

Coinvolgimento polmonare nelle malattie autoimmuni:  
un modello organizzativo di riferimento

## IL PUNTO DI VISTA DEL MEDICO DEL LAVORO

**Prof. Nicola Mucci**

Direttore UOc Medicina del Lavoro  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Direttore Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro  
Università degli Studi di Firenze



Il punto di vista del medico del lavoro



## NORMATIVA DI RIFERIMENTO

- Il testo normativo fondamentale in materia di tutela della sicurezza e della salute nei luoghi di lavoro è il **D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.**
- Tale testo ha raccolto e armonizzato in un **unico corpus normativo** la maggior parte delle disposizioni precedentemente vigenti.

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



## VALUTAZIONE DEI RISCHI

- Il **datore di lavoro** ha l'obbligo di effettuare - avvalendosi della collaborazione del **responsabile del servizio di prevenzione e protezione** e del **medico del lavoro («competente»)** - la **valutazione dei rischi** con la conseguente elaborazione del documento di valutazione dei rischi.
- La valutazione deve riguardare **tutti i rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori**, compresi quelli riguardanti gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari.

*Riferimenti normativi: Art. 17, Art. 28 - D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.*

UOc Medicina del Lavoro

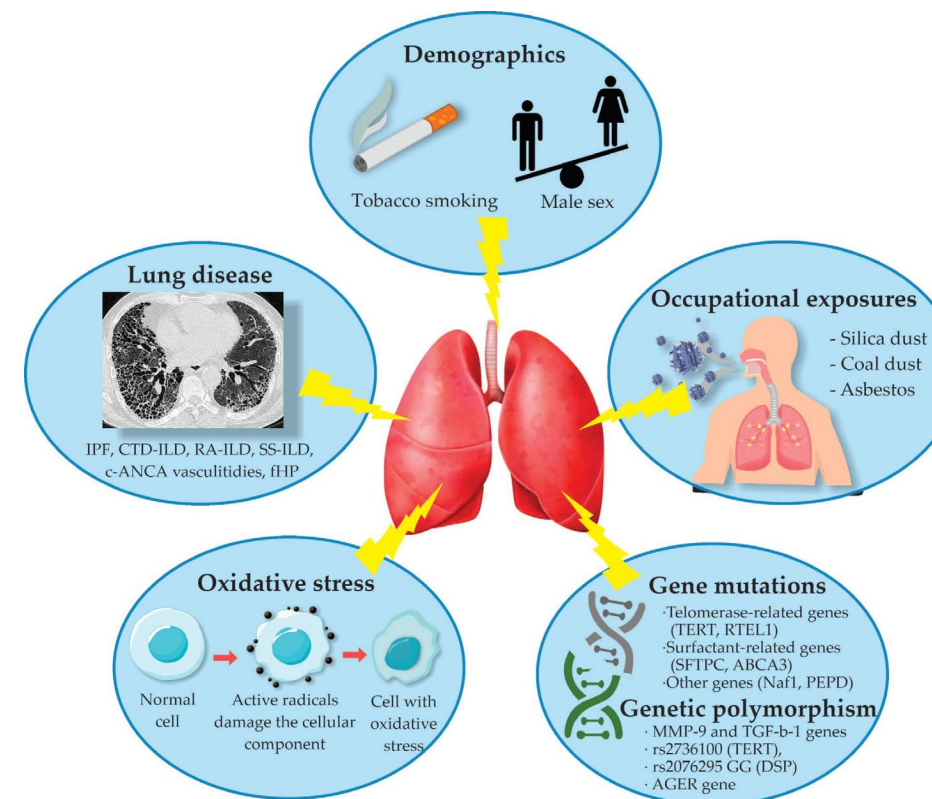




Il punto di vista del medico del lavoro



**EZIOLOGIA**



UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



Clin Exp Immunol 2001; 126:540–544

### Lymphopenia in occupational pulmonary silicosis with or without autoimmune disease

J. F. SUBRA\*, G. RENIER†, P. REBOUL\*, F. TOLLIS\*, R. BOIVINET†, P. SCHWARTZ‡ & A. CHEVAILLER†  
*\*Service de Néphrologie, †Laboratoire d'Immunologie, Centre Hospitalier et Universitaire d'Angers, Angers and ‡Union Régionale De l'Ouest, Sécurité Sociale Minière, Trélazé, France*

#### SUMMARY

An increased prevalence of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis has been demonstrated in silica-exposed patients.

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



**ORIGINAL RESEARCH**

published: 23 February 2021

doi: 10.3389/fimmu.2021.635138

### Rapid Induction of Pulmonary Inflammation, Autoimmune Gene Expression, and Ectopic Lymphoid Neogenesis Following Acute Silica Exposure in Lupus-Prone Mice

Preeti S. Chauhan<sup>1,2</sup>, James G. Wagner<sup>2,3</sup>, Abby D. Benninghoff<sup>4</sup>, Ryan P. Lewandowski<sup>3</sup>, Olivia K. Favor<sup>2,5</sup>, Kathryn A. Wierenga<sup>2,6</sup>, Kristen N. Gilley<sup>1</sup>, Elizabeth A. Ross<sup>1</sup>, Jack R. Harkema<sup>2,3,5\*</sup> and James J. Pestka<sup>1,2,7\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Food Science and Human Nutrition, Michigan State University, East Lansing, MI, United States, <sup>2</sup> Institute for Integrative Toxicology, Michigan State University, East Lansing, MI, United States, <sup>3</sup> Department of Pathobiology and Diagnostic Investigation, Michigan State University, East Lansing, MI, United States, <sup>4</sup> Department of Animal, Dairy and Veterinary Sciences, School of Veterinary Medicine, Utah State University, Logan, UT, United States, <sup>5</sup> Department of Pharmacology and Toxicology, Michigan State University, East Lansing, MI, United States, <sup>6</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology, Michigan State University, East Lansing, MI, United States, <sup>7</sup> Department of Microbiology and Molecular Genetics, East Lansing, MI, United States

Occupational exposure to crystalline silica (cSiO<sub>2</sub>) is etiologically associated with systemic lupus erythematosus (lupus) and other autoimmune diseases. cSiO<sub>2</sub>'s autoimmune effects in humans can be mimicked chronically in female lupus-prone NZBWF1 mice following repeated exposure to the particle. However, the immediate structure (ELS) development. Taken together, acute cSiO<sub>2</sub> exposure triggered a rapid onset of autoimmune disease pathogenesis that was heralded in the lung by unresolved inflammation and cell death, proinflammatory cytokine production, chemokine-driven recruitment of leukocytes, an interferon response signature, B and T cell activation, and ELS neogenesis. This short-term murine model provides valuable new insight into potential early mechanisms of cSiO<sub>2</sub>-induced lupus flaring and, furthermore, offers a rapid venue for evaluating interventions against respirable particle-triggered inflammation and autoimmunity.

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



*Inhal Toxicol.* 2024 February ; 36(2): 106–123. doi:10.1080/08958378.2024.2318378.

**Crystalline Silica-Induced Pulmonary Inflammation and Autoimmunity in Mature Adult NZBW/F1 Mice: Age-Related Sensitivity and Impact of Omega-3 Fatty Acid Intervention**

Lauren K. Heine<sup>a,b,\*</sup>, Tasha Scarlett<sup>c</sup>, James G. Wagner<sup>b,c</sup>, Ryan P. Lewandowski<sup>c</sup>, Abby D. Benninghoff<sup>d</sup>, Ashleigh N. Tindle<sup>e</sup>, Anna E. Skedel<sup>c</sup>, Jack R. Harkema<sup>a,b,c</sup>, James J. Pestka<sup>b,e,f,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Michigan State University, East Lansing, MI, United States;

<sup>b</sup>Institute for Integrative Toxicology, Michigan State University, East Lansing, MI, United States;

<sup>c</sup>Department of Pathobiology and Diagnostic Investigation, Michigan State University, East Lansing, MI, United States;

<sup>d</sup>Department of Animal, Dairy and Veterinary Sciences, School of Veterinary Medicine, Utah State University, Logan, UT, United States;

<sup>e</sup>Department of Food Science and Human Nutrition, Michigan State University, East Lansing, MI, United States;

<sup>f</sup>Department of Microbiology, Genetics, and Immunology, Michigan State University, East Lansing, MI, United States

**Objective:** Occupational exposure to respirable crystalline silica (cSiO<sub>2</sub>) has been linked to lupus development. Previous studies in young lupus-prone mice revealed that intranasal cSiO<sub>2</sub> exposure triggered autoimmunity, preventable with docosahexaenoic acid (DHA). This study explores cSiO<sub>2</sub> and DHA effects in mature lupus-prone adult mice, more representative of cSiO<sub>2</sub>-exposed worker age.

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



*Int Immunopharmacol.* 2021 November ; 100: 108069. doi:10.1016/j.intimp.2021.108069.

**The impact of airborne endotoxin exposure on rheumatoid arthritis-related joint damage, autoantigen expression, autoimmunity, and lung disease**

Ted R. Mikuls<sup>1,2</sup>, Rohit Gaurav<sup>2</sup>, Geoffrey M. Thiele<sup>1,2</sup>, Bryant R. England<sup>1,2</sup>, Madison G. Wolfe<sup>2</sup>, Brianna P. Shaw<sup>2</sup>, Kristina L. Bailey<sup>1,2</sup>, Todd A. Wyatt<sup>1,2,3</sup>, Amy J. Nelson<sup>2</sup>, Michael J. Duryee<sup>1,2</sup>, Carlos D. Hunter<sup>1,2</sup>, Dong Wang<sup>4</sup>, Debra J. Romberger<sup>1,2</sup>, Dana P. Ascherman<sup>5</sup>, Jill A. Poole<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Veterans Affairs Nebraska-Western Iowa Health Care System, Research Service; Omaha, NE, USA.

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, College of Medicine, University of Nebraska Medical Center; Omaha, NE, USA.

<sup>3</sup>Department of Environmental, Agricultural & Occupational Health, College of Public Health, University of Nebraska Medical Center; Omaha, NE, USA.

<sup>4</sup>Pharmaceutical Sciences, University of Nebraska Medical Center; Omaha, NE, USA

<sup>5</sup>Department of Medicine, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

Airborne biohazards are risk factors in the development and severity of rheumatoid arthritis (RA) and RA-associated lung disease, yet the mechanisms explaining this relationship remain unclear. Lipopolysaccharide (LPS, endotoxin) is a ubiquitous inflammatory agent in numerous environmental and occupational air pollutant settings recognized to induce airway inflammation.

These findings suggest that patients with RA may be more susceptible to developing interstitial lung disease following airborne biohazard exposures enriched in LPS.

UOc Medicina del Lavoro







Il punto di vista del medico del lavoro



### Characteristics of a Large Cohort of Patients with Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in Japan

Yoshikazu Inoue<sup>1</sup>, Bruce C. Trapnell<sup>2</sup>, Ryushi Tazawa<sup>3</sup>, Toru Arai<sup>1</sup>, Toshinori Takada<sup>4</sup>, Nobuyuki Hizawa<sup>5</sup>, Yasunori Kasahara<sup>6</sup>, Koichiro Tatsumi<sup>6</sup>, Masaaki Hojo<sup>7</sup>, Toshio Ichiwata<sup>8</sup>, Naohiko Tanaka<sup>9</sup>, Etsuro Yamaguchi<sup>10</sup>, Ryosuke Eda<sup>11</sup>, Kazunori Oishi<sup>12</sup>, Yoshiko Tsuchihashi<sup>13</sup>, Chinatsu Kaneko<sup>4</sup>, Toshihiro Nukiwa<sup>3</sup>, Mitsunori Sakatani<sup>1</sup>, Jeffrey P. Krischer<sup>14</sup>, and Koh Nakata<sup>4</sup>, for the Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium

Am J Respir Crit Care Med Vol 177. pp 752-762, 2008

#### AT A GLANCE COMMENTARY

##### Scientific Knowledge on the Subject

Acquired pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a syndrome characterized by pulmonary surfactant accumulation occurring in association with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies (autoimmune PAP) or as a consequence of another disease (secondary PAP). Because PAP is rare, prior reports were based on limited patient numbers or a synthesis of historical data.

##### What This Study Adds to the Field

Autoimmune PAP had an incidence and prevalence higher than previously reported and was not strongly linked to smoking, occupational exposure, or other illnesses.

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



Respiratory Medicine Case Reports 44 (2023) 101862

Case Report

A case of development of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis during the treatment of hypersensitivity pneumonitis

Maki Asami-Noyama <sup>a,\*</sup>, Kosuke Ito <sup>b</sup>, Misa Harada <sup>b</sup>, Yukari Hisamoto <sup>a</sup>,  
 Yoshie Kunihiro <sup>c</sup>, Eiji Ikeda <sup>d</sup>, Tasuku Yamamoto <sup>a</sup>, Junki Suizu <sup>b</sup>, Ayumi Fukatsu <sup>a</sup>,  
 Syuichiro Ohata <sup>a</sup>, Yoriyuki Murata <sup>a</sup>, Keiji Oishi <sup>a</sup>, Yoshikazu Yamaji <sup>a</sup>,  
 Nobutaka Edakuni <sup>a</sup>, Tomoyuki Kakugawa <sup>e</sup>, Tsunahiko Hirano <sup>a</sup>, Kazuto Matsunaga <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine and Infectious Disease, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan  
<sup>b</sup> Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, Ube, Japan  
<sup>c</sup> Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan  
<sup>d</sup> Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan  
<sup>e</sup> Department of Pulmonology and Gerontology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Ube, Japan

A 73-year-old woman with hypertension and dyslipidemia had persistent cough for 5 years and dyspnea on exertion for 3 years. Two years earlier, chest radiography conducted during a medical checkup revealed abnormal shadows, and she visited a hospital. She was taking angiotensin II receptor blockers and statins, but no other medications such as herbal medicines or health supplements. She had no history of smoking and had been engaged in plaster grinding for 5 years. She lived in a 26-year-old wooden structure with molds in the bathroom.

PAP has been reported to develop after inhalation of mineral particles, metal particles, or more rarely organic particles [1]. In a Japanese cohort, 26% of patients with anti-granulocyte macrophage-colony stimulation factor (GM-CSF) antibodies autoimmune PAP were considered exposed to dust inhalation [5]. The patient had a history of working in plaster grinding for the past five years, which may have been an indicator of PAP.

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



## SCENARI PER IL MEDICO DEL LAVORO

1. **Prevenzione** dello sviluppo di patologia correlata al lavoro
2. **Gestione del lavoratore** con diagnosi di patologia correlata al lavoro
3. **Gestione del lavoratore** con diagnosi di patologia non correlata al lavoro

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



## GIUDIZIO DI IDONEITÀ ALLA MANSIONE SPECIFICA

- Il **medico del lavoro («competente»)** può esprimere uno dei seguenti giudizi di idoneità:
  - idoneità;
  - idoneità parziale, temporanea o permanente, con prescrizioni o limitazioni;
  - inidoneità temporanea;
  - inidoneità permanente.
- Nel caso di espressione di giudizio di inidoneità temporanea è necessario che ne siano precisati i limiti temporali di validità.

*Riferimenti normativi: Art. 41 - D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.*

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



## «IDONEITÀ COMPLESSA»

- Tale terminologia non è contemplata dal D.Lgs. 81/2008 e s.m.i.
- Pertanto, potremmo definire una «**idoneità complessa**» nel modo seguente: **giudizio di idoneità alla mansione specifica che ponga criticità o problematiche, anche solo potenziali, nel proficuo inserimento o re-inserimento del lavoratore in un determinato contesto occupazionale.**
- Dunque, qualsiasi idoneità può rivelarsi «complessa» e non solo quei giudizi condizionati da limitazioni e/o prescrizioni (se non di inidoneità a tutti gli effetti).

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



## «IDONEITÀ COMPLESSA»

La gestione di una «idoneità complessa» richiede un inquadramento:

- multidisciplinare,
- di elevata specializzazione,
- «sartorializzato» sul paziente/lavoratore.

UOc Medicina del Lavoro





Il punto di vista del medico del lavoro



**Key Dates in SHRM History**

SHRM stands for the Society for Human Resource Management, which traces its origin back to the founding of the American Society for Personnel Administration (ASPA) on Nov. 21, 1948.

**1949:** The first annual conference is held in Cleveland with 67 attendees.

**1953:** The first chapter is established in Metropolitan New York.

**1964:** Headquarters are established in Berea, Ohio.

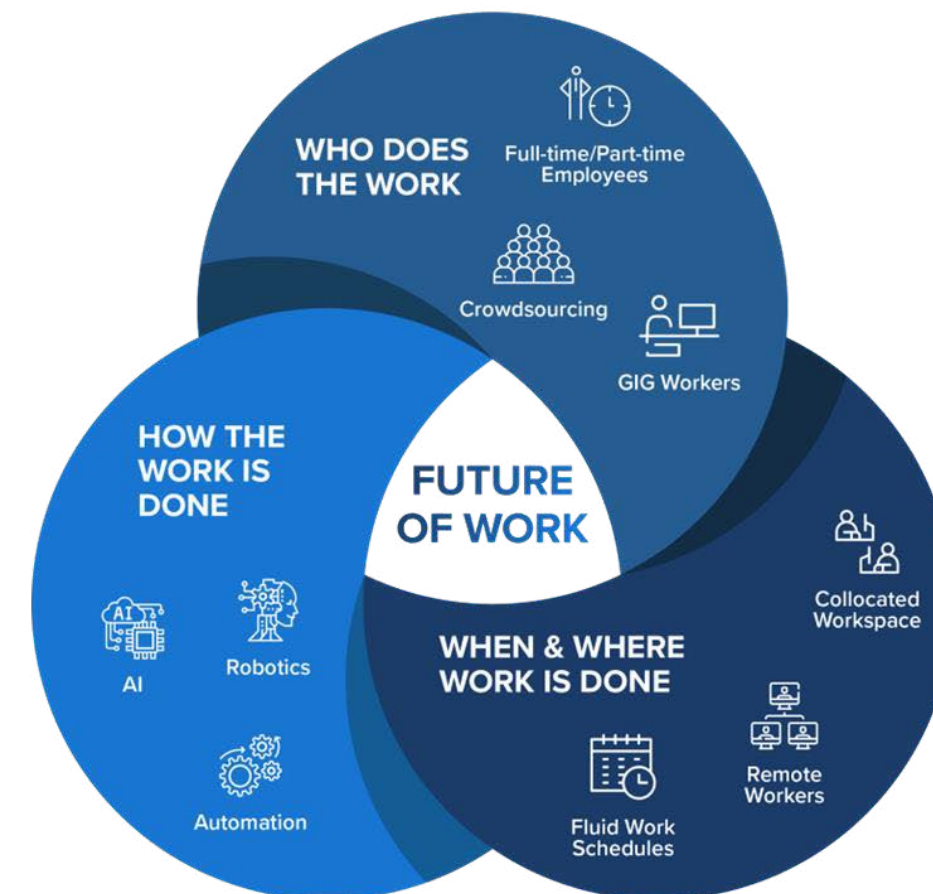
**1973:** ASPA gives its first testimony before Congress.

**1976:** The first credentialed member is recognized through the ASPA Accreditation Institute.

**1984:** The board votes to move to the Washington, D.C., area, citing the need to "create a national presence" and to "have more consistent engagement" on workplace public policy.

**1989:** The ASPA is renamed the Society for Human Resource Management (SHRM).

**2023:** SHRM celebrates its 75th anniversary as the trusted authority on all things work.



UOc Medicina del Lavoro



Il punto di vista del medico del lavoro



## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- L'esperienza della UOc Medicina del Lavoro di AOU Careggi ha mostrato come, nel *management* delle malattie autoimmuni con coinvolgimento polmonare, la principale sfida consista nell'**identificazione** e nella **quantificazione** della **frazione eziologica occupazionale**.
- Tale scenario rende imprescindibile l'adozione di un **approccio multidisciplinare e sinergico** nelle strategie di prevenzione, protezione e cura dei lavoratori.

UOc Medicina del Lavoro







Il punto di vista del medico del lavoro



## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- Lo sviluppo di strategie basate su un'**analisi combinata** del contesto normativo e delle più recenti acquisizioni della letteratura scientifica garantisce la più elevata protezione della **salute**, della **sicurezza** e del **benessere** degli operatori.
- L'obiettivo fondamentale è quello di far convergere la tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori con le esigenze di produttività dell'azienda (secondo **modelli win-win**), specialmente negli ambienti di lavoro delle **aziende ospedaliere** ove coesiste una pluralità di rischi occupazionali.

UOc Medicina del Lavoro





nicola.mucci  
@unifi.it