



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 19/2015



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni *online* ed *Open Access*, *progressiva* e *multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: [Directory of Open Access Journals \(DOAJ\)](#); [Google Scholar](#); [Academic Journals Database](#);

Comitato Scientifico:

Dr. Ivo Casagrande
Dr. Gabriele Ferretti
Dr.ssa Lorella Gambarini
Dr. Francesco Musante
Dr. Claudio Pesce
Dr. Fernando Pesce
Dr. Salvatore Petrozzino

Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi
Dr. Ennio Piantato

Responsabile:

Dr. Antonio Maconi
telefono: +39.0131.206818
email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.
telefono: +39.0131.206819
email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer review*). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di

un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Titolo: Sarcoidosi e lavoro: revisione della letteratura

Autore: Nardella R.¹

Tipo: Articolo Originale

Keywords: Sarcoidosi; etiologia; lavoro;

¹ Azienda Sanitaria Locale TO4
Servizio Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro
Sede di Ciriè (TO)
Tel. 011.9217627
E-mail: renatonard@yahoo.it



ABSTRACT

Introduzione: La sarcoidosi è una malattia granulomatosa cronica multisistemica, caratterizzata da manifestazioni toraciche a livello polmonare e dei linfonodi ileomediastinici e manifestazioni extratoraciche in vari organi e apparati.

Obiettivi: Scopo del presente lavoro è di indagare le conoscenze attuali riguardo la possibile correlazione tra malattia sarcoidea ed esposizioni professionali.

Metodi: La ricerca è stata condotta attraverso la banca dati bibliografica PUBMED. Si è basata sull'utilizzo di differenti stringhe di ricerca utilizzando parole chiave che potessero ben centrare l'argomento di interesse.

Risultati: Lo studio dell'etiologia della sarcoidosi ha interessato gli studiosi già da molti anni. I diversi lavoro hanno evidenziato un eccesso di rischio per lacune professioni (operatori sanitari, pompieri) e lavori più recenti hanno ipotizzato una correlazione con esposizione in ambito lavorativo a nonoparticelle.

Conclusioni: Verosimilmente nella genesi della sarcoidosi intervengono una molteplicità di fattori di rischio. Le evidenze finora ottenute suggeriscono un ruolo di fattori genetici e ambientali. Vi è altrettanto evidenza che la sarcoidosi può esser correlata a determinati comparti lavorativi. Pertanto, di fronte ad un caso di sarcoidosi, la storia lavorativa del soggetto dovrebbe esser attentamente ricostruita al fine di identificare potenziali fattori di rischio.



1. Introduzione

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa cronica multisistemica, caratterizzata da manifestazioni toraciche a livello polmonare e dei linfonodi ileomediastinici e manifestazioni extratoraciche in vari organi e apparati.

Sebbene le manifestazioni polmonari caratterizzano il quadro clinico e anomalie alle radiografie del torace sono rilevate nel 90% dei casi, almeno metà dei soggetti con sarcoidosi sono asintomatici (1).

La frequente asintomaticità della malattia e l'elevata frequenza di guarigioni spontanee rende l'acquisizione di dati epidemiologici estremamente complicato.

La patologia mostra una netta prevalenza per soggetti di sesso femminile nella terza e quarta decade di vita, anche se non è di rara osservazione in soggetti più giovani o più anziani.

Vari studi eseguiti dimostrano una maggiore frequenza e gravità clinica della sarcoidosi in individui di razza nera rispetto ad individui di razza caucasica o asiatica, maggior frequenza in soggetti residenti in aree rurali rispetto alle aree urbane, e la non infrequente identificazione di casi di sarcoidosi familiare.

2. Obiettivi

Il meccanismo che contribuisce all'induzione, mantenimento, e, in alcuni casi risoluzione della malattia rimane ancora non completamente chiarito.

L'agente patogeno e i fattori ambientali che giocano un ruolo nell'eterogeneo quadro clinico della malattia rimangono ancora incerti.

Considerabili progressi sono stati fatti nel comprendere i meccanismi patogenetici della patologia. Comunque, non vi è consenso riguardo l'etiologia della malattia (2).

La maggior parte degli studiosi hanno escluso come responsabili di sarcoidosi cause conosciute di malattie granulomatose del polmone. Per esempio, il berillio non è considerato causa di sarcoidosi sebbene produca granulomi non caseificanti istologicamente identici alla sarcoidosi (10).



La diagnosi di sarcoidosi può non essere agevole in quanto diverse altre patologie granulomatose possono mimare una sarcoidosi. La clinica, gli esami di laboratorio e radiologici sono determinanti per giungere ad una diagnosi finale. In diagnosi differenziale vanno poste infezioni da micobatteri e fungine (Aspergillosi, Coccidiomicosi, Istoplasmosi e altre), polmoniti da ipersensibilità..etc. Una storia lavorativa di esposizione a berillio è spesso necessaria per distinguere una berilliosi dalla sarcoidosi (3).

Scopo del presente lavoro è di indagare le conoscenze attuali riguardo la possibile correlazione tra malattia sarcoidea ed esposizioni professionali.

3. Metodologia

Il lavoro si è basato sulla ricerca e selezione di lavori presenti in letteratura che trattano la possibile correlazione tra attività lavorativa e sarcoidosi.

La ricerca è stata condotta attraverso la banca dati bibliografica PUBMED. Si è basata sull'utilizzo di differenti stringhe di ricerca utilizzando parole chiave che potessero ben centrare l'argomento di interesse del tipo: sarcoidosis; sarcoidosis/etiology; sarcoidosis/diagnosis; sarcoidosis/occupation; sarcoidosis/World Trade Center; sarcoidosis/health-care workers.

Tra i lavori recuperati sono stati selezionati quelli più strettamente attinenti e sono stati privilegiati i lavori più recenti. Anche se non numerosi, grazie ad essi, comunque, si riesce ad individuare le occupazioni sospettate di essere a "rischio" e le varie ipotesi sul meccanismo etiopatogenetico in ambito occupazionale.

4. Risultati

Lo studio dell'etiologia della sarcoidosi ha interessato gli studiosi già da molti anni. Risale al 1987 uno studio caso-controllo condotto su abitanti dell'Isola di Man, ove era stata constatata un'elevata incidenza di casi di sarcoidosi.

Lo studio rilevò che la patologia era più frequente in persone che erano state in stretto contatto con altre persone con diagnosi di sarcoidosi. Inoltre, un numero significativo di casi



furono trovate in personale infermieristico, molti dei quali avevano vissuto in case per infermieri (4).

Uno studio retrospettivo del 1988 ha confermato questo eccesso di casi in personale sanitario, in particolar modo personale infermieristico (5).

Articolo del 2003 pubblicato da Kucera GP e coll. individuava in soggetti addetti a lavorazioni comportanti esposizioni a metalli duri e in luoghi di lavoro caratterizzati da un alto tasso di umidità un maggior rischio di sviluppare sarcoidosi (6).

Nel 2004 Newman e coll. allestirono uno studio caso-controllo dei fattori ambientali e occupazionali associati alla sarcoidosi. Lo studio non evidenziò una singola, predominante causa di sarcoidosi. Comunque, i dati ricavati segnalavano l'ipotesi che insetticidi (Odds Ratio 1,52, CI 1,14 -2,04), lavori in agricoltura (Odds Ratio 1,46, CI 1,13-1,49) ed esposizione a bioaerosol microbici (Odds Ratio 1,61, CI 1,13- 2,31) fossero attività a maggior rischio di sarcoidosi. In più, segnalavano un aumentato rischio da utilizzo di impianti di condizionamento ad uso domestico (7).

Altra occupazione associata ad un maggior rischio di sviluppare sarcoidosi è quella dei pompieri. Nel 1999 Prezant et al. sottoposero a controlli all'incirca 12.000 soggetti che in qualità di pompieri della città di New York furono esposti, dal 1985 al 1999, a numerosi agenti tossici aerodispersi. Gli Autori trovarono un numero di casi di sarcoidosi, confermati da esame biotico, largamente superiore rispetto al gruppo di controllo selezionato.

Diversi altri studi riscontrarono un anomalo aumento di casi di sarcoidosi rispetto alla popolazione generale in pompieri che avevano prestato la propria opera successivamente al disastro del World Trade Center nel Settembre 2001.

Un grosso sforzo nell'individuare le cause della patologia fu fatto allestendo lo studio multicentrico caso-controllo denominato ACCESS. Lo studio individuò un largo e variato numero di possibili agenti casuali. La quasi totalità degli agenti avevano però un Odds Ratio all'incirca 1,5, valore non sufficientemente elevato da poter escludere un ruolo determinante di eventuali fattori confondenti.

Gli stessi Autori ammisero che il riscontro di numerosi agenti e con valori di ODDS Ratio solo lievemente aumentati implicava che o vi erano numerosi e indipendenti fattori di rischio oppure si era sbagliato nel non includere nello studio i fattori di rischio maggiormente rilevanti (8).

Michael J. Hodgson, in un suo articolo del 2013, contesta il fatto che un basso ODDS Ratio emerso dallo studio ACCESS sia motivo sufficiente per escludere un'etiologia lavorativa



come fattore determinante nello sviluppo della patologia sarcoidica. Ricorda come il problema dell'eccesso di casi di sarcoidosi tra il personale della Marina Militare degli Stati Uniti e nel personale sanitario è ben documentato e conosciuto nelle comunità scientifiche che si occupano di salute pubblica e rischi occupazionali (9).

In letteratura è stato rintracciato studio che aveva lo scopo di indagare l'eccesso di casi nella coorte dei pompieri. Lo studio ha confermato, effettivamente, un notevole numero di casi in pompieri rispetto all'atteso anche in rapporto ad altri lavoratori anch'essi impiegati nel New York City Fire Department (personale del servizio di emergenza e personale sanitario).

Uno dei pochi studi effettuati su larga scala basato sull'esecuzione di radiografie del torace è stato condotto nella città di New York dal 1956 al 1962. Lo studio aveva stimato una prevalenza di sarcoidosi di 17/100.000 nei distretti della città ove la popolazione era prevalentemente bianca (superiore all'80%) e 64/100000 nei distretti della città ove la quota di popolazione "non-bianca" era considerevole (superiore al 40%). Basandosi su questi dati, la prevalenza di malattia per i pompieri "bianchi" riscontrata nello studio era 13 volte superiore all'atteso (10).

Una recente review (Kira L. Newman e Lee S. Newman, 2012) ha affrontato in modo approfondito il tema del ruolo delle esposizioni in occasione di lavoro associate al rischio di sarcoidosi. Poiché il luogo di lavoro può essere fonte di antigeni e stimoli infiammatori, non è sorprendente che le ricerche condotte hanno fatto emergere la presenza di comparti lavorativi ove il rischio di sviluppo di sarcoidosi è maggiore e, in alcuni casi, spiegato il meccanismo immunologico che si attiva (11).

Differenti studi hanno avanzato l'ipotesi che l'aria indoor e la presenza di muffe possano essere coinvolti nella genesi della sarcoidosi. Recenti pubblicazioni sospettano gli antigeni micobatterici di poter essere la causa di alcuni casi di sarcoidosi e che molti di essi siano di origine lavorativa.

Tra i nuovi agenti chiamati in causa come sospettati di poter produrre sarcoidosi vi sono le nanoparticelle. Huizar e coll. hanno presentato un interessante lavoro in cui si dimostra la formazione di granulomi in topi di laboratorio in risposta ad esposizione a nanotubi in carbonio. L'articolo ribadisce come i nanotubi possano rappresentare un problema per la salute dei lavoratori (12).

Song, Li e Wang riportano il caso di sette lavoratrici che, esposte a nanoparticelle per un periodo compreso tra 5 e 13 mesi, hanno sviluppato una patologia respiratoria progressiva. Tale esposizione non ha condotto alla formazione di granulomi non caseificanti, pertanto non



è possibile parlare di sarcoidosi. Il dato che però emerge, e che non è da non trascurare, è che le nanoparticelle, considerato il loro sempre maggior utilizzo in ambito lavorativo, si sono rese responsabili di una maggior risposta fibrotica a livello polmonare (13).

5. Conclusioni

Nonostante le numerose ricerche l'etiologia della sarcoidosi è attualmente sconosciuta. Verosimilmente nella sua genesi intervengono una molteplicità di fattori di rischio. Le evidenze finora ottenute suggeriscono un ruolo di fattori genetici e ambientali. Vi è altrettanto evidenza che la sarcoidosi può essere correlata a determinati comparti lavorativi nei quali vi è esposizione a stimoli inorganici e promotori di infiammazione capaci di provocare un'esuberante risposta a numerosi antigeni. Pertanto, di fronte ad un caso di sarcoidosi, la storia lavorativa del soggetto dovrebbe essere attentamente ricostruita al fine di identificare potenziali fattori di rischio.

La stretta sorveglianza ed individuazione di clusters di malattia e la gestione appropriata dei soggetti affetti è compito centrale per tutti gli operatori sanitari che si occupano di tutela della salute dei lavoratori.



Bibliografia

1. Thomas E. Wessendorf, Francesco Bonella, Ulrich Costabel – Diagnosis of Sarcoidosis (2015) – Clin Rev Allerg Immunol. DOI 10.1007/s12016-015-8475-x;
2. Edward S. Chen, David R. Moller “Etiologies of Sarcoidosis” Clin Rev Allerg Immunol DOI 10.1007/s12016-015-8481-z;
3. Stephanie A Parkes, S B de C Baker, R E Bourdillon, C R H Murray, M Raksit “Epidemiology of sarcoidosis in the isle of Man -1: A case controlled study” Thorax 1987, 42:420-426;
4. W M Edmonstone: “Sarcoidosis in nurses: is there an association?” Thorax 1988; 43:342-3;
5. Kucera GP: “Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings” Chest 2003 May; 123 (5): 1527-35;
6. Lee S. Newman: “A case control etiologic study of sarcoidosis” Respir Care Med Vol. 170 pp1324-1330, 2004;
7. Jerome M. Reich “Shortfalls in imputing sarcoidosis to occupational exposures” American journal of industrial medicine 56: 496-500 (2013),
8. Michael J. Hodgson MD, MPH - Letter to the editor – Response to Dr. Reich on Sarcoidosis and World Trade Center – American Journal of industrial medicine 56: 501 – 502 (2013);
9. David J. Prezant et al.: “The incidence, prevalence and severity of sarcoidosis in New York City Firefighters” Chest. 1999; 116(5): 1183-1193;
10. Kira L. Newman and Lee S. Newman “Occupational causes of sarcoidosis” Curr Opin Clin immunol 2012 Apr; 12 (2): 145-150;
11. Huizar I, Malur A, Midgette YA et al: “Novel murine model of chronic granulomatous lung inflammation elicited by carbon nanotubes” Am J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011; 45(4):858-866.;
12. Song Y, Li X, Wang L, et al. “ Nanomaterials in humans: Identification, Characteristics, and potential damage.” Toxicologic pathology 2011; 39:841-849;
13. Giulio Rossi, Alberto Cavazza, Thomas W. Colby “Pathology of Sarcoidosis”Clinic Rev Allerg Immunol DOI 10.1007/s12016-015 – 8479-6 Published on line 12 March 2015.