

# Idiopathic pulmonary fibrosis and occupational risk factors

SILVIA RANZIERI, ELISA ILLICA MAGRINI, PAOLA MOZZONI, ROBERTA ANDREOLI,  
GIOVANNA PELÀ, GIUSEPPINA BERTORELLI, MASSIMO CORRADI

Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università di Parma

**KEY WORDS:** Idiopathic pulmonary fibrosis; lung fibrosis; occupation; occupational factors; environmental factors

**PAROLE CHIAVE:** Fibrosi polmonare idiopatica; fibrosi polmonare; lavoro; esposizioni occupazionali; esposizioni ambientali

## SUMMARY

*Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a rare lung disease of unknown origin that rapidly leads to death. However, the rate of disease progression varies from one individual to another and is still difficult to predict. The prognosis of IPF is poor, with a median survival of three to five years after diagnosis, without curative therapies other than lung transplantation. The factors leading to disease onset and progression are not yet completely known. The current disease paradigm is that sustained alveolar epithelial micro-injury caused by environmental triggers (e.g., cigarette smoke, microaspiration of gastric content, particulate dust, viral infections or lung microbial composition) leads to alveolar damage resulting in fibrosis in genetically susceptible individuals. Numerous epidemiological studies and case reports have shown that occupational factors contribute to the risk of developing IPF. In this perspective, we briefly review the current understanding of the pathophysiology of IPF and the importance of occupational factors in the pathogenesis and prognosis of the disease. Prompt identification and elimination of occult exposure may represent a novel treatment approach in patients with IPF.*

## RIASSUNTO

**«Fibrosi polmonare idiopatica e fattori di rischio occupazionali».** La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una malattia polmonare rara, di origine sconosciuta, che porta rapidamente a morte il paziente. Tuttavia, il tasso di progressione della malattia è variabile da individuo ad individuo, ed è ancora difficile da prevedere. La prognosi della IPF è scarsa, con una mediana di sopravvivenza che va dai 3 ai 5 anni dopo la diagnosi, senza terapie curative disponibili a parte il trapianto di polmoni. I fattori che portano all'insorgenza ed alla progressione della malattia non sono ancora del tutto noti. L'attuale modello della malattia è rappresentato da micro-traumatismi ripetuti dell'epitelio alveolare, causati da fattori esterni (quali fumo di sigaretta, microaspirazione di contenuto gastrico, polveri inalate, infezioni virali, alterazioni della composizione della popolazione microbica residente), che condurrebbero al danno alveolare ed alla successiva fibrosi in soggetti geneticamente predisposti. Diversi studi epidemiologici e case reports hanno mostrato che le esposizioni lavorative contribuiscono al rischio di sviluppare la IPF. In quest'ottica, il presente lavoro si propone di riassumere brevemente le attuali conoscenze in merito alla patofisiologia della IPF ed all'importanza delle esposizioni professionali nella patogenesi e nella prognosi della malattia. L'identificazione precoce e l'eliminazione di esposizioni occulte potrebbe rappresentare un nuovo approccio nella gestione terapeutica dei pazienti con IPF.

Pervenuto il 24.10.2019 - Accettato il 22.11.2019

Corrispondenza: Massimo Corradi, Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università di Parma  
E-mail: massimo.corradi@unipr.it

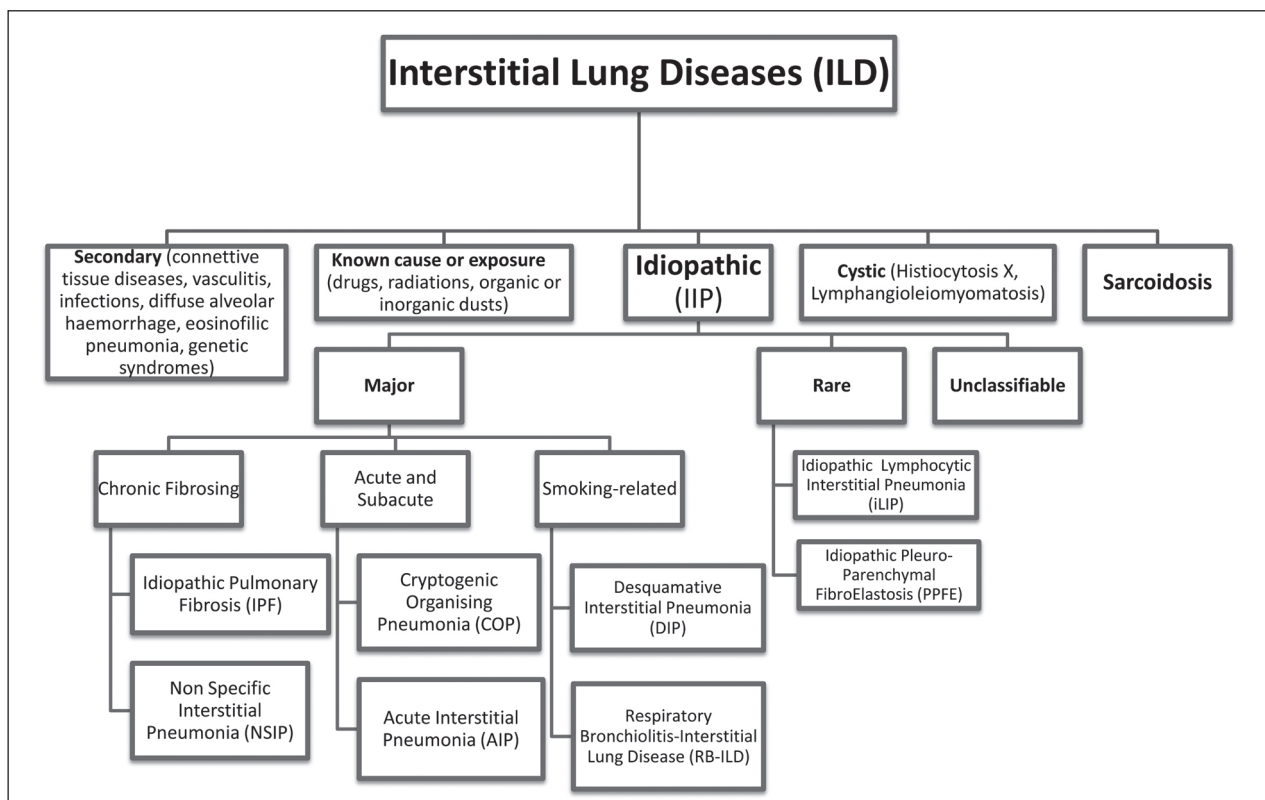
## INTRODUCTION

Idiopathic Interstitial Pneumonias (IIPs) belong to the broader group of Interstitial Lung Diseases (ILD) (figure 1). IIPs have unknown aetiology and share a number of clinical and radiological features, being distinguished primarily by their histopathologic pattern on lung biopsy. Diagnosis is based on clinical history, physical examination, high-resolution computed tomography (HRCT) imaging, pulmonary function tests, and lung biopsy. IIPs, which are classified into 8 histological subtypes (table 1) (89), are characterised by different degrees of inflammation and fibrosis. Treatment and prognosis vary according to subtype and range from excellent to nearly always fatal. Of the various IIPs, Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (also known as Cryptogenic Fibrosing Alveolitis, CFA) is the most common distinct entity and will be discussed below.

**Table 1** - Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias  
*Tabella 1* - Classificazione delle Interstiziopatie Polmonari Idiopatiche

- Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), also called Cryptogenic Fibrosing Alveolitis (CFA) (identified histologically as Usual Interstitial Pneumonia, UIP)
- Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP)
- Respiratory Bronchiolitis-associated Interstitial Lung Disease (RB-ILD)
- Desquamative Interstitial Pneumonia (DIP)
- Cryptogenic Organizing Pneumonia (COP)
- Acute Interstitial Pneumonia (AIP)
- Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP)
- Idiopathic Pleuro-Parenchymal FibroElastosis (IPPFE)

Modified from/Modificata da: Travis et al (89)



**Figure 1** - Classification of Interstitial Lung Diseases

*Figura 1* - Classificazione delle patologie interstiziali polmonari

Modified from/Modificata da: Zibrak, JD and Price, D. Interstitial lung disease: raising the index of suspicion in primary care. Primary Care Respiratory Medicine 2014; 24:14054 doi:10.1038/npjpcrm.2014.54

**EPIDEMIOLOGY**

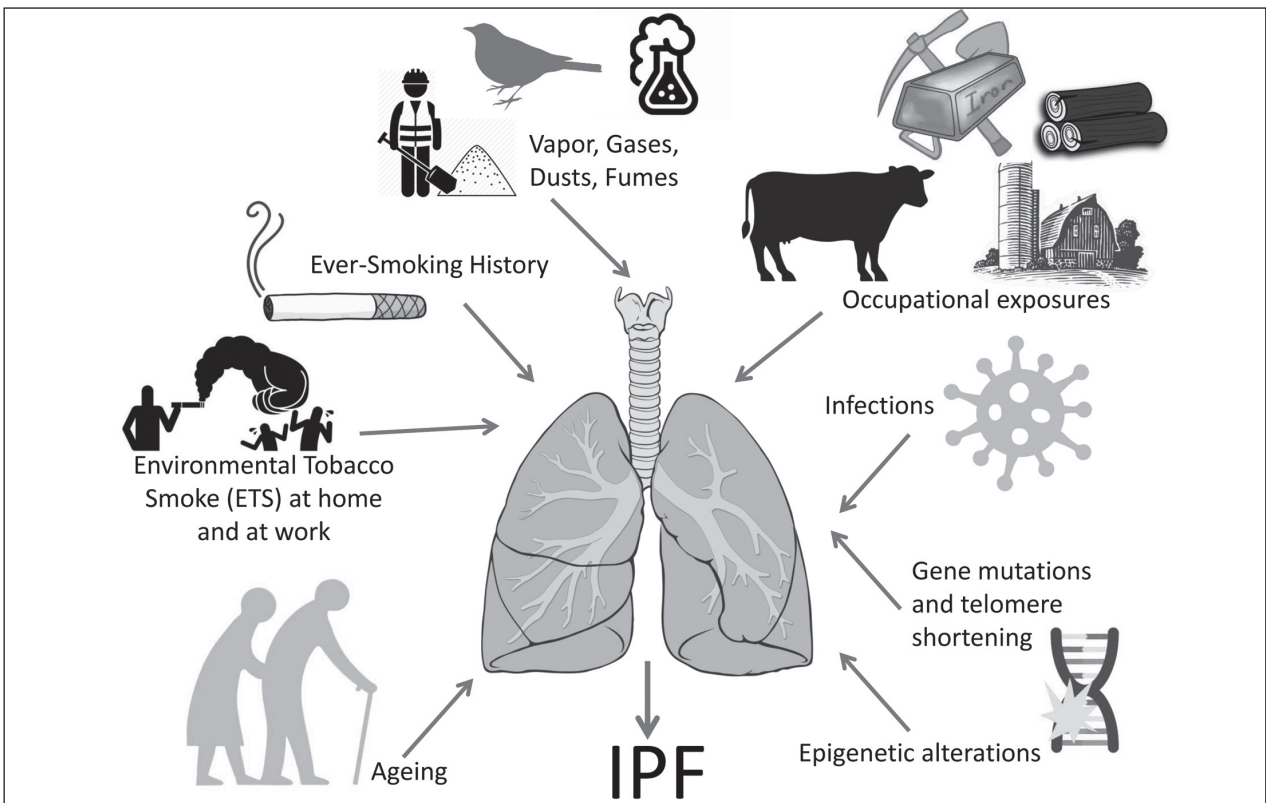
Reported prevalence and incidence data for IPF vary and depend on ascertainment methods, and on the age and geographic location of the patient population. Both prevalence and incidence increase with age, with onset commonly occurring in the sixth and seventh decades; IPF is rarely seen in patients under 50 years of age; both prevalence and incidence are higher in men than in women (75). Having close relatives affected by IPF seems to be the strongest risk factor for developing the disease, as reported by a Mexican study by García-Sancho et al., in which a parent or sibling with IPF was associated with an adjusted Odds Ratio (OR) for IPF of 6.1 (95% Confidence Interval, CI, 2.3-15.9),  $p < 0.0001$  (29).

In a subsequent systematic review, the reported prevalence of IPF ranged from 0.5 to 27.9/100,000 and incidence ranged from 0.22 to 8.8/100,000 person-years (40). In the United States, the estimated overall incidence of IPF ranges from 7 to 16 cases

per 100,000 (overall) person-years (74). In Europe, IPF prevalence ranges from 1.25 to 23.4 cases per 100,000 person-years and the annual incidence between 0.22 and 7.4 per 100,000 person-years (66).

**PATHOGENESIS**

Understanding the pathogenesis of IPF remains a challenge. Current consensus is that it is influenced by both genetic and environmental factors. Several pathogenetic and observational studies suggest that the definition “idiopathic” could actually conceal an intricate relationship between individual genetic and epigenetic factors on the one hand, and external factors on the other. A recent literature review by Sgalla et al. explains that although this interaction between “internal” and “external” factors, and their burden on the pathogenesis of IPF, has yet to be fully investigated, some evidence regarding IPF risk factors is already available and can be summarised as follows (figure 2) (84).



**Figure 2 - Risk factors involved in IPF**  
*Figura 2 - Fattori di rischio per lo sviluppo di IPF*

- Environment:

- smoking history remains the strongest risk factor after gene mutations (which account for the familial forms, 5% of total cases) (46), and also affects prognosis, which is poorer in smokers than in non-smokers: Taskar and Coultas found a summary estimated OR for IPF of 1.58 (95% CI 1.27-1.97) for ever-smokers compared to never-smokers (88). A recent Australian study by Abramson et al. showed that passive smoking in the workplace also increases the risk of developing IPF, with OR found to be 2.04 (95% CI, 1.16-3.60) (1). Paolucci et al. reached the same conclusion in their assessment of the risk of developing UIP amongst workers exposed to environmental tobacco smoke (OR 2.2; 95% CI, 1.2-4.0) (71).

- Taskar and Coultas' review of available literature identified also significant correlations between IPF and several occupational exposures, such as farming (summary estimated OR 1.65; 95% CI 1.20-2.26), livestock (summary estimated OR 2.17; 95% CI 1.28-3.68), wood dust (summary estimated OR 1.94; 95% CI 1.34-2.81), metal dust (summary estimated OR 2.44; 95% CI 1.74-3.40), stone, sand, and silica (summary estimated OR 1.97; 95% CI 1.09-3.55) (88);

- studies carried out to assess the role of microbial agents have shown that they play a very significant part in both exacerbations and the induction of pulmonary fibrosis in animal models. A recent literature review states that despite the very limited data regarding the induction of fibrosis in human beings, the connections between microbial agents and lung fibrosis are becoming clearer. Viruses have been widely investigated, albeit with a number of contradictions in the results: the majority of studies assessed the presence of human herpes viruses (HHVs) in lung specimens or in bronchoalveolar lavage (BAL) fluids, with some evidence regarding Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), type 1 herpes simplex virus (HSV-1), type 6, 7 and 8 human herpes virus (HHV type 6, 7, 8) (17). Some studies involved hepatitis C virus (HCV), which can cause alveolitis and consequent fibrosis, and adenoviruses, which up-regulate TGF-beta in epithelial cells and induce them to express mesenchymal markers (17). Current evidence therefore suggests

that viruses may play a role in progression and acute exacerbations rather than in the induction of lung fibrosis (17). Bacteria may also contribute to the development of the disease; BAL fluid analysis in IPF patients showed an increased bacterial burden, with the presence of many different species such as *M. Catharralis*, *P. Aeruginosa*, *S. Pneumoniae*, *P. Mirabilis*, *Neisseria* spp and *Veillonella* spp (17, 61). *S. Pneumoniae* could act as a trigger for the progression of fibrosis, since treatment against this infection has been seen to halt the progression of fibrosis in mice models (17). Bacteria may also benefit from gastro-oesophageal reflux, a typical comorbidity in IPF patients; however, it is still unclear whether bacterial infection represents a primary or secondary cause of IPF, or merely an exacerbating agent (60). As far as fungi are concerned, a few studies focus on *P. Brasiliensis* and *Aspergillus* infections (17). The available data regarding antimicrobial therapy in IPF patients show that prognosis is more favourable when the treatment is administered together with antifibrotic therapies. This effect could also be due to the immunomodulatory and anti-inflammatory properties typical of certain antimicrobial classes (17). Moreover, many types of environmental exposure may cause changes in the microbiome, another possible key factor in the pathogenesis of IPF, as discussed later in this paper.

- Genes: the gene variants implicated in Familial Interstitial Pneumonia and in sporadic cases associated with gene mutations involve the telomere length maintenance genes (TERT, TERC, PARN, RTEL) (6, 84), and surfactant dysfunction genes (SFTPC, SFTPA2) (84). The risk factors for disease development are mutations involving telomere biology (TERT, TERC, OBFC1) (6, 21, 84), host defence genes (MUC5B, ATP11A, TOLLIP, TLR3) (27, 84) and cellular barrier genes (DSP, DPP9) (84). The most important of these mutations would seem to be a gain-of-function variant in the MUC5B promoter region, which gives carriers a better IPF prognosis (72).

- Epigenetic alterations: DNA methylation, histone modifications and microRNA dysregulation (induced by genetic or external factors) have an increasing relevance in the pathogenesis of IPF (84). Several studies identify cigarette smoke as a strong

effector of epigenetic modifications and ageing also plays an important role in these regulatory mechanisms (92).

- Ageing: as pointed out by Sgalla et al., many age-related changes may be involved in IPF (26, 84). Ageing correlates with an increased fibrotic response to injury and apoptosis resistance in myofibroblasts (52).

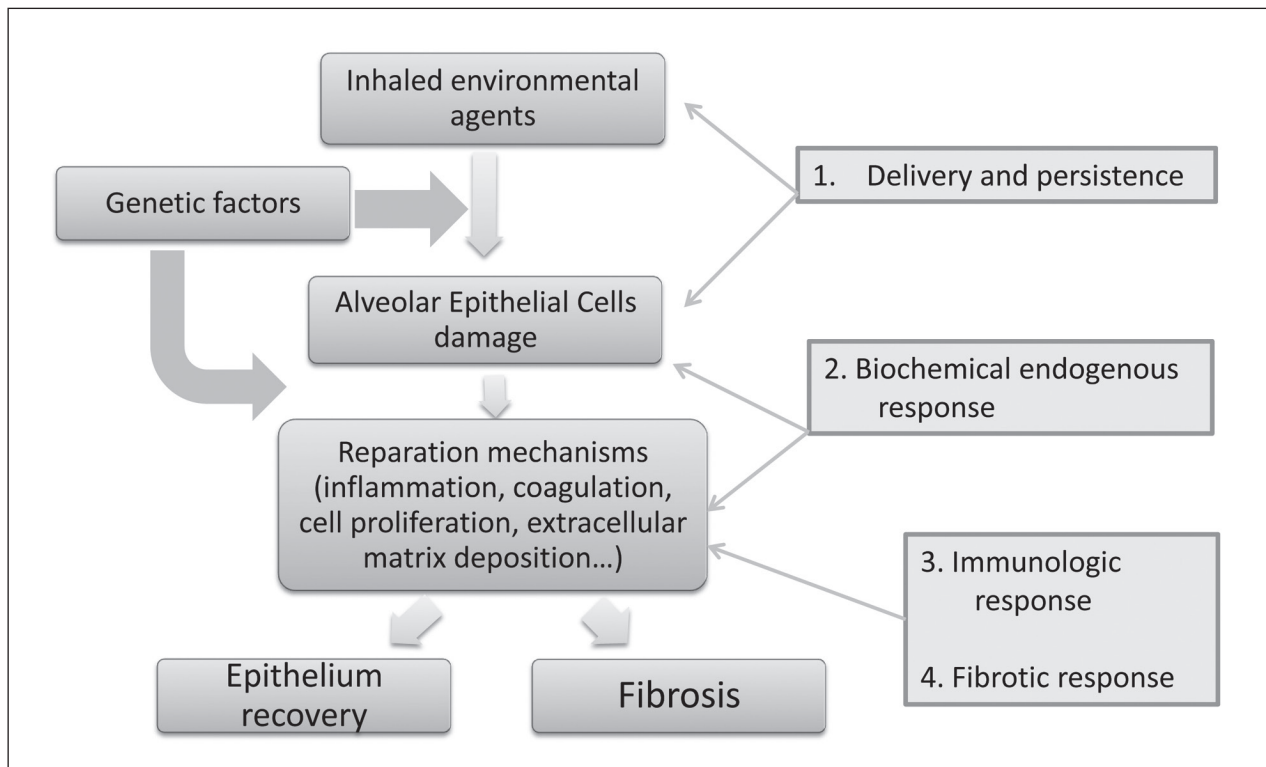
Taskar and Coultas classified the biological mechanisms underlying IPF into four categories: 1) delivery and persistence of an inhaled agent, 2) endogenous biochemical response, 3) immune response, and 4) fibrotic response (Figure 3) (88).

1. *Delivery and persistence of an inhaled agent:* animal models exposed to mineral particles suggest that inhaled doses, physical features and lung clearance mechanisms are involved on the epithelial cell uptake-lung retention-injury pathway triggered by inhaled particles (18). Indeed, overwhelmed clearance mechanisms are the starting point for the deposition of inhaled particles in the interstitium,

where they cause inflammation, with the release of macrophage growth factors that stimulate mesenchymal proliferation and extracellular matrix deposition (88). Individual anatomical and physiological features may favour particle penetration and deposition; increased ventilation such as that generated by physical exercise may increase particle delivery to the lung.

2. *Endogenous biochemical response:* inhaled external agents that cause oxidative stress in the lungs have been observed when analysing antioxidant glutathione-dependent enzymes in patients with coal worker's pneumoconiosis and Hypersensitivity Pneumonitis (HP), and low glutathione levels have been observed in BALs from IPF patients (14). This evidence supports a relationship between IPF and oxidative stress induced by environmental agents.

3. *Immune response:* fibrosis secondary to injury may arise from an abnormal immune system response pattern. Macrophages are among the most important effectors involved in the development



**Figure 3** - Mechanisms of lung response to inhaled agents and factors leading to IPF

*Figura 3* - Meccanismi della risposta polmonare verso agenti inalati e fattori influenzanti lo sviluppo di IPF

Modified from/Modificato da: Taskar et al (88)



of pulmonary fibrosis. Impairment in the M1/M2 macrophage equilibrium, shifting from the M1 to the M2 pro-fibrogenic phenotype, causes aberrant injury response and fibrotic tissue deposition (23). The relationship between immune cells and lung fibrosis is an area of active research, since the presence of a high number of these cells may contribute to the creation of a pro-fibrotic microenvironment; moreover, as discussed previously, immune response to microorganisms may alter and affect the pathogenesis of IPF.

4. *Fibrotic response*: some studies based on animal models have shown that the fibrotic response to inhaled environmental agents depends on the production of specific cytokine patterns: Mangum et al. studied osteopontin expression in an experimentally-induced lung disease in rats inhaling titanium dioxide, and observed an increased level of this pro-adhesive and chemoattractant cytokine in BAL fluid samples prior to the development of parenchymal lesions (56). Richeldi et al. pointed out that a bad response to chronic lung injuries, leading to fibrotic tissue deposition, may be linked with Alveolar type II Epithelial Cell (AEC2) dysfunction and premature ageing (78). Indeed, as observed by Naikawadi et al., AEC2 telomere dysfunction leads to age-dependent lung remodelling and fibrosis in mice models (65). Another study by Liang et al. found that the AEC2 from IPF patients presented an impaired renewal capacity (51).

According to Taskar and Coultas, the connection between exposure and IPF matches biological plausibility, as the disease develops with an initial epithelial injury followed by abnormal repair mechanism activation. Moreover, animal models showed that exogenous mineral particles are taken up by epithelial cells with possible injuries. The same authors also state that genotypical variants may affect particle uptake, cell injury and inflammatory and fibrotic response, thereby creating a variable susceptibility among individuals exposed to fibrosing agents. They also point out that animal models of drug-induced pulmonary fibrosis support a link between IPF and inhaled harmful agents (88). Indeed, in mice, inhaling silica particles represents a trigger to storing them in the interstitium and activating inflammation through oxidative stress, with T cell

and macrophage intervention (3); welding fumes show repairation genes up-regulation as a chronic exposure effect (86); the analysis of transcriptional gene patterns in chronic exposure to welding fumes in rats showed many common aspects with lung injury and fibrosis induced by other factors, such as bleomycin (68).

## PATHOBIOLOGY

Although in the past IPF was defined as an inflammatory disease, as pointed out by Sgalla et al., it is currently defined as an epithelium-driven disease, since many sources of evidence show that a dysfunctional, ageing lung epithelium, undergoing multiple chronic microinjuries, attempts to regenerate, but local conditions may switch to excessive mesenchymal activity, thereby commuting tissue repair into chronic fibrotic tissue deposition (78, 84). Our understanding of what happens before diagnosis is still incomplete: the pathological features found at diagnosis are the final result of a pathway including the persistence of one or more harmful factors, repair mechanism alteration, inflammation (with increased levels of IL-1 and TNF- $\alpha$ ) and a pro-fibrotic microenvironment that induces chronic regeneration and tissue remodelling (15). As mentioned previously, lung epithelium in IPF patients may become dysfunctional due to many causes; this dysfunctional behaviour leads to repair impairment (78).

Alveolar type I epithelial cells (AEC1) can be damaged by many factors, such as gastro-oesophageal reflux, smoke, infections, inhaled vapours, gases, dusts, fumes (VGDF), and so on. AEC2 proliferate and differentiate to restore lung integrity after an injury causing AEC1 loss; if the AEC2 are dysfunctional, epithelial restoration may be compromised. This could be the starting point of IPF pathogenesis (20). As stated previously, many sources of evidence have shown that, in IPF patients, AEC2s present activation of various fibrosing signal pathways, such as the TGF- $\beta$ 1, epithelial-mesenchymal transition (EMT) and unfolded protein response (UPR) pathways; however, exactly how these pathways are activated is still unclear, although infections (HSV) and inhaled VGDF have been considered as a possible cause (84). Moreover, endothelial and epithe-

lial damage induces the coagulation cascade and a pro-coagulative state through the production of tissue factor (TF), plasminogen activation-inhibitors 1 and 2 (PAI 1 and 2) and protein C inhibitors (84). This microenvironment reduces the degradation of extracellular matrix and promotes fibroblast differentiation. It is also responsible for circulating fibrocyte and fibroblast recruitment. Maharaj et al. noticed that the percentage of fibrocytes increases during acute exacerbations of IPF, and decreases when the hyperacute phase ends, suggesting them as a possible marker for the acute phase of fibrotic tissue deposition (54).

The physiological behaviour of the airways also changes during the pathogenesis of IPF. Airway basal cells regulate their phenotype to suit chronic injuries, thereby initiating an aberrant proliferation that leads to the “bronchiolisation of the alveolar space” a process typically observed in the usual interstitial pneumonia (UIP) pattern (78).

Another typical trait of the UIP pattern is represented by Fibroblastic Foci (FF), small clusters of active fibroblasts and myofibroblasts that develop next to hyperplastic AEC2s. This proximity enhances the effects of TGF- $\beta$ 1 and of the profibrotic microenvironment in a lung evolving towards IPF (84).

Inflammation secondary to tissue damage may also contribute to IPF pathobiology through macrophage production of cytokines and the induction of a pro-fibrotic environment, as they recruit fibroblasts, epithelial and endothelial cells. If damage persists, inflammation may induce a dysfunctional wound-healing response due to chronic reactive oxygen species (ROS) production, which worsens the epithelial damage and induces an imbalance between pro-oxidant and anti-oxidant factors. The role played by lymphocytes is still unclear: some of their cytokines have a pro-fibrotic role, and Th2 and Th17 subsets have been linked with the pathogenesis of IPF (15). The connection between inflammation and IPF warrants further investigation.

## CLINICAL MANIFESTATIONS

IPF should be considered in all adult patients with unexplained chronic exertional dyspnoea, cough, bibasilar inspiratory crackles, and/or digital

clubbing that occur without constitutional or other symptoms that suggest multisystem disease. IPF usually occurs in patients aged 60 years or over (26). Patients often report a gradual onset of dyspnoea on exertion and non-productive cough over several months. Fatigue, fever, myalgia, and joint pain are rarely reported.

The rate of clinical decline observed in patients with IPF is very variable. Many patients with IPF will experience a slow but progressive decline in their clinical condition, whereas a small proportion will experience rapid deterioration, as part of an accelerated clinical course punctuated by acute exacerbations; the rate of acute exacerbations in patients with IPF has been estimated to be between 10 and 20% of patients per year (26).

On the physical examination, bibasilar crackles are usually audible, but in rare cases they may be absent or only heard unilaterally in the early stages of the disease. Patients with more advanced disease may have end-inspiratory “squeaks” due to traction bronchiectasis. Although early reports describe finger clubbing in 45 to 75 percent of patients, it is a typical manifestation of advanced IPF.

## DIAGNOSIS

IPF is diagnosed by the identification of a UIP pattern on the basis of radiological or histological criteria in patients without evidence of an alternative cause, since a UIP pattern can be detected in other ILDs, including occupational diseases (table 2) (91). This approach is endorsed in consensus guidelines worldwide and has helped to standardise the diagnosis of IPF (58). A 2002 statement by the American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS), updated in 2013, advocated a multidisciplinary approach to the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias, involving a review of all the clinical, radiological, and pathological information (when biopsy material is available) from the patient (89). IPF is a diagnosis of exclusion, formulated by the multidisciplinary team (MDT), in patients with evidence of interstitial lung disease in the absence of identifiable causes.

The key radiological features required for the diagnosis of IPF, as identified by the latest guidelines,

**Table 2** - Non-IPF interstitial lung diseases possibly showing UIP pattern

**Tabella 2** - *Patologie interstiziali polmonari non-IPF con possibile pattern UIP*

- 
- Chronic hypersensitivity pneumonitis (C-HP)
  - Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE, often coexisting with IPF)
  - Connective tissue diseases (particularly Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome)
  - Antisynthetase Syndrome (anti-KS, anti-PL7, anti-EJ)
  - Asbestosis
  - Chronic sarcoidosis
  - Drug toxicity (e.g. Amiodarone)
  - Familial interstitial lung disease
  - IgG4-related disease
- 

Sources/*Fonti*: Lynch et al (53), Wuyts et al (91)

include a UIP pattern on high-resolution computed tomography (HRCT), characterised by “honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis” with a predominantly subpleural and basal distribution. The same guidelines recommend performing a surgical lung biopsy to confirm or refute a diagnosis of IPF in patients with ‘probable UIP’, ‘indeterminate UIP’ or ‘inconsistent with UIP’ patterns on HRCT (53, 76).

Although IPF is defined as an idiopathic disease, epidemiological studies have identified several risk factors (including different kinds of environmental and occupational exposure) associated with diagnosis. These different types of exposure can considerably affect the disease’s phenotype: one Korean national survey showed that dust exposure correlates positively with an earlier age of IPF onset, longer symptom duration before diagnosis, and a less favourable prognosis (47). On the contrary, a Belgian retrospective comparison between the survival rates of chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) patients, IPF patients exposed to organic dusts such as mould/birds, and non-exposed IPF patients found that exposed IPF patients’ outcome was better than non-exposed IPF patients, and worse than that of CHP patients (22). The relationship between IPF and external exposure undoubtedly warrants further investigation. Therefore, before formulating a diag-

nosis of IPF, it is important to carefully consider the potential alternatives, on account of the many clinical and radiological similarities between IPF and other interstitial lung diseases (2).

Due to the radiological similarities on HRCT, many patients presumed to have IPF on the basis of the initial clinical evaluation may actually have CHP (63). Patients may forget having been exposed to occupational and environmental antigens, important factors that may favour a diagnosis of CHP, in the past. Numerous studies have also shown that environmental risk factors, including occupational exposure, are associated with disease pathogenesis (table 3).

## TREATMENT

The treatment of IPF has recently focused on targeting the fibrotic pathway, an aftermath of the onset of the disease pathway. The two available anti-fibrotic agents, Pirfenidone and Nintedanib, have only a modest effect on slowing the decline of forced vital capacity (FVC), a marker of disease progression, and on overall mortality (30).

**Table 3** - Occupations and exposures assessed by literature as possible risk factors for IPF

**Tabella 3** - *Professioni ed esposizioni considerate dalla letteratura come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di IPF*

- 
- Welding fumes
  - Farming/agriculture
  - Hairdressing
  - Dentists/dental technicians
  - Metal dust
  - Wood dust/paper mill factory workers
  - Livestock, particularly birds
  - Nuclear waste/radiation hazards
  - Chemicals vapors
  - Aluminium, Corion®
  - Stone cutting/sand/granite/silica
  - Talc
  - Asbestos
- 

Modified from/*Modificato da*: Sack C, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: unmasking cryptogenic environmental factors. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801699



The restricted approval by regulatory agencies of Pirfenidone and Nintedanib as therapeutic anti-fibrotic agents for IPF may prompt off-label use for other fibrotic lung diseases; in addition, physicians may mislabel a diagnosis of IPF in an attempt to get prescription coverage for these drugs for non-IPF fibrotic lung diseases.

### OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL EXPOSURE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH IPF

Many patients labelled as having IPF may instead have a form of interstitial lung disease that has actually been triggered by occupational or environmental exposure (35, 63). This would, of course, imply that the patients' clinical condition is not idiopathic; this occupational population attributable fraction of IPF was recently estimated as being 26% (16). Metal dust and fumes, organic dust, mineral dust, vapours, gases, non-metal fumes, and environmental tobacco smoke have been all associated with the pathogenesis and, in some cases, the prognosis of IPF. Occupational dust may also be an aggravating factor associated with a poor prognosis in IPF, and patients exposed to dust may present an earlier onset of IPF, relatively longer symptom duration, and worse prognosis than those in unexposed groups (47).

Studies conducted in the early 1990s reported that UIP mortality was higher in men, in the elderly and in the central parts of England and Wales, suggesting that occupational exposure to certain factors might account for the concentration of the disease in industrialised areas (38). Ley and Collard confirmed these findings, suggesting that if some inhaled agents such as asbestos and silica can cause lung fibrosis, the same could be true of less-well characterised types of exposure (49).

The 2006 review by Taskar and Coultas focused attention upon working exposures and development of IPF; findings were obtained about farming, livestock, metals, wood dust, metal dust, stone, sand and silica (88).

A recent study performed by Sack et al. examined occupational exposure to vapours, gases, dusts and fumes in community-dwelling adults, finding qualitative and quantitative HRCT alterations related to subclinical ILD (79).

A retrospective study performed in 2018 in Switzerland showed that nearly half of all IPF patients originating from the area reported occupational exposure (farming, welding, asbestos, birds and dust) and the majority were former smokers (31).

A very recent study by Li et al. assessed the level of dust exposure and the risk of developing pulmonary fibrosis amongst World Trade Center responders, who inhaled large amounts of toxic dusts including heavy metals, such as titanium, silica, asbestos fibres and wood dusts: the data revealed that the risk of pulmonary fibrosis was higher in subjects with intermediate and very high levels of exposure, than amongst those with lower-level exposure, with Adjusted Hazard Ratios (AHR) of 2.5 (95% CI 1.1-5.8) and 4.5 (95% CI 2.0-10.4), respectively (50).

Another possible form of exposure in the workplace is passive smoking; Paolocci et al. examined the relationship between environmental tobacco smoke (ETS) at work and the risk of developing a UIP pattern, which doubled in presence of ETS: the OR, adjusted for age, gender and active smoking history, was 2.2 (95% CI 1.2-4.0) (71).

A commentary sent as a letter to the editor by Marques et al. underlines how often clinicians may find environmental or occupational exposure by performing a self-reported clinical history with patients presenting probable UIP patterns: in their experience, up to 76.5% of these patients reported at least one identifiable exposure (birds, moulds, drugs, occupational factors such as silica, metal dust, agriculture) (57). The challenge lies in establishing whether they are clinically relevant.

### Metals

The first study to formally examine the role of occupational exposure in the aetiology of IPF was a case-control study carried out in Nottingham, UK. The study recruited 40 prevalent cases of IPF and 106 age-, sex- and community-matched controls and used a postal questionnaire to collect details of lifetime occupational history and dust exposure. Cases were marginally more likely to report exposure to any occupational dust than controls (OR 1.32, 95% CI 0.84-2.04); however, amongst the reported dust exposures there was a marked increase

in metal dust exposure (OR 10.97, 95% CI 2.30-52.4) (82).

A more extensive case-control study of occupational exposure to metal dust was carried out as a follow-up to this pilot study. A total of 218 cases of UIP and 569 community-matched controls were recruited from the East Midlands area of the UK. Information on occupational dust exposure was collected by both self-completed questionnaires and telephone interviews. Evidence of increased exposure to metal dust amongst cases, compared to controls, was found. There was evidence of a dose-response relationship between disease and exposure to metal dust in terms of number of hours of exposure per day and number of years of exposure. The specific types of metal exposure that were increased in patients with IPF included brass, lead and steel (34).

In 1994, IPF risk-related factors were epidemiologically investigated on the basis of 1,311 Japanese IPF autopsy cases selected from annual autopsy data records in Japan over a 12-year period. The IPF rate was more than double amongst individuals who had been exposed to solvents or organic dusts. A live case-control study was subsequently performed, together with a post-mortem case-control study; a significantly higher OR was noted amongst metalworkers and miners than healthy and hospital control subjects (1.37 and 1.34, respectively). Both studies provided evidence of an increased risk of death from CFA among metalworkers. Increased risks were also reported for various other types of occupational exposure, including working with wood, with organic solvents, and various dusts. Cadmium, chromium and lead production work were specifically implicated (35).

In the United States, Baumgartner et al. conducted a multicentre case-control study that included 248 patients with IPF and 491 age-, sex-, and geography-matched control subjects recruited using random-digit dialling. Metal dust was significantly associated with IPF (OR, 2.0; 95% CI, 1.0-4.0). Moreover, risk increased with the duration of exposure to metal dust, suggesting a dose-response relationship (13).

A multicentre hospital-based case-control study was performed in 2001, including 102 cases aged 40 years or over who had been diagnosed in accord-

ance with the most recent criteria within the previous 2 years. Multiple logistic regression analysis was used to estimate the adjusted ORs and 95% CIs of IPF for single factors, with adjustment for age, sex and geographical region. Exposure to metal dust was significantly associated with an increased risk of IPF (OR 9.55; 95% CI 1.68-181.12) (59).

In an American study including 22 deceased and living uranium miners with evidence of diffuse IPF on a chest radiograph there was evidence of a UIP pattern of fibrosis with honeycombing in each of the five selected subjects whose lung tissue pathology slides (autopsies or wedge biopsies) were reviewed (5).

In 2007, a Swedish article described a case-control study to investigate which types of occupational exposure are associated with the development of severe pulmonary fibrosis and, in particular, IPF. The Authors did not find any increased risk to be associated with metal dust exposure (OR 0.9; 95% CI 0.51-1.59) (32). These results are in line with the study published by Harris et al., using data from death certificates in England and Wales, in which the authors found no evidence of an increased risk amongst individuals in occupations potentially exposed to metal dusts (33).

Further autopsy studies conducted in Japan revealed a higher level of inorganic particulate, such as silicon and aluminium, in the hilar lymph nodes of IPF patients than in those of controls (42).

Pinheiro and colleagues examined Proportional Mortality Ratios (PMR) of IPF patients coming from different work exposures; among them, metal miners scored a PMR 2.4 (95% CI 1.3-4.0), and manufacturers of fabricated structural metal products scored a PMR 1.9 (95% CI 1.1-3.1) (73).

In 2017, a multicentre hospital-based case-control study was conducted in Korea. With simple logistic regression analysis, exposure to metal dust and any exposure for >1 year in an occupational setting were significantly correlated with IPF (metal dust OR 4.00, 95% CI 1.34-11.97; any exposure OR 3.67, 95%CI 1.02-13.14). After adjustment for environmental and military exposure and smoking history, the OR for metal dust exposure was 4.97 (95% CI 1.36-18.17) on multiple logistic regression analysis (43).

In 2018, an Italian case-control study showed that working history in a metal- or a steel industry (OR 4.8; 95% CI 1.5-15.3) increased the risk of UIP (71).

### Asbestos

The first study considering a possible relationship between asbestos and IPF is represented by a case-control study by Mullen et al. in 1998. They examined ILD cases recruited in two medical practices in Connecticut, USA, and orthopedic patients seen in the same practices as controls. A questionnaire was sent to cases and controls; after exclusions, a total amount of 15 cases and 30 controls were retained in the analysis. Two cases and one control reported occupational exposure to asbestos (OR 6.77; 95% CI 0.57-80.7). However, they included a small number of subjects, with a low response rate, and exposure information was self-reported (64).

In their case-control previously mentioned, Baumgartner and coworkers found an OR for asbestos equal to 1.1 (95% CI 0.6-1.9), based upon 26 exposed cases of IPF and 45 exposed controls (13).

A link between asbestos exposure and IPF was shown by Barber et al., who reported a relationship between mortality due to IPF in both sexes and asbestos imports, and this relationship was similar to that observed for mesothelioma mortality (10). This observation raises the question as to whether a proportion of IPF mortality is actually due to unrecognised asbestos exposure. Asbestosis and IPF can be clinically and radiologically indistinguishable, and thus physicians have to rely mainly on the exposure history provided by the patient in order to make a distinction between them (4, 9, 53). The Authors also suggest that there will be a better understanding of a potential relationship between asbestos exposure and IPF when the death rate for asbestos-related conditions has reached its peak in 2020 (9).

The same authors found a significant relationship between mesothelioma mortality and IPF mortality (but not with other common forms of interstitial lung disease) in 31 European countries; although limited by the available data, they also observed a significant association between asbestos use and mortality due to IPF for each country (11). Accord-

ing to the Authors, as recently stated in a letter-to-the-editor, these data are unexpected, since IPF is defined as a disease with no recognisable cause, and various sources of evidence support a hypothetical link between IPF and asbestos exposure, thereby satisfying biological plausibility criteria (12).

In 2007 the case-control study by Gustafson and colleagues found an OR for asbestos exposure equal to 0.8 (95% CI 0.44-1.47), considering 15 exposed cases and 72 exposed controls (32).

A survey performed by Schoenheit et al. in 2011 assessing quality of life in patients diagnosed with IPF and originating from different European countries included a specific evaluation of self-reported exposure. The results show that the patients reporting a history of asbestos exposure accounted for 20% of the total population considered (81).

Recently, Attanoos et al. examined UIP fibrosis pattern findings in lung samples of asbestos-exposed cohorts: they inferred that these findings are not to be labelled as atypical asbestosis, rather they are more likely to be cases of IPF (7).

These findings are consistent with the hypothesis that a proportion of IPF cases is likely to be caused by unknown exposure to asbestos. More research is needed in this area, particularly addressing patients known to have asbestos exposure, who are not currently considered candidates for new treatments for IPF.

### Agriculture and organic dust

The large epidemiological study published in 2000 by Baumgartner and colleagues provided strong evidence correlating IPF with occupational exposure to farming and organic dust. Various types of occupational exposure were investigated in a multicentre case-control study of clinically and histologically diagnosed IPF. The results are based on 248 cases, aged 20-75 years, diagnosed at 16 referral centres between January 1989 and July 1993. There were 491 controls ascertained by random digit dialling and matched to cases for sex, age, and geographic region. Several occupational factors, adjusted for age and smoking in conditional multivariate logistic regression analyses, were significantly associated with IPF: farming (OR=1.6, 95% CI 1.0-2.5); livestock

(OR=2.7, 95% CI 1.3-5.5); raising birds (OR=4.7, 95% CI: 1.6, 14.1); and vegetable dust/animal dust (OR=4.7, 95% CI: 2.1, 10.4). An interaction was detected between smoking and exposure to livestock ( $p=0.06$ ) and farming ( $p=0.08$ ) (13).

Of 181 patients with severe pulmonary fibrosis and respiratory failure reported to the Swedish Oxygen Register by completing an extensive postal questionnaire including 30 specific items regarding occupational exposure, 140 were considered as having IPF. The questionnaire was also completed by 757 control subjects. The data were stratified for age, sex and smoking history and the authors found an increased risk for IPF in men exposed to birch dust and to hardwood dust (see later in text) with only a slightly increasing risk for men raising birds (32).

In an Egyptian multicentre case-control study, Awadalla et al. showed that the risk of IPF was higher in females working in farming, raising birds and with occupational exposures to animal feeds, products and dusts and pesticides (8).

In 2018, Paolucci et al. observed that farmers, veterinarians and gardeners showed an increased risk of developing IPF (OR 2.73, 95% CI 1.47-5.10); in these patients, the risk of end-stage chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) cannot completely be ruled out, even when serum precipitins are negative, because of their known exposure to organic dust such as feed grain, bedding and materials of bovine origin (71). In a previous study, this group observed an increased IPF risk for bird fanciers (OR=2.14; 95%CI=1.13-4.05) (70).

A possible link between IPF and organic dusts is further supported by the fact that some patients diagnosed with IPF might have chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) instead, and exposure to organic antigens might have been occult. In a prospective observational study of consecutive patients with a diagnosis of IPF matching the current criteria, Morell et al. reported that a third of patients, on further history elicitation and through specific questionnaires, presented occult exposure to feather duvets or pillows and two-thirds of exposed patients were then diagnosed with CHP (63).

A possible misclassification of IPF rather than CHP was also noted by Ohtani et al., who found that patients with chronic bird fancier's lung had

UIP-like lesions with a temporally heterogeneous appearance at low magnification and alternating areas of normal lung structure, limited interstitial inflammation, fibrosis, and honeycomb changes, as well as fibroblastic foci. These patients did not experience any acute episodes and most of them had no specific antibodies or lymphocytosis in their BAL fluid, although the antigen-induced lymphocyte proliferation tests and laboratory-controlled inhalation provocation tests were positive. A significant percentage of patients had actually been diagnosed with IPF before visiting a specialised hospital (69).

An interesting association between IPF and organic dust exposure may derive from the microbiota factor, which, through its interaction with the host immune system, may contribute to the sequence of events that result in fibrosis (25). Recent evidence suggests that environmental exposure changes the microbiome in adult humans; in occupational literature, studies show that the upper respiratory tract of livestock workers is colonised by strain-specific Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) present in their working environment (28). Moreover, working with animals in a dairy environment appears to be associated with increased microbial diversity, as seen in the nasal microbiome of adult dairy farmers (85). Comorbidities such as gastro-oesophageal reflux could also be involved in inducing changes in the resident microbiome, or in contributing to bacteria transfer from the digestive system to the airways (23).

## Wood

Since the early 1990s, observational studies have suggested that inhaled dust, especially wood dust (WD), may contribute to up as much as 12% of all cases of IPF. In 1990, a British case-control study with lifetime occupational data, obtained through a postal questionnaire, identified a substantially but not significantly higher risk for IPF in subjects exposed to WD (OR=2.94, 95% CI: 0.87-9.9) (82).

A subsequent, larger follow-up study showed an increased risk of IPF among workers exposed to WD (OR=1.71, 95% CI 1.01-2.92,  $p=0.048$ , when exposure was explored through a questionnaire; OR 2.22, 95% CI 1.26-3.91 for interview data), with a



significant exposure-response correlation (OR per work-year of exposure=1.12; 95% CI 1.02-1.24,  $p=0.020$ ) (34).

As previously said, the meta-analysis published by Taskar and Coultas identified the odds ratio for IPF in WD exposure as being 1.94 (95% CI 1.32-2.81) (88); a more recent mortality study by Pinheiro and colleagues identified the OR in WD exposure equal to 5.3 (95% CI 1.2-23.8) with a Proportional Mortality Ratio (PMR) of 4.5 (95% CI 1.2-11.6) for workers employed in “wood buildings and mobile homes” (73).

Several case reports have illustrated situations in which patients received a diagnosis of IPF despite the fact that their clinical history reported an ascertained and relevant exposure to wood dust, suggesting the presence of wood dust-related lung fibrosis instead (77).

The Egyptian case-control by Awadalla and colleagues found that exposure to wood dusts and wood preservatives was associated with an OR of 2.71 (95% CI 1.01-7.37) in men and 4.32 (95% CI 0.84-22.12) in women, respectively (8).

In their case-control study, Paolucci et al. did not find a significant correlation between wood dust exposure and risk of IPF (71); these data were in contrast with the findings of an older study by Gustafson et al., in which exposure to birch dust or hardwood dust was associated with an increased risk of IPF, with an OR of 2.7 (95% CI 1.30-5.65) for birch dust and OR of 2.7 (95% CI 1.14-6.52) for hardwood dust (32). According to Paolucci et al., this difference could be explained by the different geographical context of the two populations, and the different productive settings examined (71).

### Dental personnel

The American Centres for Disease Control and Prevention (CDC) reported a cluster of IPF among dental professionals at a specialty clinic in Virginia. More specifically, between September 1996 and June 2017, nine (1%) out of 894 patients treated for IPF at a single tertiary-care centre in Virginia were identified as dental personnel (67).

In the past, a query of the National Occupational Respiratory Mortality System for 4 separate years

(1999, 2003, 2004, and 2007) for “other interstitial pulmonary diseases with fibrosis” (which would include IPF) listed as the underlying or contributing cause of death, revealed 35 decedents who were classified as having worked in a “dental practice” and 19 classified as having the occupation “dentist,” (Respiratory Health Division, CDC, unpublished data, 2017).

Dentists and other dental personnel experience unique occupational exposures, including exposure to infectious organisms, dusts, gases, and fumes. It is possible that occupational exposure contributed to this cluster (48).

### Sand and silica

The first evidence of an association between sand/silica exposure and IPF dates back to 1990s, when Monso et al. conducted a mineralogical analysis of lung tissue on 25 samples from patients who had been diagnosed as having IPF; it revealed that these patients presented an excessive level of silica (62).

Hubbard et al. conducted a larger case-control study on 218 patients and 569 community-matched control subjects from the Trent region of the United Kingdom. Data on occupational dust exposure were collected using a postal questionnaire and a telephone interview. The results confirmed a significant, independent, and dose-response increase in the risk of IPF associated with stone/sand dust (34).

Baumgartner and colleagues performed a multicenter case-control study in which they assessed, among other working exposures, the activity of stone cutting and polishing. It showed an OR for IPF equal to 3.9 (95% CI 1.2-12.7), supporting the hypothesis of an existing link between these dusts and lung fibrosis development (13).

Taskar and Coultas conducted a meta-analysis and demonstrated a significant association between the increased risk of IPF and sand/stone/silica exposure (OR, 1.97; 95% CI, 1.09-3.55) (88).

Another multicenter case-control study performed in Egypt in 2012 did not find an increase in OR for IPF among workers exposed to stone dust (9).

A Korean study showed that occupational and environmental exposure to stone/sand/silica alone

was significantly associated with chronic fibrosing IIP (OR 4.98; 95% CI 1.05–23.63) adjusted for age and smoking (41).

### Solvents

In 2000, Baumgartner and colleagues found an OR 1.4 (95% CI 0.9–2.2) for IPF in patients exposed to diesel exhausts (13).

In 2014 Paolucci et al. noticed an increased OR for IPF (9.65; 95% CI 1.32–70.34) in workers exposed to cutting oils (70).

Experimental studies on animals have shown that exposure to solvents produces changes in the lung similar to those found in CFA. Occupational exposure to a large number of solvents has been associated with the development of systemic sclerosis. Pulmonary involvement in systemic sclerosis is morphologically indistinguishable from CFA, and a close relationship between the two diseases would seem to exist. This close relationship and the experimental work linking solvent exposure to CFA suggest that solvent exposure may be one cause of its misunderstood causes.

### IPF and environmental exposure

The best practice for an individual patient with IPF should now include education regarding awareness and avoidance of excess ambient air pollution. Indeed, published data clearly show the impact of air pollution on both IPF incidence and prognosis.

The previously cited work by Schoenheit et al. also considered self-reported exposure to air pollution in European IPF patients, finding that 38% of these patients reported this kind of background (81).

An Italian study investigated the association between chronic exposure to NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> and particulate matter with an aerodynamic diameter <10 µm (PM<sub>10</sub>) and IPF incidence in Northern Italy between 2005 and 2010, reporting the incidence of IPF as positively associated with NO<sub>2</sub> concentrations (19).

Ambient air pollution, particularly increased exposure to O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> primarily from motor vehicle exhaust fumes, increases the risk of acute exacerbation of IPF. More specifically, acute exacerba-

tions were significantly associated with antecedent 6-week increases in mean level, maximum level and number of exceedances above accepted O<sub>3</sub> standards (Hazard Ratio (HR) 1.57, 95% CI 1.09–2.24; HR 1.42, 95% CI 1.11–1.82; and HR 1.51, 95% CI 1.17–1.94, respectively) and NO<sub>2</sub> (36).

The same Authors reported that lower mean predicted FVC % was consistently associated with increased mean exposure to PM<sub>10</sub> in the 2 to 5 weeks preceding the clinical measurements; lower mean predicted FVC % over the study period was inversely related to the mean levels of NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, and PM<sub>10</sub> (37).

Another part of the previously cited MESA study by Sack et al. reported that environmental pollution (fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>), nitrogen oxides (NO<sub>x</sub>), nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and ozone (O<sub>3</sub>)) assessed at the home of community-dwelling participants correlated with qualitative (ILA) and quantitative (HAA) HRCT abnormalities suggesting the presence of subclinical ILD (80).

In 2018, Winterbottom et al. assessed the relationship between average PM<sub>10</sub> levels and rate of functional decline in 135 IPF patients from 2007 to 2013. They found a significant correlation between average PM<sub>10</sub> levels and increased rate of FVC decline in these subjects during the study period, with each µg/m<sup>3</sup> increase in PM<sub>10</sub> corresponding with an additional 46 cc/y decline in FVC (P=0.008) (90).

In a recent French study, IPF patients were selected from the French cohort COhorte FIbrose for a follow-up study assessing factors associated with disease progression, Acute Exacerbations (AE) and death. AE events were significantly associated with a higher mean concentration of O<sub>3</sub> during the exposure period, with an HR of 1.47 (95% CI 1.13 to 1.92) per 10 µg/m<sup>3</sup> (p=0.005). No association was observed between AE and NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub>. Disease progression was not associated with increased cumulative concentrations of NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub> or PM<sub>2.5</sub>. Mortality was significantly associated with increased cumulative exposure to PM<sub>10</sub> and to PM<sub>2.5</sub> (83).

A Finnish study assessing the presence of coal dust pigment and inorganic particulate matter in 73 lung tissue samples from the national IPF registry found that all of them contained varying amounts of

coal dust pigment and inorganic particulate matter. Interestingly, samples from southern Finland, which is more densely populated and presents higher levels of fine particulate matter in the air, more frequently showed a higher dust content than samples coming from northern Finland. The highest particulate content scores were observed in samples from patients with known exposure to inorganic dust (55).

### IPF and smoking

Cigarette smoking seems to be the most strongly associated risk factor in both sporadic IPF and familial pulmonary fibrosis, as stated by Steele and colleagues in 2005: their work assessed an OR for familial IPF equal to 3.6 (95% CI 1.3-9.8) among ever-smokers (87). Current or former smokers have consistently been overrepresented in IPF.

In 2014, a Swedish study assessed the effects of smoking, gender and occupational exposure on the risk of developing severe pulmonary fibrosis (PF). The results showed that the effects of smoking were amplified by male gender and occupational exposure, OR 4.6 (95% CI 2.1-10.3) for PF, and OR 3.0 (95% CI 1.3-6.5) for IPF, compared to non-exposed women. Higher cumulative smoking exposure was linearly associated with increased risks. Smoking also had a dose-related association with the risk of severe PF: compared with smoking less than 10 pack-years, smoking  $\geq 20$  pack-years was associated with increased risk of PF and IPF, with an OR of 2.6 (95% CI 1.4-4.9) and of 2.5 (95% CI 1.3-5.0), respectively. Men with a history of smoking and occupational exposure constituted a particularly high-risk group (24).

A Finnish study examined 45 non-smokers, 66 ex-smokers and 17 current smokers with IPF. Current smokers were younger at baseline compared to non-smokers and ex-smokers. The median survival of non-smokers and current smokers was longer (55.0 and 52.0 months, respectively) than that of ex-smokers (36.0 months) ( $p=0.028$  and  $0.034$ , respectively) (39).

An Australian study reported on 503 cases with IPF and 902 controls. Current or past tobacco smoking was associated with an increased risk of IPF with an OR=2.20 (95% CI 1.74-2.79). More

specifically, occupational exposure to passive smoke (OR=2.04; 95% CI 1.16-3.60) and respirable dust (OR=1.41; 95% CI 1.07-1.88) were associated with an increased risk, whereas other forms of occupational exposure to specific organic, mineral or metal dusts were not associated with IPF (1).

### DISCUSSION

Determining exposure in IPF is always challenging, since this disease is usually diagnosed after a lifetime of chronic and often mixed exposure, making it difficult to identify potentially relevant causes. Furthermore, in clinical settings, appointment time constraints, patient unawareness and complex exposure histories are all barriers to obtain a comprehensive environmental and occupational exposure history. Simple standardised questionnaires could help physicians to identify those patients who deserve second-level assessment by an occupational physician. In addition to detailed questionnaires, there is a need for better objective measurements of exposure. Having a trained professional, e.g. an industrial hygienist, assessing the home and work environment, could better identify and quantify exposure. Individual circulating or other biomarkers of exposure could help determine the internalised dose and sensitisation. As many of these forms of exposure are ubiquitous in the environment, it would be important to determine whether there is individualised susceptibility to certain types of exposure.

Better questionnaires and objective assessments of environmental exposure may also help to distinguish individuals with fibrotic lung diseases other than IPF. In particular, chronic exposure to occult environmental factors can cause chronic hypersensitivity pneumonitis with UIP features.

As recently stressed by Lee et al. when dealing with the occupational burden of non-malignant respiratory diseases, the occupational burden is greater than previously acknowledged, and could affect all types of ILD (16, 45). The Authors insist in particular on the importance of occupational medicine training for all pulmonary and clinical practitioners performing routine exposure assessment of ILD patients; they also suggest the importance of future investigations regarding environmental and occu-

pational exposure, by collecting data in multicentre studies and national registries. These initiatives, conducted through structured interviews by trained professionals, should highlight potentially modifiable ILD-predisposing factors, such as environmental antigens, and assess the impact of on-going exposure on the clinical course of ILD (44).

The benefits of eliminating exposure need to be explored as a therapeutic approach. For example, treatment of GERD may slow progression and perhaps improve survival in IPF (78); however, there is a paucity of data investigating similar outcomes for environmental exposure. Measurements performed during home and workplace assessments by a trained professional could lead to environmental remediation and potential improvements in health. The efficacy of such interventions in reducing respiratory symptoms has been demonstrated for asthma, but no studies have been performed in individuals with IPF.

## CONCLUSIONS

Several sources of evidence, therefore, including investigations of pathogenesis and observational studies, support the hypothesis that environmental agents may have an aetiological role in IPF, which probably represents the end-stage of antecedent acute or subacute disease provoked by a variety of causes. Moreover, current sources of evidence firmly support the need for a multidisciplinary assessment of IPF patients, also involving occupational physicians to complete the clinical history with a study on environmental and occupational exposure. This approach may also help scientific research to collect epidemiological data useful for better understanding this challenging disease.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED BY THE AUTHORS

## REFERENCES

1. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, et al: Occupational and environmental risk factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Australia. In: *Occupational and Environmental Health*. Vol 52. European Respiratory Society; 2018:PA5068. doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA5068
2. Aburto M, Herráez I, Iturbe D, et al: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis. *Med Sci (Basel, Switzerland)*. 2018;6. doi:10.3390/medsci6030073
3. Adamson IY, Prieditis H: Silica deposition in the lung during epithelial injury potentiates fibrosis and increases particle translocation to lymph nodes. *Exp Lung Res* 1998;24:293-306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635252>. Accessed October 16, 2019
4. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, et al : High-Resolution CT of Asbestosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Roentgenol* 2003;181:163-169. doi:10.2214/ajr.181.1.1810163
5. Archer VE, Renzetti AD, Doggett RS, et al: Chronic Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lung in Uranium Miners. *J Occup Environ Med* 1998;40:460-474
6. Armanios MY, Chen J, Cogan JD, et al: Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317-1326. doi:10.1056/NEJMoa066157
7. Attanoos RL, Alchami FS, Pooley FD, et al: Usual interstitial pneumonia in asbestos-exposed cohorts - concurrent idiopathic pulmonary fibrosis or atypical asbestosis? *Histopathology* 2016;69:492-498. doi:10.1111/his.12951
8. Awadalla N, Hegazy A, Elmetwally R, et al: Occupational and Environmental Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Egypt: A Multicenter Case-Control Study. *Int J Occup Environ Med* 2012;3:107-116
9. Barber CM, Fishwick D: Importance of past occupational exposures in the rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax* 2012;67:264. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200836
10. Barber CM, Wiggins RE, Young C, et al: UK asbestos imports and mortality due to idiopathic pulmonary fibrosis. *Occup Med (Chic Ill)* 2016;66:106-111. doi:10.1093/occmed/kqv142
11. Barber CM, Wiggins RE, Fishwick D: Mortality due to IPF and mesothelioma in Europe - A link with historic asbestos use? In: *6.2 Occupational and Environmental Health*. Vol 48. European Respiratory Society; 2016: OA457. doi:10.1183/13993003.congress-2016.OA457
12. Barber CM, Fishwick D: Idiopathic pulmonary fibrosis and asbestos use. *BMJ*. 2019;364:2019. doi:10.1136/bmj.11041
13. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas D, et al: Occupational and Environmental Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(4):307-315. doi:10.1093/aje/152.4.307
14. Behr J: Oxidants and Antioxidants in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Lynch JP, Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. New York: Marcel Dekker; 2004:379-396



15. 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;6:2. doi:10.3390/jcm6010002
16. Blanc PD, Annesi-maesano I, Balmes JR, et al: American Thoracic Society The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. 2019;199:1312-1334. doi:10.1164/rccm.201904-0717ST
17. Chioma OS, Drake WP: Role of microbial agents in pulmonary fibrosis. *Yale J Biol Med* 2017;90:219-227
18. Churg A: The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1124-1140. doi:10.1164/ajrccm.154.4.8887617
19. Conti S, Harari S, Caminati A, et al: The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. 2018. doi:10.1183/13993003.00397-2017
20. Coward WR, Saini G, Jenkins G: The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:367-388. doi:10.1177/1753465810379801
21. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al : Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:729-737. doi:10.1164/rccm.200804-550OC
22. De Sadeleer LJ, Verleden SE, De Dycker E, et al : Clinical behaviour of patients exposed to organic dust and diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2018;23:1160-1165. doi:10.1111/resp.13342
23. Desai O, Winkler J, Minasyan M, et al: The role of immune and inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Med* 2018;5(MAR). doi:10.3389/fmed.2018.00043
24. Ekström M, Gustafson T, Boman K, 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;4:1-5. doi:10.1136/bmjopen-2013-004018
25. Fastrès A, Felice F, Roels E, et al: The Lung Microbiome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Promising Approach for Targeted Therapies. *Int J Mol Sci* 2017;18. doi:10.3390/ijms18122735
26. Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al: Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:832-837. doi:10.1164/rccm.200906-0959OC
27. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al: Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013;45:613-620. doi:10.1038/ng.2609.Genome-wide
28. Frana TS, Beahm AR, Hanson BM, et al : Isolation and Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Pork Farms and Visiting Veterinary Students. *PLoS One* 2013;8(1). doi:10.1371/journal.pone.0053738
29. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, et al: Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011;105:1902-1907. doi:10.1016/j.rmed.2011.08.022
30. Glassberg MK: Overview of idiopathic pulmonary fibrosis, evidence-based guidelines, and recent developments in the treatment landscape. *Am J Manag Care* 2019;25(11 Suppl):S195-S203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31419091>
31. Guler S, Zumstein P, Berezowska S, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis in a Swiss interstitial lung disease reference centre. *Swiss Med Wkly* 2018;148. doi:10.4414/smw.2018.14577
32. Gustafson T, Dahlman-Höglund A, Nilsson K, et al: Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.027
33. 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;119:428-433. doi:10.1378/chest.119.2.428
34. Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al: Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*. 1996;347(8997):284-289. doi:10.1016/S0140-6736(96)90465-1
35. Iwai K, Mori T, Yamada N, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:670-675. doi:10.1164/AJRCCM.150.3.8087336
36. Johannson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J* 2014;43:1124-1131. doi:10.1183/09031936.00122213
37. Johannson KA, Vittinghoff E, Morisset J, et al: Air Pollution Exposure Is Associated With Lower Lung Function, but Not Changes in Lung Function, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018;154:119-125. doi:10.1016/j.chest.2018.01.015
38. Johnston I, Britton J, Kinnear W, et al: Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *BMJ* 1990;301:1017-1021. doi:10.1136/bmj.301.6759.1017
39. Kärkkäinen M, Kettunen HP, Nurmi H, et al: Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2017;18:1-10. doi:10.1186/s12931-017-0642-6
40. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, et al : Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med* 2013;13:1-11. doi:10.1186/1471-2466-13-53
41. Kim SY, Kang DM, Lee HK, et al: Occupational and

- Environmental Risk Factors for Chronic Fibrosing idiopathic Interstitial Pneumonia in South Korea. *J Occup Environ Med* 2017;59:e221-e226. doi:10.1097/JOM.0000000000001153
42. Kitamura H, Ichinose S, Hosoya T, 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;203:575-585. doi:10.1016/j.prp.2007.04.008
43. Koo J-W, Myong J-P, Yoon H-K, et al: Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21:107-112. doi:10.5588/ijtld.16.0167
44. Lee CT, Adegunsoye AO, Chung J, 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
45. Lee CT, Streck ME: Occupational Burden in Chronic Respiratory Disease: Call for Recognition, Training and Data Capture. *Am J Respir Crit Care Med* July 2019:rccm.201907-1288LE. doi:10.1164/rccm.201907-1288LE. Accessed in data 10-16-2019
46. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, et al: Familial idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical features and outcome. *Chest*. 2005;127:2034-2041. doi:10.1378/chest.127.6.2034
47. Lee SH, Kim DS, Kim YW, et al: Association Between Occupational Dust Exposure and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2015;147:465-474. doi:10.1378/CHEST.14-0994
48. Leggat PA, Kedjarune U, Smith DR: Occupational health problems in modern dentistry: A review. *Ind Health* 2007;45:611-621. doi:10.2486/indhealth.45.611
49. Ley B, Collard HR: Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epidemiol*. 2013;(5):483-492
50. Li J, Cone JE, Brackbill RM, et al: Pulmonary fibrosis among World Trade Center responders: Results from the WTC health registry cohort. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(5). doi:10.3390/ijerph16050825
51. Liang J, Zhang Y, Xie T, et al: Hyaluronan and TLR4 promote surfactant protein C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice. *Nat Med* 2016;22:1285-1293. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
52. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al: The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153:1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
53. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al: Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138-153. doi:10.1016/S2213-2600(17)30433-2
54. Maharaj S, Shimbori C, Kolb M: Fibrocytes in pulmonary fibrosis: A brief synopsis. *Eur Respir Rev* 2013;22:552-557. doi:10.1183/09059180.00007713
55. Mäkelä K, Ollila H, Sutinen E, 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;40:136-142. doi:10.1016/j.anndiagpath.2019.04.011
56. Mangum JB, Bermudez E, Sar M, et al : Osteopontin expression in particle-induced lung disease. *Exp Lung Res*. 2004;30:585-598. doi:10.1080/01902140490476346
57. Marques C, Machado D, Marques I, et al : Is probable usual interstitial pneumonia pattern synonymous with idiopathic pulmonary fibrosis? *Pulmonology*. 2019;25:253-255. doi:10.1016/j.pulmoe.2019.03.005
58. Martinez FJ, Chisholm A, Collard HR, et al: The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches. *Lancet Respir Med* 2017;5:61-71. doi:10.1016/S2213-2600(16)30325-3
59. Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al : Occupational and Environmental Factors and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259-265. doi:10.1093/annhyg/meh090
60. Molyneaux PL, Maher TM: The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013;22:376-381. doi:10.1183/09059180.00000713
61. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SAG, et al : The Role of Bacteria in the Pathogenesis and Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:906-913. doi: 10.1164/rccm.201403-0541OC
62. Monso E, Tura JM, Marsal M, et al: Mineralogical Microanalysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Environ Heal An Int J* 1990;45:185-188. doi:10.1080/00039896.1990.9936714
63. Morell F, Villar A, Montero MÁ, et al: Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2013. doi:10.1016/S2213-2600(13)70191-7
64. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, et al: Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med* 1998;40:363-367. doi:10.1097/00043764-199804000-00011
65. Naikawadi RP, Disayabutr S, Mallavia B, et al: Telomere dysfunction in alveolar epithelial cells causes lung remodeling and fibrosis. *JCI Insight* 2016;1:2-12. doi:10.1172/jci.insight.86704
66. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et al: Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: Review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012;21:355-361. doi:10.1183/09059180.00002512
67. Nett RJ, Cummings KJ, Cannon B, et al: Dental person-

- nel treated for idiopathic pulmonary fibrosis at a tertiary care center — Virginia, 2000–2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:270–273. doi:10.15585/mmwr.mm6709a2
68. Oh J-H, Yang M, Yang Y-S, et al: Microarray-Based Analysis of the Lung Recovery Process After Stainless-Steel Welding Fume Exposure in Sprague-Dawley Rats. *Inhal Toxicol* 2009; 21: 347–373. doi: 10.1080/08958370802464281
  69. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, 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;60:665–671. doi:10.1136/thx.2004.027326
  70. Paolucci G, Nicolici V, Folletti I, et al: Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Southern Europe: A Case-Control Study. Vol 44. *ERS Journals* 2014. [https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl\\_57/P1912](https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1912). Accessed July 24, 2019
  71. Paolucci G, Folletti I, Torén K, et al: Occupational risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Southern Europe: A case-control study. *BMC Pulm Med* 2018;18:2–7. doi:10.1186/s12890-018-0644-2
  72. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al: Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism and Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA* 2013;309:2232. doi:10.1001/jama.2013.5827
  73. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM, et al: Occupational Risks for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Mortality in the United States. *Int J Occup Environ Health* 2008;14:117–123. doi:10.1179/oe.2008.14.2.117
  74. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al: Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810–816. doi:10.1164/rccm.200602-163OC
  75. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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;183:788–824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
  76. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44–e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
  77. Riccò M: Lung fibrosis and exposure to wood dusts: two cases report and review of the literature. *Med Pr* 2015;66:739–747
  78. Richeldi L, Collard HR, Jones MG: Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389:1941–1952. doi:10.1016/S0140-6736(17)30866-8
  79. Sack CS, Doney BC, Podolanczuk AJ, 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;196:1031–1039. doi:10.1164/rccm.201612-2431OC
  80. Sack C, Vedal S, Sheppard L, et al: Air pollution and sub-clinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air-lung study. *Eur Respir J* 2017;50(6). doi:10.1183/13993003.00559-2017
  81. Schoenheit G, Becattelli I, Cohen AH: Living with idiopathic pulmonary fibrosis: An in-depth qualitative survey of European patients. *Chron Respir Dis* 2011;8:225–231. doi:10.1177/1479972311416382
  82. Scott J, Johnston I, Britton J: What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990;301:1015–1017. doi:10.1136/bmj.301.6759.1015
  83. Sesé L, Nunes H, Cottin V, et al: Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2018;73:145–150. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-209967
  84. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* 2018;19:32. doi:10.1186/s12931-018-0730-2
  85. Shukla SK, Ye Z, Sandberg S, et al: The nasal microbiota of dairy farmers is more complex than oral microbiota, reflects occupational exposure, and provides competition for staphylococci. *PLoS ONE* 2017;12(8): e0183898.
  86. Singh Z, Chadha P, Sharma S: Lung health among welders. *Toxicol Ind Health* 2016;1:6–10. doi: 10.1177/0748233715590518
  87. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al: Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1146–1152. doi:10.1164/rccm.200408-1104OC
  88. Taskar VS, Coultas DB: Is Idiopathic Pulmonary Fibrosis an Environmental Disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:293–298. doi:10.1513/pats.200512-131tk
  89. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, 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;188:733–748. doi:10.1164/rccm.201308-1483ST
  90. Winterbottom CJ, Shah RJ, Patterson KC, et al: Exposure to Ambient Particulate Matter Is Associated With Accelerated Functional Decline in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2018. doi:10.1016/j.chest.2017.07.034
  91. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, et al: Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: When is it truly idiopathic? *Eur Respir Rev* 2014;23:308–319
  92. Yang IV, Schwartz DA: Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res* 2015;165:48–60. doi:10.1016/j.trsl.2014.03.011

# Fibrosi polmonare idiopatica e fattori di rischio occupazionali

SILVIA RANZIERI, ELISA ILLICA MAGRINI, PAOLA MOZZONI, ROBERTA ANDREOLI, GIOVANNA PELÀ, GIUSEPPINA BERTORELLI, MASSIMO CORRADI

Dipartimento di Medicina e Chirurgia - Università di Parma

## INTRODUZIONE

Le Polmoniti Interstiziali Idiopatiche (IIP) appartengono al più ampio gruppo delle Patologie Interstiziali Idiopatiche (ILD) (figura 1). Le IIP hanno un'etiologia sconosciuta e condividono un certo numero di caratteristiche cliniche e radiologiche, essendo distinte tra loro primariamente dal *pattern* istopatologico alla biopsia polmonare. La diagnosi è basata sull'anamnesi, l'esame obiettivo, le immagini della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), i test di funzionalità respiratoria e la biopsia polmonare. Le IIP, classificate in 8 sottotipi istologici (tabella 1) (89), sono caratterizzate da differenti gradi di infiammazione e fibrosi. Il trattamento e la prognosi variano in base al sottotipo e vanno da un eccellente risultato ad un quadro quasi sempre fatale. Tra le diverse IIP, la Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) (anche detta Alveolite Fibrosante Criptogenetica, CFA) è l'entità clinica specifica di più comune riscontro, e sarà discussa successivamente.

## EPIDEMIOLOGIA

I dati riportati per la prevalenza e l'incidenza della IPF variano in base ai metodi di valutazione, all'età ed alla zona geografica della popolazione di pazienti. Sia la prevalenza che l'incidenza aumentano con l'età, e l'esordio tipicamente avviene nella sesta e settima decade; la IPF si osserva raramente in pazienti al di sotto dei 50 anni di età; sia la prevalenza che l'incidenza sono più elevate negli uomini che nelle donne (75). Avere parenti stretti affetti da IPF sembra essere il fattore di rischio più importante nello sviluppo della malattia, come riportato da uno studio messicano di García-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),  $p < 0.0001$  (29).

In una successiva revisione sistematica, la prevalenza riportata per la IPF varia da 0.5 a 27.9/100000 abitanti, e l'incidenza da 0.22 a 8.8/100000 abitanti/anno (40). Negli Stati Uniti l'incidenza complessiva stimata per la IPF varia da 7 a 16 casi/100000 abitanti/anno (74). In Europa, la prevalenza della IPF varia da 1.25 a 23.4 casi/100000 abitanti, e

l'incidenza annuale varia da 0.22 a 7.4 casi/100000 abitanti/anno (66).

## PATOGENESI

La comprensione della patogenesi della IPF è tuttora una sfida. L'opinione corrente è che essa venga influenzata sia da fattori genetici che ambientali. Numerosi studi di patogenesi e studi osservazionali indicano che la definizione "idiopatica" potrebbe, in realtà, nascondere un'intricata relazione tra fattori endogeni, genetici ed epigenetici, da un lato, e fattori esogeni dall'altro. Una recente revisione della letteratura fatta 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, e possano essere schematizzati come segue (84) (figura 2).

### - Ambiente:

- l'anamnesi tabagica rimane il fattore di rischio più importante dopo le mutazioni genetiche (responsabili delle forme familiari, 5% del totale dei casi) (46), ed influenza anche la prognosi, peggiore nei fumatori che nei non fumatori: Taskar e Coultas hanno identificato un OR stimato complessivo per IPF di 1.58 (95% CI 1.27-1.97) per pazienti con anamnesi tabagica positiva rispetto a pazienti con anamnesi tabagica negativa (88). Un recente studio australiano di Abramson et al. ha mostrato 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) (1). Paolucci et al. hanno raggiunto la medesima conclusione valutando il rischio di sviluppare UIP in lavoratori esposti a fumo di tabacco nell'ambiente lavorativo (OR 2.2; 95% CI, 1.2-4.0) (71);

- la revisione della letteratura disponibile operata da Taskar e Coultas ha identificato anche correlazioni significative tra la IPF e numerose esposizioni occupazionali, quali il lavoro agricolo (OR complessivo stimato 1.65; 95% CI, 1.20-2.26), l'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), pietra, sabbia



e silice (OR complessivo stimato 1.97; 95% CI, 1.09-3.55) (88);

- gli studi compiuti per valutare il ruolo degli agenti microbici hanno mostrato che essi giocano un ruolo molto significativo sia nelle esacerbazioni sia nell'induzione della fibrosi polmonare in modelli animali. Una recente revisione della letteratura afferma che, nonostante la disponibilità di dati molto limitati sull'induzione della fibrosi nell'uomo, i rapporti tra gli agenti microbici e la fibrosi polmonare si stanno facendo più chiari. I virus sono stati ampiamente studiati, con risultati contraddittori: la maggior parte degli studi ha valutato la presenza di Herpesvirus umani (HHV) in campioni di parenchima polmonare o in campioni di Lavaggio Bronco-Alveolare (BAL), con alcune 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) (17). 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, ed indurle ad esprimere *markers* mesenchimali (17). Le evidenze attuali, quindi, suggeriscono che i virus possano essere parte attiva nella progressione e nelle esacerbazioni acute delle patologie fibrotiche polmonari, piuttosto che nell'induzione vera e propria della fibrosi (17). Anche i batteri possono contribuire allo sviluppo della malattia; l'analisi di campioni di BAL in pazienti con IPF ha mostrato un incremento del carico batterico, con la presenza di molte diverse specie quali *M. Catharralis*, *P. Aeruginosa*, *S. Pneumoniae*, *P. Mirabilis*, *Neisseria* spp e *Veillonella* spp (17, 61). *S. Pneumoniae* potrebbe agire come un innesco per la progressione della fibrosi, dal momento che il trattamento dell'infezione ha mostrato di arrestare la progressione della fibrosi in modelli murini (17). I batteri potrebbero anche beneficiare del reflusso gastro-esofageo, comorbidità tipica nei pazienti con IPF; comunque, non è ancora stato chiarito se le infezioni batteriche rappresentino una causa primaria o secondaria di IPF, o una semplice causa di esacerbazioni (60). Per quanto riguarda i funghi, esiste qualche studio riguardante le infezioni da *P. Brasiliensis* e da *Aspergillus* (17). I dati disponibili sulla terapia antimicrobica in pazienti con IPF mostrano che la prognosi sembra essere più favorevole 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 (17). Inoltre, molte tipologie di esposizione ambientale potrebbero determinare cambiamenti nel microbioma, altro possibile agente chiave nella patogenesi della IPF, come sarà trattato più avanti in questo lavoro.

- Genetica: le varianti genetiche implicate nella Polmonite Interstiziale Familiare e nei casi di IPF con mutazioni genetiche sporadiche riguardano geni adibiti al man-

tenimento della lunghezza dei telomeri (TERT, TERC, PARN, RTEL) (6, 84), e geni responsabili di disfunzioni del surfactante (SFTPC, SFTPA2) (84). Tra i fattori di rischio per lo sviluppo della malattia si ritrovano mutazioni di geni coinvolti nella biologia dei telomeri (TERT, TERC, OBFC1) (6, 21, 84), geni coinvolti nella difesa dell'ospite (MUC5B, ATP11A, TOLLIP, TLR3) (27, 84) e geni della barriera cellulare (DSP, DPP9) (84). La più significativa di queste mutazioni parrebbe essere una variante con guadagno di funzione nella regione del promotore di MUC5B, che conferisce ai portatori malati di IPF una migliore prognosi (72).

- Alterazioni epigenetiche: la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni e l'alterazione dei microRNA (indotta da fattori genetici o esogeni) presentano una rilevanza crescente nella patogenesi della IPF (84). Numerosi studi identificano il fumo di tabacco come un forte effetto di modificazioni epigenetiche, e l'invecchiamento gioca anch'esso un ruolo importante all'interno di questi meccanismi di regolazione (92).

- Invecchiamento: come sottolineato da Sgalla et al., molti cambiamenti legati all'età possono essere coinvolti nella IPF (26, 84). L'invecchiamento è associato ad un aumento della risposta fibrotica nei confronti di un danno, ed alla resistenza all'apoptosi nei miofibroblasti (52).

Taskar e Coultas hanno classificato i meccanismi biologici sottostanti la genesi della IPF in quattro categorie: 1) contatto e persistenza di un agente inalato, 2) risposta infiammatoria endogena, 3) risposta immunitaria e 4) risposta fibrotica (figura 3) (88).

5. *Contatto e persistenza di un agente inalato*: modelli animali esposti per via inalatoria a particelle minerali suggeriscono che la dose inalata, le caratteristiche fisiche della particella ed i meccanismi di *clearance* polmonare sono tutti fattori coinvolti nella catena di eventi "cattura da parte delle cellule epiteliali - ritenzione all'interno del polmone - danno", innescata dalle particelle inalate (18). Infatti, il superamento dei meccanismi di *clearance* rappresenta il punto d'inizio della deposizione di particelle inalate nell'interstizio, dove causano infiammazione, con il rilascio di fattori di crescita macrofagici che stimolano la proliferazione delle cellule mesenchimali e la deposizione di matrice extracellulare (88). Caratteristiche individuali anatomiche e fisiologiche possono favorire la penetrazione e la deposizione delle particelle; l'aumento della ventilazione come in occasione di esercizio fisico può aumentare la distribuzione di particelle inalabili al polmone.

6. *Risposta infiammatoria endogena*: l'inalazione di agenti esterni è in grado di causare stress ossidativo nel polmone, come è emerso valutando i livelli di enzimi antiossidanti glutatione-dipendenti in pazienti con pneumoconiosi del lavoratore di carbone e Polmonite da Ipersensibilità (HP); sono stati anche rilevati bassi livelli di glutatione in campio-

ni di BAL di pazienti con IPF (14). Questo dato è a favore di un legame tra IPF e stress ossidativo polmonare indotto da agenti esogeni.

7. *Risposta immunitaria*: la fibrosi secondaria ad un danno può derivare da un anomalo *pattern* di risposta del sistema immunitario. I macrofagi sono tra gli effettori più importanti coinvolti nello sviluppo della fibrosi polmonare. Uno squilibrio nel rapporto tra i macrofagi M1 e M2, con un passaggio dal fenotipo M1 al fenotipo M2 pro-fibrogeno, è causa di un'eccessiva risposta al danno, con deposizione di tessuto fibrotico (23). Il rapporto tra le cellule dell'immunità e la fibrosi polmonare è un'area di ricerca attiva, dal momento che la presenza di un elevato numero di queste cellule a livello locale può contribuire a creare un micro-ambiente pro-fibrotico; inoltre, come detto in precedenza, la risposta immunitaria verso i microorganismi può modificare ed influenzare la patogenesi della IPF.

8. *Risposta fibrotica*: alcuni studi basati su modelli animali hanno mostrato che la risposta fibrotica nei confronti di agenti ambientali inalati dipende dalla produzione di specifici *pattern* di citochine: Mangum et al. hanno studiato l'espressione del gene dell'osteopontina in un modello di fibrosi polmonare indotta sperimentalmente nel ratto facendo inalare diossido di titanio, osservando un aumento di questa citochina pro-adesiva e chemoattrattiva in campioni di BAL prima che si sviluppassero lesioni parenchimali (56). Richeldi et al. hanno sottolineato che una risposta patologica nei confronti di danni polmonari cronici, comportante la deposizione di tessuto fibrotico, può essere associata ad una disfunzione delle Cellule Epiteliali Alveolari Tipo II (AEC2) ed all'invecchiamento precoce dell'epitelio (78). Infatti, come osservato da Naikawadi et al., la disfunzione telomericale nelle AEC2 comporta rimodellamento età-dipendente del polmone e fibrosi in modelli murini (65). Un altro studio di Liang et al. ha mostrato che le AEC2 nei pazienti con IPF presentano una capacità replicativa alterata (51).

Secondo Taskar e Coultas, la relazione tra esposizione ed IPF soddisfa il criterio di plausibilità biologica, siccome la malattia si sviluppa con un iniziale danno epiteliale seguito dall'attivazione di meccanismi riparativi anomali. Inoltre, modelli animali hanno mostrato che particelle minerali esogene vengono catturate dalle cellule epiteliali, con possibile sviluppo di danno. Gli stessi autori affermano anche che le varianti genotipiche individuali possono influenzare la cattura delle particelle a livello epiteliale, il danno cellulare e la conseguente risposta infiammatoria e fibrotica, creando, quindi, una suscettibilità individuale variabile tra gli individui esposti ad agenti fibrosanti. Essi sottolineano anche che i modelli animali di fibrosi polmonare indotta da farmaci sostengono l'ipotesi di un collegamento tra la IPF e l'inalazione di agenti dannosi (88). Infatti, nei topi, l'inalazione di particelle di silice rappresenta uno stimolo per il loro immagazzinamento nell'interstizio e per l'attiva-

zione dell'infiammazione attraverso lo stress ossidativo, con l'intervento di linfociti T e macrofagi (3); i fumi di saldatura mostrano, come effetto espositivo cronico, l'induzione dell'espressione di geni riparativi (86); l'analisi dei *pattern* di trascrizione genica nell'esposizione cronica a fumi di saldatura nei ratti ha evidenziato molti aspetti in comune con il danno polmonare e la fibrosi indotti da altri fattori, quali la bleomicina (68).

## PATOBIOLOGIA

Come sottolineato da Sgalla e colleghi, la IPF è stata sempre definita come una patologia infiammatoria del polmone, ma attualmente può essere definita come una patologia a partenza epiteliale, dato che molte evidenze mostrano che un epitelio disfunzionale, che presenta gli effetti dell'invecchiamento e che sopporta micro-danneggiamenti multipli in cronico, cerca di rigenerarsi, ma le condizioni locali potrebbero orientarlo verso un eccesso di attività mesenchimale, convertendo così la riparazione tissutale in un processo cronico di deposizione di tessuto fibrotico (78, 84). Le nostre conoscenze riguardo a ciò che accade prima della diagnosi della patologia sono ancora incomplete: le caratteristiche anatomo-patologiche riscontrate alla diagnosi sono il risultato finale di un percorso che comprende la persistenza di uno o più fattori nocivi, l'alterazione dei meccanismi riparativi, l'infiammazione (con aumento dei livelli di IL-1 e TNF-alfa) e lo sviluppo di un micro-ambiente pro-fibrotico, che stimola una rigenerazione cronica ed un rimodellamento tissutale (15). Come sottolineato precedentemente, l'epitelio alveolare dei pazienti con IPF potrebbe essere diventato disfunzionale in conseguenza di tanti diversi fattori; questo fenotipo alterato comporta una menomazione anche a carico delle capacità riparative (78).

Le Cellule Alveolari Epiteliali di tipo 1 (AEC1) possono venire danneggiate da vari fattori, quali il reflusso gastroesofageo, il fumo, le infezioni, l'inalazione di Vapori, Gas, Polveri o Fumi (VGDF), e così via. Le AEC2, quindi, proliferano e si differenziano per ricostituire l'integrità polmonare dopo un insulto che causi la perdita di AEC1; se le AEC2 sono disfunzionali, la ricostituzione dell'epitelio alveolare potrebbe venire compromessa. Questo potrebbe essere il punto d'inizio della patogenesi della IPF (20). Come precedentemente affermato, molte evidenze hanno riscontrato che nei pazienti con IPF le AEC2 mostrano l'attivazione di varie vie di segnalazione coinvolte nella fibrogenesi, quali quella del TGF- $\beta$ 1, quella della Transizione Epiteliale-Mesenchimale (EMT), quella della cosiddetta "Unfolded Protein Response" (UPR); comunque, il modo in cui queste vie di segnalazione vengano attivate è tuttora non chiaro, anche se infezioni (HSV) e inalazione di VGDF sono state indicate come possibile causa (84). Inoltre, il danno endoteliale ed epiteliale inducono l'attivazione della cascata coagulativa

e, di conseguenza, uno stato pro-coagulativo attraverso l'incremento 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 (84). Questo microambiente riduce la degradazione della matrice extracellulare e promuove la differenziazione fibroblastica. È anche responsabile del reclutamento *in situ* di fibroblasti e fibrociti circolanti. Maharaj et al. hanno rilevato che la percentuale di fibrociti aumenta durante le esacerbazioni acute della IPF, e diminuisce quando la fase iperacuta termina, suggerendo che possano rappresentare un possibile *marker* per la fase acuta della deposizione di tessuto fibrotico (54).

Anche il profilo fisiologico delle vie aeree si modifica nel corso della patogenesi della IPF. Le cellule basali delle vie aeree regolano il loro fenotipo per adattarsi al danno cronico, cominciando, quindi, a proliferare in modo aberrante fino alla "bronchiolizzazione dello spazio alveolare", caratteristica tipica del *pattern* anatomo-patologico della polmonite interstiziale comune (UIP) (78).

Un altro elemento caratteristico del *pattern* UIP è dato dai Foci Fibroblastici (FF), piccoli *clusters* di fibroblasti e miofibroblasti attivati che si sviluppano accanto alle AEC2 iperplastiche. Questa vicinanza amplifica gli effetti del TGF- $\beta$ 1 e del microambiente profibrotico nel contesto di un parenchima polmonare evolvente verso la IPF (84).

L'infiammazione secondaria al danno tissutale potrebbe anche contribuire alla patogenesi della IPF attraverso l'attività dei macrofagi, che producono citochine e promuovono il microambiente profibrotico reclutando fibroblasti, cellule endoteliali ed epiteliali. Se il danno cronicizza, l'infiammazione può indurre una risposta riparativa disfunzionale legata alla produzione di Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS), che peggiora il danno epiteliale ed induce uno squilibrio tra fattori antiossidanti e pro-ossidanti. Il ruolo dei linfociti è ancora poco chiaro: alcune delle citochine da loro prodotte hanno un effetto pro-fibrotico, ed i *subset* Th2 e Th17 sono stati correlati alla patogenesi della malattia (15). In conclusione, per chiarire la connessione tra infiammazione ed IPF sono sicuramente richieste ulteriori indagini.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

La IPF dovrebbe rientrare nella diagnosi differenziale di tutti i pazienti adulti con dispnea da sforzo cronica di non determinata diagnosi, tosse, crepitii inspiratori bibasali, e/o *clubbing* digitale in assenza di sintomi sistemici od altri sintomi che orientino verso una malattia multisistemica. Solitamente, la IPF si riscontra in pazienti di almeno 60 anni di età (26). Essi spesso riportano l'insorgenza graduale di dispnea da sforzo e tosse non produttiva da alcuni mesi. Astenia, febbre, mialgie ed artralgie sono raramente riscontrate.

Il tasso di progressione della malattia tra i pazienti è molto variabile. Molti di essi presenteranno un lento ma pro-

gressivo declino delle condizioni cliniche, mentre una piccola percentuale 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 come compreso tra il 10 ed il 20% dei pazienti per anno (26).

All'esame obiettivo, sono generalmente udibili i crepitii bibasali, ma in rari casi possono mancare o essere monolaterali in fase iniziale di malattia. Pazienti con una malattia più avanzata possono presentare "*squeaks*" tele-inspiratori dovuti alle bronchiectasie da trazione. Anche se i dati relative alla fase precoce di malattia indicano il *clubbing* digitale presente in una quota di pazienti che va dal 45 al 75%, esso è un reperto tipico della IPF avanzata.

## DIAGNOSI

La IPF è diagnosticata attraverso l'identificazione di un *pattern* UIP rispondente a specifici criteri di carattere radiologico e/o istopatologico in pazienti con anamnesi negativa per possibili quadri ad eziologia nota, dal momento che un *pattern* UIP può essere riscontrato in altre interstiziopatie polmonari, anche di carattere occupazionale (tabella 2) (91). Questo metodo è delineato all'interno di linee guida approvate ed utilizzate in tutto il mondo, ed ha contribuito a standardizzare la diagnosi di questa patologia (58). Un documento stilato da *American Thoracic Society* (ATS) e *European Thoracic Society* (ERS) nel 2002, poi aggiornato nel 2013, patrocinava 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) (89). La IPF si configura, dunque, come una diagnosi di esclusione, formulata da un gruppo multidisciplinare (MDT), in pazienti con evidenza di patologia interstiziale polmonare in assenza di causa identificabile.

Come ribadito dalle ultime linee guida, l'elemento chiave richiesto per la diagnosi di IPF alla radiologia include un *pattern* UIP alla Tomografia Computerizzata ad Alta Risoluzione (HRCT), caratterizzato da "*honeycombing* con o senza bronchiectasie o bronchioloectasie da trazione periferiche", con una distribuzione prevalentemente basale e subpleurica. Le stesse linee guida raccomandano lo svolgimento di una biopsia polmonare chirurgica per confermare o meno la diagnosi di IPF in pazienti con *pattern* HRCT definibili come "UIP probabile", "UIP indeterminata", "incompatibile con UIP" (53, 76).

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). I diversi tipi di esposizione possono influenzare marcatamente il fenotipo di malattia: un'indagine nazionale coreana ha

messo in luce come l'esposizione a polveri fosse positivamente correlata ad un esordio più precoce della malattia, ad un più lungo periodo sintomatico prima della diagnosi, e ad una prognosi meno favorevole (47). Al contrario, uno studio retrospettivo belga ha confrontato tra loro i tassi di sopravvivenza di pazienti con Polmonite da Ipersensibilità Cronica (CHP), di pazienti con IPF esposti a polveri organiche (quali muffe o derivati di volatili), e di pazienti con IPF non esposti, evidenziando come l'*outcome* dei pazienti con IPF esposti fosse migliore dei non esposti, e peggiore di quello dei pazienti con CHP (22). Il rapporto tra la IPF e le esposizioni esogene merita, dunque, ulteriori approfondimenti. Pertanto, prima di formulare una diagnosi di IPF, è fondamentale considerare attentamente altre possibilità, dal momento che esistono notevoli similitudini cliniche e radiologiche tra la IPF ed altre interstiziopatie (2).

Per effetto delle somiglianze dei risultati della HRCT, molti pazienti con presunta IPF alla valutazione clinica preliminare potrebbero in realtà presentare una CHP (63). I pazienti potrebbero dimenticarsi di riferire una pregressa esposizione ad agenti ambientali o lavorativi, elemento fondamentale per orientare verso una diagnosi di CHP. Molti studi hanno anche mostrato che i fattori di rischio ambientali, tra cui le esposizioni lavorative, sono associati alla patogenesi della IPF (tabella 3).

## TRATTAMENTO

La terapia della IPF si è recentemente concentrata sulla fibrogenesi, conseguenza del percorso che il parenchima polmonare disfunzionale ha intrapreso durante lo sviluppo della malattia. I due agenti anti-fibrotici disponibili, Pirfenidone e Nintedanib, presentano solo un modesto effetto nel rallentare il declino della Capacità Vitale Forzata (FVC), indice della progressione della patologia, e sulla mortalità complessiva (30).

Le restrizioni applicate dalle agenzie di controllo del farmaco sull'approvazione di Pirfenidone e Nintedanib come agenti terapeutici anti-fibrotici per la IPF possono incoraggiarne un uso off-label per altre patologie fibrotiche del polmone; in aggiunta, i clinici potrebbero orientarsi verso una diagnosi di IPF in modo poco accurato, per cercare di far rientrare i pazienti all'interno della copertura prescrittiva di questi farmaci anche se la patologia potrebbe essere non-IPF.

## ESPOSIZIONI AMBIENTALI ED OCCUPAZIONALI IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI IPF

Molti pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di IPF potrebbero, in realtà, presentare un'interstiziopatia che è stata scatenata da un'esposizione ambientale od occupazionale (35, 63). Questo, naturalmente, implicherebbe che il quadro non possa essere definito idiopatico; la frazione di

popolazione con IPF attribuibile a fattori occupazionali è stata recentemente stimata come pari al 26% (16). Polveri e fumi metallici, polveri organiche, polveri minerali, vapori, gas, fumi non metallici, fumo di tabacco ambientale sono tutti stati 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 (47).

Studi condotti sulla UIP agli inizi degli anni '90 riportarono un tasso di mortalità più alto nel sesso maschile, nei soggetti più anziani e nei territori centrali di Inghilterra e Galles, suggerendo che l'esposizione lavorativa a determinati fattori potesse spiegare la concentrazione della patologia nelle aree maggiormente industrializzate (38). Ley e Collard confermarono questi dati, ipotizzando che, se agenti quali asbesto e silice, dopo essere stati inalati, possono causare fibrosi polmonare, lo stesso potrebbero fare altre esposizioni caratterizzate meno dettagliatamente (49).

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 (88).

Un recente lavoro di Sack e colleghi, considerando l'esposizione lavorativa a vapori, gas, polveri e fumi di soggetti adulti residenti in comunità, ha riscontrato alla HRCT alterazioni qualitative e quantitative connesse alla presenza di un'interstiziopatia subclinica (79).

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 (31).

Un lavoro molto recente di Li et al. 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 inalavano grandi quantità di polveri tossiche, 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 (50).

Un'altra possibile tipologia di esposizione sul luogo di lavoro è il fumo passivo; Paolucci et al. hanno esaminato il rapporto esistente tra il Fumo di Tabacco presente nell'Ambiente (ETS) di lavoro ed il rischio di sviluppare un *pattern* UIP, scoprendo che tale rischio raddoppia in presenza



di ETS: l'OR, corretto per età, sesso ed anamnesi tabagica positiva, è pari a 2.2 (95% CI, 1.2-4.0) (71).

Una nota scritta da Marques e colleghi, ed inviata come lettera all'editore, sottolinea come spesso i clinici rilevino esposizioni ambientali od occupazionali svolgendo un'anamnesi auto-riportata 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, fattori di rischio lavorativi quali silice, polvere di metallo, lavoro agricolo) (57). La sfida è distinguere quelle davvero rilevanti dal punto di vista clinico.

## Metalli

Il primo studio a valutare formalmente il ruolo dell'esposizione lavorativa nell'eziologia della IPF è stato uno studio caso-controllo svolto a Nottingham, in Gran Bretagna. Esso ha reclutato 40 casi di IPF e 106 controlli compatibili per età, sesso e provenienza, utilizzando un questionario inviato per via postale per raccogliere dati sulla storia occupazionale e sull'esposizione a polveri durante tutta la vita. I casi hanno mostrato una probabilità lievemente maggiore di riferire un'esposizione a qualsiasi tipo di polvere sul lavoro rispetto ai controlli (OR 1.32, 95% CI 0.84-2.04); tuttavia, tra le possibili esposizioni riportate, si nota un netto picco relativo all'esposizione a polveri di metallo (OR 10.97, 95% CI 2.30-52.4) (82).

È stato successivamente svolto uno studio caso-controllo più vasto, relativo alla valutazione dell'esposizione a polveri di metallo sul lavoro, come *follow-up* del precedente studio pilota. Sono stati reclutati 218 casi di UIP e 569 controlli, tutti provenienti dall'area delle East Midlands, in Gran Bretagna. Le informazioni relative all'esposizione a polveri sul lavoro sono state raccolte sia attraverso questionari compilati autonomamente dai soggetti sia tramite intervista telefonica. Si è riscontrata l'evidenza di un aumento dell'esposizione a polveri di metallo nei casi rispetto ai controlli. È stata anche osservata la presenza di una relazione dose-risposta tra la malattia e l'esposizione alle polveri di metallo, in termini di numero di ore di esposizione al giorno e di numero di anni di esposizione. Gli specifici tipi di metallo ai quali i pazienti con IPF mostravano un'aumentata esposizione comprendevano ottone, piombo ed acciaio (34).

Nel 1994, in Giappone, i fattori collegati al rischio di sviluppo di IPF sono stati indagati da un punto di vista epidemiologico attraverso l'analisi di 1311 casi autoptici selezionati dai registri annuali nazionali delle autopsie coprendo un periodo di 12 anni. Il numero di casi di IPF era più che doppio tra i pazienti ex-esposti a solventi o polveri organiche. È stato elaborato un successivo studio caso-controllo su soggetti viventi, in parallelo rispetto ad uno studio caso-controllo post-mortem; un OR significativamente più elevato si evidenziava tra i metalmeccanici ed i minatori rispetto

ai controlli, reclutati tra soggetti sani e pazienti ospedalizzati (1.37 e 1.34, rispettivamente). Entrambi gli studi fornivano l'evidenza di un eccesso di rischio di morte per CFA tra gli operai metalmeccanici. Un aumento del rischio veniva riportato anche per altri tipi di esposizione occupazionale, tra cui il legno, i solventi organici, e vari tipi di polvere. L'attività di produzione di cadmio, cromo e piombo è stata specificamente collegata a questi dati (35).

Negli Stati Uniti, Baumgartner e colleghi hanno svolto uno studio multicentrico caso-controllo che includeva 248 pazienti con IPF e 491 soggetti di controllo compatibili per età, sesso e provenienza geografica, reclutati attraverso chiamate telefoniche verso numeri casuali. La polvere di metallo veniva, in questo modo, significativamente associata con la IPF (OR 2.0; 95% CI 1.0-4.0). Inoltre, il rischio aumentava con l'aumento della durata espositiva, suggerendo l'esistenza di una relazione dose-risposta (13).

Un altro studio multicentrico caso-controllo, questa volta ospedaliero, si è svolto nel 2001, includendo 102 casi di almeno 40 anni, ai quali la malattia era stata diagnosticata nei due anni precedenti utilizzando i più recenti criteri diagnostici. È stata utilizzata l'analisi di regressione logistica multipla per stimare gli OR corretti per IPF ed i relativi intervalli di confidenza al 95% (CI) per fattori di rischio singoli, applicando correzioni per età, sesso e regione di provenienza. L'esposizione a polveri di metallo era significativamente associata ad un aumento del rischio di IPF (OR 9.55; 95% CI 1.68-181.12) (59).

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 revisionarne i 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 (5).

Nel 2007, un lavoro svedese ha descritto uno studio caso-controllo elaborato per indagare quali tipi di esposizione occupazionale fossero associati allo sviluppo di fibrosi polmonare severa, ed in particolare di IPF. Gli Autori non hanno evidenziato nessun incremento del rischio legato all'esposizione a polveri di metallo (OR 0.9; 95% CI 0.51-1.59) (32). Questi risultati concordano con quanto pubblicato da Harris et al. 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 (33).

Altri studi giapponesi condotti su campioni autoptici hanno dimostrato un livello più alto di particelle inorganiche, tra cui alluminio e silicio, all'interno dei linfonodi ilari di pazienti con IPF rispetto a quelli dei controlli sani (42).

Pinheiro e colleghi hanno valutato il Rapporto di Mortalità Proporzionale (PMR) di pazienti con IPF provenienti da diversi contesti espositivi sul lavoro; tra di essi, i minatori

presentavano un PMR di 2.4 (95% CI 1.3-4.0), ed i fabbricanti di pezzi metallici un PMR di 1.9 (95% CI 1.1-3.1) (73).

Nel 2017 in Corea è stato condotto uno studio multicentrico caso-controllo ospedaliero. Con l'analisi di regressione logistica semplice, è stato osservato che l'esposizione a polveri di metallo è significativamente correlata alla IPF, così come qualsiasi esposizione lavorativa della durata superiore ad 1 anno (le polveri di metallo con un OR 4.00, 95% CI 1.34-11.97; le altre esposizioni lavorative con un OR 3.67, 95% CI 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% CI 1.36-18.17) all'analisi di regressione logistica multipla (43).

Nel 2018, uno studio caso-controllo italiano 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% CI 1.5-15.3) (71).

## Asbesto

Il primo lavoro che considerasse il possibile rapporto tra asbesto ed IPF è uno studio caso-controllo svolto da Mullen e colleghi nel 1998. Sono stati reclutati i casi di interstiziopatia afferenti a due ambulatori medici nel Connecticut (Stati Uniti), e pazienti ortopedici afferenti agli stessi ambulatori come controlli. I soggetti hanno ricevuto e compilato un questionario; 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 (OR 6.77; 95% CI 0.57-80.7). Tuttavia, lo studio riguardava un piccolo campione, i cui soggetti hanno mostrato un basso tasso di risposta al questionario, e le informazioni analizzate erano riportate autonomamente (64).

Nel loro studio caso-controllo precedentemente citato, Baumgartner e colleghi hanno rilevato un OR per asbesto pari a 1.1 (95% CI 0.6-1.9), basato sul riscontro di 26 casi di IPF esposti e 45 controlli esposti (13).

Un collegamento tra l'esposizione ad asbesto e la IPF è stato notato da Barber et al., analizzando il rapporto tra mortalità dovuta alla IPF in entrambi i sessi ed andamento delle importazioni di asbesto; questo rapporto, per gli Autori, risultava simile a quanto osservato per la mortalità da mesotelioma (10). Questo riscontro solleva il dubbio sul fatto che una percentuale della mortalità da IPF sia in realtà dovuta al mancato riconoscimento di un'eventuale esposizione ad asbesto. Asbestosi ed IPF possono essere clinicamente e radiologicamente sovrapponibili, quindi i clinici devono affidarsi principalmente all'anamnesi espositiva fornita dal paziente per distinguerle (4, 9, 53). 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 (9).

Gli stessi autori hanno rilevato una correlazione significativa tra la mortalità per mesotelioma e la mortalità per IPF (ma non per altre comuni forme di interstiziopatia) in 31 paesi europei; anche se limitati dalla disponibilità dei dati, essi hanno anche osservato un'associazione significativa tra l'uso di asbesto e la mortalità dovuta ad IPF per ogni paese (11). 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 (12).

Nel 2007 lo studio caso-controllo svolto da Gustafson e colleghi ha riscontrato un OR per l'esposizione ad asbesto pari a 0.8 (95% CI 0.44-1.47), considerando 15 casi e 72 controlli esposti compresi nell'analisi (32).

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-riferite. I risultati hanno mostrato che i pazienti che riferivano una storia di esposizione ad asbesto ammontavano al 20% del totale della popolazione considerata (81).

Recentemente, Attanoos e colleghi hanno esaminato i reperti di fibrosi con *pattern* UIP in campioni di parenchima polmonare di coorti di ex-esposti ad asbesto: essi hanno dedotto che questi reperti non sono da etichettare come asbestosi atipica, ma paiono più probabilmente essere casi di IPF (7).

Questi risultati sono compatibili con l'ipotesi che una percentuale di casi di IPF sia probabilmente causata da un'ignota esposizione ad asbesto. Questo argomento richiede maggiore approfondimento, focalizzando l'attenzione sui pazienti con esposizione nota ad asbesto, che al momento non sono candidabili ai trattamenti antifibrotici disponibili per la IPF.

## Agricoltura e polveri organiche

Il vasto studio epidemiologico pubblicato nel 2000 da Baumgartner e colleghi ha fornito una buona evidenza alla correlazione tra la IPF e l'esposizione al lavoro agricolo ed alle polveri organiche in genere. Sono stati indagati diversi tipi di esposizioni occupazionali in pazienti con diagnosi clinica ed istologica di IPF, attraverso uno studio multicentrico caso-controllo. I dati vengono dall'analisi di 248 casi, di età compresa tra 20 e 75 anni, diagnosticati presso 16 centri di riferimento tra gennaio 1989 e luglio 1993. Sono stati reclutati 491 controlli attraverso chiamata telefonica verso numeri casuali, confrontabili con i casi per età, sesso e provenienza geografica. Molti fattori lavorativi, dopo correzione

per età ed anamnesi tabagica, presentavano un'associazione significativa con la IPF all'analisi di regressione logistica multivariata condizionale: il lavoro agricolo (OR 1.6; 95% CI 1.0-2.5), l'allevamento di bestiame (OR 2.7; 95% CI 1.3-5.5), l'allevamento di volatili (OR 4.7; 95% CI 1.6-14.1), l'esposizione a polveri di origine vegetale o animale (OR 4.7; 95% CI 2.1-10.4). È stata rilevata una interazione tra il fumo e l'attività di allevamento ( $p=0.06$ ) e tra il fumo ed il lavoro agricolo ( $p=0.08$ ) (13).

Dei 181 pazienti con severa fibrosi polmonare ed insufficienza respiratoria segnalati al Registro Nazionale Svedese dell'Ossigeno attraverso la compilazione di un dettagliato questionario postale comprensivo di 30 *items* specifici relativi alle esposizioni occupazionali, 140 sono stati considerati 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, indicavano un aumento del rischio di sviluppare IPF in soggetti maschi esposti a polvere di legno di betulla ed a polvere di legni duri (si veda il paragrafo successivo), e solo un lieve aumento del rischio negli uomini addetti all'allevamento di uccelli (32).

In uno studio multicentrico caso-controllo egiziano, Awadalla et al. hanno mostrato come il rischio di 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 (9).

Nel 2018 Paolucci e colleghi hanno osservato che contadini, veterinari ed addetti al verde presentano un aumento del rischio di sviluppare IPF (OR 2.73; 95% CI 1.47-5.10); in questi pazienti, il rischio di trovarsi di fronte ad una Polmonite da Ipersensibilità Cronica (CHP) allo stadio più avanzato non può essere del tutto escluso, anche qualora le precipitine sieriche siano negative, per effetto della loro nota esposizione a polveri organiche quali granaglie e mangimi, lettiere del bestiame, derivati animali di origine bovina (71). In uno studio precedente, lo stesso gruppo aveva rilevato un aumento del rischio per IPF negli allevatori di volatili (OR 2.14; 95% CI 1.13-4.05) (70).

Un possibile collegamento tra la IPF e le polveri organiche è ulteriormente supportato dal fatto che alcuni pazienti con diagnosi di IPF potrebbero, invece, presentare una CHP, e l'esposizione agli antigeni organici potrebbe essere stata occulta. In uno studio osservazionale prospettico su pazienti con diagnosi di IPF secondo i criteri allora vigenti, Morell et al. hanno concluso che un terzo dei pazienti, su successiva rivalutazione dell'anamnesi ed attraverso questionari specifici, riportava esposizione occulta a piumoni o cuscini in piuma, e due terzi dei pazienti esposti è stata successivamente diagnosticata come CHP (63).

Una possibile errata classificazione della IPF rispetto alla CHP è stata sottolineata anche da Ohtani et al., riscontrando come i pazienti con polmone dell'avicoltore cronico presentassero lesioni compatibili con la UIP, con un aspetto

evolutivo eterogeneo a basso ingrandimento, alternate ad aree di parenchima normale, infiammazione interstiziale limitata, fibrosi e modificazioni "a favo d'ape" assieme a foci fibroblastici. Questi pazienti non avevano presentato alcun episodio acuto, e la maggior parte di essi non aveva anticorpi specifici o linfocitosi nel campione di BAL, anche se i test di proliferazione linfocitaria indotta dagli antigeni in vitro ed i test di provocazione bronchiale in ambiente controllato risultavano positivi. In realtà, ad una percentuale significativa dei pazienti era stata diagnosticata la IPF prima di afferrare ad un ospedale di riferimento (69).

Un'interessante associazione tra IPF ed esposizione a polveri organiche proviene dal cosiddetto fattore microbiota che, attraverso la sua interazione con il sistema immunitario dell'ospite, potrebbe contribuire alla sequenza degli eventi che esita nella fibrosi (25). Le recenti evidenze di letteratura 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 per il ceppo presente nei loro ambienti di lavoro (28). Inoltre, lavorare a contatto con gli animali in un contesto rurale sembra essere associato ad un aumento della varietà microbica, come osservato all'interno del microbioma nasale di adulti allevatori di bestiame da latte (85). Anche le comorbidità quali il reflusso gastro-esofageo potrebbero essere coinvolte nell'indurre cambiamenti nel microbioma residente, o nel trasferire batteri dall'apparato digerente alle vie respiratorie (23).

## Legno

Fin dai primi anni '90 gli studi osservazionali hanno 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, ottenuti tramite un questionario postale, ha identificato un rischio sostanzialmente più elevato ma non in maniera significativa per IPF in soggetti esposti a polveri di legno (OR 2.94; 95% CI 0.87-9.9) (82).

Un successivo studio di follow-up, più ampio, ha mostrato un aumento del rischio di IPF nei lavoratori esposti alle polveri di legno (OR 1.71; 95% CI 1.01-2.92,  $p=0.048$  per l'esposizione indagata attraverso un questionario, OR 2.22 95% CI 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% CI 1.02-1.24,  $p=0.020$ ) (34).

Come sottolineato precedentemente, la meta-analisi di Taskar e Coultas ha identificato l'OR per IPF nell'esposizione a polveri di legno come pari a 1.94 (95% CI 1.32-

2.81) (88); un più recente studio di mortalità di Pinheiro e colleghi ha calcolato l'OR per esposizione a polveri di legno come pari a 5.3 (95% CI 1.2-23.8) con un Rapporto di Mortalità Proporzionale (PMR) di 4.5 (95% CI 1.2-11.6) per lavoratori addetti alla "costruzione di edifici in legno e case mobili" (73).

Numerosi *case reports* hanno descritto situazioni in cui i pazienti hanno ricevuto una diagnosi di IPF nonostante l'anamnesi clinica riportasse un accertato e non trascurabile livello di esposizione a polveri di legno, ipotizzando invece la presenza di un'interstiziopatia legata alle polveri di legno (77).

Lo studio caso-controllo egiziano di Awadalla e colleghi ha concluso che l'esposizione a polveri di legno ed a sostanze di trattamento del legno presenti un OR di 2.71 (95% CI 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) (8).

Nel lavoro già precedentemente citato, Paolucci et al. non hanno identificato una correlazione significativa tra esposizione a polveri di legno e rischio di IPF (71); questi dati sono in contrasto con quanto emerso dallo studio di Gustafson e colleghi a proposito dell'esposizione a polveri di legno, dove emergeva nei maschi un OR per IPF di 2.7 (95% CI 1.30-5.65) per l'esposizione a polveri di legno di betulla, ed un OR di 2.7 (95% CI 1.14-6.52) per l'esposizione a polveri di legni duri (32). Secondo Paolucci e colleghi, la differenza nei risultati potrebbe essere spiegata dal diverso contesto geografico delle due popolazioni studiate, e dai diversi contesti produttivi locali esaminati (71).

### Personale del settore odontoiatrico

I Centri americani di Prevenzione e Controllo delle Malattie (CDC) hanno descritto un *cluster* di casi di IPF tra lavoratori del settore odontoiatrico presso una clinica specializzata in Virginia. Più specificatamente, tra settembre 1996 e giugno 2017, nove (1%) di 894 pazienti seguiti per IPF in un singolo centro di terzo livello in Virginia, sono stati identificati come personale del settore odontoiatrico (67).

In passato, un'indagine del Centro di Controllo Nazionale per la Mortalità Occupazionale Respiratoria svolta su 4 diversi anni (1999, 2003, 2004 e 2007), relativa alla diagnosi "altre interstiziopatie polmonari con fibrosi" (che includerebbe la IPF) indicata come causa primaria o secondaria di morte, ha messo in luce 35 deceduti classificati come precedenti lavoratori in ambulatorio odontoiatrico, e 19 classificati come dentisti (Respiratory Health Division, CDC, dati non pubblicati, 2017).

I dentisti ed il personale odontoiatrico vivono esposizioni occupazionali peculiari, tra le quali l'esposizione al rischio biologico, a polveri, gas e fumi. È possibile che l'esposizione occupazionale contribuisca a giustificare la presenza di questo *cluster* (48).

### Sabbia e silice

La prima evidenza di un'associazione tra l'esposizione a sabbia o silice e IPF è degli anni '90, quando Monso et al. hanno elaborato un'analisi mineralogica sui campioni di tessuto polmonare di 25 pazienti con diagnosi di IPF; tale indagine ha rivelato che essi presentavano un eccesso di silice nel tessuto polmonare (62).

Hubbard et al. hanno sviluppato uno studio caso-controllo più ampio includendo 218 pazienti e 569 soggetti di controllo provenienti dalla stessa area della regione di Trent, in Gran Bretagna. I dati sull'esposizione lavorativa a polveri sono stati raccolti 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 la presenza di una relazione dose-risposta (34).

Baumgartner e colleghi hanno svolto uno studio caso-controllo multicentrico in cui si è valutata, tra le altre esposizioni lavorative, l'attività di taglio e levigatura della pietra. Essa ha totalizzato un OR per IPF pari a 3.9 (95% CI 1.2-12.7), a sostegno dell'ipotesi di un rapporto esistente tra questo tipo di polveri e lo sviluppo di fibrosi polmonare (13).

La meta-analisi di Taskar e Coultas ha dimostrato un'associazione significativa tra l'incremento del rischio di sviluppare IPF e l'esposizione a sabbia, pietra e silice (OR 1.97; 95% CI 1.09-3.55) (88).

Un altro 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 (8).

Un lavoro coreano 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% CI 1.05-23.63), correggendo il dato per età ed anamnesi tabagica (41).

### Solventi

Nel 2000, Baumgartner e colleghi hanno rilevato un OR per IPF di 1.4 (95% CI 0.9-2.2) in pazienti esposti a scarichi diesel (13).

Nel 2014 Paolucci et al. hanno evidenziato un OR per IPF significativo (9.65; 95% CI 1.32-70.34) in lavoratori esposti ad oli da taglio (70).

Studi sperimentali su animali hanno mostrato che l'esposizione a solventi determina cambiamenti nel polmone analoghi a quelli riscontrati nella CFA. L'esposizione lavorativa ad un'ampia gamma di solventi è stata associata allo sviluppo di sclerosi sistemica. Il coinvolgimento polmonare in corso di sclerosi sistemica è morfologicamente indistinguibile dalla CFA, ed uno stretto rapporto tra le due patologie sembra essere plausibile. Questo rapporto possibile tra IPF e sclerosi



sistemica, ed i dati sperimentali che collegano l'esposizione a solventi alla CFA suggeriscono che essi possano rappresentare una delle cause misconosciute di IPF.

### IPF ed esposizioni ambientali

Attualmente, la migliore gestione del paziente con IPF dovrebbe prevedere anche l'educazione ad evitare un'eccessiva esposizione all'inquinamento ambientale. Inoltre, dati già pubblicati mostrano chiaramente l'impatto dell'inquinamento atmosferico sia sull'incidenza che sulla prognosi della IPF.

Il lavoro di Schoenheit et al., precedentemente citato, ha anche preso in considerazione l'esposizione auto-riferita all'inquinamento atmosferico nei pazienti europei con IPF, rivelando che il 38% di questi pazienti riferisce questo *background* (81).

Uno studio italiano ha indagato l'associazione tra l'esposizione cronica a NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> e polveri sottili con diametro aerodinamico <10 µm (PM<sub>10</sub>) ed incidenza di IPF nel Nord Italia tra il 2005 ed il 2010, riscontrando un'associazione positiva tra l'incidenza di IPF e le concentrazioni di NO<sub>2</sub> (19).

L'inquinamento ambientale dell'aria, in particolare l'aumentata esposizione a O<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub> derivati soprattutto dai gas di scarico del traffico veicolare, aumenta il rischio di esacerbazioni acute nella IPF. Più nel dettaglio, le esacerbazioni acute sono state associate in maniera statisticamente significativa ad un aumento, avvenuto nelle 6 settimane precedenti, dei livelli medi, del livello massimo e del numero di superamenti del livello massimo consentito di O<sub>3</sub> (Hazard Ratio (HR) 1.57, 95% CI 1.09-2.24; HR 1.42, 95% CI 1.11-1.82; and HR 1.51, 95% CI 1.17-1.94, rispettivamente) e di NO<sub>2</sub> (36).

Gli stessi Autori hanno rilevato che un valore medio di percentuale di FVC teorica più basso è associato in maniera statisticamente significativa ad un aumento dell'esposizione media a PM<sub>10</sub> tra le 2 e le 5 settimane precedenti la misurazione clinica; tali valori nel periodo oggetto di studio si mostravano inversamente correlati ai livelli medi di NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, e PM<sub>10</sub> (37).

Un'altra branca dello studio MESA precedentemente citato, ad opera di Sack e colleghi, ha mostrato come l'inquinamento ambientale (polveri sottili fini (PM<sub>2.5</sub>), ossidi di azoto (NO<sub>x</sub>), diossido di azoto (NO<sub>2</sub>) ed ozono (O<sub>3</sub>)), valutato nelle abitazioni dei partecipanti adulti residenti in comunità, correlasse con il riscontro di anomalie qualitative (ILA) e quantitative (HAA) alla HRCT, suggestive della presenza di una ILD subclinica (80).

Nel 2018 Winterbottom et al. hanno studiato il rapporto tra i livelli medi di PM<sub>10</sub> ed il tasso di declino funzionale di 135 pazienti con IPF, dal 2007 al 2013. Essi hanno riscontrato una correlazione significativa tra i livelli medi di PM<sub>10</sub> ed un incremento della velocità di declino della FVC

in questi pazienti durante il periodo dello studio, con una perdita supplementare di 46 cc/anno di FVC per ogni µg/m<sup>3</sup> di aumento del livello medio di PM<sub>10</sub> (P=0.008) (90).

In un recente studio francese, i pazienti con IPF sono stati selezionati dalla coorte "COhorte Fibrose" per intraprendere uno studio di follow-up volto alla valutazione dei fattori associati alla progressione di malattia, alle Esacerbazioni Acute (AE), ed alla morte. Le AE sono state associate in maniera statisticamente significativa con un incremento dei livelli medi di O<sub>3</sub> durante il periodo di esposizione, con un HR di 1.47 (95% CI 1.13-1.92) per 10µg/m<sup>3</sup> (p=0.005). Nessuna associazione è stata osservata tra le AE e NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> e PM<sub>2.5</sub>. La progressione di malattia non si è dimostrata significativamente associata a concentrazioni cumulative incrementate di NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub> e PM<sub>2.5</sub>. La mortalità è stata significativamente associata ad un'esposizione cumulativa crescente a PM<sub>10</sub> e PM<sub>2.5</sub> (83).

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 polvere di carbone e di particolato inorganico. È interessante sottolineare come i campioni provenienti dal sud della Finlandia, più densamente popolata e caratterizzata da livelli più elevati di polveri sottili nell'aria, presentassero frequentemente una concentrazione di polveri maggiore dei campioni provenienti dal nord del paese. La concentrazione di polveri più alta è stata riscontrata in campioni provenienti da pazienti con esposizione nota a polveri inorganiche (55).

### IPF e fumo

Come affermato dallo studio di Steele e colleghi nel 2005, il fumo di sigaretta appare il fattore di rischio più fortemente associato sia alle forme sporadiche che alle forme familiari di IPF: in questo lavoro, l'OR per le forme familiari è pari a 3.6 (95% CI 1.3-9.8) in chi ha un'anamnesi tabagica positiva (87). 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 sviluppare fibrosi polmonare severa. I risultati hanno mostrato come gli effetti del fumo siano amplificati dal sesso maschile e dall'esposizione occupazionale, con un OR di 4.6 per fibrosi polmonare severa (95% CI 2.1-10.3), ed un OR di 3.0 per IPF (95% CI 1.3-6.5), rispetto a donne non esposte. Una maggiore esposizione cumulativa al fumo si è rivelata correlata in modo lineare ad un aumento del rischio. Il fumo ha anche presentato un'associazione dose-dipendente con il rischio di sviluppare una fibrosi polmonare severa: rispetto ad una storia di fumo <10 pacchi/anno, una storia ≥20 pacchi/anno ha rivelato un aumento del rischio sia di fibrosi

polmonare severa che di IPF, con un OR di 2.6 per fibrosi polmonare severa (95% CI 1.4-4.9) e di 2.5 per IPF (95% CI 1.3-5.0), rispettivamente. Gli uomini con un'anamnesi positiva per fumo ed esposizione occupazionale costituiscono, dunque, un gruppo dal rischio particolarmente alto (24).

Uno studio finlandese ha esaminato 45 non fumatori, 66 ex-fumatori e 17 fumatori attivi con IPF. I fumatori attivi presentavano un'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) ( $p=0.028$  e  $0.034$ , rispettivamente) (39).

Uno studio australiano ha valutato 503 casi di IPF e 902 controlli. La storia di fumo attiva o pregressa si è dimostrata associata con un aumento del rischio di IPF (OR 2.20, 95% CI 1.74-2.79). Più in dettaglio, le esposizioni lavorative a fumo passivo (OR 2.04 95% CI 1.16-3.60) ed a polveri respirabili (OR 1.41; 95% CI 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 (1).

## DISCUSSIONE

Determinare le esposizioni significative nel contesto della IPF è sempre impegnativo, dato che la patologia è solitamente diagnosticata dopo aver trascorso letteralmente la vita intera tra esposizioni croniche e variegata, rendendo molto difficile identificare fattori causali potenzialmente importanti. Inoltre, nella realtà quotidiana, il tempo di visita è sempre più ristretto, e l'inconsapevolezza del paziente, associata a storie lavorative magari complesse, rendono difficile ottenere un'esauriva anamnesi espositiva ambientale e lavorativa. Questionari standardizzati semplici aiuterebbero i clinici ad identificare i pazienti meritevoli di una valutazione di secondo livello da parte di un medico del lavoro. Oltre a questionari dedicati, c'è sicuramente bisogno di misure dell'esposizione maggiormente oggettive. Un professionista esperto, quale un igienista industriale, in grado di valutare l'esposizione domestica e lavorativa, potrebbe identificare e quantificare meglio le esposizioni in gioco. *Biomarkers* circolanti o di altra natura potrebbero favorire la determinazione della dose interna e dell'eventuale sensibilizzazione. Dal momento che molte di queste tipologie di esposizione sono ubiquitarie nell'ambiente, sarebbe importante determinare se ad alcune di esse ci possa essere una diversa suscettibilità individuale.

Questionari dedicati ed una migliore valutazione delle esposizioni ambientali potrebbero anche aiutare nel distin-

guere i pazienti che presentano patologie fibrotiche non-IPF. In particolare, l'esposizione cronica a fattori ambientali occulti può causare la polmonite da ipersensibilità cronica con *pattern* UIP.

Come recentemente sottolineato da Lee et al., riguardo al carico occupazionale delle patologie respiratorie non neoplastiche si può affermare che esso sia più rilevante di quanto storicamente riconosciuto, e può riguardare tutte le tipologie di interstiziopatia polmonare (16, 45). Questi Autori si soffermano, in particolare, sull'importanza della formazione in medicina del lavoro per tutti i medici che valutano le esposizioni lavorative ed ambientali dei pazienti con ILD nella pratica quotidiana; essi, inoltre, ribadiscono la necessità di future indagini riguardanti le esposizioni occupazionali ed ambientali, attraverso la raccolta di dati attraverso studi multicentrici e registri nazionali. Tali lavori, condotti sotto forma di interviste strutturate svolte da professionisti formati, dovrebbero mettere in evidenza fattori predisponenti verso le interstiziopatie potenzialmente modificabili, come gli antigeni presenti nell'ambiente, e valutare l'impatto di un'esposizione in atto sul decorso clinico della patologia interstiziale (44).

Il beneficio relativo all'eliminazione dell'esposizione necessita un approfondimento in termini di approccio migliorativo della gestione clinica del paziente con IPF. Ad esempio, il trattamento del reflusso gastro-esofageo può rallentare la progressione e magari migliorare la sopravvivenza nella IPF (78); in realtà esistono pochi 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 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.

## CONCLUSIONI

Numerose fonti in letteratura, incluse indagini di patogenesi e studi osservazionali, sostengono l'ipotesi che gli agenti ambientali possano avere un ruolo eziologico nella IPF, che probabilmente rappresenta il punto di arrivo di un precedente danno acuto o subacuto perpetrato da un'ampia gamma di cause. Inoltre, le evidenze correnti sostengono fermamente la necessità di una valutazione multidisciplinare dei pazienti con IPF, che coinvolga anche i medici del lavoro, per definire al meglio l'anamnesi lavorativa e la storia delle esposizioni professionali ed ambientali. Questo approccio potrebbe anche aiutare la ricerca scientifica nella raccolta di dati epidemiologici utili ad una migliore comprensione di questa patologia così complessa.