

INQUADRAMENTO FISIOPATOLOGICO DELLA SENSIBILITÀ CHIMICA MULTIPLA E POTENZIALI MARCATORI DIAGNOSTICI

A CURA DI DANIELA CACCAMO

Professoressa Associata di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento BIOMORF, Università di Messina; Dirigente Biologa, AOU "G. Martino", Messina.

Presidente del Comitato Scientifico del Comitato Fibromialgici Uniti (CFU)-Italia

Stato dell'arte sul riconoscimento della patologia

La SENSIBILITÀ CHIMICA MULTIPLA (MCS) è stata definita da Claudia Miller, allergologa/immunologa dell'Università del Texas, (San Antonio, USA) una condizione che mette a dura prova i pazienti, gli operatori sanitari e le agenzie per la salute e l'ambiente.

Il primo riferimento alla patologia fu fatto nel 1956 da Theron Randolph, allergologo e immunologo statunitense, che parlò di malattia ambientale, ovvero un insieme di disturbi presentati da un gruppo di pazienti dopo esposizione a piccole quantità di vari composti chimici (cosmetici, benzine, fumi esausti, inchiostro da stampa, mobilio, tappeti, e additivi dei cibi). Le prime pubblicazioni in merito arrivarono però poco più di vent'anni dopo [1-3].

Nel 1987 Mark Cullen, epidemiologo statunitense, coniò il termine Sensibilità Chimica Multipla, definendola come un disordine acquisito caratterizzato da sintomi ricorrenti, a carico di più organi e apparati, che insorgono in risposta ad una esposizione a sostanze chimiche, anche a concentrazioni molto inferiori a quelle che sono in grado di causare disturbi nella popolazione generale. I sintomi variano in maniera predicibile in risposta a stimoli ambientali, e si manifestano in relazione a livelli misurabili di sostanze chimiche (no effetto dose-risposta!). Non si può avere evidenza oggettiva di danno d'organo [4].

Nel 1996 la rivista *Regulatory Toxicology Pharmacology* coniò il termine Intolleranza idiopatica ambientale (IEI), ovvero un "disturbo acquisito con molteplici sintomi ricorrenti non spiegabile dalle conoscenze internistiche e psichiatriche attualmente disponibili". Tale definizione proviene da una delle tante conclusioni del Workshop IPCS (*International Programme for Chemical Safety*) di Berlino del 1996, ed è stata pubblicata da Anonimo, nonostante il divieto di OMS e IPCS, su una rivista portavoce di un'associazione finanziata dall'industria chimica e del tabacco, la *International Society for Regulatory Toxicology and Pharmacology* (ISRTP). La rivista riconobbe che il testo le era stato dato dall'*Environmental Sensitivities Research Institute* (ESRI), una delle ONG finanziate dall'industria chimica presenti a Berlino. La definizione è volta a psichiatrizzare la malattia come una "errata

focalizzazione del disagio”. La OMS tutt’oggi riconosce di non avere alcun ruolo in quella pubblicazione e di non avere una posizione ufficiale sulla MCS.

Il primo consenso internazionale sulla Sensibilità Chimica Multipla è stato raggiunto nel 1999 a firma di 34 medici degli Stati Uniti e del Canada, che elaborarono 6 criteri diagnostici, 5 dei quali erano il risultato della sintesi di un’indagine compiuta da 89 medici appartenenti a diverse specialità [5].

Nel 1999 l’allergologa statunitense Claudia Miller elaborò un questionario rapido per la rilevazione della sensibilità alle esposizioni ambientali (QEESI, Quick Environmental Exposure Sensitivity Inventory)[6-8], cui era associata una rappresentazione grafica (Figura 1).

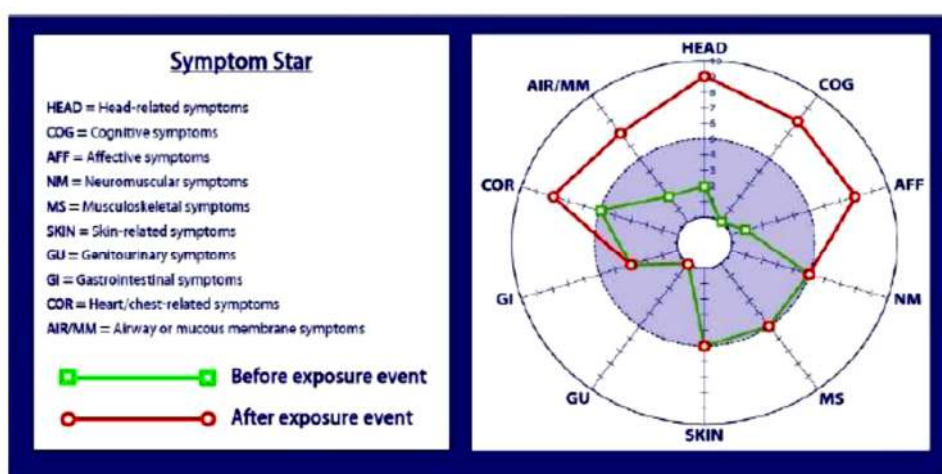


Figura 1- Stella dei sintomi che illustra la severità dei sintomi di un individuo (in una scala da 1 a 10), prima e dopo l’evento di esposizione a sostanze chimiche (dal QEESI di C. Miller, v. ref. [8])

I sintomi più frequenti riportati dai pazienti in base al distretto del colpo colpito, sono i seguenti: cefalea, vertigini (HEAD); cognitivi: disturbi di concentrazione, annebbiamento mentale (COG); affettivi: ansia, depressione (AFF); neuromuscolari: affaticamento, stanchezza cronica (NM); muscolo-scheletrici: miositi, artrite, dolore alle articolazioni e ai muscoli (MS); cutanei: orticaria, dermatite, rossore, prurito (SKIN); (genitourinari: disturbi urinari, dismenorrea (GU); gastrointestinali, colite, nausea (GI); cardiovascolari: tachicardia, insufficiente circolazione periferica, e vasculiti (COR); disturbi delle vie aeree e delle membrane mucosali: asma, riniti (AIR/MM).

Al Consensus del 1999 seguì un secondo Consensus Report, pubblicato dall’Università dell’Illinois nel 2001 [9], e successivamente una parziale modificazione dei criteri, con integrazione di alcune specifiche, che fu pubblicata da Lacour nel 2005 [10]. Sulla base dei criteri riportati dal Consensus 1999-mod. 2005 si può porre diagnosi di MCS quando sono soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

1) condizione cronica, di durata superiore a 6 mesi e che causa peggioramento dello stile di vita e delle funzioni organiche;

2) riproducibilità e ricorrenza dei sintomi, e frequente associazione con una caratteristica ipersensibilità agli odori (iperosmia);

3) coinvolgimento costante del sistema nervoso centrale e di almeno un altro apparato;

4) risposte evocabili dopo bassi livelli di esposizione (più bassi di quelli precedentemente o comunemente tollerati!);

5) risposta a sostanze chimiche multiple non correlate;

6) miglioramento o risoluzione dei sintomi dopo rimozione dell'esposizione.

Il 15 Gennaio 2015 alla Camera dei Deputati si è tenuto un Congresso Internazionale sulla MCS, organizzato dall'associazione A.M.I.C.A (Associazione per le Malattie da Intossicazione Cronica e/o Ambientale), che ha portato alla definizione della cosiddetta Risoluzione di Roma, ovvero Consenso sulle terapie e sulle strategie di prevenzione per la Sensibilità Chimica Multipla, che in particolare ha evidenziato che: la MCS è una malattia ambientale multi sistemica, cronica, che compromette sostanzialmente la qualità di vita del paziente; il paziente con MCS ha acquisito l'incapacità di tollerare sostanze chimiche in concentrazioni di solito non tossiche; i pazienti con la MCS incontrano significative difficoltà nel far fronte alla vita di tutti i giorni, dal momento che le sostanze chimiche sono onnipresenti; i pazienti con la MCS affrontano seri problemi, non ultimo quello di trovare un ambiente sicuro in cui possano vivere senza soffrire i sintomi. Sebbene la qualità della vita del paziente con la MCS sia molto più povera rispetto a quella dei pazienti con gravi disturbi cardiovascolari e muscolo-scheletrici, è stata condotta molto meno ricerca nel trattamento e nella riabilitazione dei pazienti con la MCS.

Il 21 Giugno 2019 è stato depositato al Ministero della Salute un documento di Consenso e linee guida sulla MCS redatto dal Gruppo di Studio Italiano sulla MCS, costituito da ricercatori e medici italiani che si sono occupati della patologia: Prof. Marco Alessandrini (Università Tor Vergata, Roma), Prof.ssa Daniela Caccamo (Università di Messina), Dott. Andrea Cormano (Medico libero professionista, Bagnoli di Trigno (IS), Dott. Gianpaolo Guzzi (Odontoiatra, AIRMEB, Milano), Prof. Andrea Mazzatenta (Università di Chieti), Dott. Alessandro Micarelli (ITER Center for Balance and Rehabilitation Research, Roma), Dott. Alberto Migliore (Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma), e Prof.ssa Alba Piroli (Università dell'Aquila). Il documento ricapitola le evidenze sulla MCS presenti in letteratura, riassume le caratteristiche cliniche della malattia, propone un possibile percorso diagnostico e fornisce indicazioni sulla gestione ambulatoriale e ospedaliera di questa particolare categoria di pazienti.

Perdita della tolleranza alle sostanze chimiche

L'evento scatenante la MCS è spesso associato con l'esposizione, usualmente ad alti livelli (ma anche un'esposizione cronica a bassi livelli), ad una singola sostanza chimica, o ad un prodotto commerciale formulato in una miscela complessa. Le sostanze chimiche riportate come causa scatenante della MCS sono solventi organici e composti correlati, pesticidi (organofosfati, carbamati, organoclorurati, e piretroidi), idrogeno solforoso, monossido di carbonio e mercurio [11]. Queste sostanze sono anche presenti in quantità variabili in prodotti di uso quotidiano, o cui si può essere esposti quotidianamente con facilità, quali: profumi, deodoranti, detersivi, fumo di tabacco, tutti i composti petrolchimici di uso comune (*insetticidi, detersivi, cosmetici, carta, plastiche, arredi, fumi industriali di scarico*), superfici dipinte o verniciate di recente, tappeti in plastica e adesivi, e composti organici volatili (COV – VOC), come formaldeide, 2-etilesanolo, inchiostro fresco, gas di scarico o polvere di strada [12-14]. Altri fattori scatenanti possono essere l'esposizione a tossine e composti organici volatili di origine microbica (MVOC), l'infiammazione cronica da infezioni croniche, stati infiammatori post-traumatici, l'anestesia pre-operatoria, e il decorso post-operatorio [14-15]. I disturbi vengono evocati anche in presenza di campi elettromagnetici, tanto che per un buon numero di pazienti MCS si può parlare di comorbidità con l'elettrosensibilità (EHS) [16]. L'ipersensibilità non si limita solo alla percezione degli odori [17- 19], ma può estendersi anche ai rumori, determinando iperacusia [20, 21].

La MCS è stata anche definita come una perdita di tolleranza indotta da stimoli tossici (*Toxicant- Induced Loss of Tolerance*, o **TILT**)[22], per cui il quadro di evoluzione della sindrome, si potrebbe definire come segue:

➤ *Stadio 0 – Tolleranza*, l'individuo è capace di sopportare l'ambiente chimico circostante.

➤ *Stadio 1 – Sensibilizzazione*: o fase irritante, che si verifica quando una persona è sottoposta ad una esposizione chimica acuta ad alte dosi o ad una esposizione cronica insidiosa. I sintomi dei pazienti in seguito all'esposizione chimica, non sono rilevabili clinicamente in generale. I disturbi possono includere dolore alle articolazioni e ai muscoli, cefalea, affaticamento (stanchezza cronica), rossore, prurito, nausea, tachicardia, asma, insufficiente circolazione periferica, etc.

➤ *Stadio 2 – Infiammazione*: l'esposizione chimica determina una infiammazione cronica dei tessuti, come ad esempio artrite, vasculiti, dermatiti, asma non allergico, coliti, miositi, riniti, circolazione periferica molto problematica. Sono presenti sia sintomi che segni obiettivi rilevabili clinicamente. La progressione avviene in seguito a nuove esposizioni in

corso, ma se non si è ancora verificato il danno ai tessuti, il processo può essere invertito con l'evitamento chimico e specifiche cure di disintossicazione.

➤ *Stadio 3 – Deterioramento*: l'infiammazione cronica causata dall'esposizione chimica produce danni del tessuto, come lesioni al sistema nervoso centrale, al rene, al fegato, al polmone, al sistema immune etc. Questo livello è irreversibile: “Una volta che i tessuti sono danneggiati e la funzione dell'organo compromessa rimangono poche le speranze nella pratica medica corrente di invertire il processo”.

Gli studi internazionali suggeriscono che la prevalenza della MCS si situa in un intervallo compreso tra il 3 e il 9%. Il carico annuale dei costi sociali della malattia è di diversi miliardi di euro, e i ritardi nella diagnosi portano al suo peggioramento.

È stato osservato che i soggetti a rischio di sviluppare MCS sono le donne più degli uomini (3:1), i lavoratori dell'industria (tessile, gomma, carta e legno), i soggetti ad esposizione acuta o cronica a prodotti chimici industriali, altre categorie professionali (agricoltori, parrucchieri, minatori, dipendenti sanitari con specifiche attività a rischio), residenti in comunità la cui aria o acqua è contaminata da prodotti chimici, persone che vivono o lavorano in ambienti chiusi con inadeguato ricambio di aria.

Il motivo per cui da un'iniziale stadio di tolleranza l'individuo passi alla fase di sensibilizzazione non è ancora stato chiarito. È possibile ipotizzare che a un certo punto un individuo non sia più in grado di reggere il carico di sostanze tossiche perché magari nel suo organismo si è verificato un accumulo. Questo può avvenire probabilmente a causa di disfunzioni dei sistemi di detossificazione dell'organismo, disfunzioni che possono verificarsi per vari motivi, tra cui la deplezione di cofattori degli enzimi di detossificazione, la suscettibilità agli ormoni (es. CYP3A4), la presenza di particolari stati morbosi (diabete, obesità, etilismo), oppure alterazioni a carico del DNA codificante per gli enzimi della detossificazione. A questo riguardo si può ipotizzare che la perdita di tolleranza si verifichi a causa di una predisposizione genetica, cioè la presenza di alterazioni nella sequenza del DNA codificante per enzimi delle vie di detossificazione, oppure per via di alterazioni epigenetiche sopravvenute a carico degli stessi geni, per cui in individui geneticamente più fragili il carico tossico diventi a un tratto insopportabile.

Caratteristiche patognomoniche dei pazienti MCS

Numerosi lavori di ricerca condotti su pazienti MCS nelle ultime due decadi hanno dimostrato che i pazienti MCS sono portatori di una o più varianti genetiche degli enzimi di fase I (CYP, citocromi P450, vari isoenzimi della famiglia) e fase II (GST, glutatione-S-

trasferasi; NAT, N-acetil-trasferasi; UGT, UDP glucuronil-trasferasi) della detossificazione dell'organismo da sostanze estranee e nocive (*xenobiotici*) [23-29]. Questo tipo di assetto genetico potrebbe determinare una detossificazione incompleta delle sostanze tossiche, esogene ed endogene, e/o un'eccessiva produzione di sottoprodotti tossici (individui "Poor Metabolizer"- PM, ovvero scarsi metabolizzatori), o una metabolizzazione molto più rapida rispetto alla norma (individui "Extensive Metabolizer"- EM). Altri polimorfismi genici che sono stati associati a MCS sono quelli nei geni codificanti per il recettore della colecistochinina B (CCKBR), il recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR γ), e per gli enzimi 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR), ossido nitrico sintetasi inducibile (NOS2), ossido nitrico sintetasi endoteliale (NOS3), paraoxonasi 1 e 2 (PON1, PON2), superossido dismutasi 2 mitocondriale (SOD2), e desaturasi degli acidi grassi (FADS1) [23, 27, 30-33].

Alterazioni dei meccanismi di detossificazione epatica e delle difese antiossidanti possono determinare l'insorgenza di uno stato di stress ossidativo a livello sistemico, come dimostrato recentemente per il bisfenolo A, molecola fondamentale nella sintesi di molte materie plastiche e additivi di uso comune [34, 35]. Numerosi lavori dimostrano che i/le pazienti MCS presentano alti livelli di stress ossidativo, come dimostrato dalla riduzione dei livelli circolanti di glutatione ridotto, del rapporto glutatione ridotto/glutazione ossidato, di ubiquinone ridotto (coenzima Q), dell'attività enzimatica della catalasi (compensata dall'aumento di attività della glutatione perossidasi) e della glutatione-S-transferasi, e della capacità antiossidante totale, associata in parallelo all'aumento della chemiluminescenza totale del sangue, e dei livelli circolanti di nitriti/nitrati, nitrotirosina, 4-idrossinonenale, danno ossidativo al DNA, e della proteina S100B (marcatore di alterata permeabilità della barriera emato-encefalica), e della 6-idrossimelatonina solfato urinaria (anche utile alla comprensione di eventuali disturbi del sonno) [29, 31, 32, 36, 37].

Inoltre, soggetti con MCS presentano uno stato generale di ipossia tissutale, come dimostrato dall'aumento del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)[36], dalla presenza nel respiro esalato di metaboliti direttamente correlati ai livelli di anidride carbonica [38], e da **ipoperfusione** .

I/le pazienti MCS presentano alti livelli di infiammazione sistemica e attivazione del sistema immune, come dimostrato dall'aumento del rilascio di istamina (che correla con i livelli dei frammenti F(1+2) della protrombina)[39], e dalla presenza di autoanticorpi [37, 40], e di alcune citochine, chemochine, e fattori di crescita, quali l'interleuchina 8 (IL-8), parzialmente antagonizzata dall'interleuchina 10 (IL-10), l'interferone-gamma (IFN- γ), la proteina

chemoattrattiva dei monociti (MCP-1), e il fattore di crescita derivato dalla piastrine (PDGF) [36,41].

I/le pazienti MCS presentano anche un'alterata composizione di acidi grassi nella membrana eritrocitaria, con un aumento della componente di acidi grassi saturi e una diminuzione degli acidi grassi insaturi; in particolare si osserva una riduzione delle frazioni relative agli acidi linoleico, alfa-linolenico, arachidonico e cervonico [36, 29]. Una spiegazione per queste alterazioni potrebbe anche essere la presenza di squilibri nutrizionali in questo tipo di pazienti, che spesso presentano molteplici intolleranze a cibi, e praticano diete ad esclusione [33, 42, 43]. Altre osservazioni sperimentali, tramite utilizzo di sonde fluorescenti, confermano l'alterato rapporto di acidi grassi nella membrana citoplasmatica e in quella mitocondriale di queste/i pazienti ed evidenziano la presenza di tracce di xenobiotici e di metalli pesanti, distorsione del citoscheletro e alterazioni strutturali del citoscheletro [44].

Nei/nelle pazienti con MCS sono stati osservati una generale allergia ai metalli e l'accumulo di mercurio [45, 46]. **Inoltre**, in uno studio recente su pazienti MCS italiani, è stato osservato un aumento delle metallotioneine (MT) in più della metà dei 190 casi esaminati, MT che risultavano legate a metalli pesanti, quali nickel, mercurio, alluminio, piombo, e vari altri, con livelli variabili da paziente a paziente [44]. La sintesi delle MT è indotta da sostanze chimiche e stress ossidativo, ed esse giocano un ruolo importante nei processi di detossificazione da metalli pesanti, nella regolazione dello stress ossidativo, nel sequestro e rilascio di zinco e rame (legame fisiologico 40% e 60%) durante la proliferazione cellulare e in fase di intossicazione e di stress ossidativo. Nello studio italiano appena citato è stato anche osservato che la quasi totalità dei soggetti reclutati presentava addotti al DNA, e la metà di essi in alcuni geni chiave, tra cui DNA Ligasi, SOD1, SOD2, acetilCoA deidrogenasi, glutatione-S-trasferasi, glutamato-cisteina ligasi, adenilato ciclasi, e altri; più di 1/3 dei pazienti presentava addotti in aree extrageniche, e circa 1/10 dei pazienti presentava addotti diffusi su tutto il DNA. Tra le sostanze xenobiotiche identificate come agenti determinanti della formazione degli addotti (n=72), le più rilevanti erano rame e complessi di rame, nickel e complessi di nickel, nitrosammine, benzoati, dimeticone, alluminio, bisfenolo A, octoxinolo, fenossietanolo, e mercurio [44]. In questi stessi pazienti è stata anche saggiata la sensibilità chimica ed elettrica dei linfociti a diverse sostanze chimiche e a campi elettromagnetici. Gli esiti dei test hanno dimostrato che le sostanze verso cui i/le pazienti mostravano sensibilità erano molteplici, tra cui nickel, benzoato, mercurio inorganico, alluminio, bisfenolo A, cetiltrimetilammoniobromuro, diamminofenolo, formaldeide, octoxinolo, fenossietanolo, idrocarburi e altri [44].

I/le pazienti MCS in corso di esposizione a sostanze chimiche mostrano anomalie nella perfusione cerebrale, soprattutto nell'area del sistema nervoso centrale autonomo e dell'area capsulo-talamica, come evidenziato da tecniche PET, SPECT e tomosfigmografia cerebrale a ultrasuoni pulsati; inoltre, durante la stimolazione olfattiva si osserva un diverso consumo di glucosio a livello cerebrale rispetto al gruppo di controllo [37, 47-52].

Un lavoro di revisione su 58 studi afferma che la MCS è il risultato di un alterato processamento neurale delle vie sensoriali ascendenti, che costituisce la base di una condizione multisensoriale che richiede un approccio clinico multi-disciplinare [53]. A questo riguardo, un recentissimo lavoro dimostra come i disturbi olfattivi riportati dai/le pazienti con MCS sono significativamente dipendenti dalle alterazioni genetiche degli enzimi delle fasi I e II della detossificazione e dalla precedente esposizione a composti chimici e a trattamenti chirurgici [54].

Queste osservazioni rafforzano la teoria che postula che la MCS sia una patologia complessa, multifattoriale, in cui il rischio genetico correlato ai difetti di detossificazione in fase I e II gioca un ruolo necessario, ma probabilmente non sufficiente, nel percorso fisiopatologico della malattia.

Ipotesi eziopatogenetica della MCS

Martin Pall, uno dei più grossi studiosi dei meccanismi alla base della MCS ha ipotizzato che le sostanze associate all'insorgenza della MCS producano un aumento dell'attività del recettore ionotropico del glutammato sottotipo NMDA, associato al canale del calcio [54-60].

Di fatto i pesticidi organofosfati e carbammati, stimolando l'attività muscarinica, inducono un aumento dell'attività del recettore NMDA; i pesticidi organoclorurati e piretroidi producono lo stesso effetto attraverso l'inibizione dei recettori GABAergici e l'attivazione dei canali del sodio, rispettivamente, mentre i solventi organici e composti correlati determinano attivazione del recettore NMDA attraverso la stimolazione del recettore vanilloide, attivato dal potenziale transiente (TRPV). Esperimenti su animali, mostrano che è possibile abbassare notevolmente la tossicità delle sostanze scatenanti la MCS mediante trattamenti con antagonisti del recettore NMDA. Questo mostra non solo che viene prodotto un aumento dell'attività del NMDA da queste sostanze, ma che questo aumento ha un ruolo importante nel produrre la risposta tossica nel corpo. L'idrogeno solforoso, il monossido di carbonio e il mercurio (agendo attraverso il suo sottoprodotto, il metilmercurio) possono produrre un aumento dell'attività del NMDA; e si possono usare antagonisti del NMDA per abbassare la risposta a queste tre sostanze.

L'aumento dell'attività di NMDA produce un incremento dell'afflusso di calcio nelle cellule, conducendo all'aumento dell'attività delle ossido nitrico sintasi (NOS) calcio dipendenti, NOS1 e NOS3, che producono a loro volta un aumento dell'ossido nítrico (NO). L'NO reagisce col superossido per formare perossinitrito (ONOO-), un potente ossidante. Il perossinitrito darebbe poi inizio ad un complesso circolo biochimico vizioso, noto come il circolo NO/ONOO-. Il perossinitrito determina disfunzione metabolica dell'energia mitocondriale, attaccando un numero di componenti del mitocondrio, comprese varie proteine ferro-zolfo, producendo una carenza delle riserve di NAD/NADH attraverso la stimolazione della poliribosilazione dell'ADP, inibendo l'attività della citocromo ossidasi e della superossido dismutasi, inibendo il metabolismo delle sostanze chimiche da parte dei CYP450 (il che determina un accumulo delle sostanze chimiche), e ossidando la tetraidrobiopterina (BH4), che non è più in grado di garantire l'accoppiamento delle reazioni catalizzate dalla NOS. La sintesi dell'NO non compensata per carenza di BH4 porta a sintesi di superossido al posto dell'ossido nitrico, e questo può portare ad un aumento della sintesi di perossinitrito, che ossida per risposta il BH4 (un potenziale circolo vizioso). Il Perossinitrito può produrre la rottura della barriera ematoencefalica, permettendo l'accesso delle sostanze chimiche nel cervello. Inoltre i fattori ossidativi e il superossido, incrementando l'attività vanilloide, producono un incremento di sensibilità verso i solventi organici.

Altre osservazioni confermano il ruolo del NMDA nella MCS: 1) i pazienti con MCS sono sensibili al glutammato monosodico e il glutammato è l'agonista fisiologico dei recettori NMDA; 2) un allele del gene del recettore della colecistochinina B, che produce un aumento dell'attività NMDA-mediata, è associato ad un aumento di incidenza di MCS; 3) diverse osservazioni cliniche riportano che l'antagonista del recettore NMDA, il destrometorfano, produce un abbassamento della risposta alle esposizioni chimiche nei pazienti con MCS; 4) la sensibilizzazione nervosa è un fattore chiave nella MCS ed è noto che il meccanismo alla base di essa, il potenziamento a lungo termine (LTP), è coinvolto nell'aumento dell'attività del NMDA [54-60].

Le risposte di sensibilità periferica a livello dei polmoni, delle vie aeree superiori, della pelle e del tratto gastrointestinale hanno inizio a seguito di esposizioni chimiche precedenti e le sostanze chimiche coinvolte sono simili a quelle coinvolte nella sensibilità centrale (cervello). Due meccanismi aggiuntivi sono coinvolti in queste sensibilità periferiche, l'infiammazione neurogena e l'attivazione dei mastociti, entrambi compatibili con il meccanismo del circolo ON/ONOO- [61, 62].

Bibliografia di riferimento

- [1] Randolph TG (1978) Human ecology and susceptibility to the chemical environment. Springfield, Ohio: Charles C. Thomas.
- [2] Moss RW, Randolph TG (1980) An alternative approach to allergies: the new field of clinical ecology unravels the environmental causes of mental and physical ills. New York: Lippincott & Crowell.
- [3] Randolph TG (1987) Environmental medicine: beginnings and bibliographies of clinical ecology: Clinical Ecology Pubns.
- [4] Cullen MR (1987) The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med*, 2(4): 655-61.
- [5] Anonymous. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus (1999) *Arch Environ Health* 1999; 54(3): 147-9.
- [6] Miller CS, Prihoda TJ (1999) The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health*; 15(3-4): 370-85.
- [7] Miller CS, Prihoda TJ (1999) A controlled comparison of symptoms and chemical intolerances reported by Gulf War veterans, implant recipients and persons with multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health*, 15(3-4): 386-97.
- [8] Miller C. The Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI©). 01/03/2019. <http://qeesi.org/>.
- [9] McKeown-Eyssen GE, Baines CJ, Marshall LM, Jazmaji V, Sokoloff ER. Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health*. 2001 Sep-Oct;56(5):406-12.
- [10] Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208(3): 141-51.
- [11] Pall ML (2009) Multiple Chemical Sensitivity: toxicological questions and mechanisms. Chapter XX in *General and Applied Toxicology*, Bryan Ballantyne, Timothy C. Marrs, Tore Syversen, Eds., John Wiley & Sons, London.
- [12] Korkina L, Scordo MG, Deeva I, Cesareo E, De Luca C. (2009) The chemical defensive system in the pathobiology of idiopathic environment-associated diseases. *Curr Drug Metab*, 10(8):914-931.
- [13] Berg ND, Linneberg A, Dirksen A, Elberling J (2009) Phenotypes of individuals affected by airborne chemicals in the general population. *Int Arch Occup Environ Health*, 82(4):509-17.
- [14] De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, Thai JC, Korkina L (2011) The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health*, 8(7): 2770-97.
- [15] Piroli A, Ciccozzi A, Petrucci E, Paladini A, Marsili I, Panella L, Santucci C, Coaccioli S, Marinangeli F (2013) Anaesthesia management in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 26(4):961-4.
- [16] Sage C (2015) The implications of non-linear biological oscillations on human electrophysiology for electrohypersensitivity (EHS) and multiple chemical sensitivity (MCS). *Rev Environ Health*. 2015;30(4):293-303.
- [17] Andersson L, Claesson AS, Dantoft TM, Skovbjerg S, Lind N, Nordin S (2016) Chemosensory perception, symptoms and autonomic responses during chemical exposure in multiple chemical sensitivity. *Int Arch Occup Environ Health*, 89(1):79-88.
- [18] Alessandrini M, Micarelli A, Bruno E, et al. Intranasal administration of hyaluronan as a further resource in olfactory performance in multiple chemical sensitivity syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26(4): 1019-25.

- [19] Alessandrini M, Micarelli A, Chiaravalloti A, et al. Cortico-subcortical metabolic correlates of olfactory processing in healthy resting subjects. *Sci Rep* 2014; 4: 5146.
- [20] Micarelli A, Viziano A, Bruno E, Micarelli E, Alessandrini M. Vestibular impairment in Multiple Chemical Sensitivity: Component analysis findings. *J Vestib Res* 2016; 26(5-6): 459-68.
- [21] Viziano A, Micarelli A, Alessandrini M (2017) Noise sensitivity and hyperacusia in patients affected by multiple chemical sensitivity. *Int. Arch Occup Environ Health*, 90(2): 189-96.
- [22] Horowitz S (2014) *Toxicant-Induced Loss of Tolerance: A Theory to Account for Multiple Chemical Sensitivity*. *Altern. Compl. Ther*, 20(2):96-100, Mary Ann Liebert, Inc.
- [23] McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, et al. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol* 2004; 33(5): 971-8.
- [24] Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, et al. (2007) A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health*, 6:6-15.
- [25] Berg ND, Rasmussen HB, Linneberg A, Brasch-Andersen C, Fenger M, Dirksen A, Vesterhauge S, Werge T, Elberling J (2010) Genetic susceptibility factors for multiple chemical sensitivity revisited. *Int J Hyg Environ Health*, 213(2):131-9.
- [26] Caccamo D, Cesareo E, Mariani S, Raskovic D, Ientile R, Currò M, Korkina L, De Luca C (2013) Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population. *Oxid Med Cell Longev*, 2013:831969.
- [27] Cui X, Lu X, Hiura M, Oda M, Miyazaki W, Katoh T (2013) Evaluation of Genetic Polymorphisms in Patients with Multiple Chemical Sensitivity. *PLoS One*, 8(8):e73708.76.
- [28] D'Attis S, Massari S, Mazzei F, et al. (2019) Assessment of CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 Polymorphisms in Allergic Patients with Chemical Sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*, 179(3):173-186.
- [29] De Luca C, Thai JC, Raskovic D, Cesareo E, Caccamo D, Trukhanov A, Korkina L (2014) Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive subjects as a feasible tool for diagnostics and intervention. *Mediators Inflamm*, 2014:924184
- [30] Binkley K, King N, Poonai N, Seeman P, Ulpian C, Kennedy J. (2001) Idiopathic environmental intolerance: Increased prevalence of panic disorder-associated cholecystokinin B receptor allele 7. *J. Allergy Clin. Immunol.* 149(4):141-46.
- [31] De Luca C, Gugliandolo A, Calabrò C, Currò M, Ientile R, Raskovic D, Korkina L, Caccamo D (2015) Role of polymorphisms of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase in idiopathic environmental intolerances. *Mediators Inflamm*, 2015:245308.
- [32] Gugliandolo A, Gangemi C, Calabro C, et al (2016). Assessment of glutathione peroxidase-1 polymorphisms, oxidative stress and DNA damage in sensitivity-related illnesses. *Life Sci*, 145: 27-33.
- [33] Loria-Kohen V, Marcos-Pasero H, de la Iglesia R, et al (2017). Multiple chemical sensitivity: Genotypic characterization, nutritional status and quality of life in 52 patients. *Med Clin (Barc)*, 149(4):141-146.
- [34] Kim JH, Lee MR, Hong YC (2016) Modification of the association of bisphenol A with abnormal liver function by polymorphisms of oxidative stress-related genes. *Environ Res*, 147:324-30.
- [35] Genuis SJ, Kyrillos E (2017). The chemical disruption of human metabolism. *Toxicol Mech Methods* 27(7):477-500.
- [36] De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, 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): 285-92.

- [37] Belpomme D, Campagnac C, Irigaray P (2015) Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Rev Environ Health*, 30(4): 251-71.
- [38] Mazzatenta A, Pokorski M, Cozzutto S, Barbieri P, Veratti V, Di Giulio C (2013) Non-invasive assessment of exhaled breath pattern in patients with multiple chemical sensibility disorder. *Adv Exp Med Biol*, 756:179-88.
- [39] Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M (2008) Coagulation cascade and fibrinolysis in patients with multiple-drug allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100(1):44-8.
- [40] Migliore A, Bizzi E, Massafra U, Capuano A, Martin Martin LS (2006) Multiple chemical sensitivity syndrome in Sjögren's syndrome patients: casual association or related diseases? *Arch Environ Occup Health*, 61(6):285-7.
- [41] Dantoft TM, Elberling J, Brix S, Szecsi PB, Vesterhauge S, Skovbjerg S (2014) An elevated pro-inflammatory cytokine profile in multiple chemical sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*, 40:140-50.
- [42] Aguilar-Aguilar E, Marcos-Pasero H, de la Iglesia R, Espinosa-Salinas I, Ramírez de Molina A, Reglero G, Loria-Kohen V. (2018) Characteristics and determinants of dietary intake and physical activity in a group of patients with multiple chemical sensitivity. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 65(10):564-570.
- [43] Pigatto PD, Rossi V, Guzzi G (2019) Dietary factors and endocrine consequences of multiple chemical sensitivity. *Endocrinol Diabetes Nutr*, pii: S2530-0164(19)30251-4.
- [44] Cormano A, Giuliani L, Grimaldi S, Genovesi G (2014) Il ruolo della Genetica e dell' Epigenetica nella Triade Interattiva: Sensibilità Chimica Multipla (MCS), Elettrosensibilità (EHS) e Sindrome da Fatica Cronica (CSF). Tesi di Laurea in medicina, Università La Sapienza di Roma.
- [45] Pigatto PD, Minoia C, Ronchi A, et al (2013) Allergological and toxicological aspects in a multiple chemical sensitivity cohort. *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 356235.
- [46] Pigatto PD, Guzzi G (2019) Contact allergy to metals and multiple chemical sensitivity. *Contact Dermatitis*, 81(1):79.
- [47] Ross GH, Rea WJ, Johnson AR, Hickey DC, Simon TR (1999) Neurotoxicity in single photon emission computed tomography brain scans of patients reporting chemical sensitivities. *Toxicol Ind Health*, 15(3-4):415-20.
- [48] Heuser G, Wu JC (2001) Deep subcortical (including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: human PET studies. *Ann N Y Acad Sci*, 933:319-22.
- [49] Hillert L, Musabasic V, Berglund H, Ciumas C, Savic I (2007) Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp*, 28(3):172-82.
- [50] Chiaravalloti A, Pagani M, Micarelli A, Di Pietro B, Genovesi G, Alessandrini M, Schillaci O (2015) Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity: a (18)F-FDG PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(5):733-40.
- [51] Alessandrini M, Micarelli A, Chiaravalloti A, Bruno E, Danieli R, Pierantozzi M, Genovesi G, Öberg J, Pagani M, Schillaci O (2016) Involvement of Subcortical Brain Structures During Olfactory Stimulation in Multiple Chemical Sensitivity. *Brain Topogr*, 29(2):243-52.
- [52] Heuser G, Heuser SA (2017) Functional brain MRI in patients complaining of electrohypersensitivity after long term exposure to electromagnetic fields. *Rev Environ Health*, 32(3):291-299.
- [53] Viziano A, Micarelli A, Pasquantonio G, Della-Morte D, Alessandrini M (2018) Perspectives on multisensory perception disruption in idiopathic environmental intolerance: a systematic review. *Int. Arch Occup Environ Health* 91(8): 923-35.
- [54] Micarelli A, Cormano A, Caccamo D, Alessandrini M (2019) Olfactory-related quality of life in multiple chemical sensitivity: a genetic-acquired factors model. *Int J Mol Sci*, 21(1): pii: E156.

- [55] Pall ML, Satterlee JD (2001) Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci*, 933: 323-9.
- [56] Pall ML (2002) NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J*, 16(11):1407-1417.
- [57] Pall ML (2003) Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect*, 111(12):1461-4.
- [58] Pall ML, Anderson JH (2004) The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health*, 59(7): 363-75.
- [59] Pall ML (2007) Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle. *Med Hypotheses*, 69(4):821-5.
- [60] Pall ML (2009) Do sauna therapy and exercise act by raising the availability of tetrahydrobiopterin? *Med Hypotheses*, 73(4):610-3.
- [61] Pall ML (2010) Multiple chemical sensitivity is a response to chemicals acting as toxicants via excessive NMDA activity. *J Psychosom Res*, 69(3):327-8;
- [62] Meggs W (1999) Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health*, 15(3-4):331-8.
- [63] Heuser G (2000) Mast cell disorder to be ruled out in MCS. *Arch Environ Health* 55(4):284-5

Daniela Pizzamo