

Consenso Italiano sulla Sensibilità Chimica Multipla (MCS)

**Documento di consenso e linee guida sulla Sensibilità
Chimica Multipla (MCS) del Gruppo di Studio Italiano
sulla MCS**

23 Maggio 2019

Indice

1. SENSIBILITÀ CHIMICA MULTIPLA (MCS): DEFINIZIONE DI CASO	3
2. EPIDEMIOLOGIA	9
3. PERCORSO DIAGNOSTICO	11
4. GESTIONE DEL PAZIENTE CON MCS	19
5. RICOVERO OSPEDALIERO	26
6. PRONTO SOCCORSO PER MCS	33
ADESIONI	35
BIBLIOGRAFIA	42

1. SENSIBILITÀ CHIMICA MULTIPLA (MCS): DEFINIZIONE DI CASO

Le prime segnalazioni della sensibilizzazione e delle allergie a sostanze chimiche risalgono al 1956 quando l'allergologo statunitense Theron G. Randolph¹⁻³ definì come "malattia ambientale" l'insieme di disturbi presentati da alcuni suoi pazienti dopo l'esposizione a vari composti chimici, anche se non correlati tra loro.

Solo nel 1987 il Dr. M. R. Cullen usò la definizione di "Sensibilità Chimica Multipla" (MCS) per indicare un "disordine acquisito caratterizzato da sintomi ricorrenti, a carico di più organi e apparati, che insorgono in risposta ad una esposizione dimostrabile a sostanze chimiche, anche a concentrazioni molto inferiori a quelle che sono in grado di causare disturbi nella popolazione generale."⁴

1.1 Il Consenso Internazionale

Nel 1989, iniziò uno studio internazionale multidisciplinare, condotto da 89 clinici e ricercatori con esperienza sul campo e punti di vista diversi sulla malattia, che osservò per 10 anni le caratteristiche cliniche della Sensibilità Chimica Multipla fino a raggiungere un Consenso Internazionale⁵ nel 1999, pubblicato negli Archives of Environmental Health, Vol. 54, No. 3, 147-149, Maggio/Giugno 1999, in cui la MCS è definita come:

- [1] una condizione cronica,
- [2] con sintomi ricorrenti in modo riproducibile,
- [3] in risposta a bassi livelli di esposizione,
- [4] a sostanze chimiche multiple e non correlate tra loro,
- [5] che migliora o scompare quando gli agenti scatenanti sono rimossi,
- [6] La MCS comporta inoltre una sintomatologia a carico di più apparati o sistemi.

Il Consenso del 1999 stabilisce di determinare le caratteristiche cliniche dei pazienti con Sensibilità Chimica Multipla (MCS) attraverso il Questionario delle Esposizioni e delle Sensibilizzazioni Ambientali (Environmental Exposure and Sensitivity Inventory, in acronimo "EESI"),^{6,7} poi modificato dagli autori nella versione di più rapido uso ovvero il "Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory"⁸ in acronimo QEESI[©] che è in uso negli Stati Uniti, in Canada, in Giappone,⁹ in Germania¹⁰, in Austria per la diagnosi della MCS. Esistono diverse versioni modificate del QEESI[©] adattate e validate per la specifica zona geografica e socioeconomica come quella del Giappone¹¹ e della Danimarca.¹²

In un lavoro più recente il Dr. Michael Lacour e colleghi (2005)¹³ hanno proposto un'estensione dei criteri di definizione di caso, definendo la MCS come:

- [1] una condizione cronica, di durata superiore a 6 mesi e che causa peggioramento dello stile di vita e delle funzioni organiche;
- [2] i sintomi ricorrono in modo riproducibile coinvolgendo il sistema nervoso, con una caratteristica ipersensibilità agli odori;
- [3] coinvolgimento costante del sistema nervoso centrale e di almeno un altro apparato;
- [4] risposte evocabili dopo esposizione a sostanze chimiche anche a bassi livelli;
- [5] risposta a sostanze chimiche non correlate;
- [6] miglioramento o risoluzione dei sintomi dopo l'allontanamento dall'esposizione.

1.2 Scatenamento della MCS

Una rassegna di studi¹⁴ sulle basi tossicologiche della MCS ha identificato sette sostanze coinvolte nell'induzione della malattia:

1. solventi organici e composti correlati;
- 2.
3. insetticidi, pesticidi, erbicidi organofosforici e carbamati;
4. insetticidi organoclorurati;
5. pesticidi piretroidi;
6. idrogeno solforoso (H₂S);
7. monossido di carbonio (CO);
8. mercurio (in tutte le sue forme chimiche).

William J. Rea e altri hanno trovato tra i fattori di rischio anche le muffe^{15,16} e le micotossine^{17,18}.

Il Dott. William Meggs (2017), inoltre, ha identificato i seguenti fattori di rischio per la MCS¹⁹:

- prodotti di combustione, come fumo di tabacco, passivo e attivo, scarichi del diesel, fumo di legna, gas di scarico dei veicoli, bruciatori domestici di gas, olio combustibile e carbone;
- polveri come polvere di cemento, di grano, di cotone;
- fragranze e profumi;
- solventi organici, come vernici a base di olio;
- pesticidi, compresi insetticidi, fungicidi, nematocidi;
- gas come diossido di zolfo, formaldeide, ozono, cloro, ossidi di azoto, diossido di cloro, ammoniaca, clorammina, candeggina (ipoclorito di sodio) e loro miscele;
- xenobiotici negli alimenti, come solfiti e altri conservanti, coloranti e agenti aromatizzanti artificiali, residui di pesticidi agricoli;
- sostanze naturali negli alimenti come gli psoraleni.

1.3 Caratteristiche cliniche della malattia

Secondo Claudia S. Miller (1997)²⁰ gli organi colpiti dalla perdita di tolleranza degli agenti chimici sono:

- apparato neurologico: cefalea, emicrania, nevralgia del trigemino, convulsioni, disturbo da deficit di attenzione (ADHD), deficit neurocognitivi, insonnia;
- apparato otorinolaringoiatrico: sinusite, polipi nasali, NARES, acufeni/tinnito, otiti ricorrenti, rinite allergica;
- apparato cardiovascolare: aritmia, tachicardia, ipotensione, ipertensione, fenomeno di Raynaud, lipotimia/svenimenti;
- apparato respiratorio: asma, broncospasmo, tracheite, tonsillite cronica, sindrome delle vie aeree iper-reattive, ipersensibilità al toluene;
- apparato gastroenterologico: colon irritabile, colite, reflusso gastroesofageo (GERD), celiachia, sensibilità al glutine, intolleranze alimentari, allergie alimentari;
- reumatologia (a carico del tessuto connettivo e muscolo-scheletrico): Fibromialgia, sindrome del tunnel carpale, disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM), artrite, connettivite, lupus (LES), autoimmunità;
- apparato tegumentario (cute): eczema, dermatiti sistemiche, esantemi, eruzioni cutanee, orticaria/angioedema, fotosensibilità, fotosensibilità cutanea, dermografismo;
- disturbi psicologici: ansietà, depressione, depressione maniacale, disturbo bipolare, sbalzi di umore, attacchi di panico;
- sindromi varie associate a MCS: Sindrome da Stanchezza Cronica (CFS), Sindrome della Guerra del Golfo.

Recenti studi hanno inserito la MCS nell'insieme delle "Sindromi da Sensibilizzazione del Sistema Nervoso Centrale", a cui viene riferita anche la Fibromialgia, e la Sindrome da Stanchezza Cronica, condizioni che si presentano in comorbidità con la MCS,^{21,22} così come la Sindrome dell'Edificio Malato.^{23,24}

Una volta attivato lo stato di sensibilizzazione dell'organismo alle sostanze chimiche, le reazioni avverse possono avvenire in seguito all'esposizione a molteplici sostanze chimiche, tra cui solventi, composti organici volatili (VOCs), prodotti/materiali per l'edilizia, pesticidi, insetticidi, erbicidi, anticrittogamici, biocidi e altri prodotti chimici usati in agricoltura (fertilizzanti), fragranze, profumi, deodoranti, fumo di sigaretta e fumo passivo, conservanti, coloranti e additivi alimentari, farmaci, anestetici, derivati petrolchimici, inquinamento atmosferico (es. PM2.5, PM10, black carbon, ossido di azoto, ozono).

In alcuni casi di MCS la sensibilizzazione non è limitata agli agenti chimici, ma le reazioni si presentano anche in seguito all'esposizione a forti odori naturali (per esempio terpeni del legno e solfiti degli alimenti), forti luci (fotosensibilità) o suoni (iperacusia)²⁵⁻²⁷, stimoli tattili, come caldo o freddo intenso e a campi elettromagnetici, suggerendo così un meccanismo comune di sensibilizzazione neurologica e di un danno ai meccanismi di

difesa dagli agenti ambientali verosimilmente correlato ad un'alterazione della funzionalità dell'amigdala.²⁸

Va, però, specificato che l'iperosmia non rappresenta un tratto univoco della MCS perché in letteratura sono riportati casi di esposizione a sostanze tossiche che hanno portato alla diminuzione o alla perdita dell'olfatto.²⁹

Alcuni studi, inoltre, hanno trovato che la funzione olfattiva dei pazienti con MCS non differisce dalla popolazione di controllo.^{30,31}

Altre ricerche hanno trovato livelli paragonabili di sensibilità olfattiva, nonostante la stimolazione producesse sintomi di sensibilità.³²

Il gruppo di ricerca del Prof. Alessandrini dell'Università di Tor Vergata di Roma ha chiarito questo aspetto, sottolineando che diversi studi sulla MCS hanno trovato un'associazione tra l'irritazione delle mucose e lo scatenamento dei sintomi, verosimilmente attraverso dei mediatori dell'infiammazione.^{33,34} Questo fenomeno è compatibile con l'ipotesi dell'infiammazione neurogenica della MCS, e dall'attivazione di una reazione immunitaria con la liberazione di neuropeptidi, chemochine e citochine nei tessuti periferici.^{35,36}

Nell'esperienza del Dott. Andrea Mazzatenta l'esposizione a odori naturali non genera alcuna variazione nel pattern del test Olfactory Real Time – Volatile Organic Compounds, che è attualmente oggetto di sperimentazione in relazione alla MCS, mentre sostanze sensibilizzanti provocano delle risposte patologiche iperosmiche.³⁷

Oltre alla Fibromialgia e alla Sindrome da Fatica Cronica, presenti in circa il 10% dei pazienti MCS, in associazione con la MCS sono state riportate le seguenti co-morbidità (su un campione di 226 pazienti): patologie gastrointestinali (27,8%), patologie tiroidee (24,9%), allergie/intolleranze (22,7%), patologie respiratorie (21,6%), cardiovascolari (19,6%), patologie epatiche (7,7%), psichiatriche (7,7%), cefalea (6,7%), sindrome di Sjogren (3,6%), osteoporosi (3,6%), vasculiti (1,5%), disordini ipofisari (1,5%) e diabete (1,5%). Il 13,9% dei pazienti non presentava alcuna comorbidità.

1.4 Meccanismi proposti per la MCS

In passato sono state proposte varie ipotesi sull'eziopatogenesi della MCS³⁸. I meccanismi considerati sono:

- meccanismi concernenti il sistema limbico^{25,39-41}
- meccanismi immunologici⁴²⁻⁴⁵
- meccanismi biochimici⁴⁶⁻⁴⁸
- meccanismi neurofisiologici e respiratori^{49,50}
- meccanismi vascolari⁵¹
- meccanismi psicologici^{52,53}

Il Consenso Italiano sulla MCS non si occupa dell'ipotesi sui meccanismi psicologici della malattia in quanto gli studi che la ipotizzano sono stati oggetto di forti critiche sia

per le carenze metodologiche sia per il conflitto di interessi degli scienziati che propongono questa tesi.

Bisogna ricordare, inoltre, che tutta la ricerca sulla patogenesi psicologica o psichiatrica della MCS ha trovato un chiarimento significativo da parte dei ricercatori della Università John Hopkins i quali hanno evidenziato che è inefficace usare test di personalità come l'MMP2 (ovvero il *Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2*) per lo studio della patogenesi di malattie ambientali, come la Sensibilità Chimica Multipla (MCS)^{54,55} e la Fibromialgia⁵⁶, concludendo che la presenza di sintomi di carattere psicologico-psichiatrico nei pazienti con Sensibilità Chimica Multipla (MCS) è compatibile con le oggettive limitazioni imposte dalla malattia, piuttosto che esserne la causa, e specificando che molte sostanze tossiche possono agire sul sistema nervoso centrale causando contestualmente sia la sensibilizzazione ad agenti chimici sia i sintomi psicologici-psichiatrici.

Per quanto riguarda i meccanismi neurologici della MCS, sono stati condotti vari studi anche sull'uso dell'elettroencefalogramma (EEG),⁵⁷ per esempio la Dott.ssa Iris Bell ha trovato, in particolare, un aumento dell'onda "resting alpha" nei tracciati EEG.⁵⁸

Altre indagini neuroradiologiche comprendono la mappatura dell'attività elettrica cerebrale, la PET^{59,60} (tomografia a emissione di positroni) e la SPECT (tomografia computerizzata ad emissione di fotoni singoli), che in letteratura evidenziano anomalie nella perfusione cerebrale dei pazienti con MCS, soprattutto nell'area del sistema nervoso centrale autonomo, rispetto ai controlli.⁶¹⁻⁶⁵

Nel 2001, è stata proposta dal Prof. Martin Pall una patogenesi della MCS su base tossicologica legata all'attivazione da parte di alcune sostanze tossiche di un ciclo biochimico con disregolazione a livello cerebrale (ciclo dell'ossido nitrico altrimenti detto "NO/ONOO"). Questa ipotesi, che ha trovato ampio consenso nella comunità scientifica e che è compatibile con ipotesi precedenti sulla sensibilizzazione neuronale di Iris Bell e sulla infiammazione neurogenica di William Meggs, è in grado di spiegare anche la comorbidità della Sensibilità Chimica Multipla con altre patologie legate allo stesso meccanismo, tra cui la Fibromialgia, la Sindrome da Fatica Cronica e gli acufeni/tinnito.^{14,66-70} Tali teorie sono confermate dall'osservazione clinica di un abbassamento delle reazioni nella MCS dopo l'esposizione chimica ad inibitori e/o antagonisti dei recettori NMDA (acronimo dell'acido N-metil-D-aspartico), ma servono ulteriori studi per conferme.

Nel 2010 un gruppo di ricercatori italiani^{71,72} ha rafforzato l'ipotesi di meccanismi biochimici alla base della malattia, rilevando alterazioni del quadro biochimico molecolare degli enzimi detossificanti, particolarmente con una riduzione dell'attività catalasica, della glutatione-S-transferasi (GSTs), carente in circa l'80% dei pazienti,^{71,72} e alterazioni tipiche della composizione degli acidi grassi che compongono la membrana cellulare. Tali evidenze possono spiegare sia l'alterata capacità della metabolizzazione di sostanze xenobiotiche che i problemi neurologici, visto che le cellule nervose dipendono fortemente dalla componente lipidica. Lo stesso gruppo di lavoro,⁷³ ha evidenziato l'associazione tra l'alterazione dei parametri biochimici dello stress ossidativo e quelli immunologici attraverso l'identificazione dei profili plasmatici di citochine pro-infiammatorie.⁷¹⁻⁷³

Negli stessi pazienti successivamente è stata osservata la presenza di polimorfismi in alcuni geni codificanti per gli enzimi di fase I della detossificazione, appartenenti alla famiglia dei citocromi P450 (CYP), e di fase II, come la glutatione-S-transferasi (GSTs). La frequenza di tali polimorfismi, spesso presenti in combinazione in vari aplotipi nei singoli pazienti, è risultata significativamente diversa nella coorte di pazienti MCS rispetto al gruppo di controllo, costituito da soggetti sani reclutati nella popolazione generale.⁶⁹⁻⁷⁰ Questo suggerisce che è possibile individuare all'interno della popolazione MCS dei sottogruppi di pazienti più suscettibili agli effetti tossici di xenobiotici per via della presenza di variazioni di sequenza genica, che costituiscono un fattore di rischio per l'insorgenza di alterazioni nei meccanismi di detossificazione.^{74,75} In pazienti MCS italiani è stato anche evidenziato un livello maggiore di nitriti e nitrati, coinvolti nei processi ossidativi/infiammatori, e di danno ossidativo al DNA rispetto alla popolazione di controllo sana, anche a parità di assetto genetico con i controlli per quanto riguarda la presenza di polimorfismi dei geni codificanti per l'ossido nitrico sintetasi endoteliale (NOS3) e inducibile (NOS2), e la glutatione perossidasi (GPX1).^{76,77} Queste osservazioni potrebbero supportare l'ipotesi patogenetica di una sinergia tra l'esposizione ambientale a sostanze tossiche e una elevata fragilità dei pazienti MCS. L'ipotesi è che tali soggetti si ritrovino, in un certo stadio della loro vita, con una riduzione dei meccanismi di detossificazione in seguito ad un aumento del carico tossico. In alternativa, si può ipotizzare che intervengano nell'arco della vita di alcune persone delle modificazioni epigenetiche, indotte dall'ambiente e dallo stile di vita, per cui queste stesse persone perdono la capacità di detossificare adeguatamente l'organismo dalle sostanze tossiche e diventano ipersensibili alle sostanze chimiche, ammalandosi di MCS e sviluppando stress ossidativo e infiammazione. Ad oggi non vi sono ancora studi disponibili in letteratura sulla presenza di modificazioni epigenetiche nei pazienti MCS.

Il ruolo dell'infiammazione era già stato precedentemente indagato dal Dr. Hajime Kimata, che aveva riscontrato nei pazienti con Sensibilità Chimica Multipla (MCS) alterazioni dei livelli di istamina, del fattore di crescita nervoso (NGF) e di altri marcatori infiammatori.⁷⁸

I ricercatori svedesi hanno scoperto un aumento di fattori infiammatori nei pazienti con sintomi respiratori da sensibilità chimica in seguito all'esposizione a capsaicina, componente chimico attivo presente nel peperoncino.⁷⁹⁻⁸¹

Una conferma sull'esistenza di alti livelli di istamina nei pazienti MCS proviene da uno studio più recente, che ha indicato anche l'esistenza di un'attivazione del sistema immune, con danno della barriera ematoencefalica, come suggerisce l'aumento di nitrotirosina e proteina S100B, e la produzione di anticorpi contro la mielina. Inoltre è stata osservata l'ipoperfusione dell'area capsulotalamica, il che indica che il processo infiammatorio coinvolge il sistema limbico e il talamo.⁸²

2. EPIDEMIOLOGIA

Gli studi di prevalenza⁸³⁻⁸⁵ e incidenza della MCS sono condotti con metodologie diverse, come interviste telefoniche, rilevazioni di diagnosi ospedaliere o altri metodi.

L'Environmental Protection Agency (EPA) negli USA ha segnalato che circa un terzo delle persone occupate in ambienti confinati, riferisce una particolare sensibilità ad una o più sostanze chimiche comuni.

Negli Stati Uniti il più esteso studio epidemiologico è stato pubblicato in una serie di articoli da Caress e Steinemann i quali hanno riscontrato nel 2005 la prevalenza nazionale di MCS diagnosticata da personale medico nel 2,5% della popolazione e di MCS auto-riportata nell'11,2%.⁸⁵ Dati leggermente superiori erano stati riscontrati su uno studio pilota nella comunità di Atlanta: 12,6% di MCS auto-riportata e 3,1% di MCS diagnosticata da personale medico.^{85,86}

Negli ultimi 10 anni l'incidenza delle diagnosi accertate di Sensibilità Chimica Multipla (MCS) negli Stati Uniti è triplicata: secondo l'ultimo studio del 2018 di Anne C. Steinemann, infatti, in l'America ci sono 55 milioni di adulti affetti da sensibilità chimica e da MCS. Lo studio ha anche rilevato che il 71% delle persone affette da Sensibilità Chimica Multipla sono anche asmatiche e l'86,2% di chi ha la MCS riporta reazioni a prodotti di consumo profumati, come i deodoranti ambientali, i saponi per il bucato profumati, detersivi per le pulizie, le candele profumate, i profumi e i prodotti per la cura personale.⁸⁷

Una stima epidemiologica in Germania rileva una prevalenza del 9% di casi di Sensibilità Chimica Multipla (MCS) auto-riportata e dello 0,5% di MCS diagnosticata da medici.⁸⁸

Nel 2018, uno studio epidemiologico condotto dalla ricercatrice Anne C. Steinemann ha mostrato un dato di prevalenza di diagnosi di MCS nella popolazione adulta in Australia del 6,5% su di una popolazione di 26 milioni di abitanti. Pertanto in Australia ci sono circa 1 milione di persone che hanno ricevuto una diagnosi di MCS da personale sanitario.^{83,84}

Quattro studi scientifici riportano una comorbidità significativa tra l'intolleranza agli odori intensi, che è un sintomo prevalente nella MCS, e il rischio di malattie croniche cardio-respiratorie,⁸⁹⁻⁹³ rilevando così che l'impatto della MCS in termini di salute pubblica può essere potenzialmente molto elevato.

2.1 Categorie a rischio per la MCS

Da una analisi della Letteratura si evince che le categorie a rischio di sviluppare la Sensibilità Chimica Multipla sono:

- lavoratori dell'industria, soggetti ad esposizione acuta o cronica a prodotti chimici industriali;

- altre categorie professionali; agricoltori, parrucchieri, dipendenti sanitari con specifiche attività a rischio (tecnici radiologi, anestesisti);
- persone che vivono o lavorano in ambienti chiusi, (insegnanti, studenti, impiegati, operai, ecc.) soprattutto se con inadeguato ricambio di aria, potenzialmente esposti all'inalazione di sostanze volatili sprigionate da materiali da costruzione, moquettes, apparecchiature o articoli per ufficio, stampanti, fumo di tabacco, etc.,⁹⁴
- residenti in comunità la cui aria o acqua è contaminata da prodotti chimici (falde acquifere contaminate, inquinamento aereo causato da industrie, vicinanza di siti di smaltimento di rifiuti tossici, trattamenti aerei con pesticidi, etc.);⁹⁴
- individui che per qualche ragione si siano trovati esposti, anche solo per una volta, a sostanze chimiche tossiche (pesticidi, farmaci, le vittime di incidenti industriali e chimici, industria galvanica, tipografia, esposizioni a metalli, catalizzatori metallici, esposizioni a smalti e vernici, acidi inorganici ed organici);⁹⁴
- reduci della Guerra del Golfo;⁹⁵
- portatori di impianti di protesi contenenti silicone (ad esempio protesi mammarie);
- portatori di protesi metalliche con allergia sistemica ad alcuni componenti delle stesse (amalgama di mercurio per otturazioni dentali, impianti protesici ortopedici e/o odontoiatrici in lega di titanio, cromo-cobalto)^{96,97}
- nati da parto cesareo.⁹⁸

3. PERCORSO DIAGNOSTICO

3.1 Prima visita

Il medico di base può prescrivere alcuni esami ematochimici di base per una valutazione preliminare:

- Elettroforesi proteica;
- Ferritina;
- Sodio (Na), Magnesio (Mg), Zinco (Zn);
- Creatinfosfochinasi (CPK);
- Colinesterasi sierica;
- VES;
- Proteina C reattiva;
- IgE totali;
- Interleuchina-2 recettore sierico;
- Cortisolo basale;
- Basotest su sostanza chimica nota per reazione avversa.

3.2 Diagnosi per esclusione

La MCS va in diagnosi differenziale con altri disordini patologici come la mastocitosi e la porfiria che sono caratterizzati dalla sensibilizzazione a sostanze chimiche e alla luce solare. Secondo il Consenso Internazionale 1999,⁵ infatti, “la Sensibilità Chimica Multipla dovrebbe essere esclusa solo se un singolo altro disturbo multi-organo, quale mastocitosi o porfiria, può dar conto allo stesso modo dell’intero spettro dei segnali e dei sintomi, e della loro associazione alle esposizioni chimiche, escludendo la Sindrome da Fatica Cronica (CFS) o la Fibromialgia (FM), che non sono così collegate”.

3.3 Questionario Diagnostico Rapido delle Esposizioni e delle Sensibilità Chimiche (QEESI[®])

La gestione del paziente con sospetta Sensibilità Chimica Multipla (MCS) inizia con un esame clinico anamnestico molto accurato ed esaustivo che definisca l’intensità, il momento e la modalità di insorgenza dei sintomi, con particolare attenzione al possibile ruolo di fattori ambientali ed alla possibile correlazione temporale tra l’esposizione e l’esordio della sintomatologia.

Tale valutazione può avvenire per mezzo del questionario convalidato QEESI[®] ideato da Claudia Miller e Mitzel nel 1995⁹⁴ e convalidato nel 1999 da Miller e Pihoda.⁶

Il Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI[®]) viene realizzato, infatti, nel 2005 da Claudia Miller come versione breve del precedente questionario EESI per le intolleranze multiple da sensibilità chimica, proposto dal Consenso Internazionale del 1999.

Il questionario ha quattro scale di valori per stabilire il livello di gravità dei sintomi, delle intolleranze chimiche, di altre intolleranze e dell'impatto dell'ambiente sulla salute del soggetto. Ogni scala prevede un punteggio da 0 a 10 valori e prevede anche la valutazione dell'indice di mascheramento, ovvero della possibile mancanza di consapevolezza da parte del soggetto intervistato della propria intolleranza e delle proprie risposte alle esposizioni ambientali.

In uno studio realizzato su 421 soggetti, comprendente quattro gruppi di esposizione e un gruppo di controllo, il QEESI[®] ha dimostrato di avere una sensibilità del 92% e una specificità del 95% nel discriminare le persone sensibili alle sostanze chimiche e la popolazione comune.⁶

La traduzione in italiano del QEESI[®] è stata predisposta dagli autori di questo Consenso, il "Gruppo di Ricercatori Italiani sulla MCS".

3.4 Valutazione allergologica

La letteratura medica e la legislazione internazionale, come il Protocollo Federale del Dipartimento per la Riabilitazione degli Stati Uniti, chiariscono che la MCS non è un'allergia e che, a differenza delle patologie allergiche che sono trattabili e gestibili con farmaci, la MCS comporta una forma di disabilità e di impedimento alla vita di relazione.

Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato che la MCS ha un'associazione con allergie,^{22,99,100} per questo il medico deve istruire il paziente con sospetta MCS a tenere un diario dei sintomi sui quali prendere nota delle esposizioni ambientali, dell'alimentazione e degli eventuali sintomi associati.

E' necessario prescrivere il dosaggio delle Immunoglobuline E (IgE) totali ed ulteriori approfondimenti con le IgE specifiche per alimenti, pollini, polveri, muffe e farmaci. In sintesi, in caso di sospetto clinico eseguire dosaggio IgE specifiche o ricombinanti (ISAC e ALEX test).

Nei pazienti con MCS i patch test non si sono rivelati sempre efficaci e, peraltro, rappresentano un fattore di rischio incompatibile con il principio Ippocratico "primo non nuocere". Per questa ragione la valutazione allergologica nei pazienti con MCS comprende l'uso dei patch test (test epicutanei) come seconda scelta da effettuare solo in quei casi con sospetto clinico di reazioni da contatto. Per principio di precauzione è bene seguire gli stessi accorgimenti generali e di sicurezza adottati per l'utilizzo dei test epicutanei (patch tests) nello stato di gravidanza, tenendo in considerazione anche l'età e lo stato clinico del soggetto con MCS. La valutazione allergologica, inoltre, deve tenere conto che il patch test su pazienti con MCS può causare non solo reazioni sulla pelle, ma anche e soprattutto inattesi sintomi aspecifici a carico di diversi organi e apparati. Gli autori riportano, per

esempio, casi di pazienti con MCS che hanno risposto al patch test dei metalli con un fenomeno di epistassi.

Il test di Trasformazione dei Linfociti (LTT), per quanto ancora non accreditato a livello di linee guida su base scientifica come test di allergia di IV tipo a metalli, è indicato da diversi lavori scientifici come test efficace (e soprattutto privo di rischi perché effettuato con il prelievo di sangue periferico) per la diagnosi della sensibilizzazione a metalli nei pazienti con MCS e ha anche validità in ambito medico-legale.^{22,96} Si auspica che a breve la ricerca potrà stabilire se il test LTT risponde pienamente ai criteri di appropriatezza per questo tipo di diagnosi.

3.5 Valutazione otorinolaringoiatrica

La valutazione otorinolaringoiatrica è fondamentale per caratterizzare da un lato la funzionalità e reattività delle vie aeree e digestive superiori e – dall'altro - per lo studio delle vie sensoriali. Si consigliano i seguenti test:

- rinolaringofibroscopia,^{26,36,59,60,101-104}
- rinomanometria;^{26,36,59,60,101-104}
- olfattometria con Sniffin' Stick Tests (soglia, discriminazione e identificazione degli odori),^{26,36,59,60,101-104}
- test otoneurologici, per lo studio del riflesso vestibolo-oculomotore, della visual dependency, delle vie acustiche (esame audio-impedenzometrico, ABR ed emissioni otoacustiche, questionari di iperacusia) e del controllo posturale (esame posturografico),^{26,36,59,60,101-104}
- eventuale PET/TC-FDG con stimolo olfattivo puro.^{26,36,59,60,101-104}

Nell'esperienza clinica del Prof. Paolo Pigatto dell'Università di Milano, l'esposizione a sostanze chimiche irritanti è associata nei pazienti con MCS a epistassi.

3.6 Valutazione ambientale domestica e del luogo di lavoro per soggetti con MCS

L'ambiente di vita del paziente con MCS deve essere analizzato per ricercare i possibili fattori che hanno scatenato la sensibilizzazione a sostanze chimiche, ma anche per ridurre semplicemente in fattori di rischio per prevenire ulteriori sensibilizzazioni, una volta che il sistema di detossificazione del paziente subisce un danno.

E' possibile effettuare le seguenti valutazioni ambientali a seconda del parere del medico e delle fonti di rischio che si osservano:

- ricerca nelle polveri domestiche di metalli, muffe, interferenti endocrini [ftalati, bisfenolo A (BPA)];
- misurazione nell'aria di solventi come formaldeide, toluene, benzene, lindano e di altri composti organici volatili;

- misurazione dei campi elettromagnetici di bassa e di alta frequenza, non solo per verificare il rispetto dei limiti di legge, ma anche per incoraggiare le possibili fonti di esposizione che peggiorano lo stress ossidativo, come il glutatone che, come si è visto negli esperimenti su topi, riduce i livelli ematici di glutatone (già carenti in alcuni pazienti con MCS).

3.7 Valutazione neurologica

Il consulto neurologico è di primaria importanza nella diagnosi della Sensibilità Chimica Multipla in quanto i pazienti riportano sintomi di neuroinfiammazione e di neurotossicità in seguito alle esposizioni chimiche. Molte sostanze chimiche, infatti, hanno come target primario il sistema nervoso centrale e periferico, con perdita dell'equilibrio, disorientamento spaziale, letargia, perdita della memoria a breve termine, parestesie, allodinia e formicolii, fascicolazioni, tremori e, nei casi più gravi, convulsioni.

Oltre alla visita neurologica di base, che risulta generalmente nella norma, è indispensabile approfondire la diagnosi con test funzionali specifici. In letteratura, infatti, sono usati per la diagnosi di MCS i seguenti test: pupillografia,¹⁰⁵ Test dei Tempi di Reazione Semplice e a Scelta,¹⁰⁶ Test dell'equilibrio,¹⁰⁷ Test del Contrasto Visivo,¹⁰⁸⁻¹¹¹ Test Visivo dei Colori,^{107,112} Test di Percezione delle Vibrazioni,¹⁰⁷ EEG,^{57,112} SPECT⁶¹⁻⁶⁵).

Si consiglia il dosaggio della proteina S100B quale indice della permeabilità della barriera ematoencefalica (Belpomme, 2015),⁸² che è una conseguenza dell'esposizione a sostanze tossiche e a campi elettromagnetici.^{113,114}

Per i pazienti con pregressa o corrente esposizione a mercurio (inorganico e/od organico) è indicato, per la valutazione del danno neurologico, il dosaggio dell'Enolasi Neuro-Specifica (NSE) nel siero.^{115,116}

3.8 Valutazione odontoiatrica

I pazienti con MCS portatori di protesi odontoiatriche costituite da composti e da leghe metalliche devono essere visitati per valutare il possibile rilascio di ioni metallici nel cavo orale. I metalli possono causare due tipi di reazioni: una tossicologica, per effetto dell'esposizione prolungata a relativamente basse dosi, e una reazione allergologica che interessa il sistema immunitario. Il riflesso tossicologico può comprendere effetti neurotossici ed immunotossici, oltre che alterazioni enzimatiche (diminuzione del glutatone ematico) e disordini ormonali (soprattutto a carico della tiroide e dell'ipofisi).^{117,118}

Le otturazioni in amalgama dentale di mercurio possono rilasciare nella saliva metalli come il mercurio, l'argento, lo stagno, il rame e il nickel. I ponti e le corone metalliche dentali possono rilasciare oro, palladio, cromo, berillio, cobalto e titanio. Le ceramiche e le porcellane dentali possono rilasciare alluminio nella saliva, mentre le resine dentali possono rilasciare zirconio.¹¹⁹

Il cosiddetto "chewing-gum test", per il dosaggio dei metalli nella saliva post masticazione del chewing-gum, non disponibile in Italia, rappresenta uno strumento indispensabile per la valutazione del rilascio di metalli da materiali odontoiatrici nella saliva e dovrebbe essere introdotto di routine nella pratica clinica odontoiatrica.^{22,120,121}

Le indagini tossicologiche riconosciute per la valutazione dell'esposizione del paziente a metalli odontoiatrici, o derivanti da altre fonti.^{22,119,122-124}

Analisi dei metalli nel sangue:

- Mercurio ematico
- Piombo ematico
- Alluminio ematico e/o sierico
- Cadmio ematico
- Manganese ematico
- Nickel ematico e/o sierico

Analisi dei metalli nelle urine:

- Mercurio in urine
- Arsenico in urine

3.9 Valutazione endocrinologica

L'endocrinologo deve valutare, oltre al corretto funzionamento della tiroide che rappresenta un organo target primario della tossicità di composti chimici (interferenti endocrini)¹²⁵ e di campi elettromagnetici,^{75,82} il sistema ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, attraverso il dosaggio del cortisolo "basale" ed eventuali altri approfondimenti diagnostici in caso di alterazioni della cortisolemia.^{22,123}

3.10 Valutazione cardiologica

In letteratura sono state osservate problematiche cardiocircolatorie nei pazienti con MCS. In particolare tachicardia, aritmia, prolasso della valvola mitrale,¹²⁶ alterazioni dell'elettrocardiogramma.^{58,89}

Tali anomalie del sistema cardiocircolatorio, da una parte, sono coerenti con le scoperte della dislipidemia nella composizione degli acidi grassi nei pazienti con MCS rispetto ai controlli,¹²⁷ dall'altra sono state spiegate dal Dott. William J. Rea della Environmental Health Clinic di Dallas come la conseguenza diretta delle vasculiti associate all'azione vasocostrittiva locale delle tossine e alla disregolazione del sistema nervoso centrale autonomo.^{128,129}

In presenza di altri fattori di rischio, come obesità, ipertensione e diabete, i controlli cardiologici devono essere monitorati di conseguenza.

3.11 Valutazione reumatologica

La ricerca medica sta investigando sulle alterazioni specifiche del sistema immunitario nei pazienti con MCS, con particolare riferimento agli anticorpi circolanti e a livello delle cellule T-helper/suppressor.^{44,130}

E' stata osservata un'associazione tra MCS e patologie reumatologiche, soprattutto Tiroidite di Hashimoto, Lupus sistemico eritematoso (LES), psoriasi ed eczema atopico. Per questa ragione si consiglia uno screening di base per gli anticorpi ANA, ENA ed anti-DNA.^{73,126,131,132}

Levin e Byers (1992) hanno trovato, in particolare, anticorpi della tiroide e del muscolo liscio nei pazienti con MCS e alcuni pazienti mostravano più patologie autoimmunitarie.¹³³ Levin e Byers, inoltre, hanno trovato che alcuni pazienti sviluppavano cancro, Lupus (LES), Sclerosi Multipla e diabete dell'adulto, ipotizzando che, su una base genetica, queste malattie venissero attivate proprio dalla stessa esposizione ambientale che aveva causato la MCS.⁴⁴

Il Dott. Alberto Migliore dell'Ospedale San Pietro Fatebenefratelli di Roma ha descritto dei casi di associazione tra la Sensibilità Chimica Multipla e la Sindrome di Sjogren.¹³⁴

Nei pazienti con MCS associata ad esposizione a metalli tossici, in particolare, si consiglia uno screening dell'autoimmunità, in quanto è nota l'azione sul sistema immunitario dei metalli, con l'associazione a Tiroidite di Hashimoto, Lupus (LES), Sclerosi Multipla e l'autoimmunità neurologica come quelle dei gangliosidi.^{73,135,136}

3.12 Valutazione genetica (analisi di II livello)

Considerato che i pazienti affetti da MCS possono presentare alterazioni dei geni coinvolti nel metabolismo delle sostanze xenobiotiche (es: farmaci, tossine naturali e ambientali) e che a loro volta potrebbero determinare disordini metabolici ed accumulo di sostanze tossiche con un aumento dello stress ossidativo, in alcuni pazienti è utile la valutazione dei polimorfismi nel caso di cure chemioterapiche, assunzione di farmaci.

Lo screening dei polimorfismi genetici associati agli enzimi di fase I e II della detossificazione dovrebbe essere considerato come screening di secondo o terzo livello a secondo del paziente.

Poiché i pazienti affetti da Sensibilità Chimica Multipla possono avere bisogno di effettuare interventi chirurgici, terapie farmacologiche a lungo termine o terapie chemioterapiche, che possono causare effetti avversi per l'alterata capacità di

metabolizzazione delle sostanze xenobiotiche o per effetto della sensibilizzazione immunologica, al fine di evitare o di ridurre gli effetti avversi, in casi selezionati è consigliabile effettuare i test dei polimorfismi di geni codificanti per gli enzimi di fase I e fase II della detossificazione (CYPs, GST, NAT).^{10,74,75,137-141} Queste analisi, denominate "Pannello Metabolismo integrato farmaci (D-MIFAR)", sono disponibili presso il centro di Diagnostica Molecolare Avanzata (D.I.M.A.) dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma che è specializzato in medicina personalizzata ed è stato incaricato nel 2013 di condurre un progetto di studio per la "Applicazione di metodi di diagnosi e cura personalizzate alla sindrome MCS (Sensibilità Chimica Multipla): sviluppo di un modello per il Servizio sanitario nazionale" condotto presso L'UOD Diagnostica Molecolare Avanzata dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea 753 del 21/12/2012 e sui fondi dello Studio protocollo M028048 F. Hofmann.

Nei pazienti affetti da Sensibilità Chimica Multipla risultano prevalenti alcuni polimorfismi di geni codificanti per enzimi detossificanti ed antiossidanti di fase I e II che sono responsabili di una ridotta, eccessivamente veloce o eccessivamente lenta metabolizzazione di sostanze xenobiotiche.^{10,74,139-141}

Per questo motivo, in considerazione del già presente eccesso di stress ossidativo, in caso sia necessario prescrivere farmaci a pazienti con MCS è utile effettuare l'analisi di questi polimorfismi che è disponibile presso il centro del MIFAR dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma. Il centro è specializzato in medicina personalizzata ed è in grado di offrire consulenze per selezionare il farmaco più adatto al metabolismo del paziente, soprattutto se è necessario prescrivere terapie prolungate, anestesie o trattamenti farmacologici particolarmente tossici, come la chemioterapia.

3.13 Valutazione metabolica (analisi di II livello)

La ricerca dei gruppi italiani ha trovato delle alterazioni statisticamente significative di alcuni biomarcatori dello stress ossidativo. Sebbene al momento la ricerca non sia conclusiva, l'indagine attraverso questi marcatori può offrire un quadro della capacità antiossidante del paziente.

Esami del metabolismo della detossificazione attraverso il dosaggio:

- dei livelli di attività enzimatiche antiossidanti e detossificanti eritrocitarie: catalasi, superossido dismutasi, glutatione-S-transferasi (GSTs), glutatione perossidasi;
- livelli eritrocitari di glutatione ridotto ed ossidato.

Diagnostica della produzione di specie reattive (radicali liberi) e di marcatori stabili di ossidazione cellulare:

- livelli dei derivati delle specie metaboliche reattive dell'ossigeno (dROMS);
- livelli di nitrotirosina (indicatore indiretto di stress nitrosativo, e quindi dei livelli di specie reattive dell'azoto, come il perossinitrito);

- livelli plasmatici di malonilaldeide (MDA) e 8-idrossiguanosina o 8-OHdG;
- profilo acidi grassi della membrana eritrocitaria.

Diagnostica del bilancio energetico cellulare:

- livelli di ATP (adenosintrifosfato) eritrocitario;
- livelli di ATP (adenosintrifosfato) del plasma arricchito di piastrine.

Diagnostica delle difese antiossidanti:

- capacità antiossidante totale plasmatica
- livelli plasmatici di antiossidanti a basso peso molecolare: antiossidanti lipofili, i.e. vitamina E (alfa-tocoferolo), coenzima Q ridotto ed ossidato (ubichinolo/ubichinone), vitamina A - antiossidanti e scavenger radicalici idrosolubili, i.e. vitamina C (ascorbato), glutathione ridotto, glutathione ossidato, acido alfa-lipoico;
- 6-idrossi-melatonina solfato urinaria (anche utile alla comprensione di eventuali disturbi del sonno).⁸²

Diagnostica dello stato infiammatorio:

- dosaggio delle citochine, pro- e anti-infiammatoria, con tecnica Microarray immunoenzimatica a fluorescenza Multiplex, attraverso la quale si può studiare l'evoluzione del profilo a livello individuale e monitorare l'evoluzione della patologia e l'efficacia clinica dei trattamenti sul singolo paziente.

La ricerca italiana del gruppo del Prof. Andrea Mazzatenta ha identificato un test diagnostico non invasivo per la valutazione della capacità antiossidante del paziente in relazione alla ipossia cronica. Partendo dal presupposto che le difese antiossidanti fisiologiche mantengono le specie radicaliche dell'ossigeno (ROS) a livelli innocui prevenendo il danno con un bilanciamento strettamente correlato alla concentrazione di ossigeno, i medici hanno trovato che l'esposizione cronica agli agenti inquinanti, così come l'invecchiamento, possono portare ad un'ipossia cronica che provoca un rimodellamento della struttura e della funzione del sistema cardio-respiratorio, del cervello, dei polmoni, del fegato e dei muscoli, tutti organi coinvolti nella MCS. Attraverso l'analisi del respiro è possibile valutare i livelli di monossido di carbonio che sono un indice di ipossia cronica.^{49,50}

4. GESTIONE DEL PAZIENTE CON SENSIBILITA' CHIMICA MULTIPLA

4.1 "Innanzitutto, non nuocere": l'evitamento chimico ambientale

La ricerca scientifica ha chiarito che la Sensibilità Chimica Multipla è una patologia correlata all'ambiente e, diversamente dalle reazioni allergiche che sono trattabili con cortisonici e antistaminici, i sintomi della MCS sono causati da meccanismi diversi che vanno dallo squilibrio del sistema di detossificazione delle sostanze xenobiotiche, alla riduzione della perfusione cerebrale, all'infiammazione cronica. Per tale ragione la legislazione Federale degli Stati Uniti attribuisce alla MCS, diversamente dalle allergie, la qualifica di condizione invalidante che impedisce il pieno sviluppo della capacità lavorativa e di relazione sociale.

Sebbene manchi un consenso scientifico sulle terapie per la MCS, la letteratura è concorde sulla necessità di applicare il principio di Ippocrate "primo non nuocere" e, quindi, la prima terapia efficace per i pazienti con MCS è l'evitamento delle sostanze specifiche che scatenano le reazioni e anche l'evitamento degli xenobiotici in generale al fine di prevenire ulteriori sensibilizzazioni.^{9,142,143}

Il medico, perciò, ha il compito fondamentale di istruire i pazienti affetti da MCS e i loro familiari sui comportamenti più idonei per evitare l'esposizione alle sostanze chimiche ed irritanti, attraverso la scelta di arredi, di prodotti per l'igiene personale e per la casa, di abiti e di alimenti quanto più privi possibile di composti chimici.

E' altresì importante che il Legislatore sostenga con norme specifiche la necessità dei pazienti con MCS di perseguire l'evitamento chimico ambientale anche nella loro attività professionale, nella istruzione e nella vita di relazione al fine di mantenerli soggetti attivi e produttivi nella società. La tutela legale del diritto all'evitamento chimico ridurrebbe significativamente per questi pazienti il rischio delle conseguenze psicologiche ed emotive legate all'isolamento sociale, all'esclusione dal mondo del lavoro e anche al mancato riconoscimento sociale della propria condizione.

Numerose iniziative legislative negli Stati Uniti, in Canada, in Australia, in Giappone e in Germania tutelano il diritto dei pazienti con MCS al lavoro, all'istruzione, ad un alloggio sicuro e alla partecipazione sociale attraverso diversi protocolli di evitamento chimico ambientale, come per esempio il protocollo per MCS del Dipartimento per l'Urbanistica e l'Edilizia Pubblica dello Stato di Washington, il protocollo per MCS del Dipartimento per la Riabilitazione dello Stato di Washington o le più recenti Linee Guida per le Disabilità del Governo dell'Australia del Sud.

4.2 Ausili terapeutici per soggetti con invalidità per MCS

Negli Stati Uniti la MCS è riconosciuta dall'Americans with Disabilities Act, la legge sull'invalidità che prevede il diritto ad ottenere ausili terapeutici necessari a ridurre le limitazioni associate alla malattia. Anche in Italia ci sono centinaia di pazienti con riconoscimento della invalidità civile per MCS, anche con percentuali del 100%, con il diritto all'accompagnamento e alla Legge 104 per la disabilità grave. Alcuni hanno ottenuto anche la parificazione della MCS ad una disabilità motoria in quanto impedisce la capacità di spostamento, per esempio a piedi nelle strade trafficate o nei mezzi pubblici.

Ai pazienti con invalidità per MCS vanno garantiti, a seconda delle esigenze individuali e del livello di invalidità, i seguenti ausili terapeutici:

- maschera carta senza lattice;
- maschera e filtri di cotone;
- maschera per la protezione da gas e da VOCs con filtri HEPA e ai carboni attivi;
- purificatore per l'aria portatile per la casa in metallo con filtri HEPA, ai carboni attivi, con una percentuale di guarnizioni in gomma inferiore al 3% e relativi filtri;
- purificatore per l'aria per auto in metallo con filtri HEPA, ai carboni attivi, con una percentuale di guarnizioni in gomma inferiore al 3% e relativi filtri.
- purificatore per l'acqua ai carboni attivi e relativi filtri;
- ossigeno gassoso;
- gorgogliatore per ossigeno in vetro;
- tubo per ossigeno Tygon con mascherina in ceramica oppure occhialini latex-free.

4.3 Riduzione dei fattori di rischio

Sempre nell'ambito del protocollo di evitamento dei fattori sensibilizzanti e irritanti, è utile identificare i possibili fattori di rischio ossidativo o immunologico cui il paziente è sottoposto per cercare successivamente di rimuoverli o minimizzarli.

Nei pazienti con protesi odontoiatriche od ortopediche, per esempio, bisogna accertare la eventuale reazione linfocitaria sistemica ai materiali con cui il paziente è a contatto 24 ore su 24. E' stato osservato, infatti, nei pazienti con MCS (ma anche con altre patologie croniche) e con reattività linfocitaria ai metalli, un miglioramento dei sintomi a seguito della corretta rimozione delle otturazioni e/o delle protesi metalliche e della loro sostituzione con materiali compatibili.⁹⁶ Altri studi hanno identificato nel mercurio uno dei possibili meccanismo d'azione tossicologica della MCS.^{14,144} In particolare, è stata riscontrata un'associazione tra l'autoimmunità, il sintomo della fatica cronica e l'allergia linfocitaria a metalli, soprattutto nichel.⁹⁷

Questo tipo di allergia sistemica è diagnosticabile attraverso i test di provocazione, da utilizzare con cautela in relazione allo stato di ipersensibilità del paziente, o altrimenti con il test ematico di trasformazione dei linfociti che attualmente risulta fornito da alcune ASL ai pazienti con MCS tramite il regime delle patologie residuali.

La rimozione delle otturazioni in amalgama di mercurio, in particolare, deve avvenire attraverso un protocollo di rimozione protetta che permetta di escludere assolutamente l'esposizione del paziente a vapori di mercurio che normalmente si liberano durante la rimozione dell'amalgama.^{22,135}

Una parte della letteratura è critica riguardo la sicurezza dell'amalgama dentale e il dibattito scientifico non si è ancora concluso sebbene diversi paesi in Europa abbiano già vietato l'uso di questo materiale. Evidenze suggeriscono di prendere in considerazione la rimozione protetta di queste otturazioni in caso di sensibilizzazione ad uno dei componenti o di sovraccarico tossico da mercurio o altri metalli.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ In particolare, una rassegna di studi sull'amalgama dentale del governo svedese conclude con l'indicazione di verificare l'eventuale intossicazione cronica da amalgama dentale ogni volta che ci sono sintomi multiorgano non spiegati.

Altri fattori di rischio per i pazienti con MCS sono i pesticidi e le fragranze chimiche.

I pesticidi, compresi erbicidi, insetticidi e prodotti chimici per l'agricoltura, sono tra le sostanze più comunemente implicate nell'attivazione di casi di MCS negli Stati Uniti e tra quelle indicate più spesso come causa di reazioni dai pazienti. L'Università del Maryland¹⁴⁹ ha condotto una rassegna delle politiche sull'uso di pesticidi adottate per assicurare un accesso sicuro ai pazienti con MCS, concludendo che a seconda della severità e delle condizioni si può adottare uno di questi sistemi:

- divieto d'uso di pesticidi in tutta l'università,
- divieto d'uso di pesticidi in alcune aree frequentate dal paziente con MCS,
- applicazione dei pesticidi solo in periodi in cui nessuno è presente,
- avviso preventivo dell'applicazione dei pesticidi per consentire l'allontanamento dei soggetti con MCS.

Poiché la composizione chimica di profumi, di profumatori d'ambiente, di molti prodotti per l'igiene personale, di deodoranti, e di prodotti per le pulizie è oggetto di segreto industriale, non è sempre possibile valutare caso per caso i possibili fattori di rischio di ciascun prodotto per il paziente. Per tale ragione, nei pazienti con MCS è indicata una riduzione dell'uso di prodotti contenenti fragranze chimiche, anche in assenza di una specifica sensibilizzazione alle stesse.

Scuole, ambienti di lavoro, ospedali, ambulatori dei medici di base, ambienti comuni (come gli androni e le scale di condomini) e i Comuni di residenza di pazienti di MCS dovrebbero adeguarsi alla necessità vitale di questi pazienti di non esporsi a fragranze chimiche, pesticidi e altri composti chimici pericolosi lì dove esistano soluzioni alternative prive di rischi per il paziente stesso. Nel Comune di Roma, per esempio, già diversi Dipartimenti hanno dato disposizioni all'AMA di non passare insetticidi ed erbicidi per un raggio di centocinquanta metri intorno all'abitazione di un paziente con MCS, sulla base di segnalazione degli stessi.

4.4 Terapia sintomatica della MCS

Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche non è possibile determinare un protocollo standard di trattamento farmacologico o nutrizionale della MCS basato su un consenso di evidenze, sebbene vi siano indicazioni positive dell'efficacia di alcuni approcci. Per tale ragione, qualsiasi tentativo terapeutico deve essere affrontato in base alla storia clinica individuale del paziente e alla sua sintomatologia e solo dopo aver messo in atto tutti i possibili accorgimenti per una riduzione dei fattori di sensibilizzazione, agenti chimici e/o irritanti.

Qualsiasi terapia farmacologica deve essere stabilita attraverso la valutazione della tolleranza individuale del paziente, con l'indagine sulle reazioni passate ai farmaci ed eventualmente attraverso lo studio dei polimorfismi genetici, ove necessario (per esempio in caso di una storia familiare di reazione ai farmaci).

Bisogna individuare farmaci privi di sostanze cui il paziente è sensibile e prodotti contenenti il minor numero possibile di agenti chimici - come conservanti, additivi e coloranti artificiali - al fine di evitare ulteriori sensibilizzazioni. Qualsiasi terapia farmacologica deve iniziare con un dosaggio almeno dimezzato rispetto alle dosi consigliate per poi aumentarlo gradualmente fino al raggiungimento delle dosi necessarie, per verificare se il paziente tollera il prodotto.

Attenzione: i farmaci per via endovenosa vanno sempre somministrati da flebo in vetro e non in plastica.

La ricerca italiana ha identificato un possibile trattamento per alleviare il disagio correlato al disturbo olfattivo nella MCS: la somministrazione intranasale di acido ialuronico, che si è rivelato piuttosto efficace e ben tollerato dai pazienti.¹⁰¹

4.5 Terapia con ossigeno e camera iperbarica

Alcuni pazienti con MCS riportano una scarsa ossigenazione tissutale come effetto dell'esposizione a sostanze tossiche, dello stress ossidativo,^{150,151} o perché l'infiammazione neurale riduce il flusso dei vasi sanguigni.¹⁵²

Alcuni studi suggeriscono che, nei casi di MCS con reazioni di carattere cardiorespiratorio, con sintomi di astenia e confusione mentale, è indicata la verifica della saturazione dell'ossigeno (ossimetria) ed eventualmente la somministrazione di una terapia d'ossigeno.^{126,153} La terapia può essere somministrata come rimedio per le reazioni a seguito di esposizioni chimiche accidentali oppure come terapia per pochi minuti al giorno, a seconda del caso.

4.6 Approccio di integrazione nutrizionale

Uno studio recente evidenzia come i pazienti MCS abbiano spesso un habitus nutrizionale inadeguato, essendo sottopeso, sovrappeso o obesi, hanno una scarsa quantità di massa muscolare e una dieta qualitativamente scarsa.¹⁵⁴

In letteratura sono riportati diversi approcci terapeutici per la MCS soprattutto volti alla correzione dello stress ossidativo e dello squilibrio elettrolitico, ma la ricerca non ha raggiunto evidenze conclusive sui rischi e benefici.

Uno studio finanziato dal Ministro della Salute e degli Affari Sociali tedesco ha evidenziato un miglioramento dei sintomi nei pazienti con MCS che hanno seguito un approccio volto ad abbassare l'infiammazione cronica e il carico tossico totale attraverso l'integrazione nutrizionale, l'esercizio fisico, la sauna. Questa ricerca conferma studi passati che avevano documentato il miglioramento del quadro clinico di pazienti con MCS a seguito di un approccio multidisciplinare analogo.¹⁵⁵

Alcuni pazienti, però, assumendo integratori, come vitamine e glutazione, subiscono gravi peggioramenti a causa della mobilitazione delle tossine accumulate e della loro conseguente redistribuzione indesiderata. Il rischio primario è quello di mobilitare tossine lipofile dal tessuto grasso e causare la loro indesiderata redistribuzione in altri tessuti grassi più sensibili, come il cervello e i nervi periferici.

Servono ulteriori indagini in doppio cieco per individuare l'efficacia di ogni singolo trattamento e dell'interazione di più trattamenti. Grazie alla possibilità di determinare da un punto di vista biochimico gli squilibri presenti a livello enzimatico, vitaminico, elementi in traccia e lipidomico. Tali studi potrebbero comparare anche i risultati così oggettivabili con quelli riscontrati dal paziente dal punto di vista sintomatico.

4.7 Gestione multidisciplinare del paziente con Sensibilità Chimica Multipla (MCS)

Data l'estrema varietà delle problematiche afferenti, è necessario un approccio diagnostico multidisciplinare alla MCS. I risultati preliminari di un primo studio del Nova Scotia Environmental Health Centre in Canada indicano che un approccio multidisciplinare si traduce in una riduzione dell'uso delle strutture sanitarie da parte dei pazienti con MCS e, quindi, anche in una diminuzione dei costi di gestione.¹⁵⁶

Il gruppo di ricerca del suddetto centro ha dimostrato che, nell'ambito di un approccio integrato tra specialisti di più discipline, trovano una applicazione utile delle terapie di supporto di tipo comportamentale volte alla riduzione dello stress psicologico, come la Mindfulness. Questo tipo di terapie, volte alla riduzione dello stress e alla migliore gestione delle limitazioni connesse alla malattia e alla sua cronicità, non possono sostituirsi ad un'approfondita indagine poli specialistica del paziente e della ricerca ed eliminazione dei fattori di rischio nel suo ambiente di vita.¹⁵⁷

5. OSPEDALI PER MCS

In considerazione dell'esigenza fondamentale del paziente con MCS di ridurre al minimo le esposizioni chimiche ambientali, gli ambienti sanitari rivolti all'accoglienza di pazienti con MCS devono rispondere a precise caratteristiche di qualità dell'aria e di riduzione degli inquinanti chimici ed elettromagnetici. La ricerca sulla costruzione delle Unità Ambientali Controllate per pazienti chimicamente sensibili è iniziata negli anni Ottanta negli Stati Uniti dal Dott. William J Rea e dai suoi colleghi della clinica Environmental Health Center di Dallas. La sua esperienza è riportata in alcuni libri divulgativi ed è stata replicata da diverse cliniche ambientali in tutto il mondo.

Posizione ambientale

L'ambulatorio per pazienti con Sensibilità Chimica Multipla (MCS) deve essere posizionato al piano terra con ingresso indipendente o ai piani superiori raggiungibile mediante scala esterna così da non imporre ai pazienti l'attraversamento di reparti di degenza e di sale di attesa. L'ambulatorio deve essere lontano da aree preposte alla raccolta e allo smaltimento dei rifiuti, dalla lavanderia, da laboratori chimici, da sale operatorie, da reparti radiologici e chemioterapici, da caldaie da riscaldamento, da centraline elettriche e da ripetitori della telefonia mobile o Wi-Fi.

Le aree esterne all'ambulatorio devono essere tenute libera da pesticidi, erbicidi o altri fitofarmaci chimici. Prima di scegliere i locali da adibire ad ambulatorio per MCS è opportuno effettuare delle misurazioni professionali dei campi elettromagnetici di basa e di alta frequenza per assicurarsi che siano molto al di sotto della soglia stabilita dalla legge, in quanto i limiti di legge tutelano la popolazione in generale, ma non i soggetti vulnerabili e ipersensibili, come appunto sono i malati di Sensibilità Chimica Multipla.

Interni e mobili

Gli interni ed i mobili devono essere realizzati con materiali atossici e inodori, preferibilmente acciaio, vetro, plexiglass o altra plastica rigida priva di ftalati. Nell'ambulatorio adibito alla odontoiatria o alla chirurgia, è preferibile utilizzare le maioliche di gres naturale non lucidate anche sulle pareti perché non assorbono gli odori e sono più facili da pulire. La stanza dovrebbe essere, inoltre, dotata di un kit composto da tubi dell'ossigeno senza lattice e senza ftalati, di una mascherina per l'ossigeno in ceramica lavabile con saponi adeguati e riutilizzabile, e di guanti in vinile o nitrile, e di cotone.

Pulizie

Le pulizie devono essere svolte preferibilmente con macchinari a vapore che hanno tubi e caldaia in acciaio senza parti in plastica, oppure con acqua e bicarbonato oppure con perossido di idrogeno successivamente sciacquato con acqua calda (se è necessario disinfettare). Tutti gli utensili devono essere ad esclusivo uso di tali ambienti.

Politiche di accesso

L'accesso all'ambulatorio per MCS è vietato a chiunque indossi profumi, lacche per capelli o tracce di fumo di sigaretta o profumatori di auto o ambientali. E' riportato un caso di angioedema scatenato dal profumo di un'infermiera.¹⁵⁸

La soluzione ideale sarebbe adottare un vestibolo di pre-ingresso o uno spogliatoio accanto all'ambulatorio dove il personale sanitario possa cambiarsi il camice che usa generalmente nell'ospedale e indossarne uno "per MCS" di cotone, lavato solo con acqua e bicarbonato o acqua e detersivo senza profumi.

Bisogna predisporre un kit contenente camice, guanti, tubi dell'ossigeno senza lattice e senza ftalati (per esempio Tygon), mascherina per l'ossigeno latex-free facilmente riutilizzabili con un lavaggio con i saponi adeguati.

Per il malato di MCS si possono usare esclusivamente guanti in vinile o in nitrile senza polvere e guanti in cotone (quelli della farmacia non sono adatti perché trattati con biocidi).

Illuminazione

L'illuminazione naturale è la migliore, come lampadine sono adatte quelle ad incandescenza oppure quelle luci LED calde. mentre sono da escludere le lampade fluorescenti, quelle fluorescenti compatte per diverse ragioni: innanzitutto perché contengono mercurio e possono contaminare irrimediabilmente gli ambienti in caso di rottura, in secondo luogo perché emettono campi elettromagnetici che possono causare reazioni nei soggetti con Lupus (LES) e con ipersensibilità, poi perché la luce può avere uno sfarfallio che causa reazioni nei soggetti con problemi neurologici, come cefalea/emicrania.

6. RICOVERO OSPEDALIERO

Il ricovero ospedaliero in condizioni di sicurezza per pazienti con MCS rappresenta una sfida difficile, ma non impossibile. Il protocollo di riferimento per l'accoglienza ospedaliera e per il Pronto Soccorso per pazienti chimicamente sensibili è quello del Mercy Medical Center di New York

Ne esistono molti altri.

La regione di Madrid ha realizzato nel 2018 un protocollo di Pronto Soccorso di pazienti per MCS indirizzato a tutti gli ospedali.

L'ospedale Kingston General a Kingston, in Ontario, Canada, prevede protocolli di divieto di fumo, di profumazioni e di lattice in tutto l'ospedale.

L'amministrazione sanitaria della regione David Thompson, negli Stati Uniti, prevede il divieto di indossare e di usare prodotti profumati in tutti gli ospedali.

L'ospedale di Amburgo in Germania ha attrezzato una stanza con divieto di profumi per la degenza dei pazienti con MCS.

Nel 2010 il Governo dell'Australia del Sud ha emanato delle Linee Guida per gli ospedali della regione per aiutare gli amministratori e il personale del settore sanitario a rispondere in modo efficace alle esigenze di trattamento e di ospedalizzazione dei pazienti, al fine di migliorare la loro risposta alle terapie.¹⁵⁹

Nell'introduzione le Linee Guida definiscono la MCS come "una condizione invalidante descritta da gravi sintomi fisici attivati dall'esposizione a sostanze chimiche". Maggiori dettagli sulle linee guida sono descritti nel capitolo sulle terapie. Sempre la Regione dell'Australia del Sud ha inserito la MCS nelle linee guida sulla disabilità per quanto riguarda l'edilizia: "Disability Access Checklist Guide for Government Owned & Leased premises".¹⁶⁰

Queste linee guida intendono chiarire le prescrizioni della legge sulle disabilità (Commonwealth Disability Discrimination Act o DDA) e la politica dello Stato per promuovere l'indipendenza dei disabili. In merito alla MCS, per esempio, le linee guida offrono indicazioni sui materiali da costruzione, sulla progettazione degli ingressi (possibilmente indipendenti e facilmente accessibili).

Anche in Italia ci sono diverse esperienze cliniche e protocolli di ricovero ospedaliero di pazienti con MCS. Al momento sono in vigore due protocolli di accoglienza ambulatoriale per MCS: uno presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna di Ferrara e l'altro presso l'Ospedale di Lecce. Entrambi si rifanno al protocollo per pazienti chimicamente sensibili del Mercy Medical Center di New York, USA, che rappresenta una pietra miliare sull'accessibilità nelle strutture ospedaliere per questi pazienti.

A Roma l'ospedale "G.B. Grassi" di Roma si è basato sullo stesso protocollo per realizzare un protocollo per MCS di Pronto Soccorso.

In passato altri ospedali, come quello di Castelvetro (TP), il San Filippo Neri di Roma, il Sant'Andrea di Roma, il Niguarda di Milano, l'ospedale San Giovanni Battista di

Foligno (PG), l'ospedale dell'Aquila e l'ospedale universitario di Padova, hanno adottato eccezionalmente protocolli di accoglienza ambulatoriale e di ricovero per pazienti con MCS, senza però integrarli con la routine ospedaliera.

Il caso dell'ospedale di Castelvetro è particolarmente interessante perché ha realizzato l'unico esempio di ambulatorio odontoiatrico per MCS, adatto alla rimozione protetta delle otturazioni dentali in amalgama e delle altre protesi dentali metalliche in una paziente con MCS grave che non era in grado di viaggiare, chiamando dalla Germania un odontoiatra esperto di questo tipo di procedura.

L'esperienza di ricovero e trattamento chirurgico presso l'ospedale dell'Aquila è stata descritta dallo studio sull'uso di anestetici dalla Prof.ssa Alba Piroli.¹⁶¹

Istruzioni di base per il management ospedaliero

I protocolli per MCS vanno adottati per i pazienti con una storia di allergie e/o reazioni idiosincrasiche alle sostanze chimiche contenute in profumi, insetticidi, detersivi, saponi per la casa, ecc.

Il personale medico, paramedico, infermieristico e ausiliario deve essere formato e deve ricevere precise istruzioni sul comportamento e sulle procedure da adottare in caso di ricovero di un paziente con sensibilità alle sostanze chimiche. Tutto il personale deve essere coinvolto e motivato a realizzare un cordone sanitario di protezione intorno al paziente con sensibilità chimica, esattamente con la stessa attenzione con cui il personale viene formato a contenere il rischio biologico in caso di infezione.

Ove possibile il Sistema Sanitario Nazionale dovrebbe garantire al paziente con MCS la possibilità di ricevere cure domiciliari oppure la fornitura di cure in ospedale per il tempo più breve possibile.

Accettazione in ospedale

Il personale che prende in carico il paziente deve accertarsi di:

- sistemare il paziente in una stanza singola, contrassegnata all'esterno da un cartello che avvisa della presenza di soggetto con MCS e del divieto assoluto di entrare se si indossano profumi;
- idealmente la stanza di degenza dovrebbero potersi affacciare su un cortile interno o su una strada poco trafficata così da poterla arieggiare in caso di contaminazione;
- bonificare con adeguato anticipo la stanza, pulendola con acqua e bicarbonato e con altri prodotti tollerati sempre privi di profumazioni;
- usare lenzuola, federe di cotone e asciugamani di cotone al 100% oppure consentire al paziente di portarli da casa;
- segnare nella cartella clinica la storia delle allergie e/o delle reazioni idiosincrasiche del paziente;

- segnare eventuali trattamenti farmacologici che in passato il paziente ha adottato per contenere le reazioni;
- segnare antibiotici, anestetici, antinfiammatori e altri farmaci essenziali tollerati;
- avvisare il centro servizi dei farmaci della necessità di reperire i farmaci tollerati dal paziente;
- avvisare il centro servizi mensa delle esigenze del paziente oppure consentire ai suoi parenti di portare il cibo da casa;
- fornire al paziente acqua in bottiglia di vetro oppure consentirgli di portarsela da casa;
- prendere dalla dispensa il “kit per MCS”.

Regole di accesso nella stanza di degenza

- Lo staff che si occupa del paziente non deve indossare prodotti profumati, spray per i capelli o profumi, né portare con sé il cellulare acceso.
- Il personale dell’ospedale deve lavare le proprie mani con sapone privo di fragranze o sapone bianco e indossare guanti privi di lattice prima di toccare il paziente.
- Non si deve permettere di tenere piante e fiori nella stanza del paziente.
- Niente palloncini gonfiabili di lattice.
- Non devono essere usati disinfettanti alcolici sul paziente. L'alcool per uso alimentare va bene.
- Rimuovere la parte superiore delle fiale prima di estrarre i farmaci.
- Non fare iniezioni attraverso oblò di lattice.
- Il paziente deve lavarsi con prodotti che gli sono familiari e che non gli causino alcuna reazione.
- I prodotti derivati dal petrolio, come il gel per capelli, non devono essere usati dal personale.
- I pazienti con la MCS che devono affrontare un intervento chirurgico devono avvisare il reparto di Anestesia con largo anticipo in modo che il medico possa discutere di quale anestesia e quali farmaci antibiotici e anti-dolorifici da utilizzare.

Kit per MCS

L’ospedale deve predisporre un kit di emergenza e di ricovero per pazienti con Sensibilità Chimica Multipla, associando a questa malattia un colore. Al Mercy Medical Center, per esempio, i materiali per MCS sono contrassegnati da segnaletica in giallo.

Il Kit deve comprendere:

- guanti chirurgici privi di lattice;
- guanti per esame clinico privi di lattice e di polveri (vanno bene in vinile e nitrile senza polvere);
- prodotti per la pulizia senza profumo e, per disinfettare, perossido di idrogeno;

- perossido di idrogeno per la disinfezione;
- soluzione per fleboclisi al 5% di destrosio in 1000 cc. di acqua;
- maschera per l'ossigeno in porcellana, tubo in Tygon oppure occhialini latex-free;
- Soluzione di elettroliti al 5% Travert 1000 cc (in vetro) ;
- soluzione di bicarbonato di sodio (500 cc) in fiale di vetro;
- kit per la somministrazione endovena in fiale di vetro;
- lenzuola, federe, tovaglie, asciugamani di cotone sterile, cuscini di cotone lavati con detersivi non profumati e privi d'ammorbidente (non lavati a secco);
- tuniche monouso di cotone lavate con detersivi senza profumo;
- copricapo, copri scarpe e tuniche di carta monouso;
- cerotti di carta latex-free;
- valvola a farfalla per endovena;
- velcro Tourniquet/sfigmomanometro a bracciale;
- sapone liquido inodore per il personale;
- mascherine di carta per il personale senza lattice;
- soluzione fisiologica salina normale al 0.9% 1000 (in vetro);
- cerotto di carta.

Farmacia

- Usate bottiglie di vetro per le soluzioni endovena.
- Non usare farmaci in sostituzione di altri o farmaci generici per i pazienti con la MCS senza controllare prima con il loro medico.
- I pazienti con la MCS possono reagire ai coloranti, conservanti, dolcificanti e aromatizzanti artificiali, all'amido dei cereali o a qualsiasi altro eccipiente.
- Le preparazioni magistrali sono più sicure delle compresse per i pazienti con MCS, visto il loro contenuto inferiore di addensanti e conservanti; le preparazioni magistrali, inoltre, consentono di aprire capsula per ingerire solo il principio attivo.
- Monitorare le medicazioni dei pazienti con la MCS elencando tali pazienti sotto l'intestazione "Codice di Alta Allergia".

Uso degli anestetici per pazienti con MCS

La gestione anestesiológica dei pazienti affetti da MCS rappresenta una sfida importante per gli anestesisti. In particolare esiste la necessità di somministrare solo farmaci "sicuri" per il paziente, che non scatenino o peggiorino i sintomi della malattia.

In passato G.H. Ross (1992)¹⁵⁵ dell'Environmental Health Center di Dallas ha indicato alcuni farmaci impiegati in anestesia e potenzialmente caratterizzati da un buon profilo di tolleranza per i pazienti con MCS:

- pentothal (oggi raramente utilizzato);
- fentanyl e altre sostanze simili alla morfina a lunga durata d'azione;

- curari;
- scopolamina e composti similari.

Gli anestetici inalatori dovrebbero essere in linea di massima evitati, perché gli idrocarburi fluorati e l'ossido nitroso sono notoriamente agenti immunosoppressori. D'altra parte questi anestetici, in particolare il Sevoflurano, sono stati utilizzati senza problemi in pazienti affetti da MCS.^{161,162}

Secondo una recente revisione riguardanti gli approcci impiegati dagli anestesisti in pazienti affetti da MCS,¹⁶³ è fortemente sconsigliabile l'uso di agenti anestetici inalatori nei pazienti che manifestino sintomi importanti dovuti all'esposizione a fragranze artificiali, preferendo in questi casi l'impiego dei soli anestetici endovenosi.

Aiji Sato e Coll. evidenziano come sia scarsa la documentazione scientifica che indichi l'anestesia più sicura in questi pazienti, in particolare "ci sono solo quattro reports riguardanti l'anestesia generale in pazienti con MCS negli ultimi anni.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ Pertanto, è importante per gli anestesisti determinare i farmaci più appropriati da somministrare che non causino o peggiorino i sintomi, soprattutto attraverso un'approfondita anamnesi clinica dei pazienti da sottoporre ad anestesia.

L'approccio migliore consiste nel preparare l'ambiente e proteggere il paziente da qualsiasi sostanza che possa essere considerata pericolosa o causare reazioni inappropriate.^{142,166}

Lo studio di MM Fischer e colleghi del 2008¹⁶⁴ raccoglie una casistica di 27 pazienti anestetizzati con metodiche diverse in varie strutture. L'analisi dei dati ha fatto emergere come nei pazienti con MCS le problematiche non sorgessero tanto durante l'anestesia quanto piuttosto nel periodo post-operatorio, protraendosi a volte nel tempo. Anche se queste reazioni non si possono considerare pericolose per la vita, lo studio riconosce che la loro influenza sullo stato di benessere dei pazienti è negativa e a volte si assiste ad un peggioramento del quadro clinico della MCS.

Nelle conclusioni della review, in assenza di linee guida, gli autori offrono dei suggerimenti dettati dal buon senso: 1) evitare i farmaci che i pazienti riferiscono di non tollerare; 2) evitare farmaci o le sostanze che diano test allergologici positivi; 3) assumere informazioni dai pazienti anche dopo giorni dall'intervento.

Sicuramente è importante evitare di somministrare al paziente i farmaci che all'anamnesi siano risultati causa di reazioni avverse; allo stesso modo è buona norma incoraggiare il paziente a prendere nota dei farmaci che ha assunto in passato senza problemi o, viceversa, a descrivere i sintomi manifestati dopo l'assunzione di talune sostanze. Conoscere i farmaci utilizzati in una precedente anestesia, può certamente aiutare gli anestesisti nella scelta di anestetici più sicuri per quel singolo paziente.

Questa linea di comportamento appare la più corretta per la valutazione del paziente quando si può fare affidamento solo sui dati anamnestici e sugli esami che eventualmente il paziente ha già a disposizione, come avviene in situazioni di urgenza; tuttavia, negli interventi programmati in elezione la strategia anestesiologicala dovrebbe essere guidata da una valutazione ancora più approfondita.

Se il tempo a disposizione lo consente, la preparazione del paziente affetto da MCS deve consentire al medico di tener conto di tutti gli aspetti della complessa sindrome che

affligge il malato e mirare all'obiettivo di una preparazione all'anestesia il più possibile personalizzata: l'obiettivo deve essere quello di portare il paziente all'intervento nelle migliori condizioni per lui possibili, per sottoporlo all'anestesia a lui più adatta.

A tale scopo è necessario tenere presente alcuni aspetti della fisiopatologia della MCS, soprattutto la componente neuro-immuno-tossica. Alla luce del ruolo proposto da Martin L. Pall sul circolo NO/ONOO quale meccanismo d'azione alla base della MCS e delle patologie caratterizzate da sensibilizzazione del sistema nervoso centrale, in questi pazienti è opportuno:

1. evitare la stimolazione dei recettori NMDA,
2. evitare possibili reazioni allergiche provocate dall'esposizione a farmaci impiegati durante l'anestesia,
3. conoscere la capacità di detossificazione dei farmaci.

Il primo obiettivo si può raggiungere realizzando un percorso intraospedaliero privo di composti organici volatili (VOCs) prima dell'induzione dell'anestesia. Va tenuto poi in considerazione che i farmaci dell'anestesia generale deprimono tutte le funzioni del sistema nervoso centrale; molti di questi farmaci deprimono lo stato eccitatorio dei recettori NMDA,^{167,168} tale condizione consente la somministrazione senza danno apparente, anche di anestetici volatili che, a paziente sveglio, non sarebbero tollerati neanche in tracce. In realtà, come già accennato in precedenza, il problema non è il periodo intraoperatorio, ma quello successivo. Infatti, dopo la fine della loro erogazione, piccole quantità di anestetico inalatorio continuano ad esser eliminate dall'organismo per ore attraverso le vie aeree, a volte per più di un giorno. Questa condizione è a tutti gli effetti assimilabile ad una esposizione continua e, come tale, può provocare stati di aumentato malessere e disorientamento che possono essere erroneamente attribuiti al trauma dell'intervento. È intuitivo che in tale situazione lo stress postoperatorio possa aumentare in maniera significativa. Pertanto, in assenza di dati che attestino il contrario, nei pazienti con MCS è consigliabile astenersi dall'uso di anestetici volatili qualunque sia la loro natura.

Come si è detto precedentemente, nei pazienti MCS è spesso presente un assetto genetico che esprime enzimi con diminuita capacità di detossificare farmaci e radicali liberi, per questo è molto importante poter disporre di informazioni circa le reali capacità metaboliche del paziente al fine di attuare un approccio personalizzato della terapia. Queste informazioni possono essere oggi fornite dal profilo MIFAR (Metabolismo Integrato dei Farmaci) messo a punto presso l'Ospedale S.Andrea di Roma a cui si può accedere tramite il SSN. È un esame che va programmato con congruo anticipo, considerando che il laboratorio impiega almeno 40 giorni per fornire la risposta completa degli esami e per la relazione MIFAR.

Con le informazioni acquisite mediante queste indagini è possibile approntare un piano anestesilogico e terapeutico quanto più personalizzato, in grado di ridurre al minimo la possibilità di comparsa di eventi avversi.

Servizio mensa

I pazienti con MCS hanno bisogno di un'alimentazione controllata in base alle loro esigenze individuali. I cibi devono essere privi di coloranti, conservanti, insaporitori artificiali come glutammato monosodico, dolcificanti artificiali, organismi geneticamente modificati (OGM), né devono essere cotti in alluminio o rame.

Molti pazienti sono ipersensibili ad alcuni alimenti, come il latte, il glutine o i legumi per esempio. Si fa presente che l'intolleranza al glutine colpisce molte più persone della celiachia, anche se comporta sintomi ugualmente invalidanti.

Il cibo e le bevande per i pazienti con MCS devono essere tenute in contenitori di vetro, di acciaio e mai di alluminio o di latta.

Spesso la soluzione ideale può essere permettere al paziente, con il consenso del medico, di portare i propri cibi tollerati e la propria acqua da casa.

In caso di reazione ai cibi forniti dalla mensa, segnalarlo sulla cartella clinica per evitare reazioni in futuro.

7. PRONTO SOCCORSO PER MCS

Al fine di garantire ai pazienti con Sensibilità Chimica Multipla (MCS) un servizio di primo intervento, in caso di emergenza, è indispensabile stabilire due tipi di procedure: una per il salvataggio in ambulanza e una per il ricovero nel reparto di Pronto Soccorso.

Ogni presidio di emergenza deve essere dotato di un "Kit di emergenza per MCS", comprendente:

- un kit latex-free con guanti, mascherina per il personale e occhialini per l'ossigeno per il paziente;
- sapone privo di fragranze e di profumazioni;
- perossido di idrogeno;
- bottiglie per la fleboclisi in vetro;
- rotolo di alluminio (tipo quello da cucina) per sigillare eventuali parti odorose di apparecchiature medicali (tubi, guarnizioni di gomma, ecc.) o parti di mobili e suppellettili contaminate da profumazioni e non amovibili;
- camice, copricapo, copriscarpe monouso di carta.

In ambulanza:

- è proibito l'uso di deodoranti ambientali nelle ambulanze;
- il personale del primo soccorso deve astenersi dal fumare durante le ore di servizio e dall'indossare gel per capelli, profumi o deodoranti profumati;
- prima di partire gli addetti dell'ambulanza devono procurarsi un "kit di emergenza per MCS", devono rimuovere dall'ambulanza tutte le confezioni di alcol e gli oggetti in lattice, prendere il rotolo di alluminio per ricoprire quelle parti non asportabili dell'ambulanza che possono provocare reazioni nel paziente, soprattutto se in gomma;
- spengere il motore dell'ambulanza all'arrivo per consentire al paziente di salire a bordo, poi riaccenderlo solo quando sono state chiuse tutte le porte;
- viaggiare nel traffico con i finestrini chiusi e con il ricircolo di aria inserito.

All'arrivo al Pronto Soccorso:

- chiedere immediatamente al paziente con MCS i recapiti del suo medico di riferimento;
- chiedergli se ha con sé un'informativa in caso di emergenza e, se è incosciente, controllare se porta con sé istruzioni speciali o cartellini di allarme sanitario;
- controllare la presenza di eventuali dati negli archivi informatici dell'ospedale;
- non somministrare farmaci, trattamenti endovena, non sottoporre a test il paziente con MCS senza la sua approvazione preventiva o senza quella del suo medico personale, a meno che ci sia un rischio immediato per la sua vita;

- isolare immediatamente il paziente con la MCS da tutti gli altri pazienti e visitatori, cioè il paziente non deve attendere nella sala d’attesa, ma deve essere chiuso in una stanza a parte;
- ove presente, il paziente deve essere portato in una Stanza di Pronto Soccorso con “codice di priorità”, rimuovendo possibilmente tutti i prodotti di lattice dalla stanza, le confezioni di alcol, di altri disinfettanti (ad eccezione del perossido di idrogeno) e materiali di gomma;
- prendere il “kit per MCS” dalla dispensa.

23 Maggio 2019

**REDATTO E SOTTOSCRITTO DAL GRUPPO DI STUDIO ITALIANO SULLA MCS
Medici e ricercatori autori di studi scientifici sulla MCS**

Presidente e portavoce

Prof. Paolo Pigatto, Allergologo, Immunologo, Dermatologo, Università degli Studi di Milano

Membri

Prof. Marco Alessandrini, Otorinolaringoiatra, Università Tor Vergata, Roma

Prof.ssa Daniela Caccamo, Biologa, Università di Messina

Dott. Andrea Cormanò, Medico chirurgo, Basiglio, Isde Benevento

Dott. Gianpaolo Guzzi, Odontoiatra, AIRMEB, Milano

Prof. Andrea Mazzatenta, Università di Chieti “G. D’Annunzio”

Dott. Alessandro Micarelli, ITER Center for Balance and Rehabilitation Research (ICBRR), Roma

Dott. Alberto Migliore, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

Prof.ssa Alba Piroli, Università dell’Aquila

Prof. Ottaviano Tapparo, Odontoiatra, Clinica Natrail

Si ringraziano Francesca Romana Orlando e Donatella Stocchi, dell’Associazione Malattie da Intossicazione Cronica e Ambientale (A.M.I.C.A.), per il contributo nella ricerca bibliografica e documentaristica.

CON LE ADESIONI DI

(in ordine di arrivo fino al 25 novembre 2019)

Associazioni

Associazione Malattie da Intossicazione Cronica e Ambientale (A.M.I.C.A.)
www.infoamica.it

Associazione CFU – Italia
www.cfuitalia.org

Comitato Oltre la MCS
www.oltrelamcs.org

International Commission for Electromagnetic Safety (ICEMS)
www.icems.eu

Associazione italiana di Medicina Ambiente e Salute (ASSIMAS)
<https://assimas.it>

Associazione Obiettivo Sensibile
www.obiettivosensibile.org

Associazione Nazionale Ammalati Sindrome Immuno Neurotossica Ambientale
(A.N.A.S.I.N.T.A.)
prof.rgallo@gmail.com

Comitato Marche MCS
comitmarchemcs@libero.it

Associazione Umbria Sensibilità Chimica Multipla
associazioneumbriamcs@gmail.com

Comitato Veneto Sensibilità Chimica Multipla
<http://comitatomcs.eu>

Associazione Malati Ambientali, Lecce (A.S.M.AMB.)
gusim2729@gmail.com

ISDE – Medici per l’Ambiente
www.isde.it

Associazione MCS A.N.I.M.A.
info@mcsanima.it

Agenzia Nazionale per la Prevenzione

<https://www.facebook.com/agenzia.prevenzione>

MCS-Illness, l'associazione dei malati da toner, Torino
associazione.mcs.illness@gmail.com

Associazione per la Difesa dell'Ambiente e della Salute (A.D.A.S. APS), Catania
www.associazioneadas.com

Associazione Watchinggreen
www.watchinggreen.com

Fondazione Giuseppe Genovesi
f_genovesi@hotmail.it

Christiano uniti per la vita onlus
http://1@gmail.com

Medici*

Dr. Ernesto Burgio
Specialista in Pediatria, European Cancer and Environment Research Institute (ECERI), Bruxelles

Dr.ssa Maria Grazia Bruccheri
Medico Chirurgo, Specialista di Genetica Medica, Catania

Dr. Giovanni Tringali
Patologo Clinico, Acireale (CT)

Dr. Ugo Di Mase
Medico chirurgo, Specialista in Allergologia, Pneumologia e in Medicina Cinese, Ferrara

Dr. Mario Frusi
Medico, Cuneo

Dr.ssa Margherita Andreina Magazzini
Medico Chirurgo, Specialista in Idrologia Medica (Medicina Termale) ed Omeopatia, Livorno

Dr.ssa Myriam Zucca
Medico, Specialista in Dermatologia e Allergologia, Cagliari

Dr. Ruggero Ridolfi
Medico Oncologo-Endocrinologo
Coordinatore ISDE sezione Forlì-Cesena

Prof. Roberto Suozzi
Medico e Farmacologo Clinico, Roma

Dr. Vincenzo Di Spazio
Medico chirurgo, esperto in Omeopatia e perfezionato in Medicina Ambientale Clinica
Già Direttore Sanitario del Centro Sperimentale per la cura dell'asma di Predoi (BZ)

Dr. ssa Annunziata Patrizia Difonte
Specialista in Medicina del Lavoro, Lonate Pozzolo (Va)

Dr. Massimo Masotti
Medico Chirurgo, Specializzazione in Ematologia Clinica e di Laboratorio, Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva con orientamento di Laboratorio, Ferrara

Dr.ssa Lina Pavanelli
Medico Chirurgo, Specialità in Anestesia e Rianimazione, Fellow in cardiocirurgia presso la Clevekannd Clinic, Ohio, USA, Già Direttrice della Scuola di Anestesia e Rianimazione di Ferrara

Dr. Antonio Maria Pasciuto
Medico Chirurgo. Specialista in Medicina Interna
Esperto in Medicina Ambientale, Roma

Dr. Pierluigi Tubia
Medico Chirurgo, San Donà di Piave (VE)

Dr. Giacomo Carpenito
Medico specialista in Reumatologia, ASL di Modena

Dr.ssa Antonella D'Autilio
Medico Chirurgo Ospedaliero, Specialista di Medicina Interna e Medicina Dello Sport, Torrevecchia Teatina (CH)

Dr. Maurizio Fabi
Medico Chirurgo Odontoiatra, Villalba di Guidonia (RM)

Dr Volfango Perotti
Medico Odontoiatra Omotossicologo Componente Commissione per la Formazione nelle Medicine Non Convenzionali (M.N.C.) presso la Regione Umbria - Direzione Regionale Salute, incarico OMCEO di Terni

Dr. Andrea Vannozzi
Medico, Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Vicenza (Socio ASSIMAS)

Dr.ssa Vittoria Cosentino
Medico di Medicina Generale, Catania

Prof. Giacomo Mangiaracina, medico specialista in Medicina Preventiva, docente alla Facoltà di Medicina e Psicologia dell'Università Sapienza di Roma

Dr. Vito Casella
Medico, Dentista, Agopuntore, Ercolano (NA)

Dr.ssa Teresalda Cappellini
Medico, specialista in Pediatria, Serramazzoni (MO)

Dr.ssa Fantoni Emanuela
Medicina Generale, Modena

Dr. Tarcisio Prandelli
Medico, Brescia

Dr. Donatella Fava
Dirigente medico, dipendente ospedaliero, presso ASL Latina

Dr. Manlio Milani
Medico di Medicina Generale convenzionato SSN, specialista in ORL, affiliato ASSIMAS, Conegliano Veneto (PD)

Dr.ssa Pirondini Simonetta
Medico chirurgo, Modena

Prof Giuseppe Gerna
Professore di Virologia e Malattie Infettive presso l'Universita' degli Studi di Pavia, già Direttore del Servizio Autonomo di Virologia presso l'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Prof. Maurizio Nordio
Specialista in Endocrinologia, Roma

Dr. Giancarlo Fornaro
Medico Anestesista, Torino

Dr Simonini Gian Luca
Medico Geriatra, Pavullo (MO)

Dr. Giovanni Natalini
Medico Chirurgo, Perugia

Dr.ssa Alessandra Romani
Medico di Medicina Generale convenzionato SSN, Modena

Dr. Franco Verzella
Specialista in Oculistica, Zola Predosa (BO)

Dr.ssa Loretta Boiani
Specialista in medicina fisica e riabilitazione, Asl Modena, distretto Carpi

Dr. Gianfranco Chabert
Medico Chirurgo, Specialista in Radiodiagnostica, Cagliari

Dr.ssa Tiziana Aresu
Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, AUSL provincia di Modena

Prof. Piero Faa
Professore Associato di Patologia Speciale Odontoiatrica, in pensione, presso l'Università degli Studi Cagliari, Cagliari

Dr.ssa Paola Pace
Medico Specialista in Pediatria, Modena

Prof. Giulio Tarro
Medico, Specialista in malattie nervosi e mentali, docente di virologia presso la Fondazione de Beaumont Bonelli per le Ricerche sul Cancro, Napoli

Dr.ssa Manuela Passoni
Medico Odontoiatra, Milano

Dr. Marco Casadei
Medico del Lavoro, Bellaria I. M. (RN)

Dr. Sandro Minguzzi
Medico Radiologo, AUSL, Lugo di Romagna (RA)

Dr.ssa Mariagrazia Terzi
Medicina integrata, Master in omeopatia, Torino

Dr Mario Giannoni
Medico omeopata, AUSL 5 Liguria, Castelnuovo Magra (SE)

Dr.ssa Bianca Maria Manzini
Specialista in Dermatologia e Venereologia

Prof. Filippo Moglia
Medico specializzato in cardiologia, fisiopatologia e fisiokinesiterapia respiratoria, Policlinico di Milano

Dr.ssa Bianca Maria Manzini
Specialista in Dermatologia e Venereologia, Modena.

Dr. Simone Domenico Aspriello
Odontoiatra, Dottore di Ricerca in Patologie Immunometaboliche Degenerative e Infettive, Pesaro

Dr. Michele Gardarelli
Medico Chirurgo, Medicina Integrata, Ancona

Dott.ssa Silvana Riccio
Specialista in Allergologia e Medicina Interna, Catanzaro

Dott.ssa Ines Pelaggi
Specialista in Ginecologia e Ostetricia, Oncologia medica Medicina interna, Ospedale Pugliese Ciaccio, Catanzar

Dott.ssa Caterina Defilippo
Dirigente Medico Specialista in Igiene, Az.Osp. Univ. Materdomini Catanzaro

Biologi*

Dott. Fiorenzo Marinelli
Biologo ricercatore, Centro Interuniversitario di Ricerca Per lo Sviluppo sostenibile (CIRPS), Università La Sapienza, Roma, già ricercatore dell'Istituto di Genetica Molecolare del CNR, Bologna

Dott.ssa Carla Ferreri
Senior Researcher, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Bologna

Dott. Diego Rubboli
Biologo, Già Responsabile del Settore di Farmacotossicologia del Laboratorio Unico di Romagna, Ravenna

Dott.ssa Katia Ferrigno
Biologo Nutrizionista, Roma

Dott.ssa Veronica Santi
Biologa/informatore scientifico del farmaco, Montale Rangone (MO)

Dott.ssa Letizia Cantarelli
Biologa, Parma

Dott.ssa Fiorella Belpoggi
Direttrice Area Ricerca, Centro di Ricerca sul Cancro Cesare Maltoni Istituto Ramazzini, Bentivoglio (BO)

Dott.ssa Elena Percivalle
Biologa , Specialità Patologia Clinica, Pavia

Dr.ssa Valentina Rossi
Biologa Nutrizionista, dottore In Tossicologia Ambientale, IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

Psicologi*

Dott. Pietro De Santis
Psicologo e Psicoterapeuta, socio fondatore dell'Istituto Psicoanalitico per le Ricerche Sociali, già
Responsabile del Polo Provinciale per le Malattie Rare dal 2004 al 2012, Roma

Dott.ssa Elena Consoli
Psicologa-Psicoterapeuta, Catania

Dott.ssa Elisa Caponetti
Psicologa Psicoterapeuta, Roma

Personale sanitario*

Olga Bonazza
Tecnica di Laboratorio Medico in Virologia Policlinico S.Matteo di Pavia, Immunologia e Centro
Trasfusionale Ospedale di Vimercate - Milano, Farmacologia, Tossicologia e Biochimica Ospedale di
Ravenna

Presta Fabiola
Infermiera presso Ginecologia AUSL di Ferrara con preparazione farmaci antitumorali

Angela Stiro
Infermiera, Catania

Dott. Danilo Sottile
Infermiere, Catania

Ilaria Faraone
Logopedista, Piove di Sacco (PD)

Marinella Proietto
c. p. s. infermiere, Azienda Ospedaliera Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Maria Porro
Tecnico sanitario di Radiologia Medica, Cagliari

Silvia Moroni
Naturopata, Bergamo

Maria Fiorini
Dietista, Bergamo

Lorenzo Turano
Fisioterapista, Roma.

Delia Campi
Infermiera c/o ASST NORD Milano

Caterina Di Mare
Infermiera, Simeri Mare

Silvia Rosa Pascali
Infermiera, Ospedale Igea Marina (RI)

Farmacisti e chimici*

Dott.ssa Alessandra Masotti, Farmacista, Ferrara

Dott.ssa Ilaria Valle, laurea in chimica e tecnologie farmaceutiche, Imola (BO)

Dott. Giovanni Fiorentini, Farmacista, Brescia

Dott. Luigi Santini, Farmacista, Cesena (FC)

Dott.ssa Maria Orfello, laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Carpi (MO)

Dott.ssa Elisa Montanari, Biologa, informatore scientifico del farmaco, Reggio Emilia

Dott.ssa Silvia Borghi, Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Valsamoggia (BO)

Dott.ssa Fiorenza Santi, Farmacista, Modena

Dott.ssa Maria Chiara Lazzarini, Farmacista, Bellaria I. M. (RN)

Dott.ssa Maria Chiara Lazzarini, Farmacista, Bellaria I. M. (RN)

Dr.ssa Annalisa Jannone, Farmacista, Roma

Dott.ssa Cristina Capanni, Farmacista, Savignano sul Rubicone.

Dott.ssa Rosanna Di Mare
Medico Farmacista, Simeri Mare

Dott.ssa Roberta Coroniti
Medico Farmacista, Simeri Mare

Dott. Luigi De Salazar
Medico farmacista, SimeriMare

Dott. Mario Nicola De Salazar
Medico farmacista, Simeri Mare

*Per i professionisti l'adesione è a titolo personale e non per conto delle istituzioni per cui lavorano.

Bibliografia

1. Randolph TG. Human ecology and susceptibility to the chemical environment. Springfield, Ohio: Charles C. Thomas; 1978.
2. Randolph TG. Environmental medicine: beginnings and bibliographies of clinical ecology: Clinical Ecology Pubns; 1987.
3. Moss RW, Randolph TG. An alternative approach to allergies: the new field of clinical ecology unravels the environmental causes of mental and physical ills. New York: Lippincott & Crowell; 1980.
4. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 1987; 2(4): 655-61.
5. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* 1999; 54(3): 147-9.
6. Miller CS, Prihoda TJ. 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): 370-85.
7. Miller CS, Prihoda TJ. A controlled comparison of symptoms and chemical intolerances reported by Gulf War veterans, implant recipients and persons with multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1999; 15(3-4): 386-97.
8. Miller C. The Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI[®]). 01/03/2019. <http://qeesi.org/>.
9. Sachiko H, Hiroshi Y, Hiroaki K, et al. Use of QEESI[®] questionnaire for a screening study in Japan. *Toxicol Ind Health* 2005; 21(3-4): 12.
10. Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, et al. A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environmental health : a global access science source* 2007; 6: 6.
11. Hojo S, Kumano H, Yoshino H, Kakuta K, Ishikawa S. 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): 41-9.
12. Skovbjerg S, Berg ND, Elberling J, Christensen KB. Evaluation of the quick environmental exposure and sensitivity inventory in a Danish population. *J Environ Public Health* 2012; 2012: 304314.
13. 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.
14. Pall ML. Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. In: John Wiley & Sons L, ed. General, Applied and Systems Toxicology; 2011.
15. Pall ML, Anderson JH. The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 2005; 59(7): 363-75.
16. Vojdani A, Thrasher JD, Madison RA, Gray MR, Heuser G, Campbell AW. Antibodies to molds and satratoxin in individuals exposed in water-damaged buildings. *Arch Environ Health* 2004; 58(7): 421-32.
17. Rea WJ. A Large Case-series of Successful Treatment of Patients Exposed to Mold and Mycotoxin. *Clin Ther* 2018; 40(6): 889-93.
18. Lieberman A, Rea W, Curtis L. Adverse health effects of indoor mold exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 763; author reply 7-8.
19. Meggs WJ. The Role of Neurogenic Inflammation in Chemical Sensitivity. *Ecopsychology* 2017.

20. Miller CS. Toxicant-induced loss of tolerance. *Addiction* 2001; 96(1): 115-37.
21. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(6): 339-52.
22. Pigatto PD, Minoia C, Ronchi A, et al. Allergological and toxicological aspects in a multiple chemical sensitivity cohort. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 356235.
23. Gibson PR, Lindberg A. Physicians' perceptions and practices regarding patient reports of multiple chemical sensitivity. *ISRN Nurs* 2011; 2011: 838930.
24. Wiesmuller GA, Hornberg C. [Environmental medical syndromes]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017; 60(6): 597-604.
25. Bell IR, Hardin EE, Baldwin CM, Schwartz GE. Increased limbic system symptomatology and sensitizability of young adults with chemical and noise sensitivities. *Environ Res* 1995; 70(2): 84-97.
26. Viziano A, Micarelli A, Alessandrini M. Noise sensitivity and hyperacusis in patients affected by multiple chemical sensitivity. *International archives of occupational and environmental health* 2017; 90(2): 189-96.
27. Heinonen-Guzejev M, Koskenvuo M, Mussalo-Rauhamaa H, Vuorinen HS, Heikkila K, Kaprio J. Noise sensitivity and multiple chemical sensitivity scales: properties in a population based epidemiological study. *Noise Health* 2012; 14(60): 215-23.
28. Hillert L, Jovanovic H, Ahs F, Savic I. Women with multiple chemical sensitivity have increased harm avoidance and reduced 5-HT(1A) receptor binding potential in the anterior cingulate and amygdala. *PLoS one* 2013; 8(1): e54781.
29. Emmett EA. Parosmia and hyposmia induced by solvent exposure. *Br J Ind Med* 1976; 33(3): 196-8.
30. Doty RL, Deems DA, Frye RE, Pelberg R, Shapiro A. Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114(12): 1422-7.
31. Fernandez M, Schwartz GE, Bell IR. Subjective ratings of odorants by women with chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1999; 15(6): 577-81.
32. Caccappolo E, Kipen H, Kelly-McNeil K, et al. Odor perception: multiple chemical sensitivities, chronic fatigue, and asthma. *J Occup Environ Med* 2000; 42(6): 629-38.
33. Ross PM, Whysner J, Covello VT, et al. Olfaction and symptoms in the multiple chemical sensitivities syndrome. *Prev Med* 1999; 28(5): 467-80.
34. Dantoft TM, Elberling J, Brix S, Szecsi PB, Vesterhauge S, Skovbjerg S. An elevated pro-inflammatory cytokine profile in multiple chemical sensitivity. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 40: 140-50.
35. Bascom R, Meggs WJ, Frampton M, et al. Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation. *Environ Health Perspect* 1997; 105 Suppl 2: 531-7.
36. Viziano A, Micarelli A, Pasquantonio G, Della-Morte D, Alessandrini M. Perspectives on multisensory perception disruption in idiopathic environmental intolerance: a systematic review. *International archives of occupational and environmental health* 2018; 91(8): 923-35.
37. Mazzatenta A, Pokorski M, Di Giulio C. Real time analysis of volatile organic compounds (VOCs) in centenarians. *Respir Physiol Neurobiol* 2015; 209: 47-51.
38. Ashford N, Miller C. Sensibilità alle Sostanze Chimiche; 2003.
39. Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 1992; 32(3): 218-42.

40. Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D. Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health* 1993; 48(1): 6-13.
41. Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D, Stini WA. Possible time-dependent sensitization to xenobiotics: self-reported illness from chemical odors, foods, and opiate drugs in an older adult population. *Arch Environ Health* 1993; 48(5): 315-27.
42. Albright JF, Goldstein RA. Is there evidence of an immunologic basis for multiple chemical sensitivity? *Toxicol Ind Health* 1992; 8(4): 215-9.
43. Broughton A, Thrasher JD, Gard Z. Immunological evaluation of four arc welders exposed to fumes from ignited polyurethane (isocyanate) foam: antibodies and immune profiles. *American journal of industrial medicine* 1988; 13(4): 463-72.
44. Levin AS, Byers VS. Multiple chemical sensitivities: a practicing clinician's point of view. Clinical and immunologic research findings. *Toxicol Ind Health* 1992; 8(4): 95-109.
45. Ziem GE, Davidoff LL. Illness from chemical "odors": is the health significance understood? *Arch Environ Health* 1992; 47(1): 88-91.
46. Galland L. Biochemical abnormalities in patients with multiple chemical sensitivities. *Occup Med* 1987; 2(4): 713-20.
47. Johnson A, Rea WJ. Review of 200 cases in the environmental control unit, Dallas. 7th International Symposium on Man and His Environment in Health and Disease. Dallas, TX; 1989.
48. Levine SA, Reinhardt JH. Biochemical-Pathology Initiated by Free Radicals, Oxidant Chemicals, and Therapeutic Drugs in the Etiology of Chemical Hypersensitivity Disease. *Orthomolecular Psychiatry* 1983; 12(3): 27.
49. Mazzatenta A, Di Giulio C, Pokorski M. Pathologies currently identified by exhaled biomarkers. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 187(1): 128-34.
50. Mazzatenta A, Pokorski M, Cozzutto S, Barbieri P, Veratti V, Di Giulio C. Non-invasive assessment of exhaled breath pattern in patients with multiple chemical sensibility disorder. *Adv Exp Med Biol* 2013; 756: 179-88.
51. Fisherman EW, Cohen G. Chemical intolerance to butylated-hydroxyanisole (BHA) and butylated-hydroxytoluene (BHT) and vascular response as an indicator and monitor of drug intolerance. *Ann Allergy* 1973; 31(3): 126-33.
52. Black DW. The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *Occup Med* 2000; 15(3): 557-70.
53. Staudenmayer H, Binkley KE, Leznoff A, Phillips S. Idiopathic environmental intolerance: Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol Rev* 2004; 22(4): 235-46.
54. Davidoff AL, Fogarty L. Psychogenic origins of multiple chemical sensitivities syndrome: a critical review of the research literature. *Arch Environ Health* 1994; 49(5): 316-25.
55. Davidoff AL, Keyl PM. 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): 201-13.
56. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci* 2009; 287(1-2): 72-8.
57. Schwartz GE, Bell IR, Dikman ZV, et al. EEG responses to low-level chemicals in normals and cacosmics. *Toxicol Ind Health* 1994; 10(4-5): 633-43.
58. Bell IR, Schwartz GE, Hardin EE, Baldwin CM, Kline JP. Differential resting quantitative electroencephalographic alpha patterns in women with environmental chemical intolerance, depressives, and normals. *Biol Psychiatry* 1998; 43(5): 376-88.

59. Alessandrini M, Micarelli A, Chiaravalloti A, et al. Involvement of Subcortical Brain Structures During Olfactory Stimulation in Multiple Chemical Sensitivity. *Brain Topogr* 2016; 29(2): 243-52.
60. Chiaravalloti A, Pagani M, Micarelli A, et al. Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity: a (18)F-FDG PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(5): 733-40.
61. Callender TJ, Morrow L, Subramanian K. Evaluation of chronic neurological sequelae after acute pesticide exposure using SPECT brain scans. *J Toxicol Environ Health* 1994; 41(3): 275-84.
62. Callender TJ, Morrow L, Subramanian K, Duhon D, Ristov M. Three-dimensional brain metabolic imaging in patients with toxic encephalopathy. *Environ Res* 1993; 60(2): 295-319.
63. Heuser G, Mena I, Alamos F. NeuroSPECT findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. *Toxicol Ind Health* 1994; 10(4-5): 561-71.
64. Hillert L, Musabasic V, Berglund H, Ciumas C, Savic I. Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp* 2006; 28(3): 172-82.
65. Ross GH, Rea WJ, Johnson AR, Hickey DC, Simon TR. Neurotoxicity in single photon emission computed tomography brain scans of patients reporting chemical sensitivities. *Toxicol Ind Health* 1999; 15(3-4): 415-20.
66. Pall M. Explaining Unexplained Illnesses : Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. 1st ed; 2007.
67. Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses* 2001; 57(2): 139-45.
68. Pall ML. NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 2002; 16(11): 1407-17.
69. Pall ML, Bedient SA. The NO/ONOO- cycle as the etiological mechanism of tinnitus. *Int Tinnitus J* 2008; 13(2): 99-104.
70. Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 933: 323-9.
71. De Luca C, Scordo G, Cesareo E, Raskovic D, Genovesi G, Korkina L. Idiopathic environmental intolerances (IEI): from molecular epidemiology to molecular medicine. *Indian J Exp Biol* 2010; 48(7): 625-35.
72. 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.
73. De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, Thai JC, Korkina L. The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(7): 2770-97.
74. Caccamo D, Cesareo E, Mariani S, et al. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 831969.
75. De Luca C, Thai JC, Raskovic D, et al. Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive subjects as a feasible tool for diagnostics and intervention. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 924184.

76. De Luca C, Gugliandolo A, Calabro C, et al. Role of polymorphisms of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase in idiopathic environmental intolerances. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 245308.
77. Gugliandolo A, Gangemi C, Calabro C, et al. Assessment of glutathione peroxidase-1 polymorphisms, oxidative stress and DNA damage in sensitivity-related illnesses. *Life Sci* 2016; 145: 27-33.
78. 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): 159-63.
79. Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. Relationship between self-reported odor intolerance and sensitivity to inhaled capsaicin: proposed definition of airway sensory hyperreactivity and estimation of its prevalence. *Chest* 2006; 129(6): 1623-8.
80. Ternesten-Hasseus E, Lowhagen O, Millqvist E. Quality of life and capsaicin sensitivity in patients with airway symptoms induced by chemicals and scents: a longitudinal study. *Environ Health Perspect* 2007; 115(3): 425-9.
81. Ternesten-Hasseus E, Johansson K, Lowhagen O, Millqvist E. Inhalation method determines outcome of capsaicin inhalation in patients with chronic cough due to sensory hyperreactivity. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(3): 172-8.
82. Belpomme D, Campagnac C, Irigaray P. 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): 251-71.
83. Pigatto PD, Guzzi G. Prevalence and Risk Factors for MCS in Australia. *Preventive Medicine Reports* 2019; in press.
84. Steinemann A. Prevalence and effects of multiple chemical sensitivities in Australia. *Prev Med Rep* 2018; 10: 191-4.
85. Caress SM, Steinemann AC. A national population study of the prevalence of multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 2005; 59(6): 300-5.
86. Caress SM, Steinemann AC. A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environ Health Perspect* 2003; 111(12): 1490-7.
87. Steinemann A. National Prevalence and Effects of Multiple Chemical Sensitivities. *J Occup Environ Med* 2018; 60(3): e152-e6.
88. Hausteiner C, Bornschein S, Hansen J, Zilker T, Forstl H. Self-reported chemical sensitivity in Germany: a population-based survey. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208(4): 271-8.
89. Baldwin CM, Bell IR. Increased cardiopulmonary disease risk in a community-based sample with chemical odor intolerance: implications for women's health and health-care utilization. *Arch Environ Health* 1998; 53(5): 347-53.
90. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK. Odor sensitivity and respiratory complaint profiles in a community-based sample with asthma, hay fever, and chemical odor intolerance. *Toxicol Ind Health* 1999; 15(3-4): 403-9.
91. Baldwin CM, Bell IR, O'Rourke MK, Lebowitz MD. The association of respiratory problems in a community sample with self-reported chemical intolerance. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(5): 547-52.
92. Bell IR, Peterson JM, Schwartz GE. Medical histories and psychological profiles of middle-aged women with and without self-reported illness from environmental chemicals. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(4): 151-60.
93. Caress SM, Steinemann AC. National prevalence of asthma and chemical hypersensitivity: an examination of potential overlap. *J Occup Environ Med* 2005; 47(5): 518-22.

94. Miller CS, Mitzel HC. Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 1995; 50(2): 119-29.
95. Fiedler N, Kipen H, Natelson B, Ottenweller J. Chemical sensitivities and the Gulf War: Department of Veterans Affairs Research Center in basic and clinical science studies of environmental hazards. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 24(1 Pt 2): S129-38.
96. Stejskal VD, Danersund A, Lindvall A, et al. Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuro Endocrinol Lett* 1999; 20(5): 289-98.
97. Sterzl I, Prochazkova J, Hrda P, Bartova J, Matucha P, Stejskal VD. Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity. *Neuro Endocrinol Lett* 1999; 20(3-4): 221-8.
98. Watai K, Fukutomi Y, Hayashi H, Kamide Y, Sekiya K, Taniguchi M. Epidemiological association between multiple chemical sensitivity and birth by caesarean section: a nationwide case-control study. *Environmental health : a global access science source* 2018; 17(1): 89.
99. Pigatto PD, Guzzi G. Contact allergy to metals and multiple chemical sensitivity. *Contact Dermatitis* 2019.
100. Hojo S, Mizukoshi A, Azuma K, et al. Survey on changes in subjective symptoms, onset/trigger factors, allergic diseases, and chemical exposures in the past decade of Japanese patients with multiple chemical sensitivity. *Int J Hyg Environ Health* 2018; 221(8): 1085-96.
101. 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.
102. Alessandrini M, Micarelli A, Chiaravallotti A, et al. Cortico-subcortical metabolic correlates of olfactory processing in healthy resting subjects. *Sci Rep* 2014; 4: 5146.
103. 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.
104. Micarelli A, Viziano A, Genovesi G, Bruno E, Ottaviani F, Alessandrini M. Lack of contralateral suppression in transient-evoked otoacoustic emissions in multiple chemical sensitivity: a clinical correlation study. *Noise Health* 2016; 18(82): 143-9.
105. Shirakawa SR, W.J., Ishikawa S, Johnson AR. Evaluation of the autonomic nervous system response by pupillographical study in the chemically sensitive patient. <https://aehf.com/articles/A77.htm>.
106. U.S. Congress OoTA. Neurotoxicity: Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System. Washington, DC: U.S. Government Printing Office: OTA-BA-436; April, 1990.
107. Kilburn KH. Chemical Brain Injury (Environmental Health): Van Nostrand Reinhold; 1998.
108. Anger WK, Letz R, Chrislip DW, et al. Neurobehavioral test methods for environmental health studies of adults. *Neurotoxicol Teratol* 1994; 16(5): 489-97.
109. Hudnell HK, Benignus VA. Carbon monoxide exposure and human visual detection thresholds. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11(4): 363-71.
110. Hudnell HK, Boyes WK, Otto DA, et al. Battery of neurobehavioral tests recommended to ATSDR: solvent-induced deficits in microelectronic workers. *Toxicol Ind Health* 1996; 12(2): 235-43.
111. Hudnell HK, Otto DA, House DE. The influence of vision on computerized neurobehavioral test scores: a proposal for improving test protocols. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18(4): 391-400.
112. Seppalainen AM, Raitta C, Huuskonen MS. n-Hexane-induced changes in visual evoked potentials and electroretinograms of industrial workers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 47(4): 492-8.
113. Salford LG, Brun A, Stureson K, Eberhardt JL, Persson BR. Permeability of the blood-brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation, continuous wave and modulated at 8, 16, 50, and 200 Hz. *Microsc Res Tech* 1994; 27(6): 535-42.

114. Nittby H, Brun A, Eberhardt J, Malmgren L, Persson BR, Salford LG. Increased blood-brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. *Pathophysiology* 2009; 16(2-3): 103-12.
115. Guzzi G, Ronchi A, Bolengo I, et al. NSE: Marker of the Clinical Toxicity of Mercury. *Toxicol Lett* 2015; 238(2 Supplements): S162.
116. Pigatto P, Ronchi A, Guzzi G. NSE as a biomarker of mercury exposure. *Clin Toxicol (Phila)* 2014: [ahead of print].
117. Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, et al. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. *Am J Forensic Med Pathol* 2006; 27(1): 42-5.
118. Minoia C, Ronchi A, Pigatto P, Guzzi G. Effects of mercury on the endocrine system. *Crit Rev Toxicol* 2009; 39(7): 627.
119. Pigatto PD, Ferrucci S, Brambilla L, Passoni M, Rossi V, Guzzi G. Toxic metals screening in MCS patients. 16th Euro-Global Summit on Toxicology and Applied Pharmacology; 2019 July 04-05; Valencia; 2019.
120. Pigatto P, Arancio L, G. G, Severi G. Metals from amalgam in saliva: association with lichenoid lesions, leukoplakia, burning mouth syndrome. *Toxicol Lett* 2005; 158S: 169.
121. Pigatto PD, Minoia C, Ronchi A, Guzzi G. Mercury in saliva: immunotoxic and allergenic metal. *Allergy Asthma Proc* 2009; 64(Suppl. 90): 537.
122. Guzzi G, Ronchi A, Barbaro M, et al. Multiple chemical sensitivity and toxic metals. *Toxicol Lett* 2016; 258 (Suppl): s113.
123. Pigatto PD, Ronchi A, Dolcetta D, et al. Exposure to metals, multiple chemical sensitivity and neurogenic inflammation. *Journal of Clinical Toxicology* 2018; 8: 1.
124. Guzzi G, Pigatto PD, Legori A, Ferrucci S, Brambilla L. Multiple sensitization to metals in MCS. *Contact Dermatitis* 2018; 79 (Suppl.1): 1.
125. Wade MG, Parent S, Finnson KW, et al. Thyroid toxicity due to subchronic exposure to a complex mixture of 16 organochlorines, lead, and cadmium. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2002; 67(2): 207-18.
126. Ziem G, McTamney J. Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environ Health Perspect* 1997; 105 Suppl 2: 417-36.
127. De Luca C, Valacchi G. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 321494.
128. Rea WJ. Environmentally triggered thrombophlebitis. *Ann Allergy* 1976; 37(2): 101-9.
129. Rea WJ. Environmentally triggered small vessel vasculitis. *Ann Allergy* 1977; 38(4): 245-51.
130. Heuser G, Vojdani A. Enhancement of natural killer cell activity and T and B cell function by buffered vitamin C in patients exposed to toxic chemicals: the role of protein kinase-C. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997; 19(3): 291-312.
131. Hybenova M, Hrda P, Prochazkova J, Stejskal V, Sterzl I. The role of environmental factors in autoimmune thyroiditis. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31(3): 283-9.
132. Nogue S, Fernandez-Sola J, Rovira E, Montori E, Fernandez-Huerta JM, Munne P. [Multiple chemical sensitivity: study of 52 cases]. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(3): 96-8; quiz 9.
133. Heuser G. Editorial: Diagnostic Markers in Clinical Immunotoxicology and Neurotoxicology. *Internat J Occup Med Tox*; 1992: V to X.
134. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, Capuano A, Martin Martin LS. Multiple chemical sensitivity syndrome in Sjogren's syndrome patients: casual association or related diseases? *Arch Environ Occup Health* 2007; 61(6): 285-7.
135. Dauderer M. Handbuch der Amalgam-Vergiftung; 1992.

136. Stejskal J, Stejskal VD. The role of metals in autoimmunity and the link to neuroendocrinology. *Neuro Endocrinol Lett* 2001; 20(6): 351-64.
137. Berg ND, Rasmussen HB, Linneberg A, et al. Genetic susceptibility factors for multiple chemical sensitivity revisited. *Int J Hyg Environ Health* 2010; 213(2): 131-9.
138. Cui X, Lu X, Hiura M, Oda M, Miyazaki W, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. *PloS one* 2013; 8(8): e73708.
139. Dantoft TM, Skovbjerg S, Andersson L, et al. Gene expression profiling in persons with multiple chemical sensitivity before and after a controlled n-butanol exposure session. *BMJ Open* 2017; 7(2): e013879.
140. Fujimori S, Hiura M, Yi CX, Xi L, Katoh T. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. *Environ Health Prev Med* 2011; 17(5): 357-63.
141. 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.
142. Gibson PR, Elms AN, Ruding LA. Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 2003; 111(12): 1498-504.
143. Ziem GE. Multiple chemical sensitivity: treatment and followup with avoidance and control of chemical exposures. *Toxicol Ind Health* 1992; 8(4): 73-86.
144. Rowat SC. Integrated defense system overlaps as a disease model: with examples for multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 1998; 106 Suppl 1: 85-109.
145. Harris HH, Vogt S, Eastgate H, et al. Migration of mercury from dental amalgam through human teeth. *J Synchrotron Radiat* 2008; 15(Pt 2): 123-8.
146. Heintze U, Edwardsson S, Derand T, Birkhed D. Methylation of mercury from dental amalgam and mercuric chloride by oral streptococci in vitro. *Scand J Dent Res* 1983; 91(2): 150-2.
147. Mitchell RJ, Osborne PB, Haubenreich JE. Dental amalgam restorations: daily mercury dose and biocompatibility. *J Long Term Eff Med Implants* 2006; 15(6): 709-21.
148. Mutter J. Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. *J Occup Med Toxicol* 2011; 6(1): 2.
149. Brown AE. Developing a pesticide policy for individuals with multiple chemical sensitivity: considerations for institutions. *Toxicol Ind Health* 1999; 15(3-4): 432-7.
150. Ewing JF, Maines MD. Glutathione depletion induces heme oxygenase-1 (HSP32) mRNA and protein in rat brain. *J Neurochem* 1993; 60(4): 1512-9.
151. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 1998; 53(10): 867-70.
152. Gregersen P, Klausen H, Elsnab CU. Chronic toxic encephalopathy in solvent-exposed painters in Denmark 1976-1980: clinical cases and social consequences after a 5-year follow-up. *American journal of industrial medicine* 1987; 11(4): 399-417.
153. Ziem GE. Profile of Patients with Chemical Injury and Sensitivity, Part II. *Int J Toxicol* 1999; 18(6): 9.
154. Loria-Kohen V, Marcos-Pasero H, de la Iglesia R, et al. Multiple chemical sensitivity: Genotypic characterization, nutritional status and quality of life in 52 patients. *Med Clin (Barc)* 2017; 149(4): 141-6.
155. Ross GH. Treatment options in multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1992; 8(4): 87-94.

156. Fox RA, Joffres MR, Sampalli T, Casey J. The impact of a multidisciplinary, holistic approach to management of patients diagnosed with multiple chemical sensitivity on health care utilization costs: an observational study. *J Altern Complement Med* 2007; 13(2): 223-9.
157. Sampalli T, Berlasso E, Fox R, Petter M. A controlled study of the effect of a mindfulness-based stress reduction technique in women with multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. *Journal of multidisciplinary healthcare* 2009; 2: 53-9.
158. Tannenbaum H. Angioedema provoked by olfactory stimuli. *Can Med Assoc J* 1982; 127(8): 735-6.
159. Australia GoS. A review of the Multiple Chemical Sensitivity (MCS) Guidelines for South Australian Hospitals 2010. 2010. <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/ff826a004f0e15b79823fe9ea2e2f365/MCS%2Bhosp%2BGuideline%2BReview%2Breport%2B2016.FINAL.pdf?MOD=AJPERES&CACHE=NONE&CONTENTCACHE=NONE> (accessed 11/03/2019).
160. Australia GoS. Disability Access Checklist Guide for Government Owned & Leased premises. 2006. http://www.sacfs.asn.au/download/SA%20Gov%20Access%20Assement%20%20guide%20version%20SBF%20final%20DTEI%202007_30_11.pdf (accessed 11/03/2019).
161. Piroli A, Ciccozzi A, Petrucci E, et al. Anaesthesia management in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26(4): 961-4.
162. Fernandez Martin MT, Alvarez Lopez JC. Sevoflurane anaesthesia for nasal surgery in a patient with multiple chemical sensitivity. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2018; 65(1): 49-52.
163. Sato A, Furuno S, Kamimura Y, et al. General anesthetic management of a patient with multiple chemical sensitivity for oral surgery: a case report. *JA Clinical Reports* 2019; 5(1): 10.
164. Fisher MM, Rose M. Anaesthesia for patients with idiopathic environmental intolerance and chronic fatigue syndrome. *Br J Anaesth* 2008; 101(4): 486-91.
165. Stoppe C, Cremer J, Rex S, et al. Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with multiple chemical sensitivity. *Br J Anaesth* 2011; 107(4): 645-7.
166. Skovbjerg S, Brorson S, Rasmussen A, Johansen JD, Elberling J. Impact of self-reported multiple chemical sensitivity on everyday life: a qualitative study. *Scand J Public Health* 2009; 37(6): 621-6.
167. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2001; 92(5): 1182-91.
168. Petrenko AB, Yamakura T, Sakimura K, Baba H. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet? *Eur J Pharmacol* 2013; 723: 29-37.