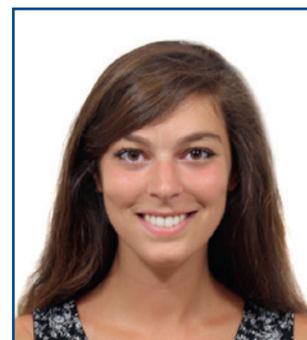


Polmonite da ipersensibilità ed esposizione professionale

Hypersensitivity pneumonitis and professional exposure



Giulia Dei (foto)
Alice Biffi
Alberto Pesci

Riassunto

La polmonite da ipersensibilità (*Hypersensitivity Pneumonitis*, HP) è una pneumopatia infiltrativa diffusa secondaria all'inalazione di eterogenei materiali organici o agenti a basso peso molecolare a cui i pazienti sono sensibilizzati e iper-responsivi. Tale esposizione porta ad una risposta immuno-allergica non IgE mediata caratterizzata da un'inflammatione linfocitaria, frequentemente granulomatosa, localizzata a livello delle vie aeree periferiche. La sintomatologia respiratoria tipica è caratterizzata da dispnea e tosse secca a cui possono essere associati sintomi sistemici come malessere e febbre che in genere insorgono dopo 6-8 ore dall'ultima esposizione. Le HP sono classificate in forme acute, subacute e croniche, anche se esiste un importante *overlap* tra di esse. Le lesioni più frequentemente riscontrate alla TAC del torace nelle forme acute-subacute sono alterazioni *ground glass*, micronoduli centrolobulari mal definiti ed oligoemia a mosaico, mentre nelle forme croniche si hanno alterazioni reticolari e *honeycombing* in genere prevalenti ai lobi superiori. Il lavaggio broncoalveolare nei soggetti con HP acuta-subacuta evidenzia una prevalenza di linfociti (spesso > 50%) ed il quadro istologico è caratterizzato dalla triade: polmonite linfocitaria bronchiolocentrica, piccoli granulomi non ben formati e non necrotizzanti e *pattern* BOOP interposto. Il trattamento prevede innanzitutto la rimozione dell'esposizione all'agente scatenante e l'eventuale somministrazione di corticosteroidi per via sistemica o di immunosoppressori (forme croniche evolutive). La sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con HP è molto variabile e peggiore nei pazienti con HP cronica.

Summary

Hypersensitivity Pneumonitis (HP) is a diffuse parenchymal lung disease secondary to inhalation of heterogeneous organic materials or low molecular weight agents to which patients are sensitized and hyperresponsive. The exposure leads to non-IgE-mediated allergic reaction characterized by lymphocytic inflammation, frequently granulomatous, located in peripheral airways. Most common respiratory symptoms are dyspnea and cough. Systemic symptoms like malaise and fever can be associated and usually arise after 6-8 hours after the last exposure. HP are categorized as acute, subacute and chronic, even if there's a significant overlap among these clinical forms. The more frequent HRCT findings in acute and subacute HP are ground-glass opacities, poorly defined small centrilobular nodules and mosaic attenuation, while in chronic HP reticulation and honeycombing are more frequently observed, generally with an upper lobe predominance. In patients affected by acute-subacute HP, BAL highlights marked lymphocytosis (often > 50%) and histologic pattern is characterized by triad lymphocytic bronchiolocentric pneumonitis, poorly formed small non-necrotizing granulomas and a BOOP pattern interposed. Treatment first involves removal from the triggering exposure and eventually corticosteroid or immunosuppressive therapy (in chronic evolving forms). Long-term survival in patients affected by HP is variable and usually worse in chronic forms.

Definizione ed epidemiologia

La polmonite da ipersensibilità (*Hypersensitivity Pneumonitis*, HP) è un pneumopatia infiltrativa diffusa caratterizzata da un'inflammatione linfocitaria, frequentemente granulomatosa, localizzata a livello delle vie aeree periferiche, degli alveoli e dell'interstizio circostante.

Tale infiammazione rappresenta l'esito di una reazione immuno-allergica non IgE mediata nei confronti di eterogenei materiali organici o agenti a basso peso molecolare a cui i pazienti sono sensibilizzati e iper-responsivi. Le manifestazioni cliniche e radiologiche di HP sono eterogenee e possono mimare altre pneumopatie infiltrative diffuse. Anche l'*outcome* è variabile¹. Nel 1960 Pepys identificò per la prima volta precipitine dirette contro antigeni del fieno

Clinica Pneumologica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, ASST Monza

Parole chiave

Polmonite • Ipersensibilità • Esposizione professionale • Pneumopatia infiltrativa diffusa

Key words

Pneumonitis • Hypersensitivity • Occupational exposure • Interstitial lung disease

Ricevuto il 29-7-2017.

Accettato il 23-2-2018.



Giulia Dei
Clinica Pneumologica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, ASST Monza
via G.B. Pergolesi, 33
20052 Monza (MB)
giulia.dei@hotmail.it

ammuffito e con il termine alveolite allergica estrinseca, termine non del tutto corretto data la localizzazione del danno non solo a livello alveolare ^{2,3}.

La polmonite da ipersensibilità è una pneumopatia infiltrativa diffusa caratterizzata da un'inflammazione linfocitaria, frequentemente granulomatosa, localizzata a livello delle vie aeree periferiche, degli alveoli e dell'interstizio circostante.

Altre denominazioni, a seconda dell'antigene scatenante, sono *farmer's lung*, *pigeon breeder's lung*, *bird fancier's lung*. HP è una patologia rara, con incidenza annuale di 0,9/100.000, corrispondendo a 1,5-12% delle pneumopatie infiltrative diffuse di nuova insorgenza ⁴⁻⁶. La prevalenza stimata di HP tra i contadini è del 1,3-12,9% ^{7,8} e tra chi accudisce i volatili del 8-10,4% ⁹. Soggetti esposti ad isocianati, piscine, condizionatori e fluidi metallici possono sviluppare HP rispettivamente nel 0,9-4,7%, 27%, 15% e 5,6% ¹⁰⁻¹³.

Immunopatogenesi

Sono stati identificati molteplici agenti responsabili di HP. Gli agenti eziologici possono essere classificati in sei categorie: batteri, funghi, proteine animali, proteine vegetali, sostanze chimiche a basso peso molecolare e metalli (Tabella I) ¹.

Rispetto al passato risulta emergente il ruolo di nuovi agenti eziologici. In particolare, si osserva un incremento di HP determinata da esposizione a fluidi metallici contaminati ^{6,13} e di quelle secondarie a batteri, funghi e micobatteri riscontrabili nel vapore prodotto da condizionatori e ferri da stiro.

Non tutti i lavoratori esposti a questi agenti sviluppano HP. È possibile che vi sia una componente genetica determinata da polimorfismi delle molecole HLA DR e DQ, della regione promoter del gene TNF α e della subunità catalitica PSMB8 ¹⁴. Polimorfismi della regione promoter di inibitori delle metalloproteasi (TIMP3) sembrano invece rivestire un ruolo protettivo ¹⁵. Anche l'attività tabagica riveste un ruolo protettivo, a causa del ruolo negativo esercitato dalla nicotina sull'attività di macrofagi e linfociti ¹⁶. Infezioni virali possono costituire fattori *trigger* ¹⁷.

Gli agenti eziologici possono essere classificati in sei categorie: batteri, funghi, proteine animali, proteine vegetali, sostanze chimiche a basso peso molecolare e metalli.

L'HP rappresenta l'espressione di una risposta immunitaria ritardata nei confronti di un antigene inalatorio a cui il soggetto è stato precedentemente sensibilizzato. Le cellule dendritiche mature presentano l'antigene, cui segue l'attivazione dei linfociti B e la produzione di IgG (precipitine), il cui ruolo non è ancora chiaro (semplice *marker* di attivazione o attivamente partecipi alla malattia causando la formazione di immunocomplessi). I linfociti Th1 sono i principali elementi cellulari coinvolti nello stato infiammatorio ¹⁸.

Quadro clinico e funzionale

Le HP sono classificate in forme acute, subacute e croniche. In considerazione del significativo *overlap* tra forme acute e subacute, è stata proposta una nuova classificazione, identificando solo due gruppi: uno acuto/subacuto caratterizzato prevalentemente da sintomi

Tabella I. Principali agenti eziologici della polmonite da ipersensibilità ¹.

Categoria	Agenti eziologici	Attività lavorative/esposizioni di rilievo
• Batteri	<i>Thermophilic actinomycetes</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Mycobacterium immunogenum</i> <i>Bacillus subtilis enzymes</i> <i>Mycobacterium avium complex</i>	Agricoltori; esposizione a sistemi di ventilazione; lavorazione di funghi, compost Esposizione a fluidi metallici contaminati Industria di detergenti Sauna/bagno turco
• Funghi	<i>Alternaria alternata</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Trichosporon cutaneum</i>	Umidificatori, lavoratori del legno Lavoratori di stucco, tabacco e malto "Summer type HP"
• Enzimi	Subtilisina, fitasi	Imprese di pulizia, addetti a nutrizione animali
• Proteine animali, vegetali e insetti	Proteine aviarie di siero e piume Legno Seta Carminio Alginato	Allevatori di uccelli Lavoratori del legno Industria tessile Industria cosmetica e alimentare Lavoratori dei frutti di mare
• Agenti chimici a basso peso molecolare • Diisocianati	Diisocianati Composti acrilati Penicilline, cefalosporine	Industria chimica e poliuretani, imbianchini Odontotecnici Industria farmaceutica
• Metalli	Cobalto Zirconio	Lavorazione metalli pesanti Lavorazione ceramica

sistemici, l'altro cronico da interessamento fibrosante polmonare e *clubbing* digitale¹⁹.

Sono stati identificati due gruppi di classificazione: uno acuto/subacuto caratterizzato prevalentemente da sintomi sistemici, l'altro cronico da interessamento fibrosante polmonare e *clubbing* digitale.

L'interessamento polmonare determina l'insorgenza di dispnea, tosse, più raramente *wheezing*. A tale sintomatologia possono essere associati sintomi sistemici come malessere e febbre nelle forme acute e malessere con perdita di peso nelle forme croniche. Le manifestazioni delle forme acute esordiscono dopo 6-8 ore dall'esposizione e si risolvono entro 24-48 ore dalla sospensione dell'esposizione²⁰. Nelle forme croniche non si assiste ad un miglioramento del quadro clinico associato a periodi di sospensione dell'attività lavorativa. Nel decorso delle forme croniche possono verificarsi delle fasi acute, caratterizzate da peggioramento della sintomatologia e comparsa di nuove opacità radiologiche²¹.

Le prove di funzionalità respiratoria evidenziano prevalentemente un *pattern* spirometrico restrittivo, talvolta misto o solo ostruttivo²². La componente ostruttiva è secondaria al quadro di bronchiolite respiratoria o di associazione di enfisema, anche in soggetti non fumatori. Si può riscontrare un'alterazione della capacità di diffusione dei gas e, nel 10% dei casi, questa è l'unica alterazione funzionale riscontrabile alla diagnosi.

Alcuni individui sono caratterizzati da un quadro funzionale nella norma (10-17%), soprattutto nei periodi intercorrenti tra fasi acute di malattia¹.

Quadro radiologico

La radiografia del torace, a seconda della fase acuta o cronica, evidenzia per lo più alterazioni aspecifiche come micronoduli, reticolazioni e consolidamenti, ma può essere nella norma fino al 20% dei casi²⁴.

L'indagine con TC torace ad alta risoluzione (HRCT) è fondamentale. Le lesioni più frequentemente riscontrate nelle forme acute-subacute sono alterazioni *ground glass*, micronoduli centrolobulari mal definiti (< 5 mm), oligoemia a mosaico nelle scansioni inspiratorie ed *air trapping* nelle scansioni espiratorie (Figura 1). Le forme croniche sono caratterizzate da alterazioni reticolari e distorsione parenchimale talora coesistenti alle lesioni acute-subacute (Figura 2). Nelle forme più avanzate è possibile osservare la presenza di *honeycombing* (pattern UIP) che a differenza della fibrosi polmonare idiopatica è maggiormente presente nei campi medi e superiori. Nel 13-39% dei casi di HP subacuta-cronica sono identificabili cisti con parete sottile.

Nel 20% dei soggetti non fumatori affetti da HP cronica si osservano lesioni enfisematose. Nel 8-18% dei casi non si riscontrano alterazioni radiologiche pur in presenza di lesioni anatomico-patologiche¹¹⁸.



Figura 1. HP acuta-subacuta con micronoduli centrolobulari mal definiti.

La presenza di un quadro reticolare diffuso alla TC del torace associata al riscontro all'auscultazione di crepitii identifica pazienti HP con una prognosi peggiore²⁵. L'utilizzo di un'analisi computerizzata delle caratteristiche TC dei pazienti con HP ha identificato come fattore prognostico negativo l'aumento di volume delle vene polmonari²⁶.

BAL e quadro istologico

Il Lavaggio Broncoalveolare (BAL) nei soggetti con HP acuta-subacuta evidenzia una prevalenza di linfociti (spesso > 50%), in particolare a fenotipo CD8 con inversione della formula CD4/CD8. Nelle forme croniche la predominanza linfocitaria è inferiore, con formula CD4/CD8 prevalentemente conservata¹⁸²³. L'assenza di linfocitosi su BAL riduce la probabilità di HP, anche se nelle prime 48 ore dopo l'esposizione all'agente è frequente il riscontro di neutrofilia, in assenza di linfocitosi marcata.



Figura 2. HP cronica con distorsione parenchimale, alterazioni reticolari e cisti, persistenza di aree a vetro smerigliato.

Il riscontro di linfocitosi su BAL non permette, tuttavia, una diagnosi certa di HP, in quanto tale reperto può essere evidenziato anche in soggetti esposti ma senza malattia in atto.

L'assenza di linfocitosi su BAL riduce la probabilità di HP, anche se nelle prime 48 ore dopo l'esposizione all'agente è frequente il riscontro di neutrofilia, in assenza di linfocitosi marcata.

L'esecuzione di biopsie transbronchiali riveste un ruolo limitato nella diagnosi di HP. La biopsia chirurgica è raramente indicata nel corso di HP acuta/subacuta^{1 23 27}. In caso di forme croniche, l'approccio chirurgico potrebbe essere sostituito dalla criobiopsia transbronchiale che, rispetto alla tradizionale biopsia transbronchiale, fornisce maggior materiale²³. Il quadro istologico è caratterizzato dalla triade: polmonite linfocitaria bronchiolocentrica, piccoli granulomi non ben formati e non necrotizzanti e pattern BOOP interposto nelle fasi acute/subacute¹⁸.

Ulteriori reperti istologici delle forme croniche sono costituiti dal riscontro di un *pattern* subacuto sottostante, corpi di *Schaumann*, fibrosi a ponte e centrolobulare con localizzazione prevalente ai campi superiori. Talvolta il quadro risulta indistinguibile da quello di fibrosi polmonare idiopatica (IPF)^{1 18}.

Diagnosi

Sono stati recentemente proposti dei criteri diagnostici di polmonite da ipersensibilità occupazionale acuta/subacuta e cronica¹, ma attualmente non esistono criteri diagnostici validati, né un test *gold standard* la cui esecuzione permetta di diagnosticare con sicurezza la HP.

La diagnosi di HP è possibile grazie ad un approccio multidisciplinare e si basa sulla combinazione di test diagnostici.

La diagnosi di HP è possibile grazie ad un approccio multidisciplinare (pneumologo, radiologo, anatomopatologo e medico del lavoro) e si basa sulla combinazione di test diagnostici²¹. È necessario confermare con elevato grado di confidenza la correlazione tra quadro clinico ed esposizione in ambiente lavorativo. Il sospetto di HP deve insorgere in presenza di interstiziopatie polmonari di origine sconosciuta e di sintomi respiratori/parainfluenzali correlati all'attività lavorativa²⁸.

I dati anamnestici relativi al quadro clinico e all'occupazione sono fondamentali ai fini di una corretta diagnosi. Identificare l'agente scatenante e la sorgente di esposizione è necessario per avvalorare la diagnosi di HP.

Identificare un caso di HP permette di salvaguarda-

re altri lavoratori, individuando precocemente soggetti a rischio. La ricerca di IgG specifiche (precipitine), tramite metodiche qualitative (precipitazione, immunoelettroforesi) o quantitative (ELISA), può aiutare nella diagnosi e permette di identificare l'agente determinante la malattia²⁸. Tuttavia, la positività delle precipitine non è di per sé diagnostica di malattia e la negatività non esclude una possibile diagnosi di HP^{29 30}.

Identificare un caso di HP permette di salvaguardare altri lavoratori, individuando precocemente soggetti a rischio.

Solo un elevato titolo di precipitine associato a caratteristiche cliniche e radiologiche consistenti è fortemente indicativo di HP. Anche il riscontro di una riduzione del titolo di precipitine dopo la sospensione dell'esposizione è di supporto alla diagnosi. Nell'interpretazione del test è necessario considerare le cross-reazioni tra antigeni aviari e funghi³¹. Il principale limite nella valutazione dell'utilizzo delle precipitine nella diagnosi di HP è l'assenza di preparati antigenici validati per molte delle sostanze che possono causare la malattia.

Altri test adiuvanti nella diagnosi sono le prove di *challenge* inalatorio che possono essere condotte nell'ambiente di lavoro o in laboratorio, esponendo il soggetto alla sostanza ritenuta responsabile^{32 33}.

Non sono prove eseguite di routine a causa della mancanza di strutture adeguate, di preparati antigenici standardizzati e dell'assenza di criteri validati per definire una risposta positiva. Dovrebbero essere prese in considerazione qualora gli altri accertamenti non permettessero la diagnosi di HP o l'identificazione dell'agente scatenante o nel caso in cui la sostanza sospettata non fosse nota come agente scatenante HP. In alternativa ai test di inalazione, vi sono le prove di evitamento dell'antigene, cui seguono modifiche di parametri fisiologici e di *biomarker*¹.

La diagnosi differenziale di HP acuta include le infezioni delle vie respiratorie, la risposta acuta neutrofilica conseguente all'inalazione di sostanze tossiche e la "sick building syndrome"³⁴.

La forma cronica di HP entra in diagnosi differenziale con altre malattie interstiziali, in particolare con la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), la polmonite interstiziale non specifica (NSIP) fibrosante e più raramente con patologie granulomatose quali sarcoidosi e berilliosi¹.

Talvolta può essere indistinguibile da IPF, come evidenziato da Morell et al.³⁵, la cui casistica di pazienti con diagnosi di IPF è stata successivamente rinquadrata come HP cronica (nella maggior parte dei casi per occulta esposizione ad antigeni aviari derivanti da materiale da letto). Anche la diagnosi differenziale con NSIP può risultare difficile, in quanto la biopsia di soggetti affetti da HP può evidenziare un *pattern* NSIP in assenza di granulomi e il *pattern* TC non sempre è dirimente³⁶.

Il riscontro di linfocitosi > 30% su BAL, di oligoemia a mosaico, di noduli centrolobulare e di scarsa localizzazione delle lesioni alle basi incrementano il sospetto di HP cronica rispetto a NSIP o IPF¹¹⁸.

È stato segnalato che elevati livelli di FeNO potrebbero aiutare a differenziare HP cronica da altre PID fibrosanti³⁷.

Terapia

Il trattamento prevede innanzitutto la rimozione dell'esposizione all'agente scatenante, che risulta essere sufficiente nella maggior parte delle forme acute²³.

Il trattamento prevede innanzitutto la rimozione dell'esposizione all'agente scatenante, che risulta essere sufficiente nella maggior parte delle forme acute.

Nelle forme acute severe e nelle varianti subacute e croniche si somministrano corticosteroidi per via sistemica, la cui efficacia a lungo termine non è stata indagata con *trial* clinici prospettici^{38,39}. Non vi sono dati a supporto della somministrazione per via inalatoria della terapia steroidea. In caso di mancata risposta allo steroide o come azione *steroid-sparing*, nelle forme croniche, possono essere somministrati agenti immunosoppressori⁴⁰. Talvolta è necessario un trattamento di supporto con ossigenoterapia fino ad arrivare al trapianto polmonare⁴¹.

Prognosi

La rimozione dell'agente scatenante influenza positivamente la prognosi²⁰. Rispetto ad un singolo episodio, la ricorrenza di eventi acuti si associa ad una prognosi peggiore e una minore DL_{CO}⁴². La persistente esposizione all'agente scatenante la malattia si associa ad una progressione più rapida della patologia, che può tradursi in declino di FVC del 10% in 6 mesi⁴³.

L'utilizzo di dispositivi di protezione individuale non è raccomandato in tutti i soggetti in quanto non vi sono evidenze relativamente al ruolo protettivo nello sviluppo della forma cronica; tuttavia potrebbe ridurre gli eventi acuti e si associa ad una riduzione del titolo di precipitine⁴⁴.

I fattori associati a prognosi peggiore sono il ritardo diagnostico, la presenza di fibrosi, l'abitudine tabagica, l'ipertensione arteriosa polmonare e il reperto di crepitii a velcro all'auscultazione del torace.

I fattori associati a prognosi peggiore sono il ritardo diagnostico, la presenza di fibrosi (su indagini radio-

logiche o anatomopatologiche), l'abitudine tabagica, l'ipertensione arteriosa polmonare e il reperto di crepitii a velcro all'auscultazione del torace²⁵. L'insorgenza di riacutizzazioni in corso di HP cronica o di ricorrenti fasi acute è associata ad *outcome* sfavorevole¹. Le forme croniche possono evolvere indipendentemente dalla cessata esposizione e/o trattamento steroideo/immunosoppressivo.

Uno studio ha evidenziato inoltre nei pazienti con HP un aumentato rischio di sviluppo di neoplasie polmonari⁴⁵. La sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con HP è molto variabile.

La mortalità nei pazienti con HP cronica e fibrosi alla TC è peggiore che negli altri pazienti con HP⁴⁶ con una sopravvivenza media di 36-50 mesi dalla diagnosi⁴⁷.

I pazienti che sviluppano un'esacerbazione acuta di malattia sono caratterizzati da una prognosi peggiore⁴⁸.

Conclusioni

Il termine polmonite da ipersensibilità racchiude uno spettro di malattie polmonari causate da un'intensa, prolungata e ripetuta esposizione a polveri organiche o agenti chimici a basso peso molecolare nell'ambiente di lavoro o domestico. Molte forme rimangono ancora sconosciute anche per l'assenza di test diagnostici sensibili e specifici.

Le forme croniche di HP sembrano avere un comportamento e una risposta alla terapia steroidea molto diversi rispetto alle forme acute/subacute, avvicinandole per alcuni aspetti alle forme fibrosi polmonare idiopatica.

Bibliografia

- 1 Quirce S, Vandenplas O, Campo P, et al. *Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAAACI position paper*. *Allergy* 2016;71:765-79.
- 2 Pepys J. *Hypersensitivity to inhaled organic antigens*. *J Roy Coll Phys Lond* 1967;2:42-8.
- 3 Pepys J. *The role of human precipitins to common fungal antigens in allergic reactions*. *Acta Allergol* 1960;Suppl 7:108-11.
- 4 Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, et al. *Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population*. *QJM* 2007;100:233-7.
- 5 Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, et al. *Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries*. *Eur Respir J* 2001;18:114-8s.
- 6 Barber CM, Wiggins RE, Carder M, et al. *Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015*. *Occup Environ Med* 2017;74:528-30.
- 7 Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, et al. *Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province*. *Thorax* 1988;43:429-35.
- 8 Hoppin JA, Umbach DM, Kullman GJ, et al. *Pesticides and other agricultural factors associated with self-reported farmer's lung among farm residents in the Agricultural Health Study*. *Occup Environ Med* 2007;64:334-41.
- 9 Rodriguez de Castro F, Carrillo T, Castillo R, et al. *Relation-*

- ships between characteristics of exposure to pigeon antigens. *Clinical manifestations and humoral immune response*. Chest 1993;103:1059-63.
- 10 Baur X. *Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1004-10.
- 11 Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN. *Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner*. N Engl J Med 1970;283:271-6.
- 12 Rose CS, Martyny JW, Newman LS, et al. *"Lifeguard lung": endemic granulomatous pneumonitis in an indoor swimming pool*. Am J Public Health 1998;88:1795-800.
- 13 Burton CM, Crook B, Scaife H, et al. *Systematic review of respiratory outbreaks associated with exposure to water-based metalworking fluids*. Ann Occup Hyg 2012;56:374-88.
- 14 Camarena A, Aquino-Galvez A, Falfán-Valencia R, et al. *PSMB8 (LMP7) gene polymorphism are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis*. Respir Med 2010;104:889-94.
- 15 Selman M, Pardo A, King TE Jr. *Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology*. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:314-24.
- 16 Dalphin JC, Debieuvre D, Pernet D, et al. *Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers*. Br J Ind Med 1993;50:941-4.
- 17 Cormier Y, Tremblay GM, Fournier M, et al. *Long-term viral enhancement of lung response to Saccharopolyspora rectivirgula*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:490-4.
- 18 Churg A, Bilawich A, Joanne LW. *Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis. What is? What are the diagnostic criteria? Why do we care?* Arch Pathol Lab Med 2018;142:109-19.
- 19 Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. *Classification of hypersensitivity pneumonitis*. Int Arch Allergy Immunol 2009;149:161-6.
- 20 Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. *Recent advances in hypersensitivity pneumonitis*. Chest 2012;142:208-17.
- 21 Elicker BM, Jones KD, Herry TS, et al. *Multidisciplinary approach to hypersensitivity pneumonitis*. J Thorac Imaging 2016;31:92-103.
- 22 Hapke EJ, Seal RM, Thomas GO, et al. *Farmer's lung. A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages*. Thorax 1968;23:451-68.
- 23 Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. *Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go*. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:690-9.
- 24 Magee AL, Montner SM, Husain A, et al. *Imaging of hypersensitivity pneumonitis*. Radiol Clin North Am 2016;54:1033-46.
- 25 Mooney JJ, Elicker BM, Urbana TH, et al. *Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis*. Chest 2013;144:586-92.
- 26 Jacob J, Bartholmai BJ, Egashira R, et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis: identification of key prognostic determinants using automated CT analysis*. BMC Pulm Med 2017;17:81.
- 27 Morrell F, Villar A, Ojanguren I, et al. *Hypersensitivity pneumonitis: challenges in diagnosis and management, avoiding surgical lung biopsy*. Semin Resp Crit Care Med 2016;37:395-405.
- 28 Lacasee Y, Selman M, Costabel U, et al; HP Study Group. *Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:952-8.
- 29 Costabel U, Bonella F, Guzman J. *Chronic hypersensitivity pneumonitis*. Clin Chest Med 2012;33:151-63.
- 30 Cormier Y, Letourneuve L, Racine G. *Significance of precipitins and asymptomatic lymphocyte alveolitis: a 20-yr follow-up*. Eur Respir J 2004;23:523-5.
- 31 Cramer R, Garbani M, Rhyner C, Huitema C. *Fungi: the neglected allergenic sources*. Allergy 2014;69:176-85.
- 32 Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. *Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung*. Chest 2000;118:1382-9.
- 33 Munoz X, Sanchez-Ortiz M, Torres F, et al. *Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis*. Eur Respir J 2014;44:1658-65.
- 34 Hodgson M. *Indoor environmental exposures and symptoms*. Environ Health Perspect 2002;110(Suppl 4):663-7.
- 35 Morell F, Villar A, Montero MA, et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study*. Lancet Respir Med 2013;1:685-94.
- 36 Silva CI, Muller NL, Lynch DA, et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT*. Radiology 2008;246:288-97.
- 37 Guilleminault L, Saint-Hilaire A, Favelle O, et al. *Can exhaled nitric oxide differentiate causes of pulmonary fibrosis?* Respir Med 2013;107:1789-96.
- 38 Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. *Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung*. Am Rev Respir Dis 1992;145:3-5.
- 39 Ohshimo S, Bonella F, Guzman J, et al. *Hypersensitivity pneumonitis*. Immunol Allergy Clin North Am 2012;32:537-56.
- 40 Morisset J, Johannson Ka, Vittinghoff E, et al. *Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis*. Chest 2017;151:619-25.
- 41 Kern RM, Singer JP, Koth L, et al. *Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis*. Chest 2015;147:1558-65.
- 42 Erkinjuntti-Pekkanen R, Kokkarinen JI, Tukiainen HO, et al. *Long-term outcome of pulmonary function in farmer's lung: a 14 year follow-up with matched controls*. Eur Respir J 1997;10:2046-50.
- 43 Tsutsui T, Miyazaki Y, Kuramochi J, et al. *The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis*. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1013-21.
- 44 Muller-Wening D, Repp H. *Investigation on the protective value of breathing masks in farmer's lung using an inhalation provocation test*. Chest 1989;95:100-5.
- 45 Kuramochi J, Inase N, Miyazaki Y, et al. *Lung cancer in chronic hypersensitivity pneumonitis*. Respiration 2011;82:263-7.
- 46 Wang P, Jones KD, Urisman A, et al. *Pathological findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis*. Chest 2017;152:502-9.
- 47 Churg A, Sin DD, Everett D, et al. *Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis*. Am J Surg Pathol 2009;33:1765-70.
- 48 Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, et al. *Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series*. Chest 2008;134:844-50.

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