

SENSIBILITÀ CHIMICA MULTIPLA



di **Veronica Corazzari, Maria Vadalà, Beniamino Palmieri**, Dipartimento Chirurgico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Oncologico e di Medicina Rigenerativa e **Giancarlo Ugazio**, Dipartimento di Patologia Animale, Università degli Studi di Torino

PER TALUNI È UN CONDIZIONAMENTO COMPORTAMENTALE, REATTIVO A CONDIZIONI AMBIENTALI SENSIBILIZZANTI FILTRATE DALL'APPARATO OLFATTIVO. PER ALTRI È SEMPLICEMENTE UN "ALLARME FISILOGICO DIFETTOSO".

IN EFFETTI, LA (IPER) **SENSIBILITÀ CHIMICA MULTIPLA (MCS)** NON È ANCORA BEN RICONOSCIUTA SOTTO IL PROFILO DIAGNOSTICO E PER QUESTO MOTIVO I PAZIENTI AFFETTI RISCHIANO L'EMARGINAZIONE^[1,2] E I LORO SINTOMI VENGONO SPESSO BANALIZZATI. ESSA È IN REALTÀ, UNA SINDROME ORGANICA MULTISISTEMICA E POLISINTOMATICA SU BASE PREVALENTEMENTE TOSSICA.

Nei soggetti affetti da MCS si configura una forma di "intolleranza" ambientale a carico di vari organi ed apparati, a causa di un accumulo di sostanze tossiche che conducono ad intolleranza verso agenti chimici (TILT, Toxicant-Induced Loss of Tolerance) presenti nell'ambiente in dosi anche inferiori a quelle tollerate generalmente dalla popolazione. Questa sindrome colpisce non solo i pazienti nella routine quotidiana ma ne condiziona in parte la sopravvivenza. È causata da una massiva esposizione a sostanze chimiche o da una più prolungata a basse dosi delle stesse. Inoltre, è stato evidenziato un importante collegamento tra la presenza del microbiota dell'umidità ambientale e lo sviluppo della MCS, con un possibile ulteriore sviluppo di iper sensibilità elettromagnetica al rumore e alla luce.

Ad oggi sono emersi nuovi markers biochimici e tecniche di diagnostica per immagini utili a postulare quanto meno il sospetto clinico-diagnostico di MCS^[3,4]. Dai dati della letteratura si evince come una intensa disregolata reazione allo stress ossidativo, la compromessa detossificazione da agenti xenobiotici e l'iperreattività dei recettori sensoriali possono portare ad uno squilibrio del sistema nervoso autonomo e conseguente pletora di sintomi neurologici. La patogenesi della malattia può essere ricondotta ad una massiva reazione allo stress ossidativo e nitrosativo, ad infiammazione neurogena e sistemica cronica^[5], rottura della barriera emato-encefalica (BBB), ad un metabolismo anormale degli xenobiotici^[3] ed insufficienti capacità detossificanti. Si induce quindi iperattivazione di numerosi recettori sensoriali con un impatto sul metabolismo e sul sistema immunitario oltre che sul sistema nervoso centrale a causa della reazione allo stress ossidativo^[6,7], il quale può esprimersi in multiformi patologie. In questa sindrome, sono coinvolte sostanze come: contaminanti quali pesticidi, biocidi, metaboliti e tossine^[7,8], profumi, deodoranti, detergenti, fumo di tabacco, superfici verniciate di recente, tappeti in plastica e adesivi, composti organici volatili (COV - VOC), come formaldeide, 2-etilesanolo, inchiostro fresco, gas di scarico o polvere di strada. Inoltre, la MCS è associata agli ambienti con muffe: alcuni reports collegano la MCS con l'esposizione a gas organici nei cosiddetti "edifici malati"^[9-11]. L'esposizione alle muffe in ambienti interni è stata segnalata come fattore scatenante della MCS^[10,12,13] con l'aggravante dell'espansione dell'intolleranza a nuovi xenobiotici chimicamente non correlati e precedentemente tollerati^[14]. I criteri di consenso nazionali della MCS furono concordati in una Risoluzione Internazionale (15.1.2015, Roma).

Da essa emerge che:

- 1) la prevalenza della malattia sia in un intervallo compreso tra il 3 ed il 9% con maggiore incidenza nelle donne, specie nelle aree urbane a inquinazione industriale accentuata;
- 2) non esistono prove che essa abbia una base esclusivamente e primariamente psicologica;
- 3) sono richieste linee guida adeguate per l'ospedalizzazione dei pazienti con MCS con ricorso ad un approccio multi-professionale;
- 4) l'evitamento delle sostanze chimiche ed organizzazione domestica e di lavoro a distanza possono permettere una migliore qualità di vita.

I pazienti con la MCS spesso presentano comorbidità come disturbi digestivi (ad es. sindrome dell'intestino irritabile), malattie della tiroide, asma, allergie o astenia^[6]. La sensibilità chimica risulta quindi essere una condizione acquisita, con un possibile substrato di iperossidazione riferibile a poliallelismo mutazione, delezioni geniche. Una ricerca di k. R. Fabig^[15], dimostra che la SCM è innescata dalla scarsa capacità di disintossicazione dalle sostanze xenobiotiche. A darne dimostrazione è la presenza, nei casi di MCS, di geni responsabili di un ridotto funzionamento degli enzimi coinvolti nel metabolismo delle sostanze chimiche.

Gli agenti tossici possono avere accesso diretto al tessuto cerebrale: le sostanze neurotossiche infatti raggiungono il circolo cerebrale per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo. In particolare, l'inalazione avviene dalle fosse nasali e quindi attraverso la lamina cribrosa dell'osso etmoidale nel bulbo olfattivo e oltre (per esempio, al sistema limbico, al diencefalo, fino alla corteccia cerebrale). Riguardo l'eterogeneità delle risposte individuali si può ritenere che esistano diversi tipi di reattività a causa del polimorfismo genetico negli enzimi detossificanti, comorbidità multiple e condizioni croniche latenti.



Calendario della Salute® 2020

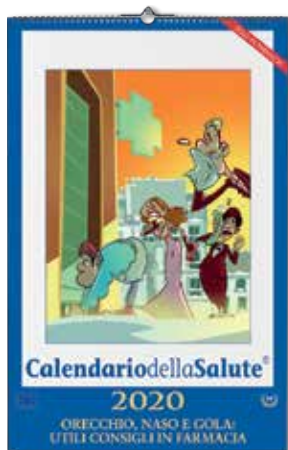
Il nostro calendario è appeso da 34 anni nelle case di tante famiglie italiane.

Siamo stati **i primi** ad avere... in calendario un viaggio lungo 12.410 giorni all'insegna della prevenzione e dell'educazione sanitaria, per sensibilizzare gli utenti delle farmacie alla conoscenza e al rispetto di tutte le regole fondamentali per condurre uno stile di vita sano ed equilibrato. Il nostro vademecum è anche **il più diffuso** a

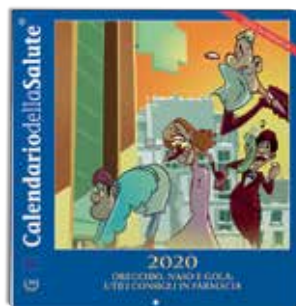
livello nazionale e, grazie agli approfondimenti mensili dei migliori esperti del settore e a vivaci illustrazioni, ha scandito il tempo di tante famiglie che si sono accostate a tematiche scientifiche complesse con semplicità. Continua anche nel 2020 con il nuovo **Calendario della Salute** il nostro impegno a fianco dei farmacisti, che sono da sempre attenti a tutelare il benessere psicofisico della collettività.

Orecchio, naso e gola: utili consigli in farmacia

Testi a cura del Prof. dott. Massimo Re, Medico Otorinolaringoiatra, Professore Associato Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari Università Politecnica delle Marche-Ancona.



Calendario olandese



Calendario compatto da parete



Calendario da tavolo

Info e novità su
www.calendariodellasalute.it

In allegato a questa rivista
il dépliant Offerta

Con il patrocinio di



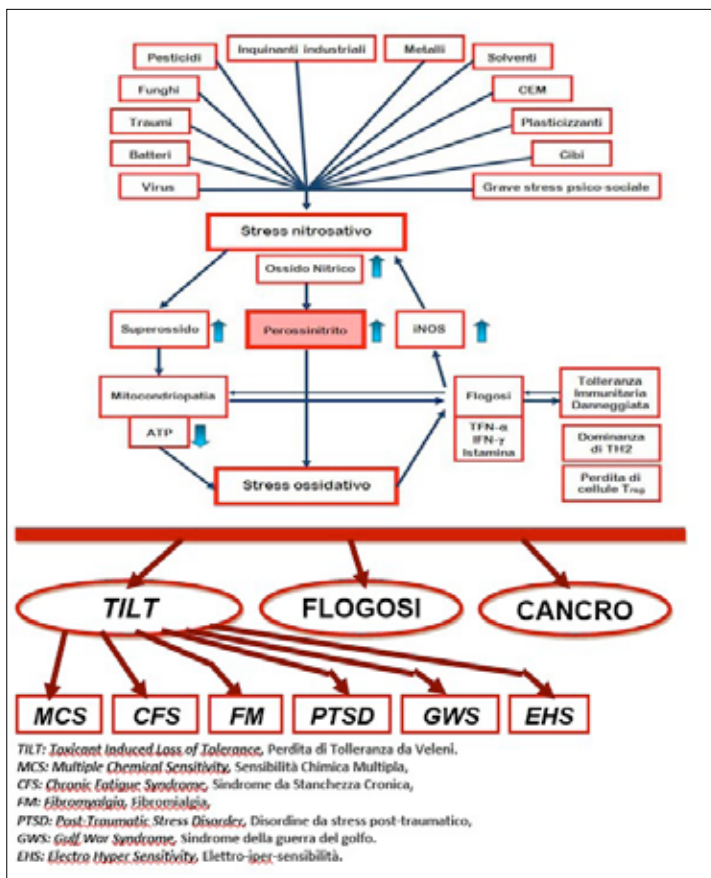


Figura 1: approccio olistico alla tematica dei rapporti tra l'inquinamento dell'ambiente e le principali patologie correlate

II QUADRO CLINICO

I sintomi correlati a sostanze chimiche sono diversi per sede di manifestazione e grado di severità, come elencato nella Tabella 1.

Organo o sistema disfunzionale	Sintomi
Tratto respiratorio	Dolore e sensazione di bruciore nelle vie respiratorie, difficoltà respiratoria.
Occhi	Bruciore, prurito, arrossamento, secrezioni.
Sistema muscoloscheletrico	Dolori articolari, debolezza muscolare.
Sistema digestivo	Nausea, diarrea, costipazione, dolore addominale.
Cute	Dolore, bruciore, pizzicore, arrossamento, eruzioni cutanee.
Sistema immunitario	Diminuzione della resistenza alle infezioni, "prolungata durata dell'influenza", una nuova esposizione può causare anche anafilassi.
Sistema endocrino	Compromissione della tiroide a causa della ridotta attività della deiodinasi-2 e dell'ipotiroidismo tissutale.
Sistema Nervoso Centrale	Vertigini, mal di testa, nevralgia del trigemino, grave emicrania ricorrente, disturbi del sonno.
Sensi	Intensificazione dell'olfatto, difficoltà visiva ed uditiva, problemi di coordinazione occhio-mano.
Funzioni cognitive	Problemi di concentrazione e difficoltà mnemoniche.
Umore	Depressione, ansia, irritabilità, mancanza di motivazione.

Tabella 1 Sintomatologia caratterizzante la MCS

Il decorso cronico dei sintomi dell'MCS può evolvere in emorragie, collassi, ictus o infarti ma anche indurre forme tumorali leucemiche. La storia clinica della MCS procede attraverso quattro stadi:

Stadio 0 Tolleranza: rappresentata dall'abilità di un individuo di sopportare l'ambiente chimico circostante.

Stadio 1 Sensibilizzazione o fase irritante: i sintomi dei pazienti non sono ancora rilevabili clinicamente. I disturbi sono sfumati e aspecifici, come cefalea, affaticamento (stanchezza cronica) e rossore.

Stadio 2 Infiammazione: l'esposizione chimica determina una infiammazione cronica dei tessuti che si evidenzia sotto forma di artriti, vasculiti, dermatiti, asma, segni obiettivi clinicamente rilevabili. Questo quadro può essere invertito adottando condotte di evitamento chimico e specifiche cure di disintossicazione.

Stadio 3 Deterioramento: l'infiammazione cronica causata dall'esposizione chimica produce danni tissutali, con lesioni al sistema nervoso centrale, ai reni, al fegato, ai polmoni, al sistema immunitario ecc. Questo livello è irreversibile. A tali stadi clinici corrispondono gradi di inabilità nei confronti delle comuni mansioni quotidiane con esclusione finale dei soggetti da ogni relazione sociale. Tale condizione determina inoltre la difficoltà per questi pazienti, di essere sottoposti ad esami strumentali e a visite col-

legali a causa delle inevitabili contaminazioni chimiche ambientali ed inadeguatezza delle attrezzature. Questa patologia presenta, a qualunque di questi quattro stadi, la gravità di una malattia degenerativa.

I CRITERI DIAGNOSTICI

Ad oggi, la diagnosi di MCS si basa sulla conformità ai criteri anamnestici di inclusione di Cullen e al punteggio risultante dall'esposizione rapida ambientale e Inventario della sensibilità (QEESI). Secondo i criteri elaborati da Cullen nel 1987 e riconfermati da una valutazione multidisciplinare nel 1999, la MCS è:

1. Uno stato cronico
2. Si acquisisce dopo esposizione a sostanze presenti nell'ambiente
3. I sintomi implicano più di un sistema d'organo
4. I sintomi ricorrono e si riducono in risposta a stimoli prevedibili
5. I sintomi sono suscitati da esposizioni a sostanze chimiche di classi e modi diversi d'azione
6. I sintomi si verificano in risposta a bassissimi livelli di sostanze chimiche.

Nessun singolo test è ancora disponibile per dimostrare al 100% l'efficacia diagnostica in tutte le vittime.

La diagnosi si fonda su alcuni principi base: Accurata anamnesi che include raccolta di dati riguardanti anche abitudini ambientali di vita e di lavoro, supportata dalla collaborazione di un medico di famiglia o specialista di fiducia. La valutazione inizia con un questionario sui sintomi, basato su un diario con specifico riferimento ad esposizioni ambientali, a microorganismi ed a composti chimici di vario genere, specie in ambito professionale.

Applicazione dell'ESSI e del QEESI, test valutativi con scale di riferimento. QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory - Inventario Rapido di Esposizione e Sensibilità Ambientale)^[9, 16], è un questionario multistep che determina i livelli di sensibilizzazione chimica in trigger ambientali, segnando il tipo, la localizzazione e la gravità dei sintomi dopo l'esposizione e il conseguente impatto sulla vita. Questo test valuta le risposte ed il punteggio cumulativo è solitamente correlato al declino della qualità della vita.

I POSSIBILI MARCATORI PER MCS

La classificazione come "idiopatica" per le intolleranze ambientali deriva dalla scarsa conoscenza attuale della loro eziologia e patogenesi e l'assenza di riconoscimento di marcatori genetici e metabolici. Tuttavia, recenti progressi in tossicogenomica e metabolomica hanno evidenziato il ruolo della compromissione ereditaria o acquisita del metabolismo xenobiotico nell'ipersensibilità individuale, sia per xenobiotici che per metaboliti endogeni tossici. Infatti nella MCS possono essere rilevati vari marcatori indicativi di infiammazione sistemica, sebbene vi siano ampie variazioni tra i pazienti^[3, 4]. La Tabella 2 mostra i potenziali biomarcatori aggregati che possono aiutare nella diagnosi. Questo schema è stato combinato utilizzando la pubblicazione di Belpomme et al.^[3].

I pazienti con la MCS sembrano presentare elevati livelli plasmatici di fattore di crescita nervosa (NGF), concentrazioni di sostanza P e di neuropeptide vasoattivo VIP^[17, 18, 19, 20]. La tabella contiene un numero di biomarcatori che sono di uso corrente per altri utilizzi, ma non sono ancora stati sfruttati nella valutazione dei pazienti con la MCS. In tutti i pazienti con MCS, è possibile trovare indicazioni per livelli (o attività) ridotte di GSH (glutazione) e CAT (catalasi) e GST (glutazione transferasi)^[4, 6].

I POSSIBILI TRATTAMENTI PER MCS

Attualmente non esistono cure in grado di consentire alla persona affetta da MCS di ritornare allo stadio di tolleranza degli agenti chimici, anche se l'identificazione precoce della malattia (non sempre possibile), l'intervento terapeutico ma soprattutto l'intervento ambientale, possono consentire una qualità di vita meno invalidante. Allo stato attuale, sembra che i migliori risultati nel trattamento di pazienti con multi-morbidità, inclusa la MCS, siano stati ottenuti all'Integral Chronic Care Service, Primary Health Care in Nova Scotia, Canada^[21]. Il centro ha adottato un approccio integrato individualizzato basato su una riabilitazione in quattro fasi: l'approccio multidisciplinare include il monitoraggio delle malattie, identificazione di bisogni specifici, interventi dietetici, supporto

AMBIENTE E SALUTE

Tabella 2 Potenziali biomarcatori per la diagnosi della MCS]*

Si mette in evidenza da Belpomme et al. 2015 .		
Biomarcatore	Intervallo di riferimento e significato clinico	In quale percentuale dei pazienti MCS e EMS il marcatore aumenta/si abbassa (N=727)
Alta sensibilità CRP (hs-CRP)	Inferiore 3 mg/L I valori compresi tra 1 e 10 mg/L sono segni di infiammazione sistemica.	Aumento nel 14,7% dei pazienti studiati.
Istamina	Inferiore 10 nmol/L L'istamina è un importante neurotrasmettitore e mediatore dell'infiammazione, può essere un sostituto per la neuroinfiammazione.	Aumento nel sangue periferico del 40% dei pazienti studiati.
Proteina S100B	Inferiore 0.105 µg/L è un indicatore d'ipoperfusione e danno al cervello.	Aumento nel 15.5% dei pazienti studiati.
Vitamina D2 e D3	10-30ng/mL La diminuzione del valore è il risultato della malattia, ma non la causa dell'infiammazione.	Diminuzione nel 25% dei pazienti studiati.
Nitrotirosina (NTT)	Sotto 0.9 µg/mL La NTT si forma come risultato della reazione allo stress ossidativo e nitrosativo. Sia la proteina S100B che la nitrotirosina si riferiscono alla rottura della barriera ematoencefalica	Aumento nel 29% dei pazienti studiati; insieme con l'aumento della proteina patologica S1000B, il disequilibrio in questi due marcatori è stato riscontrato nel 55-60% delle persone esaminate.
HSP 70 e HSP27 (proteine dello shock termico)	Sotto 5 µg/mL. Lo stress ripetuto può causare una sovraespressione continua di HSP. Queste proteine sono altamente conservate e fungono da chaperons molecolari e protettori di cellule.	Aumento nel 7-19% e nel 11-26% delle persone studiate.
Anticorpi Anti-mielina	Questi anticorpi sono biomarcatori di autoimmunità	Sono rilevati nel 17-29% delle persone studiate.
Melatonina (6-OH-MS) è stata misurata nelle urine delle 24 ore	Un abbassamento 6-OH-MS/Crea ratio è un segnale della ridotta capacità a superare lo stress ossidativo. Molti pazienti presentano infatti disturbi del sonno.	Tutti i pazienti sono stati trovati con abbassamento di 6-OH-MS/Crea ratio.
Sommaro: livelli elevati di S100B, NTT e Istamina sono stati trovati nel 70-80% dei pazienti esaminati		

* In aggiunta, i pazienti possono essere esaminati per concentrazioni di

- ! αMSH (ormone alfa Melanocitastimolante),
- ! VIP (Peptide intestinale vasoattivo),
- ! NGF (Fattore di crescita nervoso)

professionale, riabilitazione funzionale, psicoterapia ed interventi per la gestione del dolore e della fatica in collaborazione con i medici di famiglia. Come già affermato, è diventato sempre più chiaro che la MCS è una malattia fisica^[7, 16, 22]. Pertanto, il punto cardine del trattamento è l'evitamento delle re-esposizioni, la disintossicazione e la correzione delle carenze di nutrienti^[21]. Evitando le re-esposizioni e sostenendo la capacità del corpo di disintossicare le sostanze estranee, è stato possibile ripristinare la capacità lavorativa del

paziente con MCS^[8, 23]. Oltre all'evitamento, altri schemi di disintossicazione, come ad esempio la sauna, sono stati forniti ai pazienti non efficacemente trattati. In questo caso, la maggioranza dei pazienti ha goduto di un completo recupero^[23]. Inoltre se il paziente presenta significative carenze di vitamina D e B12, queste devono essere corrette. Concludendo, qualsiasi dichiarazione che affermi che la MCS non sia una vera malattia medica dovrebbe essere respinta dalle comunità scientifiche e mediche internazionali.

BIBLIOGRAFIA

1. Reed, G.P., *The Hidden Marginalization of Persons With Environmental Sensitivities*. 2016. 8(2): p. 131-137.
2. Crumpler, D., *MCS and EHS: An Australian Perspective*. *Ecopsychology*, 2017. 9.
3. Belpomme, D., C. Campagnac, and P. Irigaray, *Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder*. *Rev Environ Health*, 2015. 30(4): p. 251-71.
4. De Luca, C., et al., *The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances*. *Int J Environ Res Public Health*, 2011. 8(7): p. 2770-97.
5. Ritchie C. Shoemaker, J.S., Patti Schmidt, *Mold Warriors: Fighting America's hidden threat*. 2005.
6. De Luca, C., et al., *Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010. 248(3): p. 285-92.
7. Pall, M.L., *Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms*, in *General, Applied and Systems Toxicology*. 2011.
8. Hope, J., *A Review of the Mechanism of Injury and Treatment Approaches for Illness Resulting from Exposure to Water-Damaged Buildings, Mold, and Mycotoxins* %J *The Scientific World Journal*. 2013. 2013: p. 20.
9. Miller, C.S. and T.J. Prihoda, *The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications*. *Toxicol Ind Health*, 1999. 15(3-4): p. 370-85.
10. Davidoff, A.L. and P.M. Keyl, *Symptoms and health status in individuals with multiple chemical sensitivities syndrome from four reported sensitizing exposures and a general population comparison group*. *Arch Environ Health*, 1996. 51(3): p. 201-13.
11. Claeson, A.S., et al., *Volatile metabolites from microorganisms grown on humid building materials and synthetic media*. *J Environ Monit*, 2002. 4(5): p. 667-72.
12. Lee, T.G., *Health Symptoms Caused by Molds in a Courthouse AU - Lee, Tang G*. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 2003. 58(7): p. 442-446.
13. Valtonen, V., *Clinical Diagnosis of the Dampness and Mold Hypersensitivity Syndrome: Review of the Literature and Suggested Diagnostic Criteria*. *Front Immunol*, 2017. 8: p. 951.
14. Tuuminen, T. and K.S. Rinne, *Severe Sequelae to Mold-Related Illness as Demonstrated in Two Finnish Cohorts*. *Frontiers in immunology*, 2017. 8: p. 382-382.
15. Fabig, K.-R. *Multiple chemical sensitivity seen from physiological and genetic properties of human populations affected by chemical stress*. in *December 2004 workshop of the thematic network SUSTAINABILITY STRATEGY*, Roskilde and Copenhagen, December. 2004.
16. Hojo, S., et al., *Application of Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI) for Japanese population: study of reliability and validity of the questionnaire*. *Toxicol Ind Health*, 2003. 19(2-6): p. 41-9.
17. Millqvist, E., *Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms*. *Allergy*, 2000. 55(6): p. 546-50.
18. Millqvist, E., et al., *Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals*. *Environ Health Perspect*, 2005. 113(7): p. 849-52.
19. Shoemaker, R.C., D. House, and J.C. Ryan, *Defining the neurotoxin derived illness chronic ciguatera using markers of chronic systemic inflammatory disturbances: a case/control study*. *Neurotoxicol Teratol*, 2010. 32(6): p. 633-9.
20. Kimata, H., *Effect of exposure to volatile organic compounds on plasma levels of neuropeptides, nerve growth factor and histamine in patients with self-reported multiple chemical sensitivity*. *Int J Hyg Environ Health*, 2004. 207(2): p. 159-63.
21. Hauge, C.R., et al., *Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) for multiple chemical sensitivity (MCS): Results from a randomized controlled trial with 1 year follow-up*. *J Psychosom Res*, 2015. 79(6): p. 628-34.
22. Sampalli, T., et al., *Proposed model of integrated care to improve health outcomes for individuals with multimorbidities*. *Patient Prefer Adherence*, 2012. 6: p. 757-64.
23. Rea, W.J., et al., *Chemical sensitivity in physicians*. *Bol Asoc Med P R*, 1991. 83(9): p. 383-8.

su iniziativa di

UTIFAR
Unione Tecnica Italiana Farmacisti



Federazione Ordini
Farmacisti Italiani

FFannavò
Fondazione Francesco Cannavò

con la partecipazione di
federfarma

FarmacistaPiù

CONOSCERE, INNOVARE, EVOLVERE:
strategie della professione
per l'efficienza e la sostenibilità
del sistema sanitario

MILANO

MiCo Centro Congressi

04 | 05

OTTOBRE 2019

2019

ILLUMINA LE TUE IDEE

rendi dinamica la vetrina della tua farmacia

rendi dinamica la vetrina della tua farmacia



TECNOLOGIA LED

FONTE DI GUADAGNO

ASSISTENZA COSTANTE

INTERATTIVITÀ

CANONE MENSILE

DEDUCIBILITÀ



2 GEM - Via arno 108
50019 Sesto Fiorentino FI
Tel. 055.4476370
Per informazioni: info@2gem.it

Grazie a un **servizio innovativo**, la tua farmacia si distinguerà dall'affollato contesto cittadino e dalla concorrenza, attraverso una **comunicazione creativa e naturalmente accattivante**.

Comunica con chi non è ancora tuo cliente.