Università degli Studi di Ferrara

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Insegnamento di Patologia clinica
Corso Integrato di Patologia II e Fisiopatologia
III anno, I semestre

Medicina Ambientale Clinica

Sensibilità chimica multipla

Prof.ssa Anna Lisa Giuliani

Medicina Ambientale Clinica

- branca della medicina che si occupa di studiare epidemiologia, prevenzione, diagnosi e trattamento di nuove emergenti patologie che possono essere messe in relazione con “fattori ambientali”.
- Le patologie legate ad agenti ambientali, di tipo fisico, chimico, biologico, sono in continuo aumento, soprattutto nelle popolazioni che vivono nelle regioni a più alto livello di industrializzazione
- E’ stato dimostrato che **molte malattie croniche e molti disturbi funzionali** trovano la loro **eziopatogenesi in sovraccarichi di tipo ambientale** quali inquinanti di tipo chimico, metalli pesanti, elettrosmog, muffe, presenti nell’aria, nell’acqua, nel suolo e nel cibo.
- La Medicina Ambientale Clinica si occupa di indagare, mediante l’impiego di nuove indagini strumentali e di laboratorio, l’eziologia di tali condizioni patologiche al fine di giungere ad una corretta diagnosi e di intraprendere una terapia adeguata.

Medicina Ambientale Clinica

- Negli ultimi 10 anni è notevolmente cresciuto l'interesse nei confronti delle tematiche ambientali, contestualmente alle evidenze, sempre più diffuse, di una correlazione tra molte patologie e il degrado ambientale.
- Le patologie legate ai contaminanti ambientali sono in aumento, soprattutto nelle regioni altamente industrializzate.
- Si calcola che ogni individuo entri in contatto quotidianamente con almeno 500 sostanze chimico/sintetiche.
- **Diversi studi epidemiologici hanno riscontrato correlazioni tra carico di inquinanti ambientali e invecchiamento precoce, obesità, alterazioni neuroendocrine, alterazioni dell'apparato cardiovascolare e dell'apparato respiratorio.**
- Vi è ancora scarsa consapevolezza circa i comportamenti e le azioni da adottare per limitare gli effetti dannosi degli inquinanti derivanti dalle attività umane.

Medicina Ambientale Clinica

- I dati registrati negli ultimi anni su scala mondiale sono molto preoccupanti so-prattutto per il diffondersi di patologie molto severe, quali: Sensibilità Chimica Multipla (MCS), Fibromialgia (FM), Sindrome da Stanchezza Cronica (CFS), Parkinson, Alzheimer e Sclerosi Laterale Amiotrofica.
- Non è da trascurare l'incremento di patologie allergiche, spesso strettamente legate ai carichi tossici ambientali indoor e outdoor, preludio a patologie ingravescenti (asma allergico, allergie alimentari, shock anafilattico).
- Il problema è diventato così evidente da sollecitare anche la crescente attenzione del mondo medico.
- È noto come il compito del medico sia la salvaguardia della salute attuando procedure di prevenzione e di cura, al fine di ripristinare lo stato di salute qualora quest'ultimo risultasse compromesso.

Neuroscience & Biobehavioral Reviews

Volume 151, August 2023, 105227

Review article

Multiple chemical sensitivity: It's time to catch up to the science

Italian Expert Consensus on Clinical and Therapeutic Management of Multiple Chemical Sensitivity (MCS)

- Multiple chemical sensitivity (MCS) is a multisystem, recurrent, environmental disorder that flares in response to different exposures (i.e., pesticides, solvents, toxic metals and molds) under the threshold limit value (TLV) calculated for age and gender in the general population
- **From its first description in 1956 by Randolph, and the subsequent definition as MCS by Cullen in 1987,** an MCS diagnosis remains challenging for clinicians and even more so for scientists facing inclusion criteria difficulties in their studies.
- Remarkably, in 1999, the International Consensus on MCS, and then Lacour in 2005, summarized a precise set of six diagnostic criteria. In the literature, MCS is described by different pseudonyms such as idiopathic environmental intolerance (IEI), environmental illness (EI), chemical intolerance (CI) or toxicant-induced loss of tolerance (TILT), which either focus on the symptoms (IEI, EI, CI) or the pathogenetic mechanisms (TILT).
- Nowadays, MCS has an **estimated prevalence of 0.5–6.5% in medically evaluated patients** [6,7]; **a self-reported prevalence achieves 9.0–11.2% in the general population** [6,8].

Istituto Superiore di Sanità
Multiple chemical sensitivity: an alarm bell for chemical pollution?
Sabrina Rossi 2022, 46 p. Rapporti ISTISAN 22/11

- Multiple Chemical Sensitivity (MCS) is a multisystem syndrome whose implications are still poorly defined.
- Given the hypothesized correlation with **multiple exposures to low doses (below legal limits) or a single exposure to high doses (above the Threshold Limit Value) of hazardous chemicals or mixtures**, this syndrome could in the future rise to a leading role in the identification of **genetically and/or epigenetically vulnerable subjects,** and in the identification of classes of substances and/or mixtures that are particularly dangerous and require a more thorough evaluation in the regulatory field of primary prevention.
- The Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) has had in the last 20 years a partial role in the analysis of the problem. It is considered appropriate instead a timely and multidisciplinary assessment of individual suspected cases currently existing, a greater clarity in the determination and collection of epidemiological case histories with related **multidisciplinary research of possible markers of exposure, early biological effect and disease**.

Key words: Multiple chemical sensitivity; Chemical intolerance; Occupational health and safety; Environmental and health

Sensibilità Chimica Multipla (Multiple Chemical Sensitivity, MCS)

- La Sensibilità Chimica Multipla (Multiple Chemical Sensitivity, MCS) è una condizione caratterizzata da una complessa e variegata serie di sintomi, che si scatenano alla minima esposizione a *sostanze chimiche inalate o ingerite*.
- Parliamo di una malattia cronica *emergente*, sempre più diffusa, ma mal diagnosticata. È ancora controversa la reale natura di questa patologia: se sia una questione *tossicologica*, o se sia soltanto una manifestazione *nevrotica*.
- Le evidenze scientifiche raccolte negli ultimi anni dimostrano però la realtà biologica e concreta di questa sindrome.

Quali sono le sostanze implicate nella eziopatogenesi della MCS?

L'olfatto diventa estremamente sensibile, a tal punto da avvertire nell'aria **sostanze volatili** anche a **bassissima concentrazione**.

- profumi (personali o ambientali)
- detersivi
- candeggina
- deodoranti
- bagnoschiuma
- smalto per unghie
- acetone per unghie
- spray per capelli
- cosmetici

- insetticidi
- antiparassitari
- disinfettanti
- vernici
- prodotti plastici
- muffe
- spezie aromatiche
- gas di scarico
- fumo di sigaretta
- fumi di combustione (candele, incensi, stufe, camini, barbecue)
- carta stampata, inchiostri

Quali sono le sostanze implicate nella eziopatogenesi della MCS?

- Le sostanze scatenanti sono spesso presenti nella vita quotidiana e normalmente tollerate dalla maggior parte delle persone
- Viceversa, piccolissime quantità possono scatenare le crisi nei pazienti MCS.
- Quando un soggetto affetto da MCS viene a contatto con un agente inalante, le **terminazioni nervose olfattive** irritate attivano immediatamente una imponente **reazione neurovegetativa**, con conseguenti manifestazioni su vari organi.
- Lo scatenamento della crisi può avvenire anche per **contatto** o **ingestione**.
- Un altro aspetto rilevante è la **sensibilità** non solo chimica ma anche ***elettromagnetica*** mostrata da alcuni soggetti, che si dimostrano dei formidabili *sensori viventi* dell'elettrosmog.

Quali sono i sintomi?

I sintomi, considerati separatamente, non sono specifici per MCS

Viceversa, **considerati nel loro complesso descrivono la *sindrome* da MCS.**

- dispnea
- broncospasmo (non allergico)
- emicrania
- stanchezza improvvisa
- vertigini
- convulsioni
- svenimento
- dolori muscolari
- tachicardia/bradicardia
- formicolio alle estremità
- starnuti, congestione nasale
- occhi arrossati
- orticaria, eruzioni cutanee
- nausea

Quali sono i sintomi?

Oltre alla fase acuta, questi pazienti vivono una quotidianità fatta di:

- stanchezza cronica
- dolori articolari
- mal di testa costanti
- confusione mentale
- difficoltà di concentrazione e di memoria
- disturbi del sonno
- sensibilità alla luce e ai rumori
- dolori addominali cronici
- prurito generalizzato
- nausea continua
- naso che cola
- secchezza oculare cronica
- edema generalizzato

Come si sviluppa la MCS?

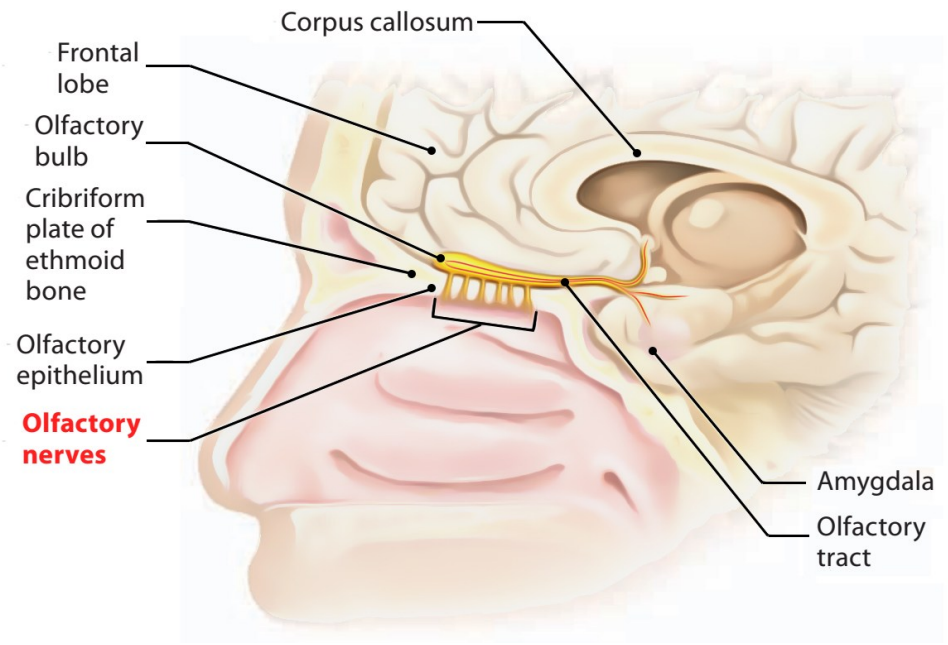
- Fino a poco tempo fa non si sapeva nulla riguardo alle cause e ai meccanismi patologici della MCS.
- Solo da qualche anno si è scoperto che si tratta di un fenomeno di **sensibilizzazione neurale**, per cui **individui suscettibili** sviluppano una **abnorme sensibilità alle sostanze chimiche ed una estrema intolleranza agli odori**.
- Lo sviluppo della sensibilizzazione non è chiaro. Nella storia di alcuni di questi pazienti sembra essere presente un momento chiave, durante il quale i pazienti sono stati esposti in maniera massiccia o prolungata a qualche sostanza chimica.
- **Può esserci stata una intensa e rapida esposizione ad un carico tossico o un progressivo accumulo di tossine ambientali.**

Dal naso al cervello

L’olfatto, dal punto di vista neurologico, è un senso molto particolare poichè è in *connessione diretta* con il SNC

In una piccola zona della mucosa nasale sono contenuti i recettori olfattivi, che sono l’unico esempio di *neuroni cerebrali direttamente in contatto con l’ambiente esterno*.

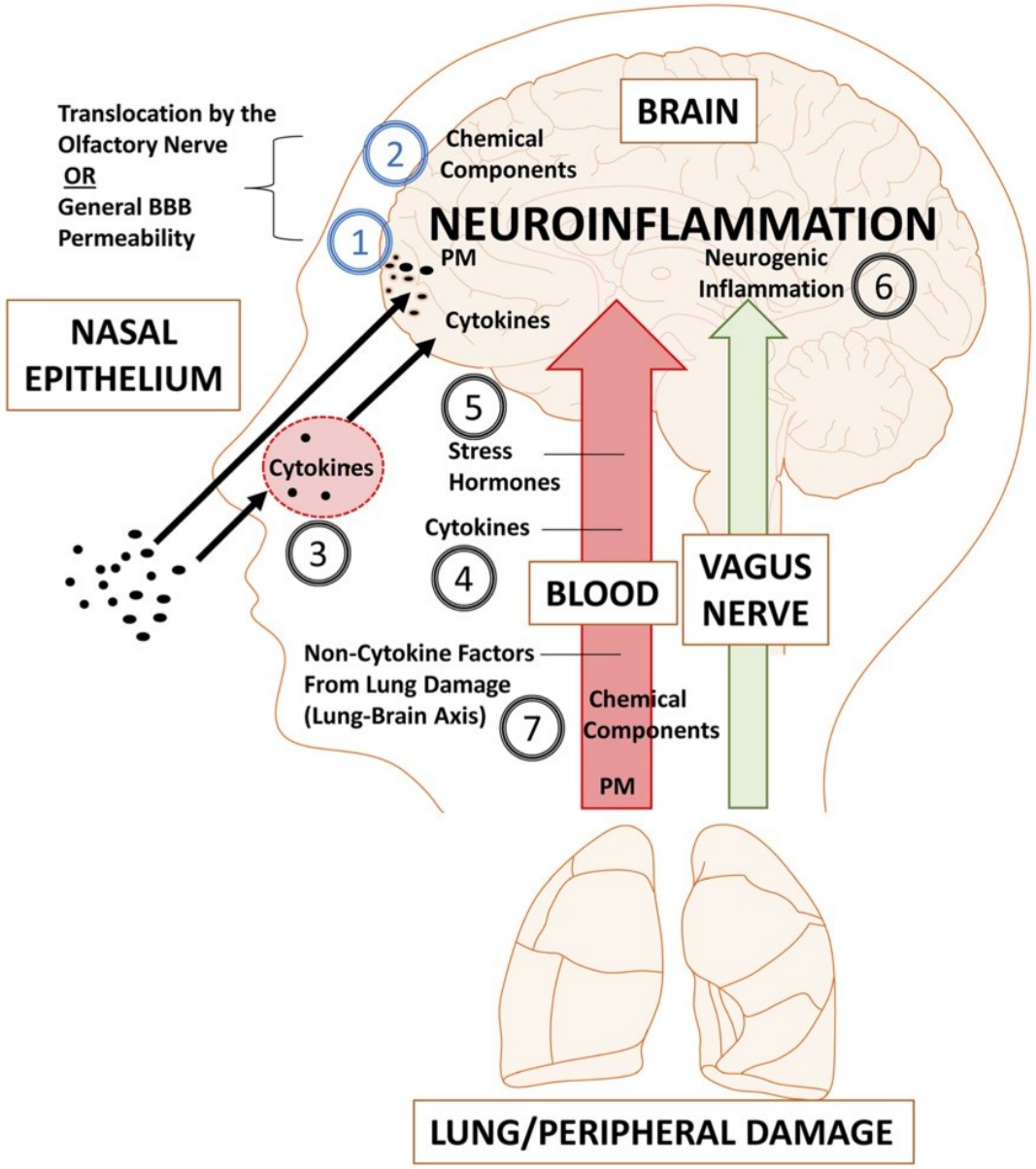
Il nervo olfattivo è infatti l’unico nervo che *raggiunge direttamente la corteccia cerebrale*.



il nervo olfattivo è in connessione diretta con il cervello

Dal naso al cervello

- Questa particolarità fa sì che, nel caso di intensa, o prolungata, o ripetuta esposizione a sostanze volatili inalate, si attivi un processo di sensibilizzazione, *attraverso le vie olfattive*, del SNC, fino ad indurre una **neuroinfiammazione**.
- Nel caso della SCM, il "sensore naso" diventa una porta d'ingresso verso il cervello per le sostanze chimiche, oltre ad essere una sorgente continua di segnali d'allarme.
- Ne consegue una **iperreattività della rete nervosa e dei sistemi difensivi corporei,** determinando una compromissione organica multisistemica: neurologica, respiratoria, gastroenterica, ecc.



Le correlazioni fra olfatto e neuroinfiammazione

Neurological susceptibility to environmental exposures: pathophysiological mechanisms in neurodegeneration and multiple chemical sensitivity

John Molot, Margaret Sears , Lynn Margaret Marshall and Riina I. Bray

The World Health Organization lists air pollution as one of the top five risks for developing chronic non-communicable disease, joining tobacco use, harmful use of alcohol, unhealthy diets and physical inactivity.

This review focuses on **how host defense mechanisms** against adverse **airborne exposures** relate to the **probable interacting and overlapping pathophysiological features of neurodegeneration and multiple chemical sensitivity**.

Significant long-term airborne exposures can contribute to oxidative stress, systemic inflammation, transient receptor subfamily vanilloid 1 (TRPV1) and subfamily ankyrin 1 (TRPA1) upregulation and sensitization, with impacts on olfactory and trigeminal nerve function, and eventual loss of brain mass.

The potential for neurologic dysfunction, including decreased cognition, chronic pain and central sensitization related to airborne contaminants, can be magnified by **genetic polymorphisms that result in less effective detoxification**.

Onset of neurodegenerative disorders is subtle, with early loss of brain mass and loss of sense of smell.

Neurological susceptibility to environmental exposures: pathophysiological mechanisms in neurodegeneration and multiple chemical sensitivity

John Molot, Margaret Sears , Lynn Margaret Marshall and Riina I. Bray

Onset of MCS may be gradual following long-term low dose airborne exposures, or acute following a recognizable exposure.

Upregulation of chemosensitive TRPV1 and TRPA1 polymodal receptors has been observed in patients with neurodegeneration, and chemically sensitive individuals with asthma, migraine and MCS. In people with chemical sensitivity, these receptors are also sensitized, which is defined as a reduction in the threshold and an increase in the magnitude of a response to noxious stimulation.

There is likely damage to the olfactory system in neurodegeneration and trigeminal nerve hypersensitivity in MCS, with different effects on olfactory processing. The associations of low vitamin D levels and protein kinase activity seen in neurodegeneration have not been studied in MCS. Table 2 presents a summary of neurodegeneration and MCS, comparing 16 distinctive genetic, pathophysiological and clinical features associated with air pollution exposures. There is significant overlap, suggesting potential comorbidity.

Canadian Health Measures Survey data indicates an overlap between neurodegeneration and MCS ($p < 0.05$) that suggests comorbidity, but the extent of increased susceptibility to the other condition is not established. Nevertheless, the pathways to the development of these conditions likely involve **TRPV1 and TRPA1 receptors**, and so it is hypothesized that manifestation of neurodegeneration and/or MCS and possibly why there is divergence may be influenced by **polymorphisms of these receptors, among other factors.**

- Keywords: air pollution; multiple chemical sensitivity; neurodegeneration; oxidative stress; transient receptor potential channels

Associations of exposures and markers of neurodegeneration vs. MCS.

	Neurodegeneration	Multiple chemical sensitivity
Air pollution exposure	✓	✓
Genotype for detoxification	✓	✓
Oxidative stress	✓	✓
Systemic inflammation	✓	✓
Disruption of BBB	✓	✓
Chronic pain	✓	✓
Central sensitization	✓	✓
Decreased cognition	✓	✓
Loss of brain mass	✓	None
Olfactory dysfunction	Loss of function	Dysfunctional processing
Trigeminal dysfunction	None	✓
TRPV1 upregulation	✓	✓
TRPA1 upregulation	✓	✓
TRPV1 chemical sensitivity	None	✓
TRPA1 chemical sensitivity	None	✓
Onset with chemical exposure	Insidious	✓
Low vitamin D	✓	Unknown
Protein kinase activity	✓	Unknown

Le conseguenze esistenziali

- In questi pazienti l'intolleranza chimica limita notevolmente la qualità di vita, con gravi implicazioni sociali, occupazionali ed economiche. I loro sintomi sono spesso banalizzati, essendo questa sindrome ancora poco conosciuta sia dal punto di vista comune che da quello medico.
- La mancanza di una diagnosi chiara, unita alla scarsa conoscenza dei medici di questa problematica, lascia i pazienti in uno stato di profonda frustrazione: non vengono creduti e si lascia loro intendere che sia tutta una faccenda "di testa", una qualche strana forma di reazione psicosomatica, o una malattia immaginaria. Quindi non vengono curati, o vengono curati in maniera errata.
- La neuroinfiammazione è la causa delle manifestazioni come ansia, depressione e disfunzione cognitiva: questi sintomi, se non compresi, portano inevitabilmente alla diagnosi di disturbo psichiatrico.
- Gli effetti di tutto questo possono essere devastanti: sono pazienti che rischiano l'emarginazione sociale, sia perché non compresi in famiglia o nel lavoro, sia perché qualunque minimo odore o profumo nell'ambiente o su altre persone può innescare una crisi. Vivono quindi nell'isolamento e nell'evitamento costante di ogni occasione di aggravamento della malattia.

La MCS è una patologia in aumento

- sono in aumento i fattori di inquinamento e di disturbo dell'organismo in grado di **alterare i sistemi di autoregolazione**.
- Esiste un limite individuale alla capacità di far fronte al carico tossico ambientale.
- La diversità individuale è espressione della ***genetica***, della ***epigenetica***, e della personale ***storia clinica***, e comporta che **ogni individuo reagisca in maniera unica agli stimoli ambientali.**
- tutti gli esseri viventi in tutti gli ambienti sono soggetti ad un **bioaccumulo** di inquinanti chimici, ma la capacità di gestione di questo "inquinamento interno" varia enormemente

Vademecum per entrare in contatto con un paziente MCS

- Evitare di indossare **indumenti** lavati con normali detersivi e ammorbidenti: gli indumenti devono essere inodori e non devo rilasciare alcuna sostanza chimica volatile.
- Evitare di usare **saponi** e **creme** contenenti profumi, lacche e gel per capelli. Solo prodotti naturali e inodori.
- Evitare, già da giorni prima, **profumi** e **deodoranti**.
- Nell'ambiente, non **fumare**, né accendere **candele**, né spruzzare **deodoranti**.
- Non usare alcun **detergente chimico** per pulire il luogo d'incontro. Sono ammessi solo vapore (vaporella) o acqua e bicarbonato di sodio.
- Evitare di portare **giornali** stampati di recente.
- Evitare di avvicinarsi con **cellulari** o pc accesi (molti pazienti MCS sono elettrosensibili.

Italian Expert Consensus on Clinical and Therapeutic Management of Multiple Chemical Sensitivity (MCS)

Giovanni Damiani[1,2,3], Marco Alessandrini[4], Daniela Caccamo[5], Andrea Cormano[6], Gianpaolo Guzzi[7], Andrea Mazzatenta[8], Alessandro Micarelli[9,10], Alberto Migliore[11], Alba Piroli[12], Margherita Bianca, Ottaviano Tapparo[13], Paolo Daniele Maria Pigatto[1,2]

•PMID: 34769816 DOI: 10.3390/ijerph182111294

Abstract

Multiple chemical sensitivity (MCS) is a multisystem, recurrent, environmental disorder that flares in response to different exposures (i.e., pesticides, solvents, toxic metals and molds) under the threshold limit value (TLV) calculated for age and gender in the general population.

MCS is a syndrome characterized by cutaneous, allergic, gastrointestinal, rheumatological, endocrinological, cardiological and neurological signs and symptoms. We performed a systematic review of the literature to summarize the current clinical and therapeutic evidence and then oriented an eDelphi consensus. Four main research domains were identified (diagnosis, treatment, hospitalization and emergency) and discussed by 10 experts and an MCS patient.

Thus, the first Italian MCS consensus had the double aim: (a) to improve MCS knowledge among healthcare workers and patients by standardizing the clinical and therapeutic management to MCS patients; and (b) to improve and shed light on MCS misconceptions not supported by evidence-based medicine (EBM).

Keywords: chemical intolerance; environmental exposure; multiple chemical sensitivity (MCS); neurogenic inflammation; threshold limit value.

an MCS kit marked with a distinct color should be established in hospitals to maximize the therapeutic management efficacy and it should include:

- Latex-free surgical gloves;
- Cleaning products without perfumes;
- Hydrogen peroxide for disinfection;
- 5% dextrose (glucose-intravenous) in a 1000 cc 0.9% NaCl glass drip;
- Porcelain oxygen mask;
- Phthalate-free, flexible oxygen tube;
- Latex-free glasses;
- Inverted sugar solution in a 1000 cc 0.9% NaCl glass drip;
- Sodium bicarbonate solution in glass vials (500 cc);
- Intravenous administration kit in glass;
- Sheets, pillowcases, tablecloths, sterile cotton towels, washed cotton pillows with non-perfumed detergents and without softener (not dry-cleaned);
- Disposable cotton tunics washed with fragrance-free detergents;
- Disposable headgear, shoe covers and tunics;
- Latex-free paper plasters;
- Intravenous butterfly valve;
- Velcro tourniquet/cuff sphygmomanometer;
- Fragrance-free soap for healthcare workers in contact with MCS patients;
- Latex-free paper masks for healthcare workers in contact with MCS patients;
- A 0.9% NaCl 1000 cc solution drip in glass.

Esiste una cura per la Sensibilità Chimica Multipla?

Bonifica ambientale: rimozione accurata (in casa, o nell'ambiente di lavoro) di ogni fonte possibile di disturbo: l'inquinamento "indoor" casalingo è al primo posto fra le fonti di sostanze volatili:

- prodotti chimici da bagno
- prodotti chimici da cucina
- deodoranti ambientali
- insetticidi
- pareti ammuffite
- mobili (vernici, colle, trattamenti antitarlo, formaldeide, ecc.)
- tendaggi
- moquette

Esiste una cura per la Sensibilità Chimica Multipla?

- **misure alimentari:**
- **è** importante ridurre ogni ulteriore carico chimico, anche quello che possa provenire dall'alimentazione. Quindi è consigliabile evitare cibi contenenti **additivi** (come coloranti e conservanti, glutammato, ecc), dando preferenza ad alimenti biologici/biodinamici; in molti casi, è utile evitare il **glutine** (anche se non si è celiaci).

- **desensibilizzazione del Sistema Nervoso**
- Un passo fondamentale, volto a ridurre la neuroinfiammazione, e che permette di avere spesso un rapido effetto sui sintomi.
  Si può attuare con vari metodi tra i quali la terapia neurale utilizzando *Anestetici Locali* (principalmente la Procaina) per riportare le fibre nervose ad una soglia di attivazione normale, e ripristinare l'*autoregolazione* nervosa.

Esiste una cura per la Sensibilità Chimica Multipla?

- **detossificazione progressiva:** Le tossine bioaccumulate e i radicali liberi devono essere inattivati. Su questo punto si è rivelata vincente l'Ozonoterapia, in quanto l'Ozono è da un lato esso stesso un "disattivatore" di tossine, dall'altro ha la capacità di risvegliare la capacità antiossidante enzimatica delle cellule, la vera difesa dell'organismo verso lo stress ossidativo.
- A questa vanno aggiunti: N-Acetil-Cisteina, Glutatione, Acido ascorbico
- Utilissimi anche gli "assorbitori" di tossine: Zeolite, Enterosgel

- **attivazione dei sistemi di eliminazione**
- A questo punto occorre eliminare dall'organismo i residui tossinici. Valgono per questo scopo tutti gli strumenti terapeutici di **drenaggio** e di stimolo alla **eliminazione**: fitoterapia, gemmoterapia, agopuntura