per IPF, ma non in maniera statisticamente significativa, in soggetti esposti a polveri di legno (OR 2.94; 95% IC 0.87-9.9) (81). Il successivo studio di follow-up, più ampio, ha mostrato un incremento del rischio di sviluppare IPF nei lavoratori esposti alle polveri di legno (OR 1.71; 95% IC 1.01-2.92, per i dati ricavati attraverso un questionario auto-compilato, OR 2.22 95% IC 1.26-3.91 per i dati ottenuti da intervista diretta), con un significativo livello di relazione dose-risposta (OR per esposizione annuale cumulativa = 1.12; 95% IC 1.02-1.24, p=0.020) (82).

Come già sottolineato, la meta-analisi di Taskar e Coultas ha identificato un OR per IPF in esposti a polveri di legno pari a 1.94 (95% IC 1.32- 2.81) (18); un più recente studio americano di mortalità elaborato da Pinheiro e colleghi ha calcolato l'OR per esposizione a polveri di legno come pari a 5.3 (95% IC 1.2-23.8),

con un PMR di 4.5 (95% IC 1.2-11.6) per lavoratori addetti alla costruzione di edifici in legno e case mobili (90).

Anche tra i case reports, vi sono descrizioni di casi in cui i pazienti hanno ricevuto una diagnosi di IPF nonostante l'anamnesi di un accertato e non trascurabile livello di esposizione a polveri di legno, suggerendo l'ipotesi della presenza di un'interstiziopatia legata alle polveri di legno (110).

Lo studio caso-controllo egiziano di Awadalla e colleghi ha indicato che l'esposizione a polveri di legno ed a sostanze di trattamento del legno presenti un OR per IPF di 2.71 (95% IC 1.01-7.37) nel sesso maschile, mentre per il sesso femminile l'OR è pari a 4.32 (95% CI 0.84-22.12) (103).

Nel lavoro già precedentemente citato, Paolocci e colleghi non hanno identificato una correlazione statisticamente significativa tra esposizione a polveri di legno e rischio di IPF (20); questi dati sono in contrasto con i risultati dello studio di Gustafson e colleghi a proposito delle polveri di legno, dove emergeva nei maschi un OR per IPF di 2.7 (95% IC 1.30-5.65) relativo a polveri di legno di betulla, ed un OR di 2.7 (95% IC 1.14-6.52) relativo a polveri di legni duri (87). Secondo Paolocci e colleghi, questa differenza potrebbe essere dipendente dal diverso contesto geografico delle due popolazioni studiate, e dai diversi contesti artigianali ed industriali esaminati (20).

Nel documento di consenso elaborato da Blanc et al., veniva stimato un OR cumulativo di 1.7 (95% IC 1.3–2.2) ed una PAF cumulativa stimata del 4% (95% IC 2–6) (66).

La meta-analisi di Park e colleghi del 2021 evidenzia un OR per IPF pari a 1.62 (95% CI 1.04–2.53) relativamente all'esposizione a polveri di legno (93).

Nello studio di Jegal e colleghi dello stesso anno, l'esposizione a polveri di legno nei pazienti con IPF presentava una prevalenza del 3.8%, con un HR di 2.449 (95% CI 1.094–5.484, $p = 0.029$) attribuibile, suggestivo di una mortalità più elevata negli esposti, in modo statisticamente significativo (111).

La revisione di Gandhi et al. del 2024 ha elaborato un OR cumulativo per le polveri di legno di 1.6 (95% IC 1.2-2.0) con una PAF del 3% (95% IC 2-4%) (22).

Il settore odontoiatrico

I Centri americani di Prevenzione e Controllo delle Malattie (CDC) hanno descritto un cluster di casi di IPF in lavoratori del settore odontoiatrico in Virginia. Più specificatamente, tra settembre 1996 e giugno 2017, 9 su 894 pazienti (1%), seguiti per IPF in un singolo centro di terzo livello in Virginia, sono stati identificati come personale appartenente al settore odontoiatrico (112). In passato, un'indagine del Centro di Controllo

Nazionale per la Mortalità Occupazionale Respiratoria svolta su 4 annate (1999, 2003, 2004 e 2007), riguardante la diagnosi “altre interstiziopatie polmonari con fibrosi” (che includerebbe la IPF) indicata come causa primaria o secondaria di morte, ha messo in luce 35 decessi in ex-lavoratori in ambulatorio odontoiatrico, e 19 ex-dentisti (Respiratory Health Division, CDC, dati non pubblicati, 2017).

I dentisti ed il personale odontoiatrico sperimentano esposizioni occupazionali peculiari, tra cui l'esposizione a bioaerosol e a VGDF, che potrebbe quantomeno contribuire a giustificare l'esistenza di questo cluster (113). Un altro aspetto non indagato dalla letteratura relativamente a questo settore è rappresentato dagli effetti sul microbioma dei lavoratori conseguente all'esposizione a bioaerosol.

Le polveri inorganiche: sabbia e silice

Negli anni '90, Monso et al. hanno sviluppato un'analisi mineralogica su campioni di tessuto polmonare di 25 pazienti con diagnosi di IPF; tale indagine ha rivelato per la prima volta un nesso tra la patologia polmonare e la possibile esposizione a polveri inorganiche, dato che essi presentavano un eccesso di silice nel campione (114).

Hubbard e colleghi hanno sviluppato in Gran Bretagna uno studio caso-controllo che includeva 218 pazienti e 569 soggetti di controllo, raccogliendo i dati sull'esposizione lavorativa tramite un questionario inviato per via postale ed un'intervista telefonica. I risultati hanno confermato un significativo, indipendente aumento del rischio di IPF in esposti a polvere di pietra o sabbia, con presenza di una relazione dose-risposta (82).

Lo studio caso-controllo multicentrico di Baumgartner e colleghi includeva, tra le mansioni valutate, l'attività di taglio e levigatura della pietra. Essa ha totalizzato un OR per IPF pari a 3.9 (95% IC 1.2-12.7), a sostegno dell'ipotesi di un collegamento esistente tra queste polveri e lo sviluppo di fibrosi polmonare (84).

La meta-analisi di Taskar e Coultas del 2006 ha evidenziato un'associazione significativa tra incremento del rischio di sviluppare IPF ed esposizione a sabbia, pietra e silice (OR 1.97; 95% IC 1.09-3.55) (18).

Lo studio multicentrico caso-controllo svolto in Egitto nel 2012 non ha evidenziato un valore significativo dell'OR per IPF tra i lavoratori esposti a polvere di pietra (103).

Un lavoro coreano, invece, ha messo in luce che l'esposizione lavorativa ed ambientale a pietra, sabbia e silice era di per sé significativamente associata all'insorgenza di interstiziopatia polmonare cronica fibrosante

(OR 4.98; 95% IC 1.05-23.63), correggendo il dato per età ed anamnesi tabagica (115). Un altro lavoro coreano di revisione sistematica e meta-analisi del 2020 individua per l'esposizione a sabbia e silice un OR complessivo per IPF di 2.27 (95% IC 0.92-5.60), senza tuttavia raggiungere la significatività (93).

La casistica analizzata da Abramson e colleghi non arriva alla significatività per identificare un'associazione tra inalazioni di sabbia e silice e lo sviluppo di IPF (92).

Lo studio di Jegal et al. ha messo in luce un'associazione statisticamente significativa tra l'esposizione a polveri di pietra e la mortalità nei pazienti con IPF, con un HR di 2.269 (95% IC 1.225–4.204 p = 0.009) (111).

L'interessante lavoro di Carlier e colleghi relativo alla MDD con valutazione espositiva dei pazienti con ILD ha evidenziato una prevalenza di esposizione a silice nel 24% dei pazienti (12/50) con CTD-ILD (94). In effetti, anche lo studio recente di Lee et al. ha identificato nei pazienti con ILD una popolazione ad alta prevalenza di esposizione a polveri inorganiche, tra le quali sono comprese, oltre ai metalli, anche sabbia e silice (21).

Il lavoro di revisione delle evidenze messo in piedi da Gandhi e colleghi ricava un OR cumulativo di 1.8 (95% IC 1.1-3.0) per la silice, e una PAF del 4% (95% IC 2-5%) (22). Analogamente, il documento di Blanc e colleghi del 2019 individua per l'esposizione a silice un OR complessivo stimato per IPF del 1.7 (95% IC 1.2–2.4) ed una PAF cumulativa stimata del 3% (95% IC 2–5) (66).

I solventi organici

Studi sperimentali su animali hanno mostrato che l'esposizione a solventi determina cambiamenti nel polmone analoghi a quelli riscontrati nella IPF. L'esposizione lavorativa ad un'ampia gamma di solventi è stata associata allo sviluppo di sclerosi sistemica, ed il coinvolgimento polmonare in corso di questa malattia è morfologicamente indistinguibile dalla IPF, dunque uno stretto rapporto tra le due patologie sembra essere biologicamente plausibile. Questo rapporto possibile tra IPF e sclerosi sistemica, ed i dati sperimentali che collegano l'esposizione a solventi alla IPF, suggeriscono che essi possano rappresentare una delle cause sconosciute di IPF.

Nel 2000, Baumgartner e colleghi hanno evidenziato un OR per IPF di 1.4 (95% IC 0.9-2.2) in pazienti esposti a scarichi Diesel (84). Nel 2014 Paolucci et al. hanno stimato un OR per IPF significativo (9.65; 95% IC 1.32-70.34) in lavoratori esposti ad oli da taglio (105).

La revisione sistematica di Park e colleghi del 2021 evidenzia un OR per IPF di 2.07 (95% CI 1.24–3.45) negli esposti a pesticidi (93). Tale dato era già stato osservato da Miyake e colleghi nel 2005, con un OR per IPF di 1.78 (95% IC 0.35-9.12) (85) e da Awadalla et al. nel 2012, con un OR 2.61 (95% IC 1.06-6.45) (103).

L'innovativo lavoro di Carlier e colleghi evidenzia in una coorte francese di pazienti con ILD una prevalenza significativa in relazione a esposizioni di rilievo per questa categoria di inalanti: in particolare, su 141 pazienti con ILD valutati dal punto di vista espositivo, 22 pazienti sono stati esposti a plastica, 24 a solventi clorurati, 39 a solventi non clorurati, 17 a oli da taglio (94). Inoltre, la categoria dei solventi clorurati e quella degli oli da taglio sono state associate ad una patologia di origine professionale in modo statisticamente significativo (94). Da sottolineare, infine, come tra le patologie professionali riscontrate in questa casistica vi siano, ai primi posti, la silicosi, la sindrome di Caplan-Colinet e la sclerodermia (94).

La categoria VGDF (vapori, gas, polveri e fumi)

Per esplicitare questa categoria, si intende una esposizione mista, non discriminabile, oppure varie combinazioni tra vapori, polveri, gas e fumi. È una categoria, dunque, spuria, difficile da delineare, ma allo stesso tempo fortemente rappresentata negli ambienti di lavoro, in quanto, durante le lavorazioni spesso accade che vi siano più sostanze presenti nell'atmosfera, potenzialmente inalabili. Allo stesso modo, in molti studi la definizione delle esposizioni diverse da polveri metalliche, polveri organiche di origine agricola, silice, polveri di legno e, in alcuni casi, asbesto, non è ben delineata: pertanto, tale categoria è utile per poter analizzare tali dati in modo aggregato all'interno delle meta-analisi. I risultati indicati nel recentissimo lavoro di Gandhi e colleghi, in questo senso sono allarmanti, in quanto indicano un OR complessivo stimato per VGDF pari a 1.8 (95% IC 1.3-2.4) per lo sviluppo di IPF, ma soprattutto una PAF complessiva del 21% (95% IC 15-28%): secondo gli Autori, infatti, approssimativamente un caso di IPF su 5 potrebbe essere prevenuto abbattendo l'esposizione lavorativa a VGDF (22). Già il lavoro del 2019 di Blanc e colleghi, pietra miliare della letteratura relativamente a questo ambito della patologia occupazionale, indicava un OR per VGDF di

2.0 (95% IC 1.2-3.2), con una PAF del 26% (95% IC 10-41), considerando tutte le esposizioni diverse da polveri organiche agricole, polveri di legno, metalli e silice (66).

L'inquinamento ambientale

Attualmente, la gestione ottimale del paziente con IPF dovrebbe prevedere anche l'educazione ad evitare un'eccessiva esposizione all'inquinamento ambientale, sia indoor che outdoor. Il lavoro di Schoenheit et al., precedentemente citato, ha mostrato una prevalenza molto diffusa, in quanto l'esposizione auto-riferita ad inquinamento atmosferico nei pazienti europei con IPF raggiungerebbe il 38% (101).

Dati di letteratura già pubblicati mostrano l'impatto dell'inquinamento atmosferico sia sull'incidenza che sulla prognosi della IPF. Uno studio italiano pubblicato nel 2018 ha indagato l'associazione tra esposizione cronica a NO₂, O₃ e particolato con diametro aerodinamico <10 µm (PM₁₀) ed incidenza di IPF nel Nord Italia nel periodo 2005-2010, riscontrando un'associazione positiva tra incidenza di IPF e concentrazioni ambientali di NO₂ (116).

L'inquinamento ambientale dell'aria outdoor, in particolare l'aumento dell'esposizione a O₃ e NO₂, derivanti soprattutto dal traffico veicolare, aumenta il rischio di esacerbazioni acute in pazienti con IPF. Infatti, le esacerbazioni acute sono state associate in maniera statisticamente significativa ad un aumento dei livelli medi, del livello massimo e del numero di superamenti del livello massimo consentito di O₃ nelle 6 settimane precedenti, con Hazard Ratio (HR) 1.57 (95% IC 1.09-2.24), HR 1.42 (95% IC 1.11-1.82), e HR 1.51 (95% IC 1.17-1.94), rispettivamente, e di NO₂ (117). Gli stessi Autori hanno rilevato che un valore medio di FVC (espresso come % del predetto) più basso è associato in maniera statisticamente significativa ad un aumento dell'esposizione media a PM₁₀ tra le 2 e le 5 settimane precedenti la spirometria; tali valori nel periodo valutato si mostravano inversamente correlati ai livelli medi di NO₂, PM_{2.5}, e PM₁₀ (118).

Una branca dello studio MESA, precedentemente citato, ad opera di Sack e colleghi, ha mostrato come l'inquinamento ambientale outdoor [PM_{2.5}, ossidi di azoto (NO_x), diossido di azoto (NO₂) ed ozono (O₃)], valutato nelle abitazioni di partecipanti adulti residenti in comunità, correlasse con la rilevazione di anomalie qualitative (Interstitial Lung Abnormalities, ILA) e quantitative alla HRCT, le così dette Aree di Elevata Attenuazione (High Attenuation Areas, HAA), suggestive della presenza di una ILD subclinica (119).

Nel 2018 Winterbottom e colleghi hanno studiato la relazione tra i livelli medi di PM10 ed il tasso di declino funzionale di 135 pazienti con IPF, coprendo un periodo dal 2007 al 2013. Essi hanno riscontrato una correlazione significativa tra i livelli medi di PM10 ed un incremento della velocità del declino della FVC in questi pazienti, con una perdita supplementare di 46 cc/anno di FVC per ogni $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di aumento del livello medio di PM10 ($P=0.008$) (120).

In uno studio francese del 2018, i pazienti con IPF sono stati selezionati dalla coorte "COhorte Fibrose" per sviluppare uno studio di follow-up volto alla valutazione di fattori associati ad outcomes quali la progressione di malattia, le Esacerbazioni Acute (AE), e la morte. Le AE sono state associate in maniera statisticamente significativa ad un incremento dei livelli medi di O3 durante il periodo di esposizione, con un HR di 1.47 (95% IC 1.13-1.92) per $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ ($p=0.005$). Nessuna associazione è stata identificata tra le AE e NO2, PM10 e PM2.5. La progressione di malattia non si è dimostrata associata a concentrazioni cumulative incrementate di NO2, O3, PM10 e PM2.5 in maniera statisticamente significativa. La mortalità è stata, invece, significativamente associata ad un'esposizione cumulativa crescente a PM10 e PM2.5 (121).

Uno studio finlandese mirato alla valutazione della presenza di polvere di carbone e di particolato inorganico nel tessuto polmonare, analizzando 73 campioni provenienti dal registro nazionale IPF, ha rilevato come tutti contenessero quantità variabili di tali inquinanti. I campioni provenienti dal sud della Finlandia, più densamente popolata e caratterizzata da livelli più elevati di polveri sottili nell'aria, presentavano frequentemente una concentrazione di polveri più alta dei campioni provenienti dal nord del paese. La concentrazione di polveri più alta in assoluto è stata riscontrata in campioni provenienti da pazienti con esposizione nota a polveri inorganiche (122).

Un cenno a parte merita anche l'inquinamento indoor, aspetto finora poco studiato ed emerso recentemente all'attenzione del mondo scientifico per il rilievo, nei paesi in via di sviluppo, di una crescente incidenza di BPCO ed altre patologie respiratorie nelle donne, correlabili alla presenza di fumi di combustione o altri inquinanti indoor. Nel lavoro egiziano del 2015, gli Autori, nel commentare la discrepanza tra i loro risultati e i dati emergenti dalla letteratura, hanno indicato nell'inquinamento indoor, sia da fumi di combustione che da altri inquinanti derivanti da attività domestiche, un possibile elemento di spiegazione del riscontro di numerosi casi di IPF nel sesso femminile, con età media più bassa e spesso impiegate come casalinghe (104).

Il fumo di sigaretta

Lo studio di Steele e colleghi del 2005 indicava già come il fumo di sigaretta fosse il fattore di rischio più fortemente associato sia alle forme sporadiche che alle forme familiari di IPF: in questo studio, l'OR per le forme familiari è pari a 3.6 (95% IC 1.3-9.8) in chi ha un'anamnesi tabagica positiva (123). I fumatori attivi o gli ex-fumatori sono una categoria fortemente iper-rappresentata tra i pazienti con IPF.

Nel 2014, uno studio svedese ha valutato gli effetti del fumo, del genere e dell'esposizione lavorativa sul rischio di sviluppo di fibrosi polmonare severa. Gli effetti del fumo, nell'analisi, sono amplificati dal sesso maschile e dall'esposizione occupazionale, con un OR di 4.6 per fibrosi polmonare severa (95% IC 2.1-10.3), ed un OR di 3.0 per IPF (95% IC 1.3-6.5), rispetto a donne non esposte(124). Un'esposizione cumulata più alta al fumo si è rivelata, inoltre, correlabile in modo lineare ad un aumento del rischio di malattia. Il fumo ha anche mostrato un'associazione dose-dipendente con il rischio di sviluppare una fibrosi severa: rispetto ad un'anamnesi di consumo <10 pacchi/anno, una storia ≥ 20 pacchi/anno è stata associata ad un aumento del rischio sia di fibrosi polmonare severa che di IPF, con un OR di 2.6 per fibrosi polmonare severa (95% IC 1.4-4.9) e di 2.5 per IPF (95% IC 1.3-5.0), rispettivamente. Gli uomini con anamnesi positiva per fumo costituiscono, dunque, un gruppo dal rischio particolarmente alto (124).

Lo studio italiano di Paolocci e colleghi, nel 2014, ha evidenziato come il fumo passivo sul posto di lavoro presentasse un aumento del rischio di sviluppo di IPF negli esposti, con un OR di 1.96 (95%CI 1.03-3.73) (105).

Uno studio finlandese ha valutato 45 non fumatori, 66 ex-fumatori e 17 fumatori attivi con IPF: i fumatori attivi presentavano età media più bassa all'inizio dello studio, rispetto a non fumatori ed ex-fumatori. La mediana di sopravvivenza per non fumatori e per fumatori attivi (55.0 e 52.0 mesi, rispettivamente) si presentava più favorevole rispetto a quella degli ex-fumatori (36.0 mesi), in maniera statisticamente significativa ($p=0.028$ e 0.034 , rispettivamente) (125).

Uno studio australiano ha, invece, valutato 503 casi di IPF e 902 controlli. La storia di fumo attiva o pregressa si associava ad un aumento del rischio di IPF (OR 2.20, 95% IC 1.74-2.79). Le esposizioni lavorative a fumo passivo (OR 2.04 95% IC 1.16-3.60) ed a polveri respirabili (OR 1.41; 95% IC 1.07-1.88) sono state associate ad un aumento del rischio, mentre altre tipologie di esposizione lavorativa quali polveri organiche, metalliche o minerali non si sono dimostrate correlate ad un aumento del rischio (19). Lo stesso gruppo di lavoro, nel 2020, ha pubblicato uno studio caso-controllo da cui si evidenzia chiaramente un aumento del rischio di sviluppare IPF nei fumatori, con un OR di 2.20 (95% IC 1.74-2.79) per un'anamnesi

tabagica positiva (92). Inoltre, il fumo passivo sul posto di lavoro ha presentato un'associazione positiva con il rischio di sviluppare la malattia, indipendente da altri fattori di rischio (OR 2.1; 95% IC 1.2-3.7) (92).

Una casistica pakistana indica come il fumo attivo risulti un fattore associato con la mortalità, con OR 2.60 (95% CI 1.04-6.58) (126).

La meta-analisi di Park del 2021 ha identificato un OR di 1.39 (95% IC 1.01-1.91) nei pazienti con anamnesi tabagica positiva (93).

Considerazioni conclusive

Determinare le esposizioni significative in un quadro di ILD è sempre impegnativo, dato che la patologia viene solitamente identificata dopo aver trascorso tutta la vita tra esposizioni, molto spesso croniche, variegata, rendendo molto difficile identificare fattori causali potenzialmente importanti. Nella realtà quotidiana, il tempo dedicato alle visite è sempre più ristretto, e l'inconsapevolezza del paziente, associata frequentemente a storie lavorative magari complesse, rendono laborioso ricavare un'esaustiva anamnesi espositiva ambientale e lavorativa. Questionari standardizzati semplici potrebbero favorire i clinici nell'identificare i pazienti candidabili ad una valutazione di secondo livello da parte di un medico del lavoro. Oltre che di questionari dedicati, c'è sicuramente la necessità di misure dell'esposizione maggiormente oggettive e accessibili, sia al paziente-lavoratore che agli altri professionisti della salute. Un esperto, quale un igienista industriale, in grado di valutare l'esposizione domestica e lavorativa, potrebbe identificare e quantificare meglio le variabili in gioco. L'identificazione di biomarkers, circolanti o di altra natura, potrebbe, inoltre, favorire la determinazione della dose interna, dell'effetto e di eventuali sensibilizzazioni. Dal momento che molte delle esposizioni precedentemente discusse sono ubiquitarie nell'ambiente, sarebbe importante determinare se nei confronti di alcune di esse ci possa essere una variabile suscettibilità individuale.

I questionari dedicati di supporto al clinico, ed in generale una migliore valutazione delle esposizioni ambientali, potrebbero anche aiutare nel distinguere pazienti che presentano patologie fibrotiche non-IPF. Tra le altre tipologie, l'esposizione cronica a fattori ambientali occulti può causare la HP cronica con pattern UIP. Come sottolineato nel 2019 da Lee et al., e da Blanc e colleghi, riguardo al carico occupazionale delle patologie respiratorie non neoplastiche si può affermare che esso sia molto più rilevante di quanto storicamente riconosciuto, e si può estendere a tutte le tipologie di interstiziopatia polmonare (64,66). Questi Autori si soffermano, in particolare, sulla necessità della formazione in Medicina del Lavoro per i medici che

si occupano dei pazienti con ILD nella pratica quotidiana; essi, inoltre, ribadiscono la necessità di approfondimenti nella ricerca riguardante le esposizioni occupazionali ed ambientali, attraverso la raccolta di dati con studi multicentrici e registri nazionali. Attraverso interviste strutturate svolte da professionisti opportunamente formati, si dovrebbero far emergere all'anamnesi quei fattori di rischio per le interstiziopatie che sono potenzialmente modificabili, come gli antigeni presenti nell'ambiente, e parimenti valutare l'impatto di un'esposizione in atto sul decorso clinico della patologia interstiziale (65).

Il beneficio relativo all'eliminazione dell'esposizione necessita un approfondimento, per migliorare la gestione clinica del paziente con IPF. Ad esempio, come accennato precedentemente, il trattamento delle comorbidità e delle infezioni subcliniche può rallentare la progressione e agire favorevolmente sulla sopravvivenza; esistono scarsissimi dati riguardo simili risultati connessi all'eliminazione delle esposizioni ambientali. Le misurazioni svolte al domicilio e sul posto di lavoro da parte di un professionista esperto come un igienista industriale od un tecnico della prevenzione potrebbero portare ad una bonifica ambientale e ad un potenziale miglioramento della salute del soggetto. L'efficacia di tali interventi nel ridurre la sintomatologia respiratoria è stata dimostrata per l'asma bronchiale, ma non ci sono studi riguardo la IPF.

Da quanto fin qui illustrato, dunque, emerge come plurime fonti in letteratura, incluse indagini di patogenesi e studi osservazionali, sostengano l'ipotesi che gli agenti ambientali possano avere un ruolo eziopatogenetico nella IPF, che probabilmente rappresenta il punto di arrivo di un precedente danno acuto o subacuto perpetrato nel tempo da un ampio ventaglio di fattori. Inoltre, le evidenze correnti sostengono fermamente la necessità di una valutazione multidisciplinare dei pazienti con IPF, che coinvolga nella MDD anche i medici del lavoro, per definire al meglio l'anamnesi lavorativa e la storia delle esposizioni professionali ed ambientali. Questo approccio, inoltre, potrebbe certamente aiutare la ricerca scientifica nella raccolta di dati epidemiologici utili ad una migliore comprensione della storia naturale di questa patologia così complessa.

Su queste basi il gruppo di ricerca della Sezione di Medicina del Lavoro dell'Università di Parma, coordinato dal Prof. Massimo Corradi, ha intrapreso un percorso di concerto con i Colleghi Pneumologi dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, volto a descrivere la storia espositiva dei pazienti con IIP afferenti alle locali strutture di riferimento.

Lo studio WE-ILD: emersione delle esposizioni lavorative ed ambientali nelle interstiziopatie polmonari idiopatiche

Lo studio

Lo studio oggetto di questa tesi, che è uno studio osservazionale di coorte retrospettivo-prospettico non su farmaco, monocentrico, della durata di 4 anni dall'approvazione del Comitato Etico, è stato approvato dal Comitato Etico Area Vasta Emilia Nord (AVEN) con Prot. 43276 del 22/10/2019, e ratificato dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma con nulla osta Prot. 237421 del 25/11/2019. Il codice attribuito al protocollo dal Comitato Etico è 916/2019/OSS/UNIPR WE-ILD. L'arruolamento è iniziato in data 27/11/2019 ed è terminato in data 31/10/2023.

Il gruppo di ricerca comprendeva lo sperimentatore principale, Prof. Massimo Corradi, la Dott.ssa Silvia Ranzieri, alcuni medici in formazione specialistica in Medicina del Lavoro afferenti alla Scuola di Specializzazione diretta dal Prof. Massimo Corradi (Dott. Illica Magrini E., Speroni S., Guarnieri M., Contini V., Parducci P.), e i medici coordinatori delle strutture ambulatoriali dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (Prof. Chetta A., Dott. Mori P., Dott.ssa Majori M.).

Obiettivi

L'obiettivo principale dello studio è descrivere le esposizioni lavorative ed ambientali dei pazienti con diagnosi di patologia interstiziale idiopatica, verificando come i dati attualmente presenti in letteratura si inseriscano nella realtà epidemiologica locale, dato che il quadro epidemiologico locale in merito non è noto.

Gli obiettivi secondari si propongono di:

- 1) descrivere l'anamnesi espositiva (in termini di tipo, mansione svolta, uso di dispositivi di protezione individuale, durata ed intensità dell'esposizione, latenza tra inizio dell'esposizione e comparsa di sintomi), il quadro clinico (sintomatologia, durata dei sintomi alla diagnosi, pattern HRCT) e l'andamento funzionale del paziente (FVC, TLC, DLCO, eventuale 6MWT), nell'ottica di una valutazione multidisciplinare approfondita;

2) seguire l'evoluzione del quadro dopo averne descritto l'esposizione, considerando l'andamento clinico (evoluzione alla HRCT, mortalità) e funzionale del paziente (FVC, TLC, DLCO, eventuale 6MWT) a 2 anni di distanza dall'arruolamento;

3) migliorare la qualità dei dati epidemiologici relativi alle esposizioni lavorative ed ambientali nell'ambito dei pazienti con patologia interstiziale polmonare idiopatica.

Modalità di arruolamento, criteri di inclusione ed esclusione

Lo studio si è svolto presso l'U.O. di Medicina del Lavoro e Tossicologia Industriale dell'Università di Parma. Esso coinvolge le seguenti UU.OO. dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma per intercettare i pazienti ed informarli preliminarmente sulla possibilità di partecipare:

- Ambulatorio Interstiziopatie e Malattie Rare del Day Hospital Dipartimentale della U.O. Pneumologia ed Endoscopia Toracica,
- Ambulatorio per le Interstiziopatie della U.O. Clinica Pneumologica.

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi di Interstiziopatia Polmonare Idiopatica (IPF, NSIP, COP, DIP, RB-ILD, AIP, LIP, iPPFE) con anamnesi lavorativa positiva ≥ 1 anno, come concorda la letteratura per identificare la significatività delle esposizioni (127). Sono stati arruolati pazienti di entrambi i sessi, di età superiore a 18 anni, fumatori e non fumatori. Si considera non fumatore chi ha fumato nel corso della vita meno di 100 sigarette (128).

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti di età inferiore a 18 anni, coloro che non hanno mai svolto un'occupazione oppure occupati complessivamente per meno di un anno, e soggetti non in grado di comprendere la lingua italiana in assenza di adeguata facilitazione linguistica; il protocollo aveva previsto per i soggetti con patologie neuro-vegetative riconosciute, non in grado di fornire dati attendibili, di intervistare, se possibile, i familiari; tale evenienza, tuttavia, non si è verificata. Sono, inoltre, stati esclusi i pazienti che al momento dell'arruolamento o al follow-up presentassero una diagnosi di ILD secondaria a malattia sistemica, uso di farmaci, esposizione nota a sostanze di tipo lavorativo o ambientale.

La prima fase (retrospettiva) dello studio ha avviato il processo di approvazione del progetto sperimentale da parte del Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Nord (AVEN). Successivamente, sono stati reclutati i pazienti dalle UU.OO. invianti sopra citate come segue: nel corso dell'attività clinica routinaria presso i rispettivi

ambulatori di afferenza, veniva presentata ai pazienti candidabili la possibilità di essere arruolati nello studio. Essi venivano, quindi, indirizzati presso l'U.O. di Medicina del Lavoro e Tossicologia Industriale, Sezione di Medicina del Lavoro, III piano del Padiglione Biblioteca Ottaviani, per prendere contatti con il personale medico coinvolto, in grado di illustrare tutte le informazioni relative allo studio e, in caso di adesione, di fornire ai pazienti il foglio informativo, la lettera informativa per il Medico di Medicina Generale, e di raccogliere il consenso al trattamento dati personali ed il modulo di adesione.

Dopo aver acquisito il consenso informato alla partecipazione allo studio, presso la Sezione di Medicina del Lavoro, U.O. Medicina del Lavoro e Tossicologia Industriale, III piano Padiglione Biblioteca Ottaviani veniva somministrato dal personale medico sopraccitato un questionario volto a delineare accuratamente l'anamnesi espositiva lavorativa ed ambientale, l'anamnesi patologica prossima e remota, l'anamnesi farmacologica e tabagica. Venivano contestualmente raccolti i dati relativi alla diagnosi ed al quadro clinico (referto dell'ultima visita ambulatoriale, referto dell'ultima HRCT, referto delle ultime PFR).

A distanza di almeno 2 anni dall'arruolamento nello studio, nella fase prospettica, si è provveduto a ricontattare il paziente per raccogliere nuovamente il materiale relativo a: referto dell'ultima visita ambulatoriale, referto dell'ultima HRCT, referto delle ultime PFR.

Uno schema riassuntivo del protocollo seguito è illustrato nella Figura 6:

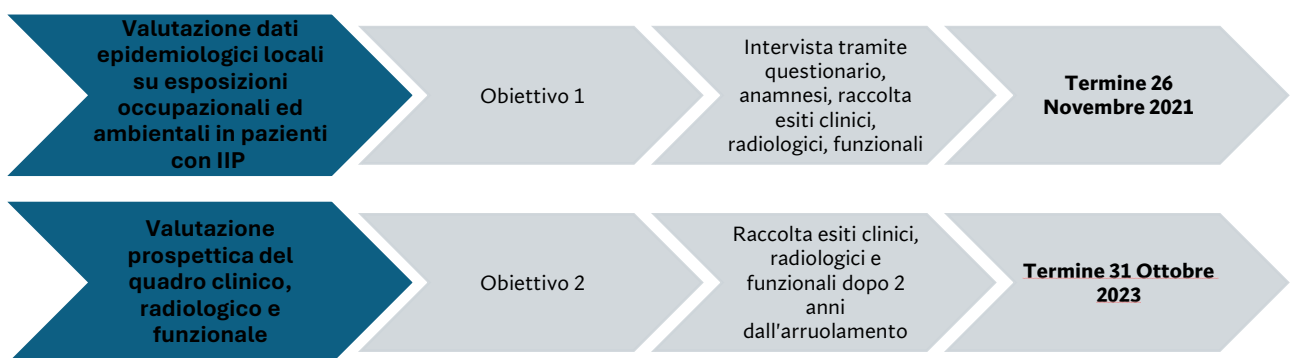


Figura 6 – protocollo dello studio WE-ILD.

Materiali e metodi impiegati

Ai pazienti è stato somministrato dal personale medico coinvolto un questionario anamnestico già utilizzato in studi precedenti, adattato all'indagine ed integrato con i più aggiornati risultati della letteratura (20,53,87,129–131), presente in Appendice. Esso prevede una accurata definizione di: anamnesi lavorativa, anamnesi espositiva ambientale, anamnesi patologica prossima e remota, anamnesi farmacologica e tabagica. Sono stati, inoltre, raccolti documenti inerenti la diagnosi e le condizioni cliniche del paziente al momento dell'arruolamento (eventuale esame istopatologico, referto dell'ultima visita di controllo, referto delle ultime prove di funzionalità respiratoria, referto dell'ultima HRCT). A distanza di almeno 2 anni dall'arruolamento nello studio, i pazienti sono stati ricontattati per raccogliere nuovamente il referto dell'ultima visita ambulatoriale, il referto dell'ultima HRCT, il referto delle ultime PFR.

Analisi statistiche dei dati

Sono stati considerati arruolabili per lo studio tutti i pazienti (con le sopracitate caratteristiche) afferenti agli ambulatori precedentemente indicati nei primi 2 anni di svolgimento. Pertanto, nel protocollo non è stata dichiarata a priori la dimensione del campione, ma, in base a numeri preliminari, si stimava una verosimile afferenza di pazienti candidabili pari a circa 120 unità.

Le variabili qualitative sono riportate come prevalenza assoluta ed in percentuale; la loro distribuzione nella popolazione esposta ed in quella di controllo (che è stata ricavata, per variabili espositive selezionate, tra i pazienti arruolati e non esposti a quella data variabile) è stata valutata attraverso una tabella di contingenza, il calcolo della forza dell'associazione e l'analisi di Fisher/test del chi quadrato per la significatività. È stato utilizzato il test Rho di Spearman per valutare l'associazione tra esposizione ed il livello di riduzione della DLCO.

Le variabili quantitative sono state riportate come media (+/- deviazione standard, DS) in caso di normalità (verificata attraverso il test di Kolmogorov-Smirnoff) e mediana (intervallo interquartile) in caso di non normalità; la successiva differenza tra la popolazione esposta e quella di controllo (che è stata ricavata, per variabili espositive selezionate, tra i pazienti arruolati e non esposti a quella data variabile) è stata saggiata attraverso il test t di Student a campioni indipendenti in caso di valori normalmente distribuiti.

Il programma utilizzato è SPSS versione 29.0.1.0 con licenza UniPR.

Risultati dello studio

Descrizione del campione e prevalenza dei fattori di rischio non lavorativi

Al termine dello studio, è stato ottenuto il consenso informato da 83 pazienti. Di essi, 71 sono stati effettivamente arruolati, dei quali 65 sono risultati avere una diagnosi di interstiziopatia polmonare idiopatica e 6 di ILA (Interstitial Lung Abnormality). 11 sono stati esclusi per il riscontro, nel periodo peri-arruolamento, diILD secondarie, o quadri associati a patologia diversa da ILD. 1 paziente è stato escluso per un periodo lavorativo <12 mesi. La figura 7 riassume la selezione del campione.



Figura 7 – selezione del campione.

Il campione risulta, dunque, costituito da 65 pazienti, 49 maschi (74,6%) e 16 femmine (24,6%), con età media di 74,8 anni (DS \pm 8,21) e Body Mass Index (BMI) medio pari a 27,51 kg/m² (DS \pm 4,07). 32 pazienti (49,2%) risultano nati a Parma e provincia, 13 (20%) nella Regione Emilia Romagna, 17 (26,2%) sul restante territorio italiano e 3 (4,6%) all'estero. Relativamente alla **diagnosi**, la Figura 8 riassume quanto emerso: 51 pazienti (di cui 40 maschi e 11 femmine) presentano una diagnosi di IPF (78,4%), 7 pazienti (6 maschi e 1 femmina) una diagnosi di NSIP (10,7%), 5 pazienti (1 maschio e 4 femmine) una diagnosi di COP (7,7%) e 2 pazienti, entrambi maschi, una diagnosi di DIP (3,1%), rispettivamente.

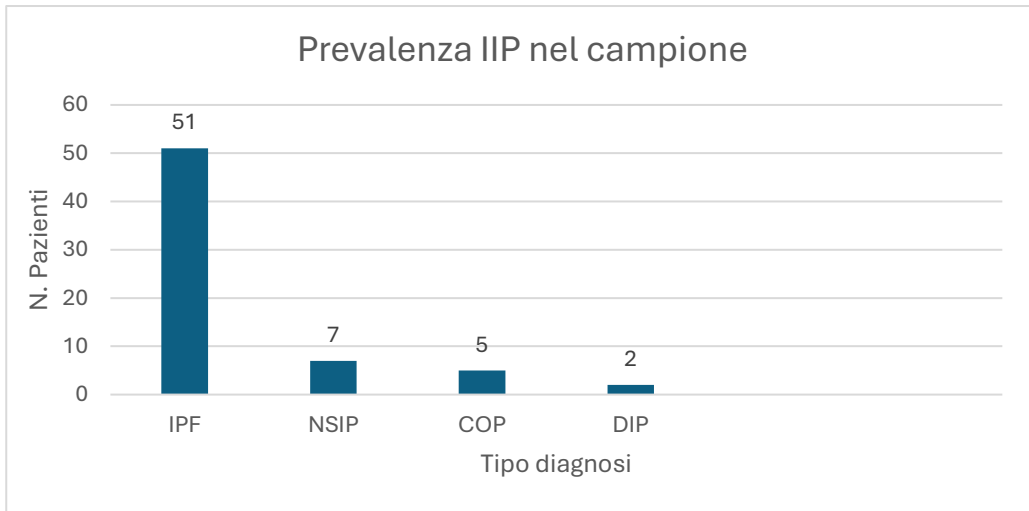


Figura 8 – prevalenza delle IIP nel campione.

Come mostrato in Figura 9, il 100% dei pazienti ha eseguito la HRCT per la diagnosi, 24 pazienti (36,9%) hanno intrapreso anche l'esame citologico su BAL, 8 pazienti (12,3%) hanno eseguito HRCT, BAL e TBB, 2 pazienti (3,1%) hanno effettuato HRCT e biopsia chirurgica; nessuno la criobiopsia. Soltanto 8 pazienti (12,3%) hanno affrontato tutte e 3 le metodiche (radiologica, citologica e istologica) per giungere alla diagnosi, e i due pazienti che hanno eseguito la biopsia chirurgica non hanno effettuato l'esame citologico su BAL.

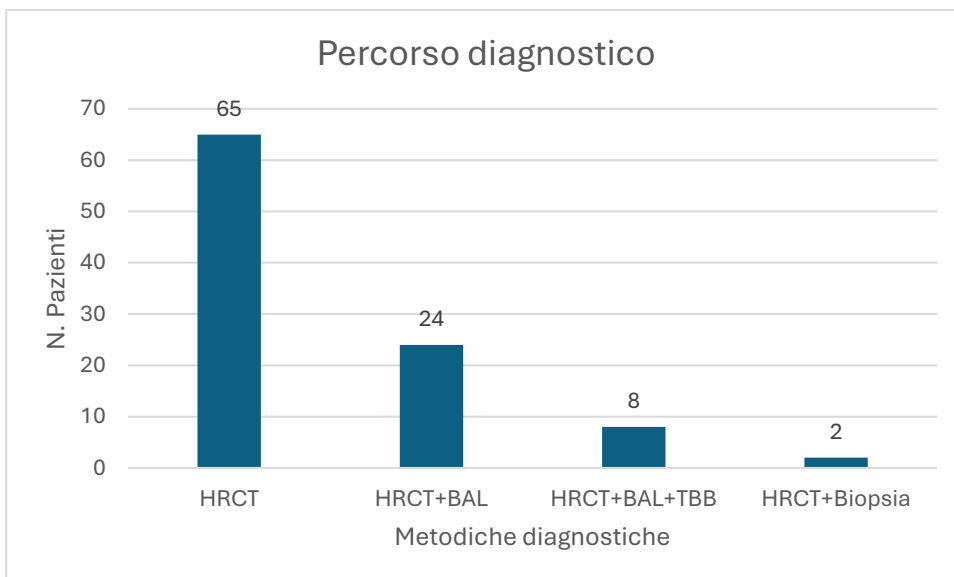


Figura 9 – metodiche diagnostiche utilizzate.

L'età media alla diagnosi risultava di 74,82 anni (DS \pm 8,21), con un ritardo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi caratterizzato da un'ampia variabilità: il valore medio si colloca a 22 mesi (DS \pm 37,26), tuttavia

la dispersione è molto ampia, con 10 soggetti (15,4%) che hanno ricevuto una diagnosi per riscontro occasionale, ed altri che hanno presentato una lunga fase sintomatica, fino a 10 anni. I **sintomi presenti alla diagnosi**, schematizzati nella Figura 10, risultano essere la dispnea da sforzo nel 60% dei pazienti, la tosse nel 50,8% dei pazienti, ed un 13,9% presentava crepitii tele inspiratori; solo un 6,2% presentava febbre e, come sopra menzionato, il 15,4% dei pazienti era asintomatico alla diagnosi. Il 58,5% dei pazienti sta assumendo un **antifibrotico** (38 pazienti, tutti con diagnosi di IPF, 74,5% dei pazienti con questa diagnosi).

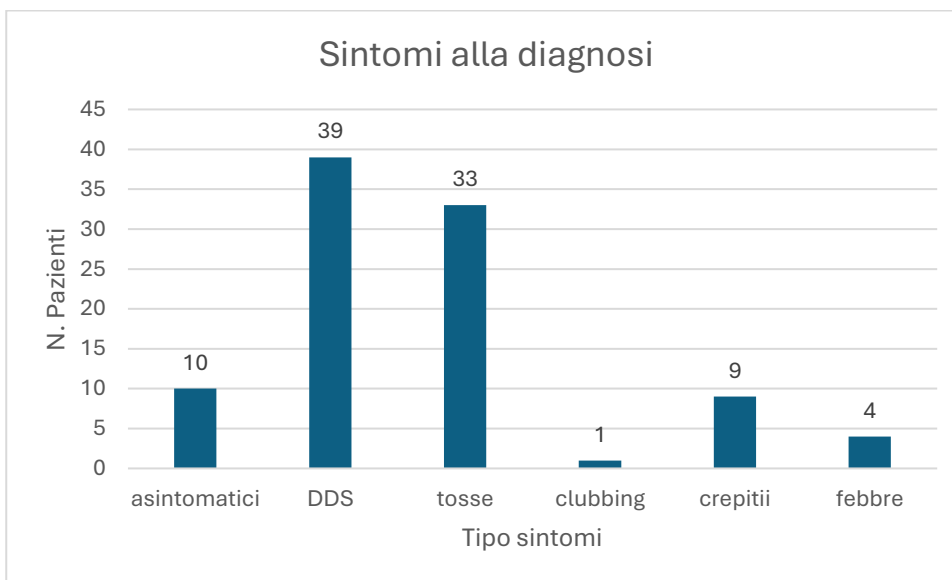


Figura 10 –sintomi presenti alla diagnosi.

Per quanto riguarda il **pattern alla HRCT**, il 56,9% dei pazienti presentava un pattern UIP tipico, il 21,5% un pattern UIP probable, il 9,2% un pattern NSIP, il 3,1% un pattern alveolare con addensamenti, ed il 7,7% un pattern alveolare con ground glass.

Tra i fattori di rischio per ILD valutati all'anamnesi familiare, patologica remota, prossima e farmacologica, si ritrovano i seguenti:

- **Familiarità:** 11 pazienti (16,9%) riferiscono una diagnosi di fibrosi polmonare in un familiare di I grado;
- **Patologie autoimmuni** (attualmente silenti/stabili, escluso un coinvolgimento polmonare): 11 pazienti (16,9%) hanno ricevuto nel corso della vita una diagnosi di questo tipo, dei quali 5 (7,7% del totale, 45,5% dei positivi) hanno riferito psoriasi, 1 (1,5% del totale, 9,09% dei positivi) ha riferito Arterite di Horton, 1 (1,5% del totale, 9,09% dei positivi) ha riferito artrite sieronegativa, 1 (1,5% del totale, 9,09% dei positivi) ha riferito connettivite indifferenziata, 1 (1,5% del totale, 9,09% dei positivi) ha riferito eritema nodoso e 1 (1,5% del totale, 9,09% dei positivi) polimialgia reumatica; 1 paziente (1,5% del totale, 9,09% dei positivi) ha riferito una pregressa diagnosi di artrite reumatoide.

- **Reflusso gastro-esofageo:** 39 pazienti (60%) riferiscono sintomi da RGE, 33 dei quali (84,6% dei positivi, 50,8% del totale) con riscontro >1v/anno, ed una durata della sintomatologia altamente variabile ($22,47 \pm 20,14$ anni). 54 pazienti (83,1%) assumono gastroprotettori o antiacidi, e la durata di assunzione è, anche in questo caso, altamente disomogenea ($7,58 \pm 10,47$ anni);
- **Rinite:** 16 pazienti (24,6%) riferiscono positività per sintomi da rinite, 5 dei quali con insorgenza in età adulta o avanzata;
- **Atopia:** 9 pazienti (13,9%) riferiscono una storia atopica;
- **Pregressa radioterapia:** 3 pazienti (%) hanno riportato l'esecuzione di radioterapia, legata al trattamento di tumore della prostata, della tiroide e del colon-retto. La durata media è stata di $6,3 \pm 5,5$ mesi.
- **Diabete:** 13 pazienti (20%) presentano anamnesi positiva per diabete, con una media di durata di malattia di ($8,96 \pm 8,23$ anni);
- **Assunzione di farmaci per patologie cardiologiche:** 50 pazienti (76,9%) assume o ha assunto farmaci per patologie cardiovascolari; soltanto 2 pazienti hanno assunto amiodarone per una durata di trattamento media di 13 ± 1 mesi;
- **Assunzione di farmaci per emicrania:** 11 pazienti (16,9%) assume o ha assunto farmaci per emicrania; nessuno di questi pazienti assume o ha assunto in precedenza terapia con triptani.

La Tabella 3 riassume le caratteristiche principali del campione di pazienti con IIP.

Caratteristiche della popolazione	No./65, %	Media \pm DS
Sesso	49 M, 75,4% 16 F, 24,6%	
Età (anni)		74,82 \pm 8,21
Body Mass Index (kg/m²)		27,51 \pm 4,07
Anamnesi tabagica positiva	46, 70,8% 36 M, 10 F	
Diagnosi		
Fibrosi Polmonare Idiopatica, IPF	51, 78,5% (40 M, 11 F)	
Polmonite Interstiziale Non Specifica, NSIP	7, 10,7% (6 M, 1 F)	
Polmonite Organizzativa Criptogenetica, COP	5, 7,7% (1 M, 4 F)	
Polmonite Interstiziale Desquamativa, DIP	2, 3,1% (2 M, 0 F)	

Metodo diagnostico		
HRCT	65, 100%	
HRCT+ BAL	24, 36,9%	
HRCT+ BAL + TBB	8, 12,3%	
HRCT+ biopsia chirurgica	2, 3,1%	
Età alla diagnosi (anni)		71,80± 8,24
Segni e sintomi alla diagnosi		
Dispnea da sforzo	39, 60%	
Tosse	33, 50,8%	
Crepitii inspiratori bibasali	9, 13,9%	
Clubbing digitale	1, 1,5%	
Febbre	4, 6,2%	
Nessuno	10, 15,4%	
Latenza insorgenza sintomi-diagnosi (mesi)		22 ± 37,26
Terapia antifibrotica	38, 58,5% (IPF)	
Pattern HRCT		
UIP definite	37, 56,9%	
UIP probable	14, 21,5%	
NSIP	6, 9,2%	
Addensamento alveolare	2, 3,1%	
Ground-glass alveolare	5, 7,7%	
Anamnesi familiare (self-reported)	11, 16,9%	
GERD	39, 60,0%	
Autoimmunità senza coinvolgimento polmonare	11, 16,9%	
Rinite	16, 24,6%	
Atopia	9, 13,9 %	
Pregressa radioterapia	3, 4,6%	
Diabete mellito	13, 20%	
Assunzione farmaci per patologia cardiovascolare	50, 76,9% 2 (3,1%) amiodarone	
Assunzione farmaci per emicrania	11, 16,9% 0 triptani	

Tabella 3 – caratteristiche principali del campione con IIP.

Relativamente all'anamnesi tabagica, si può osservare che 30 pazienti (46,1% del totale) hanno riportato l'esposizione a **fumo passivo domestico**, con una durata media di 30 ± 18 anni. Di essi, 20 persone hanno riportato un'esposizione intensa (>40 h/settimana), 6 moderatamente elevata (21-30 h/settimana), 4 pazienti un'esposizione lieve (<10 h/settimana).

46 pazienti (70,8%) sono stati fumatori attivi. 45 di essi hanno fumato sigarette, 1 sigaro e pipa. 4 (6,2% del totale, 8,7% dei fumatori) sono attivi, i restanti 42 sono ex-fumatori, con età media di stop 48 ± 19 anni. L'età media di inizio è 19 ± 5 anni, e il trend nelle varie fasce di età relativamente al numero di fumatori, ed al numero di sigarette medie al giorno, è illustrato nella Figura 11.

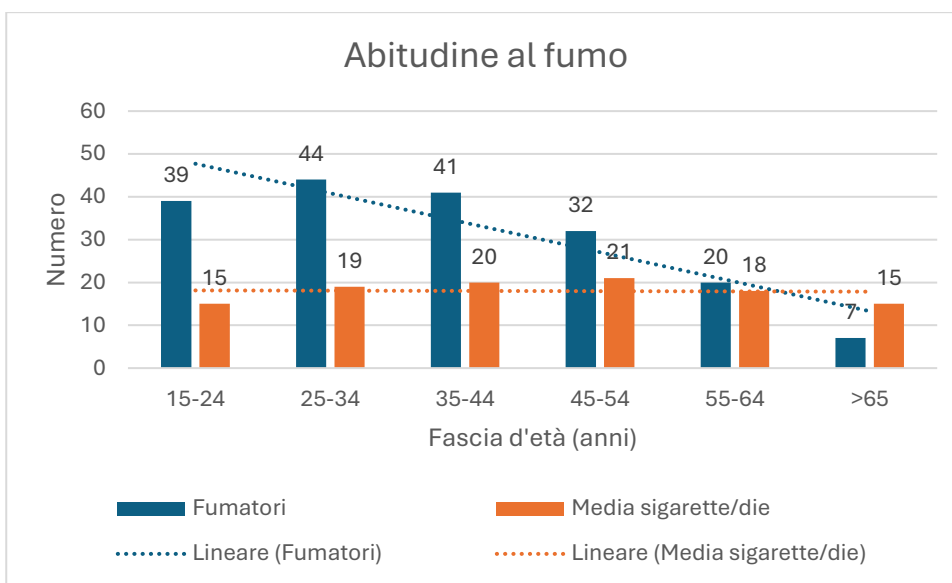


Figura 11 –anamnesi tabagica personale.

Per quanto riguarda le prove di funzionalità respiratoria, al momento dell'arruolamento 63 pazienti su 65 presentavano una spirometria valutabile, e 57 su 65 un test del cammino, 43 eseguiti in aria ambiente e 14 in supplementazione di ossigeno (con flusso di O₂ medio $3,5 \pm 3,74$ L/min). Le caratteristiche funzionali della popolazione al momento dell'arruolamento sono riassunte nella Tabella 4 (spirometria), nella Tabella 5 (6MWT, dati totali in aria ambiente ed in supplementazione di O₂), e nella tabella 6 (raffronto tra maschi e femmine, in aria ambiente ed in supplementazione di O₂).

Dati all'arruolamento	Totale (media ± DS)	Femmine	Maschi
DLCO (%)	56,55 ± 20,62	56,57 ± 18,17	56,43 ± 21,75
TLC (% pred)	80,79 ± 17,87	86,39 ± 22,52	78,90 ± 16,19
FVC (% pred)	95,07 ± 22,12	103,17 ± 26,66	92,62 ± 20,42
FEV1 (% pred)	96,49 ± 21,66	98,73 ± 24,70	95,79 ± 20,86

Tabella 4 – caratteristiche della spirometria del campione con IIP.

Dati all'arruolamento	Totale AA (media ± DS)	Totale O2 (N. 14) (media ± DS)
6MWT Distanza percorsa (m)	368,16 ± 92,23	247,79 ± 81,20
Riduzione della distanza percorsa	8/43 pz (18,6%)	9/14 pz (64,3%)
6MWT SpO2 basale (%)	96 ± 2,24	95,50 ± 2,50
6MWT SpO2 media (%)	92,83 ± 3,76	88,92 ± 3,01
6MWT SpO2 minima (%)	90,58 ± 4,93	83,57 ± 4,97
Desaturazione	13/43 pz (30,2%)	12/14 pz (85,7%)
DSP (m%)	33100,20 ± 8991,12	20309,93 ± 6611,49

Tabella 5 – dati del test del cammino a 6 minuti relativi al campione con IIP. (AA = aria ambiente; DSP = prodotto distanza-saturazione).

Dati all'arruolamento	Femmine AA	Maschi AA	Femmine O2	Maschi O2
6MWT Distanza percorsa (m)	314,10 ± 137,05	384,55 ± 68,49	272,25 ± 49,67	238,0 ± 91,26
Riduzione della distanza percorsa	3/10 pz (30%)	5/33 pz (15,2%)	2/4 pz (50%)	7/10 pz (70%)
6MWT SpO2 basale (%)	96,30 ± 2,87	95,91 ± 2,05	96,5 ± 2,38	95,1 ± 2,56
6MWT SpO2 media (%)	93,90 ± 2,51	92,64 ± 4,05	89,25 ± 1,5	88,78 ± 3,56
6MWT SpO2 minima (%)	92,10 ± 3,35	90,07 ± 5,30	83,25 ± 3,4	83,7 ± 5,64
Desaturazione	3/10 pz (30%)	10/33 pz (30,3%)	4/4 pz (100%)	8/10 pz (80%)
DSP (m%)	29180,40 ± 13028,84	34406,80 ± 6997,90	21207,0 ± 4556,66	19951,10 ± 7464,41

Tabella 6 – dati del test del cammino a 6 minuti, suddivisi per sesso e per modalità di esecuzione. (AA = aria ambiente; DSP = prodotto distanza-saturazione).

L'anamnesi lavorativa del singolo è stata dettagliatamente raccolta e caratterizzata in merito a compiti, attrezzi utilizzati, sostanze chimiche, rischi presenti sul luogo di lavoro, uso di DPI. Si è, quindi provveduto a riportarla all'interno del database per l'analisi attraverso la codifica attribuita tramite il codice europeo ESCO sul portale <https://ec.europa.eu/esco/portal/occupation>, basato, tuttavia, sulla definizione delle competenze e non dei rischi lavorativi. Pertanto, il codice attribuito ha la funzione di individuare la professione del paziente, i cui rischi sono valutati nella parte dedicata del questionario.

Come si evince dalla Tabella 7, le mansioni più rappresentate in termini di frequenza sono l'operaio agricolo (svolta dal 35,4% del campione durante la vita), il muratore (12,3% del campione), l'operaio metalmeccanico (9,2% del campione), il magazziniere e le attività di ristorazione (7,7% del campione entrambe), l'autista (6,2%) . Invece, in termini di durata, le mansioni mediamente più lunghe sono rappresentate da: operaio movimento terra e operatore di macchine escavatrici, falegname, parrucchiere per uomo, geometra, infermiere, operaio forestale, pellettiere, sebbene siano spesso mansioni rappresentate da un solo paziente.

Anche l'operaio agricolo risulta, in alcuni pazienti, una mansione particolarmente lunga, mentre in altri casi ha una durata di qualche mese (stagionale, ma per più anni consecutivi), rendendo ragione della eterogeneità evidenziata dalla deviazione standard del dato.

PROFESSIONE	N. PAZIENTI	ANZIANITÀ LAVORATIVA MEDIA (MESI)	LATENZA INIZIO ESP-SINTOMI MEDIA (ANNI)
Operaio agricolo	23	239 ± 224,9	59 ± 12,4
Muratore	8	85,5 ± 50	48 ± 16,8
Operaio metalmeccanico	6	312 ± 250	48 ± 5,1
Cuoco/aiuto cuoco/pizzaiolo/ristoratore	5	185 ± 296,3	65 ± 30,1
Magazziniere	5	38 ± 19,7	46 ± 24,6
Autista	4	141 ± 152,5	19 ± 8
Collaboratore domestico	3	350 ± 357,7	44 ± 21,6
Operaio forestale	3	460 ± 367,2	53 ± 4
Autotrasportatore	3	134 ± 69,1	35 ± 19,8
Carrozziere	3	420 ± 332,6	57 ± 2,3
Addetto Controllo Qualità	3	96 ± 20,8	35 ± 17,3
Elettricista	3	52 ± 6,9	47 ± 13,6
Operaio in mobilificio	3	116 ± 159,3	41 ± 6,4
Infermiere	2	462 ± 195,2	70,5 ± 41,2
Fabbro	2	258 ± 280	82 ± 39,6
Responsabile data entry	2	444	37
Elettrauto/tecnico elettromeccanico	2	420 ± 17	44,5 ± 3,5
Modellista meccanico	2	324	51
Addetto alla produzione di manufatti in vetro	2	192 ± 203,6	50,5 ± 2,1
Barista	2	54 ± 25,5	26,5 ± 2,1
Geometra	2	474 ± 42,4	39,5 ± 3,5
Sarto	2	282 ± 110,3	59,5 ± 9,2
Rappresentante	2	264	22
Allevatore di maiali / polli	2	144 ± 50,9	38 ± 14,1
Trattorista	2	72 ± 50,9	42 ± 35,3
Operaio fonditore	2	72	47
Operaio caldaista	2	30 ± 25,5	57 ± 1,4
Collaboratore scolastico	2	60	39
Impiegato commerciale	2	342 ± 415,8	53,5 ± 3,5
Operaio addetto alla produzione di sementi per ortaggi	2	24	35
Piastrellista	2	326 ± 387,5	52,5 ± 4,9
Operaio movimento terra	2	378 ± 195,1	54 ± 2,8
Artificiere	1	240	50

Parrucchiere per uomo	1	672	59
Falegname	1	624	65
Operatore escavatori	1	612	59
Carabiniere	1	480	45
Imp. Area di servizio autostradale	1	456	35
Operaio pellettiera	1	456	59
Addetto manovratore	1	408	45
Veterinario	1	382	19
Operaio industria alimentare	1	18	52
Commerciale industria alimentare	1	372	49
Impiegato amministrativo	1	360	52
Insegnante di Scienze e Geografia presso Scuola Secondaria	1	348	52
Meccanico	1	315	41
Operaio addetto alla produzione di materiali in cemento-amianto	1	276	46
Capoufficio	1	288	29
Operaio in mattonificio	1	24	57
Frigorista	1	180	80
Cameriere	1	144	40
Tabaccaio	1	144	44
Titolare e operaio ditta di autospurghi	1	132	33
Direttore di sala ristorante	1	132	22
Benzinaio	1	120	51
Operatore centro di elaborazione dati	1	108	46
Operaio orditore	1	84	67
Operaio in scatolificio	1	84	55
Ricercatore di Geologia	1	72	45
Saldatore	1	72	62
Pastore	1	36	72
Addetto produzione insegne luminose	1	60	51
Addetto vendite panificio/pasticceria	1	48	60
Imbianchino	1	48	35
Magliaio	1	48	61
Marinaio militare	1	36	45
Addetto pulizie	1	24	60
Addetto consegne	1	24	56
Operaio tipografo	1	24	54
Corniciaio	1	24	59

Installatore coperture in Eternit®	1	24	37
Operaio assemblatore	1	12	50
Manovale	1	12	59
Operaio assemblatore prodotti in legno	1	3	32
Verniciatore	1	24	51
Intonacatore	1	408	45
Operatore industria conserviera	1	3	30
Operaio zuccherificio	1	10	40
Addetto front-office	1	192	46
Tecnico di stazione	1	372	37
Conduttore di asfaltatrice	1	144	36
Finanziere	1	72	58
Operaio in fabbrica di plastica	1	48	52
Venditore ambulante di generi alimentari	1	108	48
Allevatore di polli	1	108	48
Montatore di tensostrutture	1	60	39
Custode parcheggio sotterraneo	1	72	33
Operatore agenzia viaggi	1	84	58
Chimico	1	108	3
Ispettore agronomo	1	288	22
Operaio vivaista	1	372	31
Gelataio	1	18	31
Addetto servizio bar	1	18	31
Installatore di porte	1	12	36
Tecnico di distributori automatici	1	120	36
Insegnante	1	348	52

Tabella 7 – mansioni lavorative del campione in esame.

Relativamente alle esposizioni lavorative, esse sono riassunte dalla Tabella 8 e raffigurate visivamente nella figura 12, dove oltre all'indicazione degli esposti è visualizzato il numero degli esposti utilizzando DPI.

Anamnesi lavorativa	n. esposti (%)	Durata media (mesi)	Ore settimanali medie più rappresentate (% esposti)	Uso DPI (n. pazienti)
Fumo passivo al lavoro	44 (68%)	355 ± 207	> 31 (48%)	0
Fieno/paglia ammuffita	28 (43%)	223 ± 215	0-20 (68%)	0
Asbesto	28 (43%)	246 ± 165	< 10 (46%)	2

Solventi	26 (40%)	267 ± 184	< 10 (42%)	3
Polvere di pietra/refrattario	23 (35%)	291 ± 245	> 31 (57%)	2
Polvere di cereali/farina	19 (29%)	309 ± 249	0-20 (84%)	0
Scarichi di motori/veicoli	19 (29%)	385 ± 200	< 10 (37%)	1
Gas irritanti	17 (26%)	280 ± 234	< 10 (59%)	1
Volatili	15 (23%)	278 ± 259	< 10 (67%)	0
Lana di vetro/lana di roccia	11 (17%)	188 ± 209	< 10 (36%)	1
Polveri di vetro/ceramica	11 (17%)	348 ± 228	0-20 (71%)	2
Saldatura	10 (15%)	306 ± 217	< 10 (50%)	4
Polveri di legno morbido	9 (14%)	303 ± 239	> 31 (56%)	1
Colle superveloci	8 (12%)	272 ± 294	< 10 (38%)	0
Sabbatura/Molatura/Fresatura di metalli	8 (12%)	317 ± 252	> 31 (88%)	2
Oli da taglio	6 (9%)	280 ± 240	> 31 (50%)	1
Polveri di legno duro	5 (8%)	264 ± 246	> 31 (80%)	0
Fibre tessili naturali/sintetiche	5 (8%)	163 ± 150	> 31 (60%)	0
Carbone/grafite	4 (6%)	150 ± 133	> 31 (75%)	1
Fumi d'incendio	4 (6%)	28 ± 14	Singoli eventi	0
Fusione/Prod. metalli o acciaio	1 (2%)	72	> 31	0
Placcatura/nichelatura/cromatura	1 (2%)	384	< 10	0
Carta	1 (2%)	72	> 31	0
Radiazioni ionizzanti	1 (2%)	80	11-20	1
Dentista/assistente	0	/	/	/

Tabella 8 – esposizioni lavorative del campione in esame.

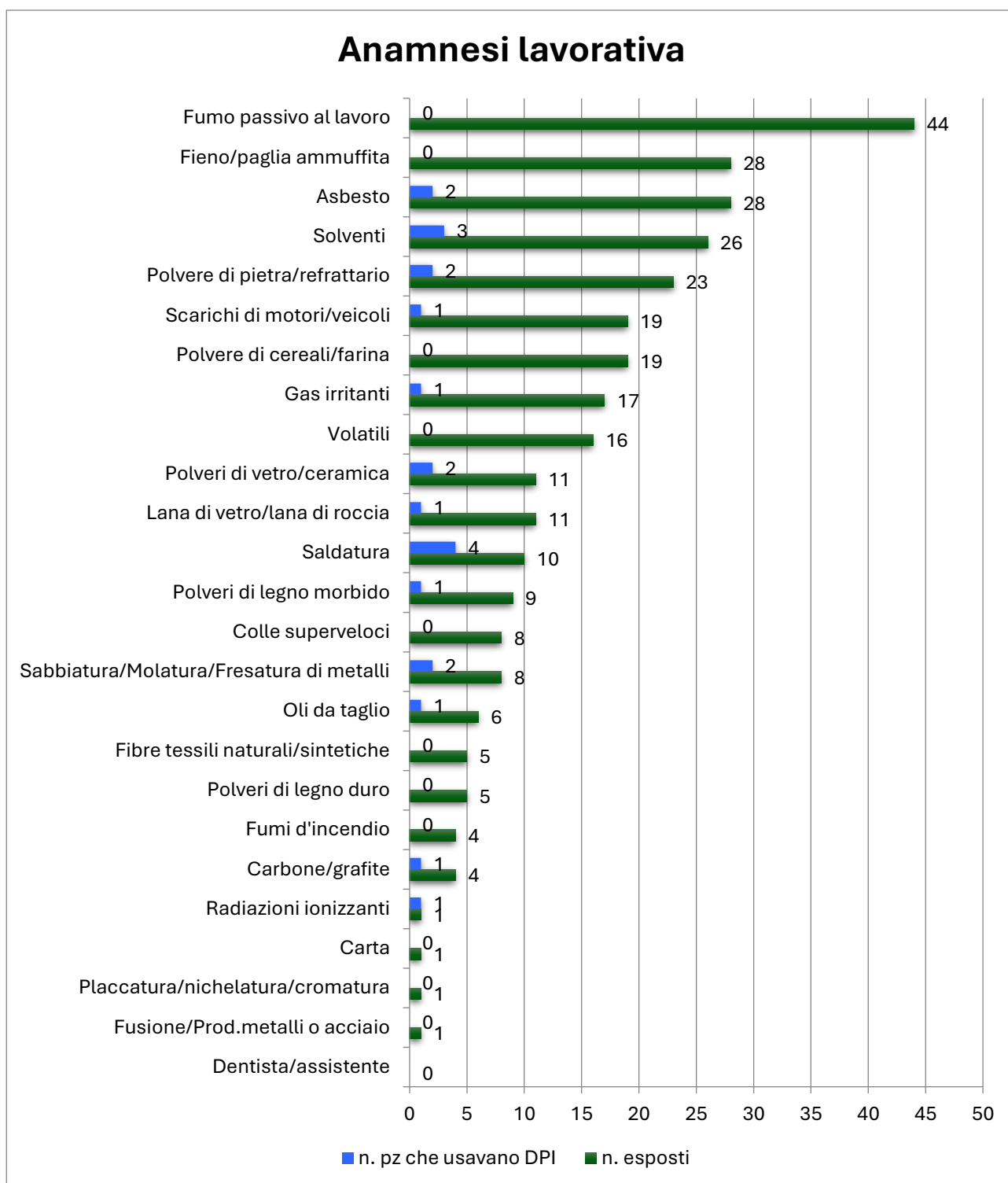


Figura 12 – mansioni lavorative del campione in esame e confronto con uso DPI.

Le esposizioni sono state associate a durata e intensità espositiva; in particolare è emerso che alcune esposizioni ad alta frequenza si sono dimostrate tendenzialmente intense, rispetto ad altre a carattere sostanzialmente sporadico:

- **Fumo passivo al lavoro:** su un totale di 44 esposti, 21 pazienti (32% del totale, 48% degli esposti) presentano un livello elevato (>31 ore/settimana);
- **Fieno:** su 28 esposti, 9 (14% del totale, 32% degli esposti) presentano un livello lieve/sporadico, 10 pazienti (15% del totale, 36% degli esposti) con livello espositivo moderato (11-20 h/settimana), 6 (9% del totale, 21% degli esposti) con un livello moderato-intenso (21-30 h/settimana);
- **Asbesto:** su 28 esposti, 13 (22% del totale, 46% degli esposti) presentano un livello lieve/sporadico, 7 (11% del totale, 25% degli esposti) sono pazienti con livello espositivo moderato, e 4 (6% del totale, 14% degli esposti) esposti raggiungono un livello elevato;
- **Solventi:** su 26 esposti, 11 pazienti (17% del totale, 42% degli esposti) presentano un livello espositivo lieve/sporadico (<10 h/settimana) e 6 (9% del totale, 26% degli esposti) hanno dichiarato un livello espositivo elevato;
- **Polvere di pietra/refrattario:** su 23 pazienti esposti, 13 (20% del totale, 57% degli esposti) hanno dichiarato un livello espositivo elevato;

Vi sono, inoltre, alcune esposizioni meritevoli di nota in quanto la maggioranza degli esposti ha dichiarato un livello di intensità elevato, quali la **sabbatura/molatura/fresatura di metalli**, e l'esposizione a **polveri di legno morbido e duro**. Tra coloro che hanno dichiarato una positività a una o più esposizioni, pochi pazienti hanno riferito di utilizzare DPI adeguati per la protezione delle vie respiratorie, dato che sarà successivamente discusso. Inoltre, nei pazienti che hanno segnalato una positività negli *items* relativi ad attività che comportano esposizione a polveri o fumi metallici, è stata approfondita la tipologia in questione, con i riscontri segnalati in Figura 13: su un totale dei 65 pazienti, 14 hanno risposto positivamente al quesito relativo all'esposizione a metalli. I più frequentemente riscontrati risultano essere il **ferro/acciaio nero** (86% degli esposti), a seguire l'**alluminio**, riscontrato in 7 pazienti (50% degli esposti), la **lamiera zincata** (36% degli esposti), l'**acciaio inox** e la **lamiera verniciata**, entrambi riscontrati in 4 pazienti (29% degli esposti), a seguire **bronzo** (21% degli esposti), **rame**, **ottone** (ciascuno nel 14% degli esposti), **piombo** e **cadmio** (ciascuno nel 7% degli esposti). Nessun paziente ha dichiarato di essere stato esposto a berillio, metalli duri, argento, oro, latta, cobalto e tungsteno.

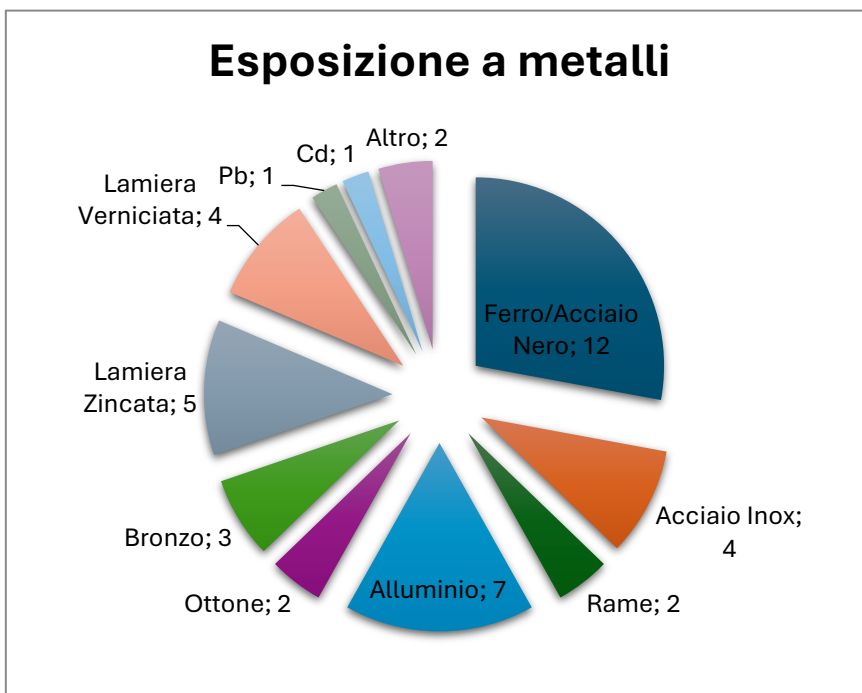


Figura 13 – distribuzione dell'esposizione a metalli.

Il protocollo prevedeva anche la descrizione delle esposizioni ambientali, ossia tutto ciò che è al di fuori dell'ambiente lavorativo, comprendendo le esposizioni domestiche, gli hobby e le esposizioni ambientali dovute al contesto abitativo del paziente, ovvero se egli vive in zone limitrofe a possibili fonti di fattori di rischio. Per quanto riguarda le esposizioni domestiche, è stato innanzi tutto valutato il **luogo di residenza**: 38 pazienti (59%) hanno dichiarato di vivere in città, e 27 (41%) in campagna, in media da 53 anni (DS ± 23). Il **traffico veicolare** nei pressi della propria abitazione viene definito costante da 10 pazienti (15%), frequente da 20 pazienti (31%), sporadico da 33 pazienti (51%), e scarso da 2 pazienti (3%).

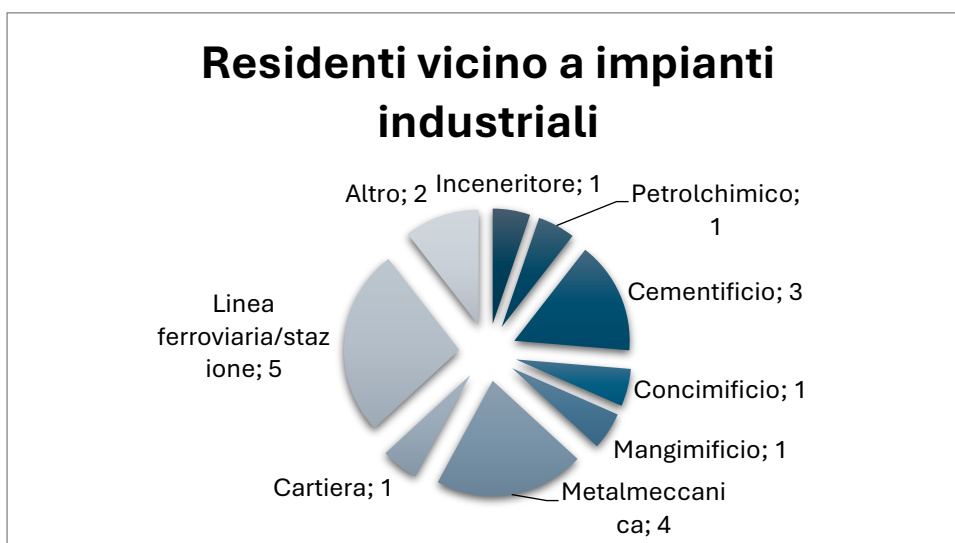


Figura 14 – tipologie di impianti nei pressi delle abitazioni (31% dei pazienti con IIP).

La Figura 14 illustra la frequenza e le tipologie di infrastrutture e impianti industriali nei pressi delle abitazioni dei pazienti.

43 pazienti (66%) hanno riferito un **hobby** che comporta almeno un'esposizione, e 38 (59%) un uso di **riscaldamento a legna** attuale/pregresso, con un'intensità espositiva >31 h/settimana per 32 pazienti (49% del totale, 84% degli esposti), e con 27 positività (42% del totale, 84% degli esposti) a concomitante **manipolazione/taglio/stoccaggio del legname**. L'esposizione ad **antigeni aviari** riguarda 21 pazienti (32%) per la manipolazione di animali vivi, con 11 pazienti (17% del totale, 53% degli esposti) che riferiscono un'esposizione lieve o moderata, e 17 (26% del totale, 81% degli esposti) che riferiscono concomitante esposizione a **mangime**, e 15 (23% del totale, 71% degli esposti) ad **attività di pulizia** che determinano esposizione ad escrementi. Sempre relativamente agli antigeni aviari, l'esposizione a **prodotti in piuma** riguarda 35 pazienti (54% del totale), e comporta prevalentemente un'intensità elevata (26 pazienti, 40% del totale, 74% degli esposti) anche se, generalmente, per pochi mesi all'anno. Gli **animali domestici** conviventi attualmente o in passato riguardano 42 pazienti (65%), e hanno determinato un'esposizione intensa per 38 di essi (58% del totale, 91% degli esposti). 24 pazienti (37% del totale) hanno dichiarato un'esposizione a **muffa** in ambito domestico, con un'intensità prevalentemente moderata (9 pazienti), anche se il 33% degli esposti ha riferito un'esposizione intensa dovuta alla presenza di muffa in ambienti dove staziona per >31 h/settimana. 36 pazienti (56%) hanno un'esposizione ad antigeni derivanti da **impianti di ventilazione o condizionamento d'aria**, dei quali 11 soggetti (17% del totale, 31% degli esposti) riferiscono un'esposizione intensa anche se per pochi mesi all'anno, e 9 soggetti (14% del totale, 25% degli esposti) un'esposizione moderata. 18 pazienti (28% del totale) hanno riferito un'esposizione ad **irritanti da prodotti per pulizie**, che comportano un'esposizione lieve nel 89% dei casi (16 pazienti, 25% del totale). Anche **vernici, solventi e colle** vengono riferiti tra le esposizioni di 27 pazienti (42%), 19 dei quali (29% del totale, 71% degli esposti) presentano un'esposizione lieve/sporadica. Questi risultati sono riassunti nella Figura 15.

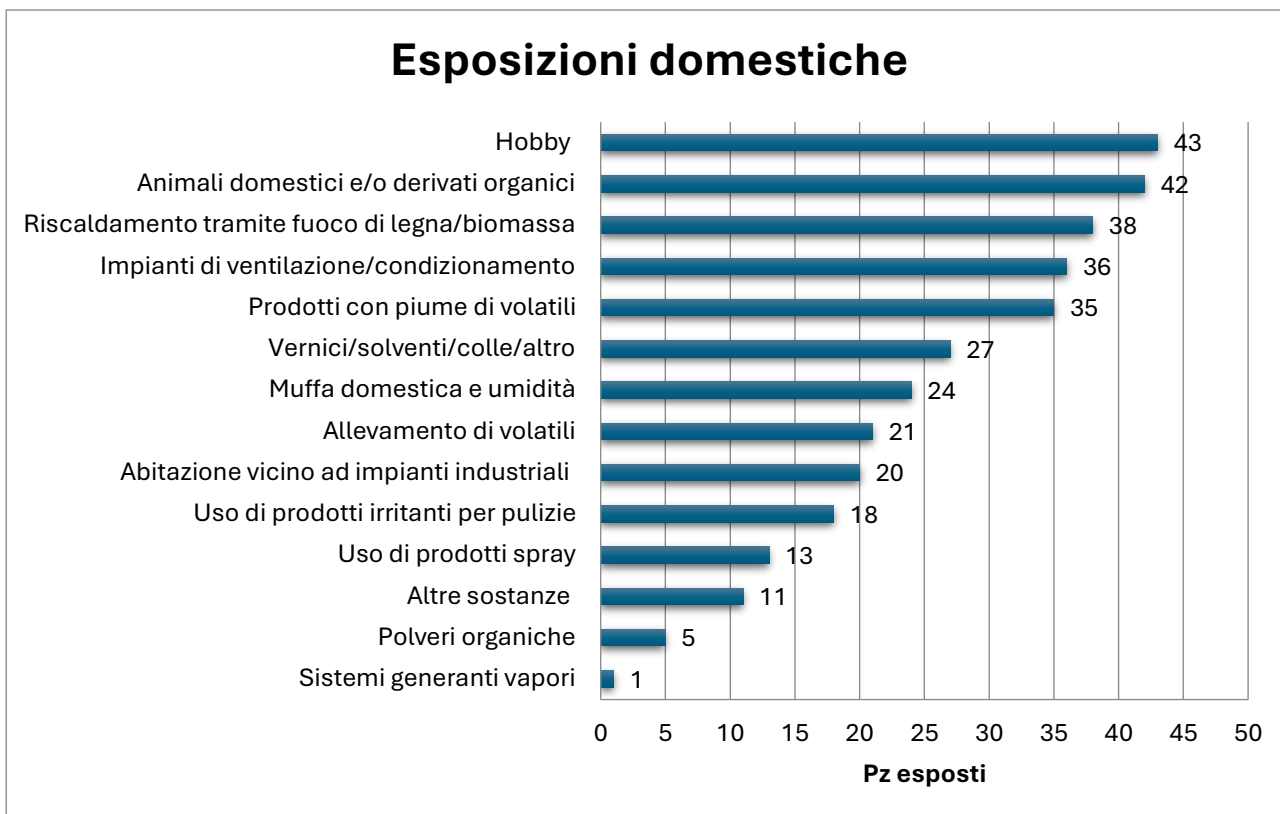


Figura 15 – prevalenza delle esposizioni domestiche

Per quanto riguarda gli hobby, si è indagato quali passatempi risultano essere svolti più frequentemente dai partecipanti allo studio. Dai risultati ottenuti è emerso che il **giardinaggio** o la coltivazione di un **orto** è l'attività più riscontrata nel gruppo in studio (31%), seguono l'**ebanisteria** e il restauro, svolte da 11 soggetti, la **pittura**, che coinvolge il 9% dei pazienti, e altre mostrate nella Figura 16.

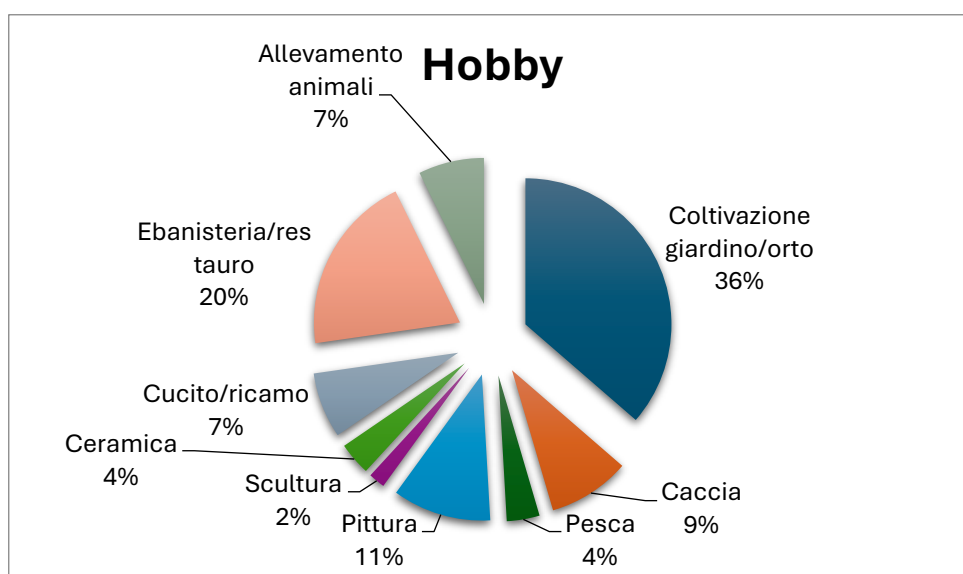


Figura 16 – tipologie di hobby.

Infine, valutando la fase prospettica, sono stati raccolti i dati sulla popolazione seguente (Figura 17):

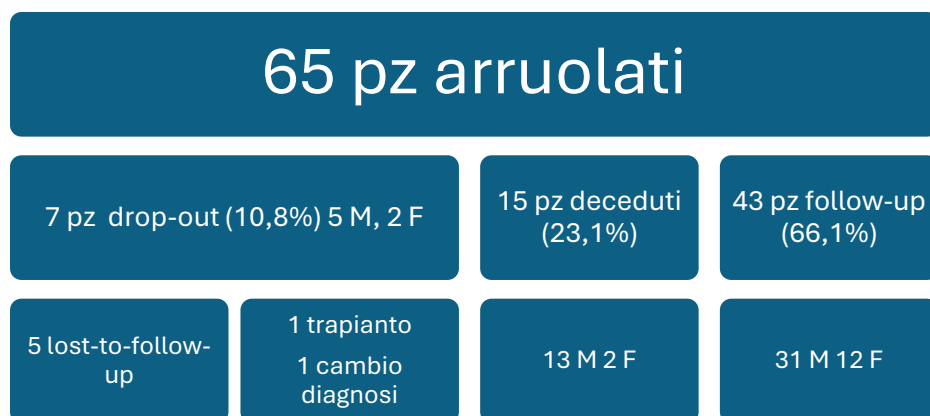


Figura 17 – popolazione al follow-up.

Come sottolineato nella parte relativa alla descrizione del campione, i pazienti in **terapia antifibrotica** specifica sono 38, tutti con diagnosi di IPF. I restanti 13 pazienti con IPF non sono in terapia per complicanze o intolleranza ai farmaci. Dei 38 pazienti trattati, al follow-up 2 sono risultati lost, 1 è stato sottoposto a trapianto polmonare, 9 sono deceduti e 26 hanno completato il follow-up.

Dal punto di vista radiologico, non è stato possibile un confronto con il momento dell'arruolamento, dato che pochi referti presentavano lo score visivo necessario per oggettivare il reperto. Le **prove funzionali** respiratorie sono state raccolte soltanto per una parte dei pazienti (35/43 spirometrie e 33/43 6MWT, di cui 22 in AA e 11 in supplementazione di O₂), e hanno evidenziato i risultati presenti in Tabella 9 e 10a. La Tabella 10b mette a confronto i dati del 6MWT.

	Totale (media ± DS)	Femmine (media ± DS)	Maschi (media ± DS)
DLCO basale (%)	56,55 ± 20,62	56,57 ± 18,17	56,43 ± 21,75
TLC basale (% pred)	80,79 ± 17,87	86,39 ± 22,52	78,90 ± 16,19
FVC basale (% pred)	95,07 ± 22,12	103,17 ± 26,66	92,62 ± 20,42
FEV1 basale (% pred)	96,49 ± 21,66	98,73 ± 24,70	95,79 ± 20,86
DLCO follow-up (%)	49,95 ± 20,57	47,29 ± 17,33	50,73 ± 21,7
TLC follow-up (% pred)	75,44 ± 20,66	80,14 ± 36,99	74,12 ± 14,7
FVC follow-up (% pred)	91,18 ± 22,66	95,71 ± 32,49	90,0 ± 20,03
FEV1 follow-up (% pred)	95,78 ± 22,06	92,0 ± 32,49	96,80 ± 22,31

Tabella 9 – confronto tra i dati spirometrici basali e al follow-up a 2 anni (baseline 63/65 pazienti, righe gialle, e al follow-up a 2 anni 35/43 pazienti, righe azzurre).

Dati del follow-up	Femmine AA (3 pz)	Maschi AA (19 pz)	Femmine O2 (3 pz) Flusso O2 medio 2,33 L ± 1,53	Maschi O2 (8 pz) Flusso O2 medio 3,06 L ± 1,21
6MWT Distanza percorsa (m)	263,33 ± 214,51	345,84 ± 105,06	283,33 ± 45,09	266,0 ± 86,92
Riduzione della distanza percorsa	2/3 pz (67%)	4/19 pz (15,2%)	0/3 pz (0%)	5/8 pz (63%)
6MWT SpO2 basale (%)	98,0 ± 1,73	95,26 ± 1,69	96,33 ± 1,53	94,88 ± 2,47
6MWT SpO2 media (%)	96,0 ± 2,83	92,35 ± 3,28	92,67 ± 3,21	91,0 ± 3,22
6MWT SpO2 minima (%)	93,67 ± 3,06	88,71 ± 5,46	90,0 ± 5,0	88,29 ± 7,02
Desaturazione	1/3 pz (33%)	10/19 pz (53%)	2/3 (67%)	4/8 pz (50%)
DSP (m%)	24399,33 ± 19248,94	30769,83 ± 10384,81	25350,0 ± 2628,21	23397,43 ± 9045,88

Tabella 10a – dati del 6MWT al follow-up a 2 anni, distinti per sesso e supplementazione di O2.

	Femmine AA (3 pz) FU	Maschi AA (19 pz) FU	Femmine AA (10 pz) basale	Maschi AA (33 pz) basale
6MWT Distanza percorsa (m)	263,33 ± 214,51	345,84 ± 105,06	314,10 ± 137,05	384,55 ± 68,49
Riduzione della distanza percorsa	2/3 pz (67%)	4/19 pz (15,2%)	3/10 pz (30%)	5/33 pz (15,2%)
6MWT SpO2 basale (%)	98,0 ± 1,73	95,26 ± 1,69	96,30 ± 2,87	95,91 ± 2,05
6MWT SpO2 media (%)	96,0 ± 2,83	92,35 ± 3,28	93,90 ± 2,51	92,64 ± 4,05
6MWT SpO2 minima (%)	93,67 ± 3,06	88,71 ± 5,46	92,10 ± 3,35	90,07 ± 5,30
Desaturazione	1/3 pz (33%)	10/19 pz (53%)	3/10 pz (30%)	10/33 pz (30,3%)
DSP (m%)	24399,33 ± 19248,94	30769,83 ± 10384,81	29180,40 ± 13028,84	34406,80 ± 6997,90

Tabella 10b – confronto tra i dati del 6MWT al follow-up a 2 anni (colonne azzurre) e al basale (colonne arancio).

Sottopopolazione dei pazienti con IPF

Per la sua omogeneità, si è deciso di analizzare anche la sottopopolazione relativa alla diagnosi di IPF. Si riportano le caratteristiche generali nella Tabella 11.

Caratteristiche della popolazione	N°/51, (%)	Valore medio \pm DS
Sesso	40 M (78,43%) 11 F (21,57%)	
Età (anni)		75,16 \pm 7,40
Body Mass Index (kg/m²)		27,87 \pm 4,09
Abitudine tabagica positiva	46 (76,47%)	
Metodiche diagnostiche		
HRCT	51 (100%)	
HRCT + BAL	19 (37,25%)	
HRCT + BAL + TBB	5 (9,80%)	
HRCT + biopsia chirurgica	2 (3,92%)	
Età alla diagnosi (anni)		72,16 \pm 7,47
Latenza tra insorgenza dei sintomi e diagnosi (mesi)		26,12 \pm 40,97
Segni e sintomi all'esordio		
Dispnea da sforzo	32 (62,75%)	
Tosse	27 (52,94%)	
Crepitii inspiratori bibasali	7 (13,73%)	
Ippocratismo digitale	1 (1,96%)	
Febbre	1 (1,96%)	
Nessun segno/sintomo	5 (9,80%)	
Pattern HRCT		
UIP tipico	38 (74,51%)	
UIP probabile	13 (25,49%)	
Familiarità per interstiziopatie (auto-riportato)	9 (17,65%)	
GERD	28 (54,90%)	
Auto-immunità senza coinvolgimento polmonare	11 (16,92%)	
Sintomi da rinite	13 (25,49%)	
Atopia	7 (13,73%)	
Diabete	9 (17,65%)	
Radioterapia	3 (5,88%)	

Tabella 11 – caratteristiche principali della sottopopolazione con IPF.

La Tabella 12, invece, riporta i dati relativi all'anamnesi tabagica di questo sottogruppo di pazienti.

Abitudine tabagica	N°/51 (%)	Media ± DS
Non fumatori	15 (29,4%)	
Fumatori	36 (70,6%)	
Fumatori attivi	4 (7,8%)	
Ex Fumatori	32 (62,7%)	
Età media di inizio fumo		18,01 ± 4,86
Età media di stop fumo		47,14 ± 19,98
Sigarette fumate per fascia d'età (n°/die)		
15-24 anni		16 ± 12
25-34 anni		19 ± 12
35-44 anni		19 ± 9
45-54 anni		20 ± 10
55-64 anni		18 ± 10
> 65 anni		15 ± 10

Tabella 12 – anamnesi tabagica della sottopopolazione con IPF.

Per quanto riguarda l'anamnesi lavorativa, i dati più interessanti sono stati inseriti nella Tabella 13.

Mansioni più rappresentate	N° persone	N° di mesi/totale dei mesi lavorati (%)
Mansioni più frequenti		
Operaio agricolo	16	
Muratore	8	
Operaio metalmeccanico	3	
Peso sul totale dei mesi lavorati		
Operaio agricolo		17,53%
Muratore		4,46%
Piastrellista		4,37%
Operaio macchine movimento terra		3,43%
Geometra		3,38%

Tabella 13 – anamnesi tabagica della sottopopolazione con IPF.

Le esposizioni occupazionali più comuni nel campione, valutate in base al numero di pazienti esposti, includono il **fumo passivo** (67% dei pazienti), l'esposizione all'**asbesto** (41%), la presenza di **fieno e paglia ammuffita** (37%), l'uso di **solventi** (41%), l'esposizione alla **polvere di pietra e refrattari** (41%), **polvere di cereali e farina** (31%) a vari livelli di esposizione.

Esposizioni	Esposti N°(%)	Durata in mesi (media ± DS)
Fumo passivo sul luogo di lavoro	34 (66,67%)	380,4 ± 210
Asbesto	21 (41,18%)	291,5 ± 181,6
Fieno/paglia ammuffita	19 (37,25%)	267,8 ± 233,6
Solventi	21 (41,18%)	267,3 ± 184,2
Polvere di pietra/refrattario	21 (41,18%)	329,7 ± 244,9
Polvere di cereali/farina	16 (31,37%)	337,31 ± 257,3
Scarichi di motori	13 (25,49%)	372,2 ± 212,3
Gas irritanti	13 (25,49%)	243,9 ± 231,4
Volatili	11 (21,57%)	341,5 ± 270,8
Lana di vetro/lana di roccia	10 (19,61%)	264 ± 239,4
Polveri di vetro/ceramica	9 (17,65%)	436 ± 218,4
Saldatura	9 (17,65%)	297,3 ± 228,4
Polveri di legno morbido	8 (15,69%)	294 ± 254,1
Sabbatura/molatura/fresatura metalli	7 (13,73%)	356,57 ± 242,95
Colle superveloci	8 (15,69%)	343,5 ± 301,8
Oli da taglio	6 (11,76%)	280,0 ± 239,7
Polveri di legno duro	4 (7,84%)	236,5 ± 274,9
Fibre tessili naturali/sintetiche	3 (5,88%)	140 ± 129,4
Carbone/grafite	4 (7,84%)	150,0 ± 133,1
Fumi di incendio	4 (7,84%)	14,0 ± 28,0
Fusione/produzione metalli o acciaio	1 (1,96%)	72,0 ± 0,0

Tabella 14 – esposizioni lavorative della sottopopolazione con IPF.

Per quanto concerne le esposizioni provenienti dall'ambiente, le più diffuse comprendono gli **hobby** (riscontrati nel 70% dei pazienti), la presenza di **animali domestici** (65%), l'utilizzo di **riscaldamento a legna** (57%) e l'impiego di **sistemi di condizionamento** (30%) (Tabella 15). L'indagine ha altresì rivelato la rilevanza delle esposizioni al **traffico veicolare** (18 pazienti, 35,29%) e la **residenza in prossimità di fonti inquinanti** (17 pazienti, 33%).

Esposizioni	Esposti N. (%)
Hobby	36 (70,59%)
Animali domestici e/o derivati organici	33 (64,71%)
Fuoco di legno/biomassa	29 (56,86%)
Impianti di ventilazione/condizionamento	30 (58,82%)
Prodotti con piume di volatili	27 (52,94%)
Taglio/stoccaggio/manipolazione legname	21 (41,18%)
Vernici/solventi/colle/altro	23 (45,10%)
Muffe e umidità	23 (45,10%)
Allevamento di volatili	15 (29,41%)
Prodotti irritanti per pulizie	16 (31,37%)
Spray per capelli o altro	10 (19,61%)
Altro	8 (15,69%)
Polveri organiche	5 (9,80%)
Vapore	1 (1,96%)

Tabella 15 – esposizioni lavorative della sottopopolazione con IPF.

Successivamente le esposizioni occupazionali sono state riunite in 4 macrogruppi suddivisi in:

- 1) **polveri organiche**, comprendenti le esposizioni a volatili, fieno/paglia, polvere di cereali e farina, polveri di legno duro e morbido, fibre tessili, cuoio, altre polveri organiche;
- 2) **polveri inorganiche**, in cui rientrano le esposizioni all'asbesto, polveri di vetro/ceramica, lana di vetro/lana di roccia, polvere di pietra/refrattario;
- 3) **metalli**;
- 4) **irritanti e sostanze volatili**, che comprendono le esposizioni a solventi, fumi di incendio, scarichi di motori/veicoli, gas irritanti, oli da taglio, colle superveloci.

È stata misurata la prevalenza delle esposizioni più rilevanti per durata e intensità nella storia lavorativa di ciascun paziente (Tabella 16). 2 pazienti non hanno avuto esposizioni professionali comprese nei 4 macrogruppi, ma hanno riferito soltanto il fumo passivo.

Esposizioni	Esposti N°(%)
Polveri organiche	18 (35,29%)
Polveri inorganiche	15 (29,41%)
Irritanti e sostanze volatili	12 (23,53%)
Metalli	4 (7,84%)
Fumo passivo	2 (4%)

Tabella 16 – esposizioni lavorative prevalenti della sottopopolazione con IPF.

Poiché la frequenza più alta riguardava l'esposizione alle polveri organiche (35,29%), si è deciso di approfondire le caratteristiche funzionali e la sopravvivenza a 2 anni di tale popolazione di esposti. Pertanto, essa è stata ulteriormente suddivisa in due gruppi in base al sesso (maschi/femmine) e per ciascun gruppo sono stati analizzati i dati spirometrici basali (DLCO, FVC %pred, FEV1 %pred), i parametri del test del cammino basale (presenza di desaturazione, DSP<200m%, DSP<280m%, riduzione della distanza percorsa) e l'outcome a 2 anni, mettendoli a confronto con i parametri del gruppo di controllo, costituito dal totale dei lavoratori esposti prevalentemente a polveri inorganiche, metalli e irritanti e dai 2 lavoratori non esposti ad agenti professionali specifici.

Analizzando la **popolazione maschile** i dati spirometrici basali erano disponibili per 38 pazienti IPF, in quanto 2 pazienti presentavano una limitazione respiratoria tale da impedire l'esecuzione della spirometria. Di questi, 11 appartengono al gruppo degli esposti e 27 pazienti al gruppo di controllo. I parametri spirometrici basali dei due gruppi sono riportati nella Tabella 17.

PARAMETRI SPIROMETRICI	ESPOSTI (11/40) (media ± DS)	CONTROLLI (27/40) (media ± DS)
DLCO %	54,75% (±22,87)	56,03% (±16,70)
FVC %pred	90,19 (±23,01)	92,41 (±16,30)
FEV1 %pred	92,48 (±25,37)	93,25 (±34,07)

Tabella 17 – dati spirometrici basali negli esposti a polveri organiche e nei controlli.

È stata analizzata la prevalenza della riduzione della DLCO nei due gruppi [DLCO ridotta quando < 75%, (132)], e confrontata con l'esposizione.

Tavola di contingenza esposizione * DLCO ridotta

		DLCO ridotta			Forza di associazione	
		Presente	Assente	Totale		
esposizione	presente	8	3	11	Test di Fisher	0,39
	assente	23	4	27		
Totale		31	7	38		

La prevalenza della riduzione della DLCO negli esposti alle polveri organiche è 0,86 volte maggiore rispetto ai non esposti, ma non in modo statisticamente significativo.

In seguito, sono stati misurati i livelli di DLCO. I livelli di severità della riduzione della DLCO sono classificati in ((132):

- 1) Normale: > 75% fino al 140%;
- 2) Lieve riduzione: dal 60% al 74%;
- 3) Moderata riduzione: dal 40% al 59%;
- 4) Severa riduzione: <40%.

Nel campione maschile della popolazione esposta alle polveri organiche, si ritrovano:

- 3 pazienti con DLCO normale;
- 0 pazienti con lieve riduzione della DLCO;
- 4 pazienti con una moderata riduzione della DLCO;
- 4 pazienti con una severa riduzione della DLCO.

Di contro nella popolazione maschile del gruppo di controllo, i risultati sono:

- 4 pazienti con DLCO normale;
- 5 pazienti con lieve riduzione della DLCO;
- 3 pazienti con una moderata riduzione della DLCO;
- 4 pazienti con una severa riduzione della DLCO.

Associazione livello DLCO/esposizione

Per valutare l'associazione tra l'esposizione e i livelli di riduzione della DLCO è stato utilizzato il test Rho di Spearman.

		esposizione	DLCO livello
Rho di Spearman	esposizione	Coefficiente di correlazione	1,000
		Sig. (a due code)	.
		N	38
DLCO livello	DLCO livello	Coefficiente di correlazione	-0,075
		Sig. (a due code)	0,653
		N	38

Essendo il coefficiente di correlazione (Rho di Spearman) = -0.075 con sign. 0.653 si assume che non ci sia correlazione tra i livelli di DLCO e la variabile che distingue i due gruppi di esposizione.

È stata, anche, valutata la distribuzione del parametro DLCO, e le due popolazioni sono state confrontate attraverso il test T di Student a campioni indipendenti per verificare se vi fosse una differenza nella DLCO correlabile all'esposizione.

Test di Kolmogorov-Smirnov (significatività) 0,141

Test T di Student - 0,26

Il test di Kolmogorov-Smirnov ha una significatività di 0,141, pertanto la distribuzione del parametro DLCO è normale. Invece il valore del test T di Student a campioni indipendenti indica che è altamente probabile che i due gruppi appartengano alla stessa popolazione.

Successivamente, sono stati valutati la **FVC (% del predetto)** e il **FEV1 (% del predetto)** nel gruppo degli esposti e in quello di controllo.

	FVC%pred	FEV1%pred
Test di Kolmogorov-Smirnov (significatività)	0,547	0,2
Test T di Student	- 0,36	-0,831

Per ciascuno dei due parametri spirometrici la distribuzione è normale, ma non è presente differenza statisticamente significativa tra le medie dei due gruppi (esposti/controlli).

In seguito, sono stati misurati i dati del **test del cammino**, i quali erano disponibili per 38 pazienti maschi arruolati nello studio: pertanto 11 persone appartenevano al gruppo degli esposti e 27 al gruppo di controllo.

I parametri del 6MWT dei due gruppi sono riassunti nella Tabella 18.

PARAMETRI 6MWT	ESPOSTI	CONTROLLI
Saturazione	90,8% ($\pm 4,26$)	91,11% ($\pm 4,54$)
Distanza percorsa (m)	333,9 ($\pm 110,00$)	370,04 ($\pm 120,3$)
DSP (m%)	29417,6 (± 10693)	33694,59 ($\pm 10908,6$)

Tabella 18 – dati basali del 6MWT negli esposti a polveri organiche e nei controlli.

Innanzitutto, è stata studiata la presenza di **desaturazione** nel gruppo degli esposti e in quello di controllo.

Tavola di contingenza esposizione *desaturazione 6MWT

		Desaturazione 6MWT		Totale
		presente	assente	
Esposizione	presente	6	5	11
	assente	13	14	27
Totale		19	19	38

Forza di associazione	1,14
Test del chi-quadrato	0,721

La prevalenza della desaturazione al test del cammino negli esposti alle polveri organiche è 1,14 volte maggiore rispetto ai controlli, ma non in modo statisticamente significativo.

Si è passati successivamente all'analisi della **DSP** (sia per valori <200m% che per valori <280m%) e della **riduzione della distanza** nei due gruppi.

Tavola di contingenza esposizione *DSP<280m%

Conteggio

		DSP<280m%		Totale
		presente	Assente	
esposizione	presente	4	7	11
	assente	6	21	27
Totale		10	28	38

Forza di associazione 1,64
Test di Fisher 0,432

Tavola di contingenza esposizione *DSP<200m%

Conteggio

		DSP<200m%		Totale
		presente	Assente	
esposizione	presente	2	9	11
	assente	3	24	27
Totale		5	33	38

Forza di associazione 1,66
Test di Fisher 0,615

Tavola di contingenza esposizione *riduzione della distanza

Conteggio

		Riduzione della distanza		Totale
		presente	Assente	
esposizione	presente	3	8	11
	assente	6	21	27
Totale		9	29	38

Forza di associazione 1,23
Test di Fisher 1

La prevalenza della riduzione del DSP (sia per valori <200m%, che per quelli <280m%), così come la prevalenza della riduzione della distanza sono maggiori negli esposti alle polveri organiche rispetto al gruppo dei non esposti, ma non in maniera statisticamente significativa.

Infine, è stato esaminato l'outcome in termini di **mortalità** a distanza di 2 anni: 4 pazienti sono stati esclusi in quanto non hanno completato la fase di follow-up dello studio, 11 persone appartenevano al gruppo degli esposti e 25 al gruppo dei controlli.

Tavola di contingenza esposizione *outcome

Conteggio

		Outcome		Totale
		presente	Assente	
esposizione	presente	3	8	11
	assente	7	18	25
Totale		10	26	36

Forza di associazione 1
Test di Fisher 1

La prevalenza della mortalità negli esposti alle polveri organiche è sovrapponibile alla prevalenza nel gruppo dei non esposti.

La stessa analisi è stata effettuata nel campione femminile. I dati spirometrici a disposizione riguardavano 10 pazienti, in quanto 1 non è riuscita ad effettuare la spirometria a causa della limitazione respiratoria. Di queste 10 persone, 5 fanno parte del gruppo delle esposte alle polveri organiche e 5 al gruppo di controllo. I parametri spirometrici basali sono descritti nella Tabella 19.

PARAMETRI SPIROMETRICI		
(baseline)	ESPOSTE (n. 5)	CONTROLLI (n.5)
DLCO %	50,52 (±20,96)	47,38 (±9,40)
FVC %pred	105,26 (±23,01)	86,66 (±20,99)
FEV1 %pred	106,56 (±26,56)	91,18 (±17,86)

Tabella 19 – dati basali del 6MWT negli esposti a polveri organiche e nei controlli.

In primo luogo, è stata misurata la prevalenza della **riduzione della DLCO** nei due gruppi.

Tavola di contingenza esposizione * DLCO ridotta

Conteggio

		DLCO ridotta		Totale
		presente	Assente	
esposizione	presente	4	1	5
	assente	5	0	5
Totale		9	1	10

Forza di associazione	0,8
Test di Fisher	>0,05

La prevalenza della riduzione della DLCO nelle esposte alle polveri organiche è 0,8 volte minore rispetto ai controlli, ma in maniera non statisticamente significativa.

In seguito, sono stati misurati i **livelli di DLCO**. Nel campione femminile della popolazione esposta alle polveri organiche, sono stati rilevati:

- 1 paziente con DLCO normale;
- 1 paziente con lieve riduzione della DLCO;
- 2 pazienti con una moderata riduzione della DLCO;
- 1 paziente con una severa riduzione della DLCO.

Invece nella popolazione femminile del gruppo di controllo, i risultati sono stati:

- 0 pazienti con DLCO normale;
- 1 paziente con lieve riduzione della DLCO;
- 3 pazienti con una moderata riduzione della DLCO;
- 1 pazienti con una severa riduzione della DLCO.

Associazione livello DLCO/esposizione

		esposizione	DLCO livello
Rho di Spearman	esposizione	Coefficiente di correlazione	1,000
		Sig. (a due code)	.
		N	10
DLCO livello		Coefficiente di correlazione	0,187
		Sig. (a due code)	0,605
		N	10

Essendo il coefficiente di correlazione (Rho di Spearman) = 0.187 con sign. 0.605 si evince che non c'è correlazione tra i livelli di DLCO e la variabile che distingue i due gruppi di esposizione.

È stata, quindi, valutata la distribuzione del parametro DLCO, e le due popolazioni sono state confrontate attraverso il test T di Student a campioni indipendenti per verificare se vi fosse una differenza nella DLCO correlabile all'esposizione.

Test di Kolmogorov-Smirnov (significatività)	0,305
Test T di Student	0,306

Il test di Kolmogorov-Smirnov ha una significatività di 0,305, pertanto la distribuzione del parametro DLCO è normale. Invece, come è indicato dal valore del Test T di Student, è altamente probabile che i due gruppi appartengano alla stessa popolazione.

Successivamente, sono stati esaminati la **FVC (% del predetto)** e il **FEV1 (% del predetto)** nel gruppo degli esposti e nei controlli.

	FVC%pred	FEV1%pred
Test di Kolmogorov-Smirnov (significatività)	0,692	0,405
Test T di Student	1,1	1,074

Per ciascuno dei due parametri spirometrici la distribuzione è normale, ma non è presente differenza statisticamente significativa tra le medie dei due gruppi (esposte/controlli).

Per quanto riguarda i dati del test del cammino, essi erano disponibili per tutte le femmine arruolate nello studio: in questo caso 6 persone appartenevano al gruppo delle esposte e 5 al gruppo dei controlli. Nella Tabella 20 sono riassunti i valori dei parametri al baseline.

PARAMETRI 6MWT	ESPOSTI	CONTROLLI
Saturazione media (%)	92,6 (±3,04)	90 (±4,14)
Distanza percorsa (m)	228,6 (±31,73)	265,5 (±43,98)
DSP (m%)	21749,4(±11241,2)	27698,5 (±10856,7)

Tabella 20 – dati basali del 6MWT nelle esposte a polveri organiche e nei controlli.

Inizialmente è stata confrontata la presenza di **desaturazione** rispetto all'esposizione.

Tavola di contingenza esposizione *desaturazione 6MWT

Conteggio

Desaturazione 6MWT	Totale
--------------------	--------

		presente	Assente	
esposizione	presente	4	2	6
	assente	3	2	5
Totale		7	4	11

Forza di associazione 1,11
 Test di Fisher 1

La prevalenza della desaturazione al test del cammino nelle esposte alle polveri organiche è 1,11 volte maggiore rispetto alle non esposte, ma non in maniera statisticamente significativa.

Successivamente sono state analizzate la **DSP** (sia per valori <200m% che per valori <280m%) e la **riduzione della distanza** nei due gruppi.

Tavola di contingenza esposizione *DSP<200m%

Conteggio

		DSP<200m%		
		presente	Assente	Totale
esposizione	presente	4	2	6
	assente	1	4	5
Totale		5	6	11

Forza di associazione 3,35
 Test di Fisher 0,24

Tavola di contingenza esposizione *DSP<280m%

Conteggio

		DSP<280m%		
		presente	Assente	Totale
esposizione	presente	4	2	6
	assente	3	2	5
Totale		7	4	11

Forza di associazione 1,11
 Test di Fisher 1

Tavola di contingenza esposizione *riduzione della distanza

Conteggio

		Riduzione della distanza		
		presente	Assente	Totale
esposizione	presente	4	2	6
	assente	1	4	5
Totale		5	6	11

Forza di associazione 3.35
 Test di Fisher 0,24

La prevalenza della riduzione del DSP (sia per valori <200m%, che per quelli <280m%), così come la prevalenza della riduzione della distanza è maggiore nelle esposte alle polveri organiche rispetto al gruppo delle non esposte: da segnalare è che sia la prevalenza di riduzione di DSP per valori <200m% che la riduzione della distanza è 3.35 volte maggiore nel gruppo delle esposte. Tuttavia, il dato risulta statisticamente non significativo.

Infine, è stata esaminato l'outcome mortalità a 2 anni: 1 paziente è stata esclusa in quanto non ha completato lo studio, 5 appartenevano al gruppo delle esposte e 5 al gruppo delle non esposte.

Tavola di contingenza esposizione *outcome

Conteggio

		Outcome		Totale
		Presente	Assente	
Esposizione	presente	2	3	5
	assente	0	5	5
Totale		2	8	10

Test di Fisher 0,44 La forza di associazione non è calcolabile, in quanto non ci sono stati decessi a distanza di due anni nel gruppo delle non esposte. Tuttavia, si può notare che entro i due anni nel gruppo delle esposte ci sono stati 2 decessi su 5 persone e quindi la prevalenza dei decessi è del 40%.

Sottopopolazione dei pazienti identificati come ILA

Come precedentemente sottolineato, nel pool dei pazienti arruolati ne rientravano 6, i quali nel corso delle indagini hanno ricevuto diagnosi di Interstitial Lung Abnormality (ILA) e, come tali, non sono stati inclusi nel sottoinsieme principale dei pazienti con IIP. Verrà, brevemente, accennato alle caratteristiche di questa sottopopolazione, riassunte nella Tabella 21.

Caratteristiche popolazione	della N°6, (%)	Valore medio ± DS
Sesso	6 M	
Età (anni)		67,5 ± 13,9
Body Mass Index (kg/m ²)		26,42 ± 4,14
Metodiche diagnostiche: HRCT	6 (100%)	

Età alla diagnosi (anni)		72,16 ± 7,47
Segni e sintomi all'esordio	5 (83%)	
Dispnea da sforzo	1 (17%)	
Tosse	4 (67%)	
Crepitii inspiratori bibasali	2 (33%)	
Ippocratismo digitale	0	
Febbre	0	
Nessun segno/sintomo	1 (17%)	
Familiarità per interstiziopatie (auto-riportato)	1 (17%)	
GERD con sintomatologia ricorrente	4 (67%)	
Trattamento per GERD	3 (50%)	
Auto-immunità senza coinvolgimento polmonare	0	
Sintomi da rinite	0	
Atopia	0	
Diabete	1 (17%)	
Radioterapia	0	
Assunzione di farmaci per patologia cardiovascolare	4 (67%); 0 amiodarone	
Assunzione di farmaci per emicrania	0	
Abitudine tabagica		
Non fumatori	1 (17%)	
Fumatori	5 (83%)	
Fumatori attivi	1 (17%)	
Ex Fumatori	4 (67%)	
Età media di inizio fumo (anni)		15 ± 2
Età media di stop fumo (anni)		56 ± 13
Sigarette fumate per fascia d'età (n°/die)		
15-24 anni		10 ± 7
25-34 anni		14 ± 7
35-44 anni		16 ± 7
45-54 anni		13 ± 10
55-64 anni		2
> 65 anni		0
Fumo passivo domestico	3/6 (50%); il 100% con esposizione intensa	31 ± 11 anni

Tabella 21 – caratteristiche principali della sottopopolazione con ILA.

I dati funzionali della spirometria sono riassunti nella Tabella 22; solo 1 intervistato ha eseguito il 6MWT, con una distanza percorsa nella norma ed in assenza di desaturazione.

Dati all'arruolamento	Totale (media \pm DS)
DLCO (%)	69,25 \pm 16,21
TLC (% pred)	89,5 \pm 10,88
FVC (% pred)	100,5 \pm 9,94
FEV1 (% pred)	98,5 \pm 7,14

Tabella 22 – caratteristiche della spirometria del campione con ILA.

Di seguito, nella Tabella 23, sono indicate le mansioni del sottogruppo ILA; nella Tabella 24, invece, le esposizioni professionali riscontrate.

Mansioni rilevate nel campione	N. pz/6 (%)	Durata media
Operaio in salumificio/macellazione carni	3 (50%)	25,33 anni
Impiegato commerciale	2 (33%)	21,5 anni
Saldatore	2 (33%)	27 mesi
Operaio metalmeccanico	2 (33%)	35,5 anni
Verniciatore settore automotive	1 (17%)	26 anni
Operaio agricolo	1 (17%)	12 anni
Posatore parquet	1 (17%)	2 anni
Operaio in cartiera	1 (17%)	2 anni
Cameriere, addetto vendite generi alimentari	1 (17%)	2 anni

Tabella 23 – mansioni del campione con ILA.

Esposizioni	Esposti N.(%)
Fumo passivo sul luogo di lavoro	5 (83%)
Asbesto	3 (50%)
Saldatura	3 (50%)
Solventi	3 (50%)
Polvere di cereali/farina	2 (33%)

Lana di vetro/lana di roccia	2 (33%)
Sabbatura/molatura/fresatura metalli	2 (33%)
Colle superveloci	2 (33%)
Fumi di incendio	2 (33%)
Oli da taglio	2 (33%)
Scarichi di motori Diesel	1 (17%)
Gas irritanti	1 (17%)
Volatili	1 (17%)
Polveri di vetro/ceramica	1 (17%)
Fieno/paglia ammuffita	1 (17%)
Attività in cartiera	1 (17%)
Polveri di legno morbido	1 (17%)
Polveri di legno duro	1 (17%)
Fibre tessili naturali/sintetiche	0
Carbone/grafite	0
Fusione/produzione metalli o acciaio	0
Polvere di pietra/refrattario	0
Esposizione a metalli: Ferro/acciaio nero	3 (50%)
Esposizione a metalli: lamiera zincata	2 (33%)
Esposizione a metalli: lamiera verniciata	2 (33%)
Altro: acciaio inox, Nichel, Alluminio, Rame, Bronzo, Ottone	1 (17%)

Tabella 24 – prevalenza delle esposizioni lavorative del campione con ILA.

Infine, le esposizioni di origine ambientale e domestica sono riassunte nella Tabella 25.

Esposizioni	Esposti
Residenza	4 città, 2 campagna
Traffico veicolare	5 sporadico 1 intenso

Impianti di ventilazione/condizionamento	5/6 (pochi mesi/anno)
Prodotti con piume di volatili	5/6 (pochi mesi/anno)
Hobby	4/6
Fuoco di legno/biomassa+ Taglio/stoccaggio/manipolazione legname	3/6
Spray, irritanti, sostanze volatili	3/6
Animali domestici e/o derivati organici	2/6 (tutti >31 h/settimana)
Sistemi generanti vapore	1/6
Vernici/solventi/colle/altro	1/6
Muffe e umidità	1/6
Esposizione residenziale ad asbesto	1/6
Allevamento di volatili	0

Tabella 25 – prevalenza delle esposizioni ambientali e domestiche del campione con ILA.

Discussione

Rispetto alla numerosità campionaria prevista dal protocollo, l'arruolamento ed anche la successiva fase di follow-up hanno risentito negativamente della pandemia da SARS-CoV-2 scoppiata a febbraio 2020, ed infuriata con particolare violenza sul territorio servito dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, con riduzione del numero di pazienti arruolati ed un ritardo complessivo nello svolgimento del follow-up per dilazionamento dei controlli clinici.

Dai dati raccolti relativamente al campione principale, ovvero i pazienti con IIP, emerge innanzi tutto una coerenza della popolazione esaminata rispetto ai riscontri presenti in letteratura circa la maggiore prevalenza nel sesso maschile (con una proporzione M:F di 3:1, che arriva ad essere 4:1 nella IPF, con una lieve iper-rappresentazione del sesso maschile), la maggiore prevalenza della IPF rispetto alle altre IIP, in particolare tra i maschi, l'età media alla diagnosi > 70 anni. Nella nostra coorte, il dato relativo alla latenza tra esordio dei sintomi e diagnosi si dimostra ampiamente fluttuante, in quanto 10 pazienti hanno vissuto un riscontro occasionale, mentre altri pazienti hanno sperimentato una lenta ingravescenza dei sintomi, che li ha portati alla diagnosi a distanza anche di 10 anni dall'esordio. Le caratteristiche cliniche osservate alla diagnosi confermano la descrizione fatta dalla letteratura, con una maggiore frequenza di osservazione della dispnea da sforzo lentamente ingravescente, seguita dalla tosse. Una piccola quota di pazienti, in virtù della diagnosi di COP, ha riferito febbre alla diagnosi. Per quanto riguarda le metodiche diagnostiche, la HRCT è, come da protocollo, impiegata nel 100% dei casi; il 34% dei pazienti ha effettuato anche l'esame citologico su BAL, e solo un 12% ha effettuato anche la TBB. 2 pazienti hanno eseguito direttamente la biopsia chirurgica, senza utilizzare metodiche broncoscopiche, e nessuno ha eseguito la criobiopsia, che al momento richiede l'invio presso altre strutture ospedaliere (fuori provincia e/o fuori regione). Il pattern più frequente alla HRCT, in linea con la frequenza di riscontro di IPF, è UIP tipico, seguito da UIP probabile; purtroppo, soltanto pochissimi referti hanno riportato lo score visivo di estensione del pattern, e vista l'esiguità, il dato non è stato considerato per l'analisi, e non è stato possibile valutare quantitativamente la progressione al follow-up.

Riguardo alle comorbidità, è da sottolineare l'impatto dell'anamnesi familiare (positiva per il 17% dei pazienti), che dalla letteratura risulta un fattore di rischio cruciale (4,12); tuttavia, un limite relativo a questo dato è il carattere self-reported, che non permette di confermare la veridicità dell'informazione, se non in casi eccezionali (2 pazienti erano, infatti, familiari di primo grado). Un'altra doverosa menzione è quella relativa al reflusso gastro-esofageo, comorbidità nota, sebbene dibattuta rispetto alla IPF (4,8,55): molti pazienti hanno

riferito una sintomatologia spesso risalente a vecchia data, variamente trattata con farmaci, e potenzialmente correlabile ad un aumento del rischio di IPF, mentre altri hanno riferito un esordio in un tempo più recente, in concomitanza con l'assunzione di farmaci; non frequente quanto la presenza di sintomi è, infatti, il dato anamnestico di indagini e terapie per malattia da reflusso. Inoltre, l'assunzione di farmaci antiacidi o gastroprotettori esula dall'associazione con la sintomatologia, dato che molti pazienti li assumono a seguito della prescrizione di un farmaco antifibrotico o per patologie cardiovascolari, e mostra, dunque, una durata di assunzione molto eterogenea. Un altro aspetto da commentare riguarda le patologie autoimmuni riferite, che sono rappresentate da psoriasi in 5 casi; negli altri casi il rilievo riguarda artrite reumatoide, eritema nodoso, connettivite indifferenziata, artrite sieronegativa, Arterite di Horton e PMR: questi pazienti non sono stati esclusi in quanto la patologia reumatologica è stabile, ben controllata o in fase di quiescenza, e la valutazione clinica ha escluso un possibile ruolo nell'interessamento polmonare. Inoltre, alla fase di follow-up, la diagnosi di IIP di partenza non è stata modificata. Sono, tuttavia, da sottolineare, in quanto il profilo autoimmunitario potrebbe funzionare in modo sinergico rispetto a fattori genetici ed espositivi. Dal punto di vista dei farmaci assunti, il rilievo di terapia (pregressa o in atto) con amiodarone, farmaco a noto effetto pro-fibrotico, è certamente minoritario nel campione esaminato (2 pazienti, media di durata della terapia 13 mesi). Anche l'effetto protettivo sullo sviluppo di fibrosi polmonare dato dai triptani, farmaci utilizzati nel trattamento del dolore e dell'emicrania, indagato recentemente dalla letteratura (133,134), e verosimilmente associato ai livelli di serotonina presenti nel tessuto fibrotico e in circolo (135–138) non è stato osservato per nessun paziente arruolato.

Un dato importante da commentare è la terapia: dei 65 pazienti, solo 38 al momento dell'arruolamento seguivano una terapia antifibrotica: tutti erano pazienti con diagnosi di IPF, in quanto lo studio è stato implementato prima del 2022, dunque la possibilità di trattare con Nintedanib le forme progressive (PPF) non -IPF non era prevista. I 13 pazienti con IPF non trattati hanno sperimentato uno o entrambi i farmaci antifibrotici disponibili, e hanno dovuto sospendere il trattamento per complicanze o intolleranza severa.

Le prove di funzionalità respiratoria al basale hanno mostrato, relativamente alla spirometria, dati peggiori nei soggetti maschi, dove sia il valore di DLCO che i valori di TLC, FVC e FEV1 percentuali rispetto al teorico sono più bassi. Tale reperto è, probabilmente, da imputare al maggior numero di maschi affetti da IPF, che risulta essere il quadro clinico più fortemente impattante sulla funzionalità respiratoria. I valori esaminati al 6MWT risentono dell'esiguità numerica, in quanto 8 pazienti non hanno mai effettuato la prova; inoltre, 14 pazienti hanno eseguito un 6MWT con supplementazione di O₂. Nonostante queste limitazioni, dalla lettura dei valori emerge che la distanza percorsa è maggiore nei maschi se consideriamo la prova in aria ambiente

(in cui il 30% delle pazienti ha una riduzione della distanza percorsa ed arriva a desaturazione), mentre è più alta quella del sesso femminile se consideriamo le prove in ossigeno; invece, i valori della SpO₂ sono migliori nelle femmine, in entrambe le tipologie di prova. Tale risultato, verosimilmente, è da ricondurre alla minore prevalenza e severità della IPF nelle donne, ma indica che, in condizioni in cui la prova può essere svolta in aria ambiente, la performance globale maschile è migliore; si tratta di chiarire se questo dato è da imputare alla massa muscolare o al condizionamento/decondizionamento fisico, che sono, tuttavia, dati non in nostro possesso. Anche al follow-up questo andamento si mantiene, sebbene l'esiguità dei pazienti che ha svolto il 6MWT in O₂ non offra un dato solido. Inoltre, confrontando i dati basali e a 2 anni di distanza, emerge come vi sia un declino in tutte le misure rilevate, nonostante vi sia una quota non trascurabile di pazienti in terapia antifibrotica; tali farmaci, infatti, rallentano il progresso della patologia e non possono invertire il processo fibrotico. Inoltre, osservando i dati relativi alle prove con supplementazione di O₂, sia quelli complessivi che quelli distinti per sesso, emerge una netta differenza con i valori medi in aria ambiente, che testimonia la peggiore condizione funzionale di questo gruppo di pazienti. Il DSP, ottenuto dal prodotto tra la distanza percorsa ed il nadir della SpO₂, misurato in m%, è un indice che la letteratura ha identificato come dotato di un valore prognostico nella IPF (5,6): un DSP <200 m% è associato ad una maggiore mortalità a 12 mesi ed una mediana di sopravvivenza più breve per Lettieri et al. (5). Nei soggetti con 6MWT in supplementazione di ossigeno, tale dato è molto vicino al valore soglia indicato da Lettieri e colleghi; a 2 anni di follow-up emerge come il DSP sia diminuito in entrambi i sessi in tutti i casi (tranne che nel sesso maschile in aria ambiente), portandosi al di sotto del cut-off di 280 m% indicato come predittore della mortalità nei pazienti con bronchiectasie non cistiche dallo studio di Hsieh e colleghi (6). Non si rilevano valori prossimi al cut-off di 200 m%, ma va sottolineato come il numero di 6MWT al follow-up sia esiguo.

L'anamnesi lavorativa evidenzia come più ricorrenti le professioni di operaio agricolo, muratore, operaio metalmeccanico, professioni nella ristorazione, magazziniere e autista. Tuttavia, emerge come ci sia una sostanziale concordanza riguardo al dato di operaio agricolo e metalmeccanico considerando la durata media della mansione, ma esistono molte attività lavorative meno frequenti, come operaio movimento terra e operatore di macchine escavatrici, falegname, parrucchiere per uomo, geometra, infermiere, operaio forestale, pellettiera, con bassa frequenza ma lunga anzianità lavorativa. Il riscontro di tali mansioni nell'ambito del campione è particolarmente interessante, dal momento che esse correlano piuttosto bene con la definizione delle esposizioni lavorative indagate. Va, inoltre, sottolineato come sia stato fondamentale non affidarsi alla classificazione ESCO *tout court* per associare i rischi espositivi alle mansioni dei singoli pazienti: infatti, molto spesso, l'"etichetta" fornita da questo sistema di classificazione (utile per contare la

ricorrenza delle mansioni, ma non basato sui rischi lavorativi) era troppo restrittiva rispetto alla reale attività svolta, i cui dettagli sono stati raccolti con l'anamnesi lavorativa, successivamente utilizzata per compilare la parte di questionario dedicata ai rischi espositivi lavorativi. Soprattutto nell'ambito delle professioni non qualificate, nel quale rientra l'operaio agricolo, i ricercatori hanno verificato una grande eterogeneità nei compiti lavorativi e nelle esposizioni, a fronte di un'etichetta comune. Tale rilievo anamnestico, inoltre, sebbene self-reported e non suffragato da registri o dati aziendali, è molto comune se si esaminano storie lavorative risalenti alla seconda metà del Novecento, e si scontra in parte con la letteratura che ha indagato i fattori espositivi citati precedentemente come fattori di rischio per IPF (20,53,87,129–131), suggerendo che una classificazione espositiva esclusivamente basata su registri o dati oggettivi potrebbe essere incompleta o addirittura errata.

Come precedentemente descritto, l'intensità espositiva è un parametro che spicca relativamente a molte esposizioni, soprattutto considerando che la quasi totalità di esse è associata al mancato uso di DPI. Molte di queste situazioni (ma non tutte) sono giustificate dal fatto che, riferendosi a pazienti con età media >70 anni, esse conseguono ad una mancata conoscenza e consapevolezza del rischio, ed alla mancanza di norme relative ai rischi specifici e di una cultura della salute e sicurezza sul lavoro. Un altro elemento, che non è stato approfondito nel dettaglio data la grande variabilità associata, è la latenza espositiva, cioè la differenza tra l'inizio dell'esposizione e l'esordio clinico: i valori registrati sono dell'ordine delle decine di anni, nella stragrande maggioranza dei pazienti, e ciò supporta ulteriormente l'ipotesi eziopatogenetica delle IIP come patologie multifattoriali in cui un possibile micro-insulto cronico perpetrato in un lungo (o lunghissimo) intervallo di tempo potrebbe esitare nell'avvio del processo fibrotico.

Molte e variegata sono risultate le esposizioni domestiche. Relativamente all'inquinamento nei pressi dell'abitazione, sono stati evidenziati rischi espositivi attuali o pregressi, derivanti dalla vicinanza ad impianti industriali, ferroviari, discariche, inceneritori, autostrade o impianti produttori di polveri o gas irritanti, oltre al ruolo del traffico veicolare, che appare come un fattore da non sottovalutare, seppur con una definizione molto soggettiva da parte del paziente. Molto diffuso risulta, a livello domestico, il possibile scenario espositivo indoor legato alla combustione del legname per riscaldamento, che espone, oltre che a particolato fine aerodisperso, fumi e gas, anche al potenziale rischio derivante da taglio, stoccaggio e manipolazione del legname stesso, con polveri di legno e contaminanti fungini, batterici e parassitari. Da notare, inoltre, la possibile doppia esposizione ad antigeni aviari, derivante da un lato da allevamento di volatili per hobby o per tradizione familiare, tuttora molto diffusa nel nostro paese, e dall'altro per uso di prodotti in piuma, in particolare cuscini e trapunte, in quanto vengono utilizzati per molte ore nella giornata e a volte sono stati

prodotti artigianalmente o in famiglia, con tecniche poco orientate al contenimento degli antigeni e delle polveri. Rilevanti, inoltre, le esposizioni hobbistiche, che hanno mostrato anche una coincidenza con esposizioni lavorative, ad esempio per attività di saldatura, molatura di pezzi metallici, per l'uso di solventi, vernici o colle, per restauro del legno, per attività di carpenteria ed edilizia, o lavorazione della ceramica, anche se, fortunatamente, sono state riscontrate in pochi in pochi pazienti. Da notare che lo svolgimento di hobby non si associa all'utilizzo di DPI, come ammesso dai pazienti.

Un cenno a parte merita il fumo, che risulta essere il più importante fattore di rischio esogeno per IPF (e in generale per IIP). Dal punto di vista lavorativo, si conferma come un'esposizione diffusa, intensa, poco considerata in passato nella sua pericolosità, e sicuramente sinergica rispetto alle tante altre esposizioni descritte in ambito lavorativo. Nel nostro campione è emersa anche una positività molto spiccata al fumo passivo domestico, altrettanto significativa in termini di intensità (nel 31% dei pazienti è riferito come >31 h/settimana) e di durata (30 ± 18 anni). Per quanto riguarda l'anamnesi personale di tabagismo, positiva nel 71% dei pazienti, infine, si nota un andamento che delinea un consumo tabagico maggiore durante la fase giovanile e lavorativa della vita, esposizione dunque additiva rispetto a tutte le altre precedentemente citate, con una tendenza graduale al declino del numero di fumatori verso i 65 anni. Tuttavia, nella Figura 11 emerge chiaramente come, pur diminuendo il numero di fumatori, il livello medio di sigarette consumate si mantenga stabile. 4 pazienti sono ancora fumatori attivi; inoltre, la diminuzione del numero di fumatori verso i 65 anni riflette anche l'eventuale effetto della prevenzione secondaria e terziaria, per riscontro in questa fascia d'età di patologie cardiovascolari e/o della diagnosi della problematica respiratoria. Questi dati indicano chiaramente che tanto va fatto in termini di prevenzione primaria, e nell'abolizione completa del fumo di sigaretta, a partire proprio dai giovani.

Punti di forza di questo protocollo sono certamente la ricchezza della raccolta delle informazioni e la possibilità di graduare l'intensità dell'esposizione, nonché di risalire ad una latenza espositiva, seppure siano informazioni soggettivamente riportate dai pazienti.

Considerando i dati della fase di follow-up, essi hanno, purtroppo, un'esiguità numerica che in buona parte è imputabile alla pandemia da Covid; i 5 soggetti lost-to follow-up, non più ricontattabili, ed una parte dei deceduti (23% del campione in esame), vanno ascritti anche a questa contingenza.

Considerando il sottogruppo dei pazienti con IPF, stante l'esiguità numerica degli arruolati, non è stato possibile effettuare analisi comparative con altri sottogruppi espositivi, ma soltanto con le polveri organiche nel loro complesso. Per quanto riguarda i parametri spirometrici della popolazione maschile, la prevalenza della riduzione della DLCO è maggiore negli esposti alle polveri organiche rispetto ai non esposti. Anche le

medie dei parametri FVC%pred e FEV1%pred sono maggiormente ridotte negli esposti, anche se in un campione di tali dimensioni la significatività statistica non viene raggiunta. Nella popolazione femminile, invece, la prevalenza della riduzione della DLCO, le medie dei parametri FVC%pred e FEV1%pred sono maggiormente diminuite nel gruppo dei controlli, anche questo probabilmente da imputare ai numeri ancor più contenuti. Tutte le misure sono normalmente distribuite, tuttavia tra popolazione esposta e popolazione di controllo non c'è una differenza statisticamente significativa e si può pertanto ritenere che i 2 gruppi (esposti/e e non esposti/e a polveri organiche) appartengano alla stessa popolazione.

Passando ad analizzare i valori del test del cammino, si può notare come sia la prevalenza della desaturazione, sia la prevalenza della riduzione del DSP, così come la prevalenza della diminuzione della distanza percorsa siano maggiori nel gruppo degli esposti rispetto ai controlli, sia nei maschi che nelle femmine, anche se in maniera non statisticamente significativa. Il dato peggiore è osservato nella popolazione femminile, dove tanto la prevalenza di riduzione di DSP per valori <200m% che la riduzione della distanza percorsa sono 3,35 volte maggiori nel gruppo delle esposte.

Infine, esaminando la mortalità a distanza di 2 anni, nella popolazione maschile la prevalenza dei decessi è superiore al 27% sia nel gruppo degli esposti alle polveri organiche che nel gruppo di riferimento. Invece, nel gruppo femminile la prevalenza della mortalità è del 40% nel gruppo delle esposte, mentre non si sono verificati decessi nel gruppo di controllo. Questi dati, seppur inficiati da esiguità numerica, sono tuttavia stimolanti per la conduzione di studi successivi, auspicabilmente più ampi e, possibilmente, multicentrici. Infatti, dai dati emerge che, per quanto prevalga una performance funzionale peggiore nei soggetti che hanno una storia di esposizione alle polveri organiche, tale fattore di rischio, coerentemente con la letteratura, non ha un peso sufficiente da determinare da sola l'insorgenza della patologia in esame (IPF). Va ricordato, tuttavia, che nonostante l'anamnesi professionale fornisca un approccio valido per descrivere in dettaglio le storie lavorative pregresse, le esposizioni si basano su un gruppo piuttosto eterogeneo di mansioni. La maggioranza del campione ha svolto più mansioni nell'arco della propria vita, e singole attività lavorative hanno incluso l'esposizione a molteplici agenti inalanti, spesso difficili da quantificare. Il lungo periodo di latenza tra esposizione ed insorgenza della patologia, inoltre, rende difficile risalire precisamente alle condizioni di lavoro e alle sostanze con cui si è venuti a contatto durante la vita lavorativa.

Un dato molto interessante è l'esposizione al fumo di sigaretta in questa sottopopolazione: il 76,47% dei pazienti intervistati ha dichiarato un'abitudine tabagica positiva, mentre la presenza di fumo passivo rispettivamente sul luogo di lavoro ed in ambiente domestico è stata riferita dal 66,67% e dal 45,10% dei pazienti. Tale dato costituisce un fattore espositivo ulteriore nel contesto valutato, e può risultare anche un

fattore di confondimento rispetto all'analisi delle altre variabili domestiche e lavorative. I pazienti con IPF arruolati nello studio, inoltre, hanno dichiarato molteplici esposizioni domestiche; tuttavia, dei 16 pazienti che hanno avuto un'esposizione prevalente alle polveri organiche sul luogo di lavoro, 14 sono stati esposti a tali agenti inalanti anche a livello domestico: in particolare il 31,25% alle polveri di legno, il 19% ai prodotti con piume volatili, il 18,75% ai derivati organici di volatili, il 13% ai derivati organici degli animali domestici e il 6% a muffe.

Un altro aspetto, inatteso ma particolarmente stimolante, è il reclutamento di pazienti con ILA, che ha permesso di esaminare un piccolo sottoinsieme in cui sono state identificate esposizioni ricorrenti, in particolare ad antigeni organici associabili all'attività in salumificio ed in attività di macellazione (muffe, derivati organici animali), a fumi di saldatura, ed in generale a polveri metalliche, oltre alla presenza costante del fumo passivo sul posto di lavoro; è stato rilevato anche l'asbesto, coerentemente con alcuni dati di letteratura (139), ma gli altri rilievi espositivi rappresenterebbero una novità che merita certamente un approfondimento. Dal punto di vista domestico, in questo caso ricorre l'esposizione ad inquinamento indoor da uso di riscaldamento a legna e da polveri organiche associabili al legname (legno, parassiti, contaminanti), l'uso di prodotti in piuma, l'esposizione ad agenti volatili (vernici, colle, solventi, spray o altri irritanti) che spesso è concomitante con quella lavorativa. Sempre in termini di esposizione domestica, merita un cenno il riscontro di esposizione residenziale nota ad asbesto. Interessante anche il rilievo della storia di tabagismo, con un riscontro di consumo medio di sigarette che ricalca quanto ritrovato nella popolazione IIP, sia per andamento che per entità. Da sottolineare come questi pazienti siano effettivamente ben più giovani rispetto al campione principale. Soltanto un paziente ha svolto il test del cammino, con esito nella norma, e nessuno di essi si è ripresentato al follow-up con aggiornamenti clinici, radiologici o funzionali, pertanto in questi soggetti il follow-up non è stato valutato. Sarebbe particolarmente interessante osservare in modo prospettico questa piccola popolazione, per rilevare i suoi mutamenti nel tempo.

Tra i limiti del presente studio (oltre all'esigua numerosità campionaria) bisogna considerare, come precedentemente citato, il carattere di anamnesi self-reported, seppur guidata da personale esperto attraverso il questionario. Non avendo a disposizione cartelle sanitarie e di rischio, e nemmeno altri dati relativi al lavoro, non è possibile oggettivare ulteriormente le informazioni. Inoltre, proprio per il fatto di essere malati, i pazienti, edotti sulle finalità della nostra indagine, potrebbero sovrastimare i livelli espositivi o i ricordi legati ad un'attività lavorativa rischiosa, volendo trovare una causa per una malattia che è stata presentata loro come idiopatica, ed incorrendo, pertanto in un outcome bias che è, allo stato attuale, difficilmente evitabile.

Conclusioni

La ricostruzione dell'anamnesi espositiva, lavorativa ed ambientale, risulta essere un processo graduale, frutto di dialogo, domande ben poste e di una complessa collaborazione con il paziente, che richiede conoscenze, pazienza, tempo e curiosità. Non può, pertanto, ridursi ad una semplice domanda effettuata nel corso dell'anamnesi fisiologica durante una visita specialistica o ad una frettolosa nota sulla cartella di un ricovero, ma va riservata a Medici del Lavoro durante una valutazione specifica di II livello. Tale indagine, apparentemente semplice, quasi banale, in realtà risulta una miniera di informazioni preziose, sia nel contesto diagnostico differenziale delle IIP, come è stato ben sottolineato anche da Carlier e colleghi (94) sia nel contesto prognostico, per eliminare eventuali esposizioni che potrebbero favorire AE o contribuire ad un danno cronico del polmone e delle vie respiratorie, sia nel contesto epidemiologico e di ricerca, per aumentare le evidenze attuali, e la loro qualità, circa il ruolo patogenetico delle esposizioni e fornire, anche, preziosi strumenti di prevenzione dei lavoratori in modo che non divengano i pazienti di domani.

Molto rimane certamente da studiare nel campo delle IIP, ma le evidenze più recenti sono concordi nel sottolineare come sia fondamentale, in patologie così complesse, considerare sistematicamente tutti i fattori in gioco, compresi quelli lavorativi ed ambientali, che possono essere adeguatamente compresi e valutati soltanto con un'anamnesi espositiva adeguata, che il presente studio si propone di imbastire, in modo organico e fruibile, nel contesto di una valutazione multidisciplinare (MDD), finalmente entrata a pieno diritto anche nelle linee guida relative alla gestione dei pazienti con IPF, e grazie a questo studio instaurata con profitto nel contesto del Gruppo multidisciplinare Patologie Interstiziali Polmonari dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

Bibliografia

1. Pesci A, Harari S. *Malattie Interstiziali Polmonari*. Springer Healthcare Communications Italia; 2018.
2. Nawa H, Hamano H, Niimura T, Miyata K, Yagi K, Goda M, et al. Evaluation of the potential complication of interstitial lung disease associated with antifibrotic drugs using data from databases reporting spontaneous adverse effects. *Clin Transl Sci*. 2022 Dec 1;15(12):2982–8.
3. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J [Internet]*. 2015 [cited 2024 Jun 27];46:795–806. Available from: <http://ow.ly/KSeMZ>
4. Ranzieri S, Illica Magrini E, Mozzoni P, Andreoli R, Pelà G, Bertorelli G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and occupational risk factors. *Med Lav*. 2019;110(6).
5. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006 Oct;100(10):1734–41.
6. Hsieh MH, Fang YF, Chung FT, Lee CS, Chang YC, Liu YZ, et al. Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2017 Sep 1;9(9):3168–76.
7. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 1;183(9):1231–7.
8. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):E18–47.
9. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3–19.
10. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. 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 Sep 15;188(6):733–48.
11. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788–824.
12. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, Navarro C, Pérez-Padilla R, Vargas MH, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1902–7.
13. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med*. 2013 Aug 20;13(1).
14. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):810–6.
15. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: Review of the literature. Vol. 21, *European Respiratory Review*. 2012. p. 355–61.
16. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res [Internet]*. 2018 Dec 22 [cited 2019 Aug 6];19(1):32. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0730-2>
17. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical features and outcome. *Chest [Internet]*. 2005;127(6):2034–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.6.2034>
18. Taskar, V. S., Coultas DB. Is Idiopathic Pulmonary Fibrosis an Environmental Disease? *Proc Am Thorac Soc [Internet]*. 2006 Jun 1 [cited 2019 Jul 24];3(4):293–8. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200512-131TK>
19. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, Benke G, Dharmage S, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Australia. In: *Occupational and Environmental Health [Internet]*. European Respiratory Society; 2018 [cited 2019 Sep 9]. p. PA5068. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2018.PA5068>
20. Paolucci G, Folletti I, Torén K, Ekström M, Dell’Omo M, Muzi G, et al. Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: A case-control study. *BMC Pulm Med*. 2018 May 21;18(1).
21. Lee CT, Streck ME, Adegunsoye A, Wong AW, Assayag D, Cox G, et al. Inhalational exposures in patients with fibrotic interstitial lung disease: Presentation, pulmonary function and survival in the Canadian Registry for Pulmonary Fibrosis. *Respirology*. 2022 Aug 1;27(8):635–44.

22. Gandhi SA, Min B, Fazio JC, Johansson KA, Steinmaus C, Reynolds CJ, et al. The Impact of Occupational Exposures on the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2024 Mar 1;21(3):486–98.
23. Chioma OS, Drake WP. Role of microbial agents in pulmonary fibrosis. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2017;90(2):219–27.
24. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SAG, Mallia P, Russell KE, Russell AM, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Oct 15;190(8):906–13.
25. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2019 Aug 7];22(129):376–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997064>
26. Ranzieri S, Magrini EI, Mozzoni P, Andreoli R, Pelà G, Bertorelli G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and occupational risk factors. *Medicina del Lavoro*. 2019 Nov 1;110(6):407–36.
27. Armanios MY, Chen JLL, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(13):1317–26.
28. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Oct 1;178(7):729–37.
29. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Kevin K, Steele MP, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*. 2013;45(6):613–20.
30. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Shwu-Fan M, Garcia JGN, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA*. 2013 Jun 5;309(21):2232–9.
31. Peljto AL, Blumhagen RZ, Walts AD, Cardwell J, Powers J, Corte TJ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is Associated with Common Genetic Variants and Limited Rare Variants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 May 1;207(9):1194–202.
32. Reynolds CJ, Sisodia R, Barber C, Moffatt M, Minelli C, De Matteis S, et al. What role for asbestos in idiopathic pulmonary fibrosis? Findings from the IPF job exposures case-control study. *Occup Environ Med*. 2023 Jan 12;80(2):97–103.
33. Yang I V., Schwartz DA. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 165, *Translational Research*. Mosby Inc.; 2015. p. 48–60.
34. Oak SR, Murray L, Herath A, Sleeman M, Anderson I, Joshi AD, et al. A micro RNA processing defect in rapidly progressing idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2011;6(6).
35. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, Murray S, Han MLK, Kazerooni EA, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 15;181(8):832–7.
36. López-otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–217.
37. Churg A. The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 I):1124–40.
38. Behr J, Lynch J. Oxidants and Antioxidants in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 379–96.
39. Desai O, Winkler J, Minasyan M, Herzog EL. The role of immune and inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 5, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2018.
40. Mangum JB, Bermudez E, Sar M, Everitt JI. Osteopontin expression in particle-induced lung disease. *Exp Lung Res* [Internet]. 2004 Jan 2 [cited 2019 Oct 16];30(7):585–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371094>
41. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1941–52.
42. Naikawadi RP, Disayabutr S, Mallavia B, Donne ML, Green G, La JL, et al. Telomere dysfunction in alveolar epithelial cells causes lung remodeling and fibrosis. *JCI Insight*. 2016;1(14):2–12.
43. Liang J, Zhang Y, Xie T, Liu N, Chen H, Geng Y, et al. Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice. *Nat Med*. 2016 Nov 1;22(11):1285–93.
44. Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A Systematic Review of the Role of Dysfunctional Wound Healing in the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2016;6(1):2.
45. Coward WR, Saini G, Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2019 Sep 5];4(6):367–88. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753465810379801>
46. Maharaj S, Shimbori C, Kolb M. Fibrocytes in pulmonary fibrosis: A brief synopsis. *European Respiratory Review*. 2013;22(130):552–7.

47. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, Bonella F, Sverzellati N, Spagnolo P. Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: When is it truly idiopathic? Vol. 23, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2014. p. 308–19.
48. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby T V., Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. Vol. 6, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 138–53.
49. Raghu G, Remy-jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2018;198(5).
50. Lee SH, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Uh ST, Park CS, et al. Association between occupational dust exposure and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A Korean national survey. *Chest*. 2015 Feb 1;147(2):465–74.
51. De Sadeleer LJ, Verleden SE, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Clinical behaviour of patients exposed to organic dust and diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2018 Dec 1;23(12):1160–5.
52. Aburto M, Herráez I, Iturbe D, Jiménez-Romero A. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis. *Med Sci (Basel)* [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2019 Aug 2];6(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30181506>
53. Morell F, Villar A, Montero MÁ, Muñoz X, Colby T V., Pipvath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013 Nov;1(9):685–94.
54. Joyce S, Lee MM, Department of Medicine, University of California SF. The Role of Gastroesophageal Reflux and Microaspiration in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2015;21(2):81–5.
55. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2019 Jul 19];39(2):242–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298612>
56. Noth I, Zangan SM, Soares R V., Forsythe A, Demchuk C, Takahashi SM, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2012 Feb 1;39(2):344–51.
57. Sun D, Ye Q. Mendelian randomization analysis suggests no causal influence of gastroesophageal reflux disease on the susceptibility and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2023 Dec 1;23(1).
58. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Jul 30];103(6):927–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095461110800396X>
59. García-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Pérez-Padilla R, Fernández-Plata MR, Buendía-Roldán I, Vargas MH, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med*. 2010 Feb;104(2):305–9.
60. Benegas Urteaga M, Ramírez Ruz J, Sánchez González M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Radiología (English Edition)* [Internet]. 2022 Dec;64:227–39. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173510723000022>
61. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: A clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2024 Jul 1];21(6):626–33. Available from: https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/fulltext/2015/11000/idiopathic_pulmonary_fibrosis_and_lung_cancer_a.14.aspx
62. Feng A, Caro YM, Gardner C, Grisco G, Liang Y, Wickremasinghe PD, et al. PTK2-associated gene signature could predict the prognosis of IPF. *Respir Res*. 2023 Dec 1;24(1).
63. Huang G, Xu X, Ju C, Zhong N, He J, Tang XX. Identification and validation of autophagy-related gene expression for predicting prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Immunol*. 2022 Sep 20;13.
64. Lee CT, Streck ME. Occupational burden in chronic respiratory disease: Call for recognition, training, and data capture. Vol. 200, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2019. p. 1558–9.
65. Lee C, Adegunsoye A, Chung J, Jablonski R, Pan I, Montner S, et al. Identification of Predisposing Environmental Risk Factors for Interstitial Lung Disease. In: *American Thoracic Society 2019 International Conference*, May 17-22, 2019 - Dallas, TX. 2019.
66. Blanc PD, Annesi-maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. 2019;199(11):1312–34.
67. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of non malignant respiratory disease due to occupational airborne exposures. *Am J Ind Med*. 2005 Dec;48(6):432–45.

68. Adamson IY, Prieditis H. Silica deposition in the lung during epithelial injury potentiates fibrosis and increases particle translocation to lymph nodes. *Exp Lung Res* [Internet]. 1998 [cited 2019 Oct 16];24(3):293–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635252>
69. Singh Z, Chadha P, Sharma S. Lung health among welders. *Toxicol Ind Health* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Oct 16];1(1):6–10. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748233715590518>
70. Oh JH, Yang M jin, Yang YS, Park HJ, Heo SH, Lee EH, et al. Microarray-Based Analysis of the Lung Recovery Process After Stainless-Steel Welding Fume Exposure in Sprague–Dawley Rats. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Oct 16];21(4):347–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19235613>
71. Evans CM, Fingerlin TE, Schwarz MI, Lynch D, Kurche J, Warg L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Genetic Disease That Involves Muco-ciliary Dysfunction of the Peripheral Airways. *Physiol Rev* [Internet]. 2016;96:1567–91. Available from: www.prv.org
72. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;364(16):1503–12.
73. Sack C, Raghu G. IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: Unmasking Cryptogenic Environmental Factors. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2019 Jul 18];53(2):1801699. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/53/2/1801699.figures-only>
74. Johnston I, Britton J, Kinnear W, Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *BMJ* [Internet]. 1990 Nov 3 [cited 2019 Oct 16];301(6759):1017–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2249048>
75. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. 2013;(5):483–92.
76. Sack CS, Doney BC, Podolanczuk AJ, Hooper LG, Seixas NS, Hoffman EA, et al. Occupational exposures and subclinical interstitial lung disease the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) air and lung studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 15;196(8):1031–9.
77. Guler S, Zumstein P, Berezowska S, Pöllinger A, Geiser T, Funke-Chambour M. Idiopathic pulmonary fibrosis in a Swiss interstitial lung disease reference centre. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2018 Jan 4 [cited 2019 Oct 16];148(12). Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2018.14577>
78. Li J, Cone JE, Brackbill RM, Giesinger I, Yung J, Farfel MR. Pulmonary fibrosis among world trade center responders: Results from the WTC health registry cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5).
79. Marques C, Machado D, Marques I, Campinha S, Nogueira C, Sanches A, et al. Is probable usual interstitial pneumonia pattern synonymous with idiopathic pulmonary fibrosis? *Pulmonology*. 2019;25(4):253–5.
80. Sesé L, Caliez J, Annesi-Maesano I, Cottin V, Pesce G, Didier M, et al. Low income and outcome in idiopathic pulmonary fibrosis: An association to uncover. *Respir Med*. 2021 Jul 1;183.
81. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* [Internet]. 1990 Nov 3 [cited 2019 Oct 16];301(6759):1015–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2249047>
82. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *The Lancet* [Internet]. 1996 Feb [cited 2019 Jul 30];347(8997):284–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673696904651>
83. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1994 Dec 20 [cited 2019 Oct 9];150(3):670–5. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.150.3.8087336>
84. Baumgartner KB. Occupational and Environmental Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2000 Aug 15 [cited 2019 Jul 29];152(4):307–15. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/152.4.307>
85. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and Environmental Factors and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* [Internet]. 2005 Jan 7 [cited 2019 Jul 19];49(3):259–65. Available from: <https://academic.oup.com/annweh/article/49/3/259/156853/Occupational-and-Environmental-Factors-and>
86. Archer VE, Renzetti AD, Doggett RS, Jarvis JQ, Colby T V. Chronic Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lung in Uranium Miners. *J Occup Environ Med*. 1998;40(5):460–74.
87. Gustafson T, Dahlman-Höglund A, Nilsson K, Ström K, Tornling G, Torén K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007 Oct;101(10):2207–12.
88. Harris JM, Cullinan P, McDonald JC. Occupational distribution and geographic clustering of deaths certified to be cryptogenic fibrosing alveolitis in England and Wales. *Chest*. 2001;119(2):428–33.
89. Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T, Ando T, Ikushima S, Oritsu M, et al. Inhalation of inorganic particles as a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis-Elemental microanalysis of pulmonary lymph nodes obtained at autopsy cases. *Pathol Res Pract*. 2007;203(8):575–85.
90. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, Wassell JT. Occupational Risks for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Mortality in the United States. *Int J Occup Environ Health* [Internet]. 2008 Apr 19 [cited 2019 Oct 4];14(2):117–23. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/oeht.2008.14.2.117>

91. Koo JW, Myong JP, Yoon HK, Rhee CK, Kim Y, Kim JS, et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2017;21(1):107–12.
92. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: Case-control study. *Thorax*. 2020 Oct 1;75(10):864–9.
93. Park Y, Ahn C, Kim TH. Occupational and environmental risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
94. Carlier S, Nasser M, Fort E, Lamouroux C, Si-Mohamed S, Chalabreysse L, et al. Role of the occupational disease consultant in the multidisciplinary discussion of interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2022 Dec 1;23(1).
95. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med [Internet]*. 1998 Apr [cited 2019 Oct 4];40(4):363–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9571528>
96. Barber CM, Wiggans RE, Young C, Fishwick D. UK asbestos imports and mortality due to idiopathic pulmonary fibrosis. *Occup Med (Chic Ill)*. 2016 Mar 1;66(2):106–11.
97. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-Resolution CT of Asbestosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Roentgenology [Internet]*. 2003 Jul 23 [cited 2019 Aug 8];181(July):163–9. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.181.1.1810163>
98. Barber CM, Fishwick D. Importance of past occupational exposures in the rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2012;67(3):264.
99. Barber C, Wiggans R, Fishwick D. Mortality due to IPF and mesothelioma in Europe – A link with historic asbestos use? In: 62 Occupational and Environmental Health [Internet]. European Respiratory Society; 2016 [cited 2019 Oct 16]. p. OA457. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2016.OA457>
100. Barber CM, Fishwick D. Idiopathic pulmonary fibrosis and asbestos use. *BMJ (Online) [Internet]*. 2019 Mar 13 [cited 2019 Oct 16];364(March):2019. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.11041>
101. Schoenheit G, Becattelli I, Cohen AH. Living with idiopathic pulmonary fibrosis: An in-depth qualitative survey of European patients. *Chron Respir Dis*. 2011;8(4):225–31.
102. Attanoos RL, Alchami FS, Pooley FD, Gibbs AR. Usual interstitial pneumonia in asbestos-exposed cohorts – concurrent idiopathic pulmonary fibrosis or atypical asbestosis? *Histopathology*. 2016 Sep 1;69(3):492–8.
103. Awadalla N, Hegazy A, Elmetwally R, Wahby I. Occupational and Environmental Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Egypt: A Multicenter Case-Control Study [Internet]. Vol. 3, *Int J Occup Environ Med*. IJOEM Editorial Office; 2012 [cited 2019 Jul 30]. Available from: <http://www.theijoem.com/ijoem/index.php/ijoem/article/view/140/287>
104. Alaa Rashad M, Ibrahim AK. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in upper Egypt, a single center study. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2015 Oct;64(4):915–9.
105. Paolucci G, Nicolici V, Folletti I, Torén K, Gambelunghé A, Dell’Omo M, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: A case-control study [Internet]. Vol. 44, *European Respiratory Journal*. ERS Journals; 2014 [cited 2019 Jul 24]. P3663 p. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1912
106. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, et al. Chronic bird fancier’s lung: Histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2005 Aug;60(8):665–71.
107. Fastrès A, Felice F, Roels E, Moermans C, Corhay JL, Bureau F, et al. The Lung Microbiome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Promising Approach for Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12).
108. Frana TS, Beahm AR, Hanson BM, Kinyon JM, Layman LL, Karriker LA, et al. Isolation and Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Pork Farms and Visiting Veterinary Students. *PLoS One*. 2013;8(1).
109. Shukla SK, Ye Z, Sandberg S, Reyes I, Fritsche TR, Keifer M. The nasal microbiota of dairy farmers is more complex than oral microbiota, reflects occupational exposure, and provides competition for staphylococci. *PLoS One*. 2017 Aug 1;12(8).
110. Riccò M. Lung fibrosis and exposure to wood dusts : two cases report and review of the literature. *Med Pr*. 2015;66(5):739–47.
111. Jegal Y, Park JS, Kim SY, Yoo H, Jeong SH, Song JW, et al. Clinical Features, Diagnosis, Management, and Outcomes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Korea: Analysis of the Korea IPF Cohort (KICO) Registry. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022 Apr 1;85(2):185–94.
112. Nett RJ, Cummings KJ, Cannon B, Cox-Ganser J, Nathan SD. Dental personnel treated for idiopathic pulmonary fibrosis at a tertiary care center — Virginia, 2000–2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(9):270–3.
113. Leggat PA, Kedjarune U, Smith DR. Occupational health problems in modern dentistry: A review. *Ind Health*. 2007;45(5):611–21.

114. Monso E, Tura JM, Marsal M, Morell F, Pujadas J, Morera J. Mineralogical Microanalysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Archives of Environmental Health: An International Journal* [Internet]. 1990 May [cited 2019 Jul 19];45(3):185–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00039896.1990.9936714>
115. Kim SY, Kang DM, Lee HK, Kim KH, Choi J. Occupational and Environmental Risk Factors for Chronic Fibrosing idiopathic Interstitial Pneumonia in South Korea. *J Occup Environ Med*. 2017 Nov 1;59(11):e221–6.
116. Conti S, Harari S, Caminati A, Zanobetti A, Schwartz JD, Bertazzi PA, et al. The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *European Respiratory Journal*. 2018 Jan 1;51(1).
117. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. In: *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2014. p. 1124–31.
118. Johannson KA, Vittinghoff E, Morisset J, Wolters PJ, Noth EM, Balmes JR, et al. Air Pollution Exposure Is Associated With Lower Lung Function, but Not Changes in Lung Function, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* [Internet]. 2018;154(1):119–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.015>
119. Sack C, Vedal S, Sheppard L, Raghu G, Barr RG, Podolanczuk A, et al. Air pollution and subclinical interstitial lung disease : the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air – lung study. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2017;50(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00559-2017>
120. Winterbottom CJ, Shah RJ, Patterson KC, Kreider ME, Panettieri RA, Rivera-Lebron B, et al. Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2018 May 1;153(5):1221–8.
121. Sesé L, Nunes H, Cottin V, Sanyal S, Didier M, Carton Z, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2018;73(2):145–50.
122. Mäkelä K, Ollila H, Sutinen E, Vuorinen V, Peltola E, Kaarteenaho R, et al. Inorganic particulate matter in the lung tissue of idiopathic pulmonary fibrosis patients reflects population density and fine particle levels. *Ann Diagn Pathol*. 2019;40:136–42.
123. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146–52.
124. Ekström M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: A population-based case-control study. *BMJ Open*. 2014;4(1):1–5.
125. Kärkkäinen M, Kettunen HP, Nurmi H, Selander T, Purokivi M, Kaarteenaho R. Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2017;18(1):1–10.
126. Zubairi ABS, Ahmad H, Hassan M, Sarwar S, Abbas A, Shahzad T, et al. Clinical characteristics and factors associated with mortality in idiopathic pulmonary fibrosis: An experience from a tertiary care center in Pakistan. *Clinical Respiratory Journal*. 2018 Mar 1;12(3):1191–6.
127. Koo JW, Myong JP, Yoon HK, Rhee CK, Kim Y, Kim JS, et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: A multicentre case-control study in Korea. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2017 Jan 1;21(1):107–12.
128. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers - A different disease. Vol. 7, *Nature Reviews Cancer*. 2007. p. 778–90.
129. Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: Unmasking cryptogenic environmental factors. Vol. 53, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
130. Ekström M, Gustafson T, Boman K, Nilsson K, Tornling G, Murgia N, et al. Effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of severe pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4:4018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
131. Torén K, Järholm B, Brisman J, Hagberg S, Hermansson BA, Lillienberg L. Adult-onset asthma and occupational exposures. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25(5):430–5.
132. Nguyen LP HRLS. Using and interpreting carbon monoxide diffusing capacity (Dlco) correctly. *Consultant*. 2016;5(56):440–5.
133. Löfdahl A, Nybom A, Wigén J, Dellgren G, Brunnström H, Wenglén C, et al. Pulmonary 5-HT2B receptor expression in fibrotic interstitial lung diseases. *Acta Histochem*. 2023 Apr 1;125(3).
134. Bahramifar A, Jafari RM, Sheibani M, Manavi MA, Rashidian A, Tavangar SM, et al. Sumatriptan mitigates bleomycin-induced lung fibrosis in male rats: Involvement of inflammation, oxidative stress and α -SMA. *Tissue Cell*. 2024 Jun 1;88.
135. Fabre A, Marchal-Sommé J, Marchand-Adam S, Quesnel C, Borie R, Dehoux M, et al. Modulation of bleomycin-induced lung fibrosis by serotonin receptor antagonists in mice. *European Respiratory Journal*. 2008 Aug;32(2):426–36.
136. Mann DA, Oakley F. Serotonin paracrine signaling in tissue fibrosis. Vol. 1832, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier; 2013. p. 905–10.

137. Dees C, Akhmetshina A, Zerr P, Reich N, Palumbo K, Horn A, et al. Platelet-derived serotonin links vascular disease and tissue fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2011 May;208(5):961–72.
138. Königshoff M, Dumitrescu R, Udaltov S, Amarie OV, Reiter R, Grimminger F, et al. Increased expression of 5-hydroxytryptamine_{2A/B} receptors in idiopathic pulmonary fibrosis: A rationale for therapeutic intervention. *Thorax*. 2010;65(11):949–55.
139. Harris EJA, Lim KP, Moodley Y, Adler B, Sodhi-Berry N, Reid A, et al. Low dose CT detected interstitial lung abnormalities in a population with low asbestos exposure. *Am J Ind Med*. 2021 Jul 1;64(7):567–75.

Non so

2.3) Ha mai usato DPI?

No

SI

2bis) Ha mai lavorato alla fusione, produzione di metalli/acciaio?

No

SI

Se SI,

2.1bis) Da che anno a che anno? ... -

2.2bis) Quante ore alla settimana in media?

-10

11-20

21-30

31-

Non so

2.3bis) Ha mai usato DPI?

No

SI

3) Ha mai lavorato alla saldatura?

No

SI

Se SI,

3.1) Da che anno a che anno? ... -

3.2) Quante ore alla settimana in media?

-10

11-20

21-30

31-

Non so

3.3) Ha mai usato DPI?

No

SI

4) Se ha risposto SI alle domande precedenti indicare l'esposizione lavorativa al tipo di metallo:

	SI	NO	NON SO
4.1) Ferro/Acciaio Nero			
4.2) Acciaio inossidabile			
4.3) Rame			
4.4) Alluminio			
4.5) Ottone			
4.6) Bronzo			
4.7) Metalli duri			
4.8) Tungsteno, cobalto			
4.9) Lamiera Zincata			
4.10) Lamiera verniciata			
4.11) Argento/Oro			
4.12) Latta			

4.13) Piombo			
4.14) Cadmio			
4.15) Berillio			
4.16) Altro			

5) Ha mai lavorato alla placcatura/nichelatura/cromatura?

- No
 SI

Se SI,

5.1) Da che anno a che anno? ... -

5.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
 11-20
 21-30
 31-
 Non so

5.3) Ha mai usato DPI?

- No
 SI

6) E' stato mai esposto a polvere di pietra o di refrattario durante l'attività lavorativa (nelle cave? Nelle miniere? Durante la sabbiatura dei metalli e delle pareti? In fonderia? alla manutenzione dei forni)?

- No
 SI

Se SI,

6.1) Da che anno a che anno? ... -

6.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
 11-20
 21-30
 31-
 Non so

6.3) Ha mai usato DPI?

- No
 SI

7) Ha mai lavorato con polvere di carbone e/o polvere di grafite?

- No
 SI

Se SI,

7.1) Da che anno a che anno? ... -

7.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
 11-20
 21-30
 31-
 Non so

7.3) Hai mai usato DPI?

- No
 SI

8) Ha mai lavorato con lana di vetro e lana di roccia?

- No
 SI

Se SI,

8.1) Da che anno a che anno? ... -

8.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10

- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

8.3) Hai mai usato DPI?

- No
- SI

9) Ha mai lavorato con polveri di vetro o ceramica?

- No
- SI

Se SI,

9.1) Da che anno a che anno? ... -

9.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

9.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

10) Ha mai lavorato con asbesto?

- No
- SI

Se SI,

10.1) Da che anno a che anno? ... -

10.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

10.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

11) Ha mai lavorato con volatili (es. polli, piccioni)?

- No
- SI

Se SI,

11.1) Che tipo di uccelli?.....

11.2) Da che anno a che anno? ... -

11.3) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

11.4) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

12) E' mai stato esposto a fieno/paglia ammuffita durante l'attività lavorativa (ad esempio allevamento bovini?)

- No
- SI

Se SI,

12.1) Da che anno a che anno? ... -

12.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

12.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

13) Ha mai lavorato con polveri di cereali e/o polvere di farina?

- No
- SI

Se SI,

13.1) Da che anno a che anno? ... -

13.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

13.3) Hai mai usato DPI?

- No
- SI

14) Ha mai lavorato con polveri di legno morbido (pino, abete, etc...)?

- No
- SI

Se SI,

14.1) Da che anno a che anno? ... -

14.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

14.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

15) Ha mai lavorato con polveri di legno duro (quercia, frassino, castagno, ciliegio e legni esotici)?

- No
- SI

Se SI,

15.1) Da che anno a che anno? ... -

15.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

15.3) Hai mai usato DPI?

- No
- SI

16) Ha mai lavorato nell'industria della carta (alle macchine)?

- No
- SI

Se SI,

16.1) Da che anno a che anno? ... -

16.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

16.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

17) Ha mai lavorato con fibre tessili naturali (lana, cotone, ecc.) o sintetiche (nylon, rayon viscosa, alcantara, ecc.)?

- No
- SI

Se SI,

17.1) Da che anno a che anno? ... -

17.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

17.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

18) Ha mai lavorato con radiazioni ionizzanti?

- No
- SI

Se SI,

18.1) Da che anno a che anno? ... -

18.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

18.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

19) Ha mai lavorato come dentista, odontotecnico, o assistente di dentisti?

- No
- SI

Se SI,

19.1) Da che anno a che anno? ... -

19.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

19.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

20) Ha mai lavorato con solventi?

- No
- SI

Se SI,

20.1) Da che anno a che anno? ... -

20.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

20.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

21) E' mai stato esposto a fumi d'incendio?

- No
- SI

Se SI,

21.1) Da che anno a che anno? ... -

21.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

21.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

22) E' mai stato esposto a scarichi di motori/veicoli (ha lavorato presso un'officina meccanica, garage)?

- No
- SI

Se SI,

22.1) Da che anno a che anno? ... -

22.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

22.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

23) E' mai stato esposto a gas irritanti (ammoniaca, ossidi di cloro, ossidi di zolfo)?

- No
- SI

Se SI,

23.1) Da che anno a che anno? ... -

23.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

23.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

24) E' mai stato esposto a fumo passivo nell'ambiente lavorativo?

- No
- SI

Se SI,

24.1) Da che anno a che anno? ... -

24.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

25) Ha mai lavorato con oli da taglio (oli lubrorefrigeranti utilizzati nei torni)?

- No
- SI

Se SI,

25.1) Da che anno a che anno? ... -

25.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

25.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

26) Ha mai lavorato con colle superveloci (es. SuperAttak®, cianoacrilati ecc..)?

- No
- SI

Se SI,

26.1) Da che anno a che anno? ... -

26.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so

26.3) Ha mai usato DPI?

- No
- SI

27) Lei vive in: città campagna

27.1) Da quanti anni?

28) Vicino alla sua abitazione sono presenti impianti industriali? SI NO

Se SI, 28.1) Specificare il tipo

29) Davanti alla sua abitazione automobili e/o mezzi pesanti transitano: costantemente frequentemente raramente mai.

30) Svolge hobby particolari? SI NO

Se SI, 30.1) Specificare il tipo di hobby

31) Nell'ambiente domestico, è abitualmente esposto a (oppure in passato è stato esposto a):

31.1 Fuoco acceso tramite legna o combustibili a biomassa? SI NO

31.2 Taglio, stoccaggio e manipolazione di legname? SI NO

46.2.1 Se SI, specificare il tipo di legname

31.3 Allevamento di pollame/piccioni/ altri uccelli? SI NO

31.3.1 Se SI, specificare il tipo di uccelli

31.3.2 Se SI, specificare se concomita esposizione ad escrementi SI NO

31.3.3 Se SI, specificare se concomita esposizione a mangime SI NO

31.4 Prodotti utilizzanti piume di volatili (piumoni, trapunte, cuscini, giacche imbottite)? SI NO

31.4.1 Se SI, specificare il prodotto

31.5 Presenza di animali domestici e/o loro materiale organico (deiezioni, pelo, cellule epiteliali, etc...)? SI NO

31.5.1 Se SI, specificare l'animale

31.6 Muffe, ambienti con segni visibili di umidità? SI NO

31.7 Polveri organiche? SI NO

31.7.1 Se SI, specificare il tipo di polvere

- 31.8 Impianti di ventilazione artificiale o di condizionamento d'aria? SI NO
- 31.9 Vapore da sistemi di stiratura, vasche idromassaggio, piscine, spa? SI NO
- 31.10 Utilizzo di prodotti spray per capelli o per altro scopo? SI NO
- 31.10.1 Se SI, specificare il prodotto
- 31.11 Utilizzo di prodotti irritanti per pulizie domestiche (ammoniaca, ossidi di cloro, ossidi di zolfo)? SI NO
- 31.11.1 Se SI, specificare il prodotto
- 31.12.1 Utilizzo di vernici/solventi/collanti superveloci o di altro genere? SI NO
- 31.12.1 Se SI, specificare il prodotto
- 31.13 Altro? Specificare
- 31.14) Da che anno a che anno?-.....
- 31.15) Quante ore alla settimana in media?
- 10
- 11-20
- 21-30
- 31-
- Non so
- 31.16) Utilizza DPI in concomitanza con l'esposizione?
- No
- SI

ANAMNESI FAMILIARE E PERSONALE

PESO Altezza..... BMI

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA (specificare da quanti anni sono presenti eventuali patologie croniche)

.....

.....

ANAMNESI FARMACOLOGICA

.....

.....

32) Qualcuno nella Sua famiglia (fratelli o genitori) ha o ha avuto una fibrosi polmonare?

- No
- SI

33) Ha mai avuto una diagnosi di artrite reumatoide o di altre patologie autoimmuni?

- No
- SI

Se SI, 33.1) Quale?

33.2) In che anno?

34) Ha mai avuto sensazione di acido/reflusso in bocca/gola o bruciore dietro lo sterno, difficoltà a deglutire o digerire o tosse secca assumendo la posizione supina? SI NO

Se SI, 34.1) Le capita più spesso di una volta l'anno? SI NO

34.2) In che anno sono iniziati questi disturbi?

35) Assume medicinali antiacidi (Maalox, Riopan, Gaviscon, etc), inibitori di pompa/gastroprotettori (Pantorc, Lucen, Omeprazen, Lansox, etc) o Ranitidina? SI NO

Se SI, 35.1) Da quanti anni?

36) Ha mai avuto (dopo i 15 anni di età) sintomi di rinite (naso chiuso, starnuti senza raffreddore)?

- No
- SI

Se SI, 36.1) A che età sono comparsi i primi sintomi?

37) E' un atopico (soffre di allergie dall'infanzia)?

- No
- SI

38) E' stato mai esposto a terapia radiante?

- No
 SI

Se SI, 38.1) Per quale malattia?.....

38.2) Da che anno a che anno?.....-.....

39) E' diabetico? SI NO

Se SI, 39.1) Da quanti anni?

40) Assume o ha mai assunto farmaci cardiologici o anti-ipertensivi?

- No
 SI

Se SI, 40.1) Quali medicine e da quanto?

Farmaci	DAL	AL

41) Ha mai preso medicine regolarmente per prevenire l'emicrania, o a causa di essa?

- No
 SI

Se SI, 41.1) Quali farmaci e da quanto?

Farmaci	DAL	AL

42) Ha mai fumato almeno 1 sig/die per almeno 1 mese?

- No
 SI

Se SI, 42.1) A che età ha iniziato a fumare?.....

Indicare l'entità del fumo in media nelle diverse età della vita:

	Fasce d'età	N° sig/die	N° sigari/die	Pipa/ die
42.2	15-24 anni			
42.3	25-34 anni			
42.4	35-44 anni			
42.5	45-54 anni			
42.6	55-64 anni			
42.7	65- anni			

42.8) A che età ha smesso di fumare?.....

43) E' mai stato esposto a fumo passivo in casa?

- No
 SI

Se SI, 43.1) Da che anno a che anno?

43.2) Quante ore alla settimana in media?

- 10
 11-20
 21-30
 31-
 Non so