

Le pneumopatie infiltrative diffuse di origine professionale

Seconda parte

Occupational diffuse parenchymal lung diseases Second part

Riassunto

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

Summary

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

Pneumoconiosi

Il termine "pneumoconiosi" indica una patologia polmonare che insorge in seguito all'inalazione cronica di polveri minerali potenzialmente dannose per il polmone stesso.

Il termine "pneumoconiosi" indica una patologia polmonare che insorge in seguito all'inalazione cronica di polveri minerali potenzialmente dannose per il polmone stesso.

Tra le più note vanno ricordate la silicosi (silice), l'asbestosi (fibre di asbesto), la talcosi (talco) e la berilliosi (berillio).

Silicosi

La silicosi è una patologia occupazionale causata dall'inalazione di silice cristallina (diossido di silice).

Epidemiologia

I lavoratori in una vasta gamma di ambienti e settori (tra cui miniere, cave, lavoro di sabbiatura, muratura, ceramica, fonderia) sono esposti alla silice cristallina. Nei soli Stati Uniti fino a 200.000 lavoratori in miniera e 1,7 milioni di lavoratori non in miniera sono stati esposti in maniera significativa alla silice e nuovi casi di silicosi vengono riconosciuti ogni anno^{1,2}.

Inoltre, sempre negli Stati Uniti, tra il 1987 e il 1996 vi sono stati tra 3.600 e 7.300 nuovi casi all'anno di silicosi³. Circa



Elisabetta Cocconcelli
Paolo Spagnolo (foto)

UOC di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

Parole chiave

Interstiziopatie polmonari •
Malattie occupazionali •
HRCT • Lavaggio broncoalveolare

Key words

Interstitial lung diseases •
Occupational diseases •
HRCT • Bronchoalveolar lavage

Ricevuto il 21/05/2017.

Accettato il 23/06/2017.



Paolo Spagnolo
UOC di Pneumologia, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova
via Giustiniani 3
35128 Padova
paolo.spagnolo@unipd.it

un terzo dei lavoratori esposti a metalli duri presenta alterazioni radiologiche all'RX del torace compatibili con silicosi; tuttavia, occorre tenere presente che le alterazioni radiologiche correlano solo in parte con l'esposizione alla polvere in quanto esistono chiare distinzioni razziali. Infatti, gli afroamericani hanno un rischio di sviluppare silicosi da 2 a 7 volte più basso rispetto ai lavoratori bianchi con la medesima esposizione ⁴.

Tra la fine degli anni '80 e la prima metà degli anni '90, circa 3.000 decessi, il 98% dei quali soggetti di sesso maschile, sono stati attribuiti alla silicosi negli Stati Uniti ⁵. La mortalità complessiva per silicosi è diminuita notevolmente negli Stati Uniti nel corso degli ultimi 30 anni, in gran parte in virtù di una più efficace protezione sul luogo di lavoro ^{6,7}.

Patogenesi

La silice è il minerale più frequente sulla terra e si può ritrovare in forma amorfa o cristallina. La forma amorfa (formata da scheletri di organismi marini preistorici) non è tossica se inalata ⁸; al contrario, la silice cristallina inalata (nelle forme di quarzo, cristobalite e tridimite) è associata a un ampio spettro di malattie polmonari. Il quarzo è il tipo più comune di silice cristallina ed è una componente importante di rocce quali il granito, l'ardesia, e l'arenaria. Il granito contiene il 30% di silice libera, l'ardesia circa il 40%, mentre l'arenaria è quasi silice pura. La cristobalite e la tridimite si trovano naturalmente come componenti della lava e si formano quando il quarzo o la silice amorfa sono sottoposte a temperature molto elevate.

La tossicità della silice cristallina sembra derivare dalla capacità di interagire con mezzi acquosi, di generare radicali di ossigeno e di colpire i macrofagi alveolari.

La tossicità della silice cristallina sembra derivare dalla capacità di interagire con mezzi acquosi, di generare radicali di ossigeno e di colpire i macrofagi alveolari. La produzione di citochine (es. IL-1 e TNF α) da parte dei macrofagi alveolari, a sua volta, richiama in sede fibroblasti e linfociti, determinando la creazione di una rete tra cellule infiammatorie e cellule polmonari residenti, con conseguente sviluppo di infiammazione e fibrosi ⁹.

La storia di esposizione professionale alla silice dovrebbe considerare i tipi di mansioni svolte, la durata del lavoro, i livelli di polvere cui il lavoratore è esposto e l'uso di un sistema di protezione respiratorio adeguato. Determinare se l'esposizione alla silice in ambito lavorativo è sufficiente a provocare silicosi è difficile, anche perché spesso la latenza con cui si manifestano i sintomi è di circa 20 anni.

Forme cliniche di silicosi

Vengono classicamente identificate tre forme di silicosi: acuta, cronica e accelerata. La forma acuta si

sviluppa in seguito all'aspirazione di alte concentrazioni di silice cristallina, con sintomi che insorgono dopo alcune settimane o dopo alcuni anni dall'esposizione iniziale ¹⁰. La silicosi acuta è estremamente rara. La forma accelerata si sviluppa in seguito a esposizione elevata ai cristalli di silice con periodi di latenza più rapidi rispetto alle forme croniche (nell'arco di una decina di anni). Non è ben chiaro perché alcuni pazienti con alta intensità di esposizione sviluppino una forma acuta di silicosi, mentre altri sviluppino una forma accelerata; fattori genetici potrebbero essere implicati in tutto ciò. La silicosi cronica si sviluppa lentamente nell'arco di 10-30 anni dalla prima esposizione, e anche dopo molti anni dall'allontanamento dalla fonte causale.

Le manifestazioni cliniche della silicosi cronica sono variabili. Gli individui con silicosi semplice possono essere asintomatici e presentare unicamente delle alterazioni radiologiche. Al contrario, le forme sintomatiche di silicosi cronica si manifestano con tosse cronica e dispnea da sforzo che possono insorgere anche prima delle alterazioni radiologiche e che progrediscono con il peggioramento di queste ¹¹; altre manifestazioni cliniche possono essere calo ponderale, stanchezza, dolore di tipo pleurítico e febbre ¹².

L'esame obiettivo del torace è altrettanto variabile, con crepitii fini o grossolani teleinspiratori, ronchi e/o sibili in circa il 25% dei soggetti affetti ¹³, mentre l'ipocritismo digitale è un reperto raro se non nei casi avanzati con cuore polmonare e insufficienza respiratoria cronica.

Radiologia

Le indagini radiologiche, in particolare la HRCT (*High-Resolution Computed Tomography*) del torace, costituiscono il cardine diagnostico per la silicosi (Tabella I per le diagnosi differenziali). I noduli centrolobulari e subpleurici, con diametro variabile fino a qualche millimetro, rappresentano l'elemento radiologico più caratteristico della silicosi. I noduli si distribuiscono bilateralmente e simmetricamente nelle zone medio-apicali e dorsali, anche se spesso si osserva una prevalenza per il polmone di destra.

Altri reperti che si possono associare sono:

- pseudopiacche, ossia aggregati di noduli lungo i margini costali (che mimano le placche pleuriche) nelle forme precoci. L'aggregazione progressiva dei noduli silicotici porta a un rimaneggiamento complessivo del parenchima polmonare con zone più addensate nei lobi superiori, e enfisema e *air trapping* nei lobi inferiori, a causa della retrazione fibrotica esercitata dalle regioni superiori;
- adenopatie mediastiniche (15-40%) con calcificazioni al loro interno nelle fasi più tardive.

La forma radiologica di silicosi semplice con noduli di piccole dimensioni e le forme con noduli aggregati si osservano sia nella silicosi acuta che nella forma cronica. La Tabella II elenca le principali diagnosi differenziali radiologiche della silicosi.

La tomografia a emissione di positroni (PET, *Posi-*

tron Emission Tomography) con fluoro-18-Fluorodesossiglucosio (18F-FDG) può essere utile per differenziare le lesioni polmonari benigne da quelle maligne. Tuttavia, la PET risulta spesso positiva nelle forme di fibrosi massiva progressiva in assenza di malignità o infezione.

Broncoscopia

La broncoscopia ha un ruolo diagnostico limitato nella silicosi e viene impiegata principalmente per escludere diagnosi alternative. Allo stesso modo, il BAL (*Bronchoalveolar Lavage*) viene utilizzato per escludere infezioni, una polmonite eosinofila o un'emorragia alveolare. Nella silicosi acuta il BAL ha un aspetto lattescente, simile a quello che si osserva nella proteinosi alveolare polmonare; all'esame citologico, i macrofagi nel BAL sono schiumosi e il materiale lipoproteico presente all'interno è PAS positivo¹⁴. In generale, la biopsia transbronchiale viene eseguita raramente nella silicosi cronica sia per il rischio di pneumotorace che per la scarsa resa diagnostica.

Diagnosi

La diagnosi di silicosi è clinica e si basa sull'accertamento dell'esposizione lavorativa alla silice, sull'*imaging* toracico suggestivo e sull'esclusione di altre condizioni che la possono mimare, quali polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto, insufficienza cardiaca, emorragia alveolare diffusa, polmonite eosinofila, polmonite lipidica e proteinosi alveolare polmonare.

Non esistono test di laboratorio specifici per la diagnosi di silicosi acuta o cronica, ma possono essere utili per escludere (o suggerire) diagnosi alternative.

La silicosi cronica può essere complicata da un'infezione micobatterica; pertanto, è utile individuare un'infezione tubercolare latente ed eventualmente la malattia attiva.

La diagnosi di silicosi si basa sull'accertamento dell'esposizione lavorativa alla silice, sull'*imaging* toracico suggestivo e sull'esclusione di altre condizioni che la possono mimare.

Le prove di funzionalità respiratoria possono evidenziare un deficit ventilatorio misto ostruttivo-restrittivo. Il fumo di sigaretta solitamente peggiora sia il quadro sintomatologico che quello funzionale.

Istologia

In rari casi, la diagnosi di silicosi necessita di una biopsia polmonare, generalmente per via toracoscopica video-assistita o toracotomica, in quanto la biopsia transbronchiale espone a un elevato rischio di pneumotorace a causa della distorsione parenchimale agli apici polmonari e dell'enfisema alle basi.

Da un punto di vista istologico, i reperti caratteristici della silicosi sono¹⁵:

- noduli rotondi, ben definiti e non coalescenti, di circa 3-6 mm di diametro e contenenti una quantità variabile di pigmento nero; attorno ai noduli, il parenchima polmonare circostante è generalmente sano;
- i noduli sono formati da strati concentrici di collagene e macrofagi colmi di polvere.

Le forme precoci di silicosi sono caratterizzate da una componente istopatologica più cellulata, mentre nelle fasi avanzate prevale il collagene, talvolta accompagnato da calcificazioni.

All'interno dei noduli si possono talvolta trovare delle particelle di silice, debolmente bi-rifrangente alla luce polarizzata. La presenza di particelle di silice all'interno dei noduli non è però esclusiva della silicosi e non ne rappresenta un criterio diagnostico. I noduli hanno una distribuzione linfatica, peri-broncovascolare, subpleurica e parasettale. La Tabella I riassume le principali diagnosi differenziali istologiche della silicosi.

Trattamento

La silicosi è una malattia progressiva per la quale non esiste una terapia specifica, se non l'allontanamento dalla fonte espositiva e una terapia di supporto (cessazione dell'abitudine tabagica, broncodilatatori, vaccinazioni anti-influenzale e anti-pneumococcica).

La silicosi è una malattia progressiva per la quale non esiste una terapia specifica, se non l'allontanamento dalla fonte espositiva e una terapia di supporto.

I glucocorticoidi sistemici tuttavia hanno dimostrato dei benefici sia sul quadro radiologico che funzionale polmonare¹¹. Vista la somiglianza con la proteinosi alveolare (per lo meno per quanto riguarda il BAL), si è anche tentato l'approccio con un lavaggio broncoalveolare completo, anche se la sua utilità clinica non è ancora chiara. Il trapianto polmonare è un'opzione da considerare nei pazienti con insufficienza respiratoria progressiva. Infine, sono stati proposti alcuni trattamenti sperimentali per la silicosi cronica, tra cui farmaci anti-IL-1 e anti-TNF α e la somministrazione intratracheale di cellule mononucleate derivate dal midollo osseo^{16 17}.

Prognosi

La prognosi dei pazienti con la silicosi acuta è molto severa. I pazienti sviluppano rapidamente cuore polmonare e insufficienza respiratoria. La sopravvivenza dopo l'insorgenza dei sintomi è di solito inferiore ai quattro anni, e la comparsa di sovrainfezioni da parte di micobatteri e fungine possono complicare il decorso clinico. La mortalità per la silicosi negli Stati Uniti è scesa da 8,9 decessi per milione a 0,66 nel periodo 1968-2002⁶. Non è ben chiaro in che misura le morti tra i lavoratori più giovani siano state causate dalle forme acute o accelerate di silicosi.

Tabella I. Diagnosi differenziale radiologica e istologica di silicosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE	
Radiologica	Istologica
Sarcoidosi <ul style="list-style-type: none"> Distribuzione lungo gli assi broncovascolari nelle regioni ilari e subpleuriche 	Sarcoidosi <ul style="list-style-type: none"> Granulomi non caseiformi Cellule giganti multinucleate Distribuzione linfatica
Infezioni da micobatteri <ul style="list-style-type: none"> I noduli sono più piccoli e più numerosi e uniformi come dimensioni 	Infezioni da micobatteri <ul style="list-style-type: none"> Granulomi caseiformi Cellule giganti multinucleate Micobatteri visibili all'interno dei granulomi Assenza di macrofagi pigmentati
Metastasi <ul style="list-style-type: none"> I noduli hanno dimensioni più variabili e si localizzano di solito nelle zone basali 	
Istiocitosi X <ul style="list-style-type: none"> I noduli possono essere cavitati 	
LIP <ul style="list-style-type: none"> Noduli sfumati e di piccole dimensioni Noduli associati ad aree di <i>ground glass</i> e cisti 	

LIP = *Lymphocytic Interstitial Pneumonia*

La silicosi si accompagna a un aumentato rischio di sviluppare micobatteriosi, aspergillosi necrotizzante, tumore del polmone, nefropatie e disturbi reumatologici che ne peggiorano la prognosi.

Va infine ricordato che la silicosi si accompagna a un aumentato rischio di sviluppare micobatteriosi, aspergillosi necrotizzante, tumore del polmone, nefropatie e disturbi reumatologici (sclerosi sistemica e artrite reumatoide) che ne peggiorano la prognosi.

Asbestosi

Amianto è il termine generico per un gruppo di fibre naturali composte da silicati idrati di magnesio. Le fibre di amianto si dividono in due categorie in base alla loro forma: le fibre a serpentina sono lunghe e arricciate (il crisotilo è la varietà più comune in commercio), mentre le fibre anfibolo (crocidolite, amosite, tremolite e altre) sono strutture lunghe e rettilinee. Quando l'uso dell'asbesto era diffuso in tutto il mondo, l'esposizione poteva avvenire sia in ambiente occupazionale (estrazione e macinazione delle fibre, costruzione di materiale per isolamento, costruzioni navali) che non occupazionale (abiti da lavoro sporchi, demolizione di edifici contenenti amianto). L'uso commerciale dell'amianto è ormai vietato in molti Paesi. Negli Stati Uniti, l'uso dell'amianto è stato limitato dal 1970; tuttavia, l'amianto si può ancora trovare nelle pastiglie dei freni e guarnizioni per autoveicoli, prodotti di copertura e indumenti ignifughi.

Lo spettro dei disturbi pleuropolmonari connessi con un'esposizione all'amianto include:

- asbestosi;

- patologia pleurica (placche pleuriche focali e diffuse benigne);
- patologia neoplastica (carcinoma a piccole cellule e non a piccole cellule del polmone e mesotelioma maligno).

Per asbestosi si intende specificatamente la pneumoconiosi causata dall'inalazione di fibre di asbesto, anche se l'esposizione ambientale a bassi livelli di asbesto derivante da fonti naturali o da emissioni industriali può aumentare il rischio di mesotelioma maligno, ma non di asbestosi^{18 19}.

Epidemiologia

Nonostante una riduzione sostanziale dell'esposizione all'asbesto sul luogo di lavoro, l'asbestosi rimane un importante problema clinico a causa della latenza che intercorre tra l'esposizione e la manifestazione dei sintomi clinici (20-30 anni).

L'asbestosi rimane un importante problema clinico a causa della latenza che intercorre tra l'esposizione e la manifestazione dei sintomi clinici.

Per questo motivo, anche i dati epidemiologici sono difficili da ricavare con esattezza.

Patogenesi

Le fibre di asbesto inducono a livello del parenchima polmonare il richiamo di cellule infiammatorie, tra cui macrofagi alveolari, e l'attivazione di una cascata di mediatori, tra cui citochine, radicali liberi dell'ossigeno e fattori di crescita cellulare. Questo provoca lo sviluppo di una reazione infiammatoria che si estende in modo centrifugo dai bronchioli terminali all'interstizio alveolare adiacente²⁰⁻²². La maggior parte delle fibre viene rimossa dai polmoni mediante il sistema muco-

ciliare, oppure tramite i macrofagi alveolari o le cellule alveolari di tipo I²⁰. Il processo patologico ed evolutivo che ne consegue consiste in una fibrosi polmonare lentamente progressiva e diffusa.

Manifestazioni cliniche

I pazienti con asbestosi possono rimanere asintomatici per qualche decennio, per poi riferire dispnea da sforzo e tosse secca. L'auscultazione del torace può essere normale oppure far apprezzare fini crepitii basali bilaterali, soprattutto teleinspiratori.

Il corretto inquadramento clinico di un paziente in cui si sospetti l'asbestosi include l'imaging toracico, il BAL e, in casi selezionati nei quali persista incertezza diagnostica, la biopsia polmonare.

Gli esami di laboratorio sono in genere aspecifici e non clinicamente utili. Per tale motivo, il corretto inquadramento clinico di un paziente in cui si sospetti l'asbestosi include l'imaging toracico, il BAL e, in casi selezionati nei quali persista incertezza diagnostica, la biopsia polmonare. Da un punto di vista funzionale è comune osservare un deficit ventilatorio restrittivo associato a una riduzione della capacità di diffusione per il monossido di carbonio e, negli stadi avanzati, la comparsa di insufficienza respiratoria.

Radiologia

La radiografia del torace nei pazienti con asbestosi di solito rivela piccole opacità parenchimali bilaterali con un *pattern* multinodulare o reticolare che inizia nelle zone polmonari basali, spesso associato con alterazioni pleuriche ai campi medi o, più tipicamente, alle basi^{23 24}. Il processo di ispessimento interstiziale combinato con il quadro pleurico può conferire un aspetto tipo

“vetro smerigliato” (*ground glass*) che può offuscare i margini del diaframma e il cuore. Alterazioni parenchimali tipo *honeycombing* e il coinvolgimento dei lobi superiori si osservano nelle fasi più avanzate di malattia. La presenza di linfadenopatie ilo-mediastiniche non è tipica di asbestosi e dovrebbe suggerire una diagnosi alternativa. La HRCT rivela invece:

- ispessimenti reticolari irregolari, a distribuzione inter- e intra-lobulare;
- opacità reticolari sub-pleuriche, con aspetto nodulare nelle fasi precoci;
- alterazioni lineari a distribuzione sub-pleurica;
- bande parenchimali grossolane (da 2 a 5 cm di lunghezza) spesso contigue alla pleura.

Queste alterazioni radiologiche hanno distribuzione bilaterale e simmetrica, con prevalenza nelle regioni dorsali basali. Reperti accessori che si possono rilevare sono:

- placche pleuriche;
- versamento pleurico;
- *ground glass*;
- atelettasie rotonde.

La Tabella II riassume le principali diagnosi differenziali radiologiche dell'asbestosi.

Broncoscopia

Il numero dei corpi di asbesto nel BAL correla, anche se in maniera approssimativa, con la quantità di corpi di asbesto nel parenchima polmonare. La cellularità è costituita prevalentemente da linfociti CD8+ e neutrofilii. Tuttavia, il BAL è più utile per escludere diagnosi alternative, quali neoplasie o la polmonite da ipersensibilità, che per formulare la diagnosi di asbestosi.

Istologia

Macroscopicamente, il polmone affetto da asbestosi si presenta rigido specie nei lobi inferiori, con una

Tabella II. Diagnosi differenziale radiologica e istologica di asbestosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE	
Radiologica	Istologica
UIP <ul style="list-style-type: none"> • <i>Honeycombing</i> più rilevante associato a bronchiectasie da trazione 	UIP <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosi peri-lobulare con bronchiectasie e foci fibroblastici nell'interfaccia con le aeree di polmone sano • La fibrosi della pleura viscerale è lieve • Assenza dei corpi di asbesto
NSIP <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ground glass</i> • Bronchioloectasie 	NSIP <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosi diffusa dei setti alveolari e non centrolobulari, diffusa uniformemente • Assenza dei corpi di asbesto
Connettivopatie <ul style="list-style-type: none"> • Segni di fibrosi • <i>Ground glass</i> • Consolidamenti 	Sarcoidosi <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosi con distribuzione linfatica • Granulomi non caseosi • Assenza di corpi di asbesto
Tossicità da farmaci <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ground glass</i> predominante • Evoluzione in fibrosi rara 	DIP <ul style="list-style-type: none"> • Accumulo denso di macrofagi negli alveoli • Lieve fibrosi nei setti alveolari • Assenza di corpi di asbesto

NSIP = Non Specific Interstitial Pneumonia; UIP = Usual Interstitial Pneumonia; DIP = Desquamative Interstitial Pneumonia.

pleura viscerale fibrotica e placche pleuriche a livello della pleura parietale, mentre le porzioni centrali del polmone sono relativamente risparmiate¹⁵. Microscopicamente, l'asbestosi è caratterizzata dalla presenza di fibrosi interstiziale che si dispone inizialmente attorno alle vie aeree più piccole e nei dotti alveolari, per poi distribuirsi in tutto il parenchima polmonare fino alla pleura viscerale con formazione di aree cistiche (*honeycombing*) negli stadi avanzati. Non è infrequente inoltre rinvenire i corpi di asbesto.

La diagnosi di asbestosi richiede la contemporanea presenza di fibrosi associata ad almeno una fibra di asbesto non rivestita o rivestita da proteine e ferro (corpi ferruginosi o corpi di asbesto). La presenza di soli corpi di asbesto, in assenza di fibrosi, è indicativa di esposizione ma non di malattia^{25 26}. La Tabella II elenca le principali diagnosi differenziali istologiche dell'asbestosi. Occorre infine ricordare che nell'asbestosi si può osservare un pattern UIP di fibrosi. Tuttavia, i foci fibroblastici caratteristici della UIP sono poco frequenti nell'asbestosi.

Diagnosi

Nella maggior parte dei pazienti, una diagnosi clinica di asbestosi può essere formulata con elevata confidenza sulla base dei seguenti elementi:

- storia compatibile di esposizione all'amianto con un adeguato periodo di latenza tra l'inizio della esposizione e il momento della presentazione, e/o presenza di segni di esposizione (es. placche pleuriche all'*imaging* radiologico o presenza di un numero sufficiente di corpi di asbesto nel BAL);
- presenza di fibrosi interstiziale, esame clinico compatibile (crepitii tele-inspiratori), deficit funzionale di tipo restrittivo, riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio, presenza alla radiografia del torace o alla HRCT di interstiziopatia polmonare, evidenza istologica di fibrosi interstiziale;
- esclusione di altre cause di interstiziopatia polmonare.

Trattamento

Non esiste alcun trattamento specifico per l'asbestosi. L'assenza di infiammazione all'esame istopatologico rende improbabile che i pazienti possano trarre beneficio da farmaci antinfiammatori o immunosoppressivi.

L'assenza di infiammazione all'esame istopatologico rende improbabile che i pazienti possano trarre beneficio da farmaci antinfiammatori o immunosoppressivi.

Pertanto, la gestione dei pazienti con asbestosi si basa su misure preventive e di supporto, tra cui:

- cessazione dell'abitudine tabagica;
- diagnosi precoce per prevenire l'ulteriore esposizione alla fonte causale;
- ossigenoterapia;

- trattamento delle sovra-infezioni;
- vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica.

Complicanze

Le due principali complicanze dell'asbestosi sono l'insufficienza respiratoria e le neoplasie maligne. I fattori di rischio per l'insufficienza respiratoria sono la durata dell'esposizione, il tipo di fibra cui si è esposti (es. crocidolite) e il fumo di sigaretta che svolge notoriamente un effetto sinergico con l'asbesto nel danneggiare il polmone. Anche se alcuni studi hanno messo in discussione la relazione causale tra asbestosi e carcinoma broncogeno, la maggior parte degli studi ha dimostrato una chiara associazione tra le due entità^{27 28}. L'aumento del rischio di cancro al polmone associato con l'amianto è notevolmente amplificato dalla coesistenza di esposizione al fumo di tabacco. È stato infatti dimostrato come il rischio di morire di cancro al polmone nei lavoratori esposti ad amianto è aumentato di 16 volte se questi hanno fumato più di 20 sigarette al giorno e 9 volte se hanno fumato meno di 20 sigarette al giorno, rispetto ai lavoratori esposti senza storia di fumo.

Coinvolgimento pleurico

Il coinvolgimento pleurico, che è insolito nelle interstiziopatie polmonari idiopatiche, è un segno distintivo di esposizione all'asbesto. Il versamento pleurico che si sviluppa in seguito a esposizione ad asbesto è in genere unilaterale e di modesta entità e tende a comparire alcuni anni prima rispetto alla patologia interstiziale²⁹.

Il coinvolgimento pleurico, che è insolito nelle interstiziopatie polmonari idiopatiche, è un segno distintivo di esposizione all'asbesto.

Il processo infiammatorio che si viene a determinare a livello pleurico porta a una progressiva adesione dei foglietti pleurici e talvolta alla comparsa di aree di atelektasia rotonda³⁰. La presenza di versamento pleurico nell'esposizione ad asbesto non aumenta il rischio di sviluppare mesotelioma. Allo stesso modo, le placche pleuriche e l'ispessimento pleurico diffuso sono conseguenze benigne dell'esposizione ad asbesto. Le placche pleuriche si ritrovano nel 60% dei soggetti esposti ad asbesto. Si tratta di aree di ispessimento pleurico circoscritto di forma lineare o nastriforme, generate da depositi di collagene nella pleura parietale. Le placche preferenzialmente coinvolgono la pleura parietale adiacente alle coste più basse o nelle zone adiacenti il diaframma, mentre interessano meno frequentemente gli spazi intercostali e solo raramente si riscontrano sulla pleura viscerale³¹.

Il mesotelioma maligno è una neoplasia rara che nasce dalla superficie mesoteliale della cavità pleurica, cavità peritoneale, tunica vaginale o pericardio ed è altamente associato con l'esposizione ad asbesto. Il

Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM) è il tipo di mesotelioma più comune. La durata media di esposizione all'amianto è di 17 anni con una latenza media dall'esposizione alla presentazione della malattia di circa 24 anni³⁰. I sintomi sono aspecifici e comprendono dolore toracico, dispnea, tosse, e sudorazione notturna.

Berilliosi

La berilliosi è una malattia granulomatosa causata dall'esposizione al berillio, un metallo alcalino-terroso che viene utilizzato in diverse applicazioni industriali. Il berillio si trova spesso in lega con rame, alluminio e nichel. L'esposizione al berillio può verificarsi tra i lavoratori impiegati nei seguenti settori: officine meccaniche, elettronica, industria militare, di ceramica, di computer, aerospaziale, riciclaggio di computer e creazione di gioielli. Sia la dose sia la durata dell'esposizione al berillio aumentano il rischio di sensibilizzazione e di malattia, con tassi di incidenza fino al 20% in alcuni settori.

Si stima che tra i 134.000 e gli 800.000 lavoratori attuali e passati siano stati esposti al berillio negli Stati Uniti, anche se questo numero è probabilmente sottostimato³².

Patogenesi

La patogenesi della berilliosi coinvolge una combinazione di una risposta immunologica di tipo cellulo-mediato al berillio e una predisposizione genetica sottostante, anche se le ragioni di persistenza e progressione della malattia polmonare dopo la cessazione dell'esposizione sono meno chiare^{33 34}.

La patogenesi della berilliosi sembra coinvolgere una combinazione di una risposta immunologica di tipo cellulo-mediato al berillio e una predisposizione genetica sottostante.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche della berilliosi sono aspecifiche. I sintomi più comuni includono tosse secca, dispnea, febbre, sudorazione notturna, affaticamento e perdita di peso, mentre il coinvolgimento bronchiale può produrre sintomi simili a quelli asmatici. Il periodo di latenza tra esposizione iniziale al berillio e insorgenza dei sintomi varia in genere da pochi mesi a molti anni. Non è infrequente osservare dei noduli cutanei, soprattutto se il berillio ha penetrato la pelle. Questi noduli tendono a localizzarsi sulle dita e gli avambracci e sono generalmente più piccoli dei noduli cutanei che si osservano nella sarcoidosi.

L'esame obiettivo toracico rivela tipicamente crepitii basali bilaterali. Negli stadi più avanzati, la malattia può essere associata a segni di cuore polmonare e *clubbing* digitale. Le prove di funzionalità respiratoria documentano generalmente un deficit ventilatorio ostruttivo

nelle fasi iniziali e restrittivo in quelle avanzate di malattia. La DL_{CO} è generalmente ridotta.

Radiologia

A seconda del decorso e della gravità di malattia, la radiografia del torace può essere normale o mostrare adenopatie ilari o anomalie parenchimali quali noduli, alterazioni lineari o opacità alveolari. Le anomalie parenchimali possono essere diffuse o possono essere più prominenti nei lobi superiori.

L'HRCT del torace è stata descritta poter mostrare reperti del tutto normali fino al 25% circa dei pazienti con diagnosi istologica di berilliosi³⁵. Esclusi tali casi, il quadro radiologico HRCT è tipicamente caratterizzato dalla presenza di noduli parenchimali di varie dimensioni, linee settali ispessite, opacità di tipo *ground glass*, cavitazioni cistiche, ispessimento della parete bronchiale e adenopatie che coinvolgono l'ilo o il mediastino^{36 37}. In alcuni casi si può osservare un ispessimento pleurico nelle zone adiacenti alle aree parenchimali nodulari, mentre la presenza di versamento pleurico è rara.

Diagnosi

La diagnosi di berilliosi richiede la presenza dei seguenti elementi³⁴:

- storia di esposizione al berillio;
- positività del test di proliferazione dei linfociti in seguito a esposizione al berillio (*Beryllium Lymphocyte Proliferation Test*, BeLPT) su sangue o su BAL;
- granulomi non caseosi o infiltrato di cellule mononucleate alla biopsia polmonare.

Nei casi in cui l'istologia non è disponibile, la diagnosi può essere fatta sulla base della storia di esposizione, un BeLPT positivo e un *imaging* toracico compatibile.

Nei casi in cui l'istologia non è disponibile, la diagnosi può essere fatta sulla base della storia di esposizione, un BeLPT positivo e un *imaging* toracico compatibile.

La diagnosi differenziale di berilliosi comprende la sarcoidosi, altre malattie polmonari granulomatose, la fibrosi polmonare idiopatica e la polmonite da ipersensibilità. A causa delle similitudini clinica e istopatologica, i pazienti possono essere erroneamente diagnosticati come affetti da sarcoidosi. Secondo alcuni Autori infatti la berilliosi rappresenta una "sarcoidosi da causa nota".

Istologia

Le biopsie transbronchiali rappresentano una valida metodica diagnostica, purché il prelievo venga eseguito su zone di polmone individuate alla HRCT, ma non nella stessa sede del BAL. I reperti indicativi sono i granulomi non caseosi lungo la parete bronchiale e/o cellule mononucleate che infiltrano la parete bronchiale o polmonare interstiziale. Anche la biopsia dei noduli

cutanei mostra la presenza dei medesimi noduli non caseosi.

Trattamento

Il trattamento della berilliosi prevede innanzitutto l'allontanamento dalla sorgente di esposizione, associato o meno a glucocorticoidi o farmaci immunosoppressori. La decisione di iniziare il trattamento si basa sulla gravità dei sintomi, sulla compromissione funzionale e/o radiologica e sulla presenza di comorbidità che potrebbero aumentare il rischio di terapia (in particolare nel caso dei glucocorticoidi sistemici). Tuttavia, l'efficacia dei glucocorticoidi sistemici nella berilliosi non è mai stata valutata in studi clinici randomizzati controllati ma solo suggerita da *case report* e *case series*³⁸. La dose iniziale di prednisone è generalmente di 0,5-0,6 mg/kg (circa 40 mg) al giorno. Se dopo circa 6-12 settimane dall'inizio del trattamento i sintomi e i dati funzionali sono in miglioramento, la dose di prednisone viene ridotta a 20 mg al giorno, o 40 mg a giorni alterni. L'*i-maging* del torace può o meno dimostrare un miglioramento dopo il trattamento con steroidi³⁸. Per i pazienti che non rispondono ai glucocorticoidi o che soffrono di gravi effetti collaterali, si può considerare l'utilizzo di agenti immunosoppressivi quali methotrexate a basso dosaggio o azatioprina^{39,40}. La berilliosi ha un decorso clinico variabile. I tassi di mortalità variano dal 6 al 35%⁴⁰. Tale variabilità sembra dipendere dal contesto industriale, dalla durata dell'esposizione e dalla durata del *follow-up* clinico.

Bibliografia

- Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ, Watt FC. *Silicosis in the 1990s*. Chest 1997;111:779-86.
- Blackley DJ, Crum JB, Halldin CN, et al. *Resurgence of progressive massive fibrosis in coal miners - eastern Kentucky, 2016*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:1385-416.
- Rosenman KD, Reilly MJ, Henneberger PK. *Estimating the total number of newly-recognized silicosis cases in the United States*. Am J Ind Med 2003;44:141-7.
- Cohen RA, Patel A, Green FH. *Lung disease caused by exposure to coal mine and silica dust*. Semin Respir Crit Care Med 2008;29:651-61.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). *Work-related lung disease surveillance report 1999*. DHHS (NIOSH) Number 2000-105.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Silicosis mortality, prevention, and control - United States, 1968-2002*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:401-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Silicosis-related years of potential life lost before age 65 years - United States, 1968-2005*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:771-5.
- Merget R, Bauer T, Küpper HU, et al. *Health hazards due to the inhalation of amorphous silica*. Arch Toxicol 2002;75:625-34.
- Rimal B, Greenberg AK, Rom WN. *Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding*. Curr Opin Pulm Med 2005;11:169-73.
- Chapman EM. *Acute silicosis*. JAMA 1932;98:1439-41.
- Leung CC, Yu IT, Chen W. *Silicosis*. Lancet 2012;379:2008-18.
- Goodman GB, Kaplan PD, Stachura I, et al. *Acute silicosis responding to corticosteroid therapy*. Chest 1992;101:366-70.
- Munakata M, Homma Y, Matsuzaki M, et al. *Rales in silicosis. A correlative study with physiological and radiological abnormalities*. Respiration 1985;48:140-4.
- Nugent KM, Dodson RF, Idell S, Devillier JR. *The utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy combined with energy-dispersive X-ray analysis in the diagnosis of silicosis*. Am Rev Respir Dis 1989;140:1438-41.
- Mossman BT. *Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1666-80.
- Singer JP, Chen H, Phelan T, et al. *Survival following lung transplantation for silicosis and other occupational lung diseases*. Occup Med (Lond) 2012;62:134-7.
- Maron-Gutierrez T, Castiglione RC, Xisto DG, et al. *Bone marrow-derived mononuclear cell therapy attenuates silica-induced lung fibrosis*. Eur Respir J 2011;37:1217-25.
- Kurumatani N, Kumagai S. *Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:624-9.
- Hansell A. *Airborne environmental exposure to asbestos*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:556-7.
- Brody AR, Hill LH, Adkins B Jr, O'Connor RW. *Chrysotile asbestos inhalation in rats: deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and pulmonary macrophages*. Am Rev Respir Dis 1981;123:670-9.
- Pinkerton KE, Pratt PC, Brody AR, Crapo JD. *Fiber localization and its relationship to lung reaction in rats after chronic inhalation of chrysotile asbestos*. Am J Pathol 1984;117:484-98.
- Chang LY, Overby LH, Brody AR, Crapo JD. *Progressive lung cell reactions and extracellular matrix production after a brief exposure to asbestos*. Am J Pathol 1988;131:156-70.
- Freundlich IM, Greening RR. *Asbestos and associated medical problems*. Radiology 1967;89:224-9.
- Larson TC, Meyer CA, Kapil V, et al. *Workers with Libby amphibole exposure: retrospective identification and progression of radiographic changes*. Radiology 2010;255:924-33.
- Craighead JE, Abraham JL, Churg A, et al. *The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists and the National Institute for Occupational Safety and Health*. Arch Pathol Lab Med 1982;106:544-96.
- Rogli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. *Pathology of asbestosis: an update of the diagnostic criteria: report of the asbestosis committee of the college of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society*. Arch Pathol Lab Med 2010;134:462-80.
- Warnock ML, Isenberg W. *Asbestos burden and the pathology of lung cancer*. Chest 1986;89:20-6.
- Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. *Asbestos, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort*. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:90-6.
- Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. *Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates*. Ann N Y Acad Sci 1979;330:473-90.
- Kato K, Gemba K, Fujimoto N, et al. *Pleural irregularities and mediastinal pleural involvement in early stages of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos pleural effusion*. Eur J Radiol 2016;85:1594-600.
- Murray CP, Wong PM, Teh J, et al. *Ultra low dose CT screen-detected non-malignant incidental findings in the West-*

- ern Australian Asbestos Review Programme. *Respirology* 2016;21:1419-24.
- ³² Henneberger PK, Goe SK, Miller WE, et al. *Industries in the United States with airborne beryllium exposure and estimates of the number of current workers potentially exposed.* *J Occup Environ Hyg* 2004;1:648-59.
- ³³ Saltini C, Amicosante M, Franchi A, et al. *Immunogenetic basis of environmental lung disease: lessons from the berylliosis model.* *Eur Respir J* 1998;12:1463-75.
- ³⁴ Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, et al. *An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease.* *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:e34-59.
- ³⁵ Newman LS, Buschman DL, Newell JD Jr, et al. *Beryllium disease: assessment with CT.* *Radiology* 1994;190:835-40.
- ³⁶ Naccache JM, Marchand-Adam S, Kambouchner M, et al. *Ground-glass computed tomography pattern in chronic beryllium disease: pathologic substratum and evolution.* *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:496-500.
- ³⁷ Handa T, Nagai S, Kitaichi M, et al. *Long-term complications and prognosis of chronic beryllium disease.* *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26:24-31.
- ³⁸ Marchand-Adam S, El Khatib A, Guillon F, et al. *Short- and long-term response to corticosteroid therapy in chronic beryllium disease.* *Eur Respir J* 2008;32:687-93.
- ³⁹ Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, et al. *Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen.* *Eur Respir J* 1999;14:1117-22.
- ⁴⁰ Sood A. *Current treatment of chronic beryllium disease.* *J Occup Environ Hyg* 2009;6:762-5.

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

PNEUMODOLOMITI



AIPPO
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI

RESPONSABILE SCIENTIFICO
Rodolfo Muzzolon

Sabato 21 Aprile 2018
Feltre, Teatro de la Sena

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

AIPPO
RICERCHE



Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 r.a. – Fax +39 02 67382337
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it

 **aiponet**

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana
aiposegreteria@aiporicerche.it
www.aiponet.it

seguici su

