

Traduzione di Paola Natali e Donatella Stocchi

Copertina

Tamara Tuuminen

Erkki Antila

Multiple Chemical Sensitivity

The disease is tangible - the reactivity is physiological

Sensibilità Chimica Multipla - La malattia è tangibile - la reattività fisiologica

LAMBERT Academic Publishing

Retro copertina

Al giorno d'oggi c'è una crescente evidenza che la Sensibilità Chimica Multipla (MCS) comporta la disregolazione di più sistemi dell'organismo. Il fondamento della patogenesi della malattia può essere fatto risalire a reazioni di stress ossidativo e di stress nitrosativo, insufficiente disintossicazione, infiammazione neurogena, rottura della barriera emato-encefalica (BBB) e ipoperfusione nella regione capsulotalamica. Diverse molecole d'infiammazione possono essere dei potenziali biomarcatori della malattia che potrebbero costituire la base della diagnostica clinica della MCS. Quando la MCS è collegata alla Sindrome di Ipersensibilità alla Muffa e all'Umidità/ Dampness and Mold Hypersensitivity Syndrome, nei pazienti possono verificarsi infezioni ricorrenti, ma il problema principale è che la MCS è un'infiammazione cronica sistemica e d'iperattività di diversi recettori sensoriali. La nostra recensione è stata scritta allo scopo di riassumere le conoscenze disponibili per chiarire i meccanismi patologici coinvolti nella MCS.

Tamara Tuuminen è una MD, specialista in microbiologia clinica e professoressa associata in microbiologia medica. Erkki Antila è laureato in medicina e dottorato, si occupa di nutrizione clinica, medicina funzionale e occupazionale. Entrambi sono affiliati al Kruunuhaka Medical Center, Helsinki Finlandia.

Cover image: www.ingimage.com

Editore:

LAP LAMBERT Academic Publishing

is a trademark of

International Book Market Service Ltd., member of OmniScriptum Publishing

Group

17 Meldrum Street, Breau Bassin 71504, Mauritius

Printed at: see last page

ISBN: 978-613-7-34824-6

Copyright © Tamara Tuuminen, Erkki Amtila

Copyright © 2018 International Book Market Service Ltd., member of OmniScriptum Publishing Group

All Right reserved. Beau Bassin 2018

Sensibilità Chimica Multipla: la malattia è tangibile - la reattività è fisiologica

Sottotitolo/titolo breve: **Sensibilità Chimica Multipla**

Tamara Tuuminen 1 e Erkki Antila 2

1. Medicum, Department of Bacteriology and Immunology, University of Helsinki,

Finland Medicum, Department of Bacteriology and Immunology, P.O. Box 21, 00014 University of Helsinki, Finland.

2. Medical Center Kruunuhaka Oy, Kaisaniemenkatu 1 Ba, Helsinki, Finland.

Tamara Tuuminen: MD nel 1979, 1° Moscow Medical Institute, nel 1983 PhD, Università di Helsinki. Ha sviluppato diversi metodi diagnostici e ha 3 brevetti. Nel 2000 specialista in microbiologia clinica, nel 2007 professoressa associata. Con oltre 60 pubblicazioni. Ha lavorato come primario al Mikkeli Center Hospital, dipartimento di microbiologia. Ora affiliata con il Kruunuhaka Medical Center, Helsinki.

Erkki Antila: 1983 Lic.Med, 1984 PhD University of Helsinki 1974-1997 insegnante universitario. Dedicato alla medicina del lavoro, nutrizionale e funzionale. 14 documenti di ricerca originali e 17 revisioni scientifiche. Dal 2002 al 2011 Direttore Sanitario, Medical Center Mechiläinen. Dal 2006 Presidente della Medicina Funzionale (Functional Medicine), Finlandia e dal 2013 Vice Presidente di FISPEN, Società Finlandese per la Nutrizione Clinica e il Metabolismo (The Finnish Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Dal 2007 membro del Comitato Consultivo Scientifico (Scientific Advisory Board) e medico responsabile per la sicurezza dei farmaci presso Hankintatukku Oy. Presente affiliazione con il Centro Medico Kruunuhaka Mehiläinen Kielotie, Helsinki.

INDICE

Sommario.....	11
Astratto.....	13
Un elenco di abbreviazioni.....	15
Introduzione.....	17
Definizione della malattia.....	18
Il vocabolario clinico ritrae gli atteggiamenti.....	18
La prevalenza della MCS e il suo impatto sociale.....	20
Criteri internazionali per la MCS.....	20
Il posto della MCS nell'ambito della classificazione del sistema di codifica della procedura ICD-10 e della previdenza sociale.....	24
(Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati. Decima Revisione (ICD-10) - dall'inglese International Classification of Diseases)	
Patogenesi della MCS.....	26
Il danno mitocondriale è la pietra angolare della malattia.....	27
I recettori TRP e NMDA sono cronicamente iperattivati.....	28
Ipoperfusione cerebrale e disfunzione corticale.....	29
Alcuni xenobiotici hanno effetti neurotossici e citotossici diretti.....	30
Elevati livelli d'istamina non IgE mediata.....	30
Disregolazione immunitaria e suoi biomarcatori.....	31
Disintossicazione alterata.....	33
La MCS è associata con l'ambiente con muffe.....	33
Teorie per spiegare la MCS.....	34
Il ruolo della sensibilizzazione centrale e del condizionamento Pavloviano.....	37
Perché la letteratura contemporanea è così parziale nella spiegazione di MCS?.....	38
Esperienza internazionale con il trattamento della MCS.....	39
Il diritto costituzionale dei pazienti deve essere rispettato.....	41
Conclusione.....	43
Riferimenti.....	45

SOMMARIO

Il nostro libro riassume la letteratura scientifica contemporanea con l'obiettivo di dimostrare che la Sensibilità Chimica Multipla (MCS) è una patologia somatica. A nostro avviso, l'onere socio-psicologico a cui i pazienti sono esposti, è insopportabile. I diritti umani di questi pazienti per la parità del trattamento e della riabilitazione sono violati, almeno in Finlandia. La caratteristica peculiare, in Finlandia, è che la maggior parte dei pazienti con la MCS è stata esposta a muffe tossiche negli ambienti interni, con un'esposizione cumulativa che ha avuto inizio nell'infanzia. La MCS è infatti un continuum della sindrome da umidità e muffa con un possibile ulteriore sviluppo della sensibilità elettromagnetica e della sensibilità al rumore e alla luce. Noi discutiamo l'ipotesi e presentiamo la letteratura per sostenere che una profonda reazione allo stress ossidativo, una disintossicazione compromessa degli xenobiotici, l'iperreattività dei recettori sensori può portare a una disregolazione del sistema nervoso autonomo e a una pleora di sintomi neurologici. Ci auguriamo che il nostro libro sarà trovato utile sia dal medico che dai pazienti, e nel prossimo futuro vedremo un miglioramento della previdenza sociale e della gestione clinica di questa condizione medica interdisciplinare debilitante e molto complessa.

ASTRATTO

CONTESTO: È stato erroneamente affermato che la (Iper) Sensibilità Chimica Multipla (MCS) è un condizionamento comportamentale, una paura esagerata degli agenti ambientali o semplicemente un "allarme fisiologico difettoso". La MCS è una malattia cronica devastante che colpisce non solo i pazienti nella routine quotidiana ma anche la loro sopravvivenza. E' causata da una massiccia esposizione a sostanze chimiche o da un'esposizione prolungata a basse dosi. In Finlandia, la maggior parte dei casi può essere ricondotta a problemi con l'aria interna/indoor.

OBIETTIVI: Abbiamo cercato la letteratura per dimostrare che la malattia è una risposta fisiologica a molteplici fattori scatenanti e abbiamo identificato gli studi che chiariscono i meccanismi coinvolti nella malattia MCS.

METODI: Abbiamo perlustrato PubMed, ISI Web of Science e fonti finlandesi.

DISCUSSIONE: abbiamo identificato molte pubblicazioni che supportano la nostra visione: la MCS non è principalmente un disturbo psicologico o psichiatrico in contrasto con l'approvato/riconosciuto giudizio di alcuni psicologi e psichiatri. Sono diventati sempre più disponibili nuovi marcatori biochimici e tecniche di diagnostica per immagini. Viene evidenziato un importante collegamento tra l'esposizione al microbiota dell'umidità ambientale e lo sviluppo della MCS.

CONCLUSIONI: L'interpretazione della malattia dovrebbe essere riconsiderata e i pazienti dovrebbero ricevere un'adeguata assistenza sanitaria e previdenza sociale.

UN ELENCO DI ABBREVIAZIONI

αMSH	alfa-Melanocyte Stimulating Hormone	Ormone alfa-Melanocitostimolante
ATP	Adenosine triphosphate	Adenosina trifosfato
BBB	Blood- Brain Barrier	Barriera ematoencefalica
CAT	Catalase	Catalasi
CFS	Chronic Fatigue Syndrome	Sindrome da Fatica Cronica
CI	Chemical Intolerance	Intolleranza Chimica
CIRS	Chronic Inflammatory Response Syndrome	Sindrome da Risposta Infiammatoria Cronica
CS	Chemical Sensitivity	Sensibilità Chimica
CV	Cardiovascular Symptoms	Sintomi Cardiovascolari
EHS	Electricity Hypersensitivity	Ipersensibilità Elettrica
EMS	Electromagnetic Hypersensitivity Syndrome	Sindrome da Ipersensibilità Elettromagnetica
ESS	Environmental Somatisation Syndrome FIOH Finnish Institute of Occupational Health	Sindrome da Somatizzazione Ambientale FIOH Istituto Finlandese per la Salute Occupazionale
FM	Fibromyalgy	Fibromialgia
GSH	Glutathione	Glutazione
GST	Glutathione S-transferase	Glutazione S-transferasi
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis	Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene
IBS	Irritable Bowel Syndrome	Sindrome dell'Intestino Irritabile
IEI	Idiopathic Environmental Intolerance	Intolleranza Idiopatica Ambientale
MBCT	Mindfulness Combined with Cognitive Therapy	Terapia Cognitivo-Comportamentale combinata con Mindfulness
MCS	Multiple Chemical (hyper) Sensitivity MCS	(iper) Sensibilità Chimica Multipla
ME	Myalgic Encephalomyelitis	Encefalomielite Mialgica
mtDNA	Mitochondrial DNA	DNA Mitocondriale
NGF	Nerve Growth Factor	Fattore di crescita nervoso
NMDA	N-methyl-D-aspartate receptor	Recettore N-metil-D-aspartato
NO	Nitric Oxide	Ossido Nitrico
NOS	Nitric Oxide Synthase	Ossido Nitrico Sintasi
NTI	Non-thyroidal Illness, Tissue Hypothyroidism	Malattia non tiroidea, Ipotiroidismo Tissutale
ONOO-	Peroxynitrite	Perossinitrito
PTLS	Post Treatment Lyme Syndrome	Sindrome di Lyme Post Trattamento
PTSD	Post Traumatic Stress Disorder	Disordine Post Traumatico da Stress
PQQ	Pyrroloquinoline Quinone	Pirrolochinolina Chinone
QEESI	Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory	Inventario Rapido di Esposizione e Sensibilità Ambientale
RADS	Reactive Airways Dysfunction Syndrome	Sindrome da Disfunzione Reattiva delle Vie Aeree
ROS	Reactive Oxygen Species	Specie Reattive dell'Ossigeno
RUDS	Dysfunction Syndrome in the Upper Airways	Sindrome da Disfunzione delle Vie Aeree Superiori
SBS	Sick Building Syndrome	Sindrome dell'Edificio Malato
SHR	Sensory Hyperreactivity	Ipereattività Sensoriale
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	Tomografia Computerizzata a Emissione di Fotoni singoli
TILT	Toxicant Induces Loss of Tolerance	Tossicità da Perdita di Tolleranza
TRP	Transient Receptor Potential	Potenziale Transitorio di Recettore
TRPA1	Transient Receptor Potential Ankyrin 1	TRP tipo 1 Recettore ankyrin
TRPV1	TRP-vanilloid Receptor 1	TRP tipo 1 Recettore Vanilloide
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide	Peptide intestinale vasoattivo
VOCs	Volatile Organic Compounds	Composti Organici Volatili
mVOCs	microbial Volatile Organic Compound	Composto Organico Volatile Microbico

Introduzione

La (iper)sensibilità chimica multipla (MCS) è una malattia cronica devastante che impone severe limitazioni ai pazienti persino nell'intraprendere le attività quotidiane di routine. La malattia è causata o da una massiccia esposizione a sostanze chimiche o da un'esposizione a basse dosi. In Finlandia, ad esempio, la maggior parte dei casi di MCS può essere ricondotta all'esposizione ad aria interna di scarsa qualità, il più delle volte al microbiota associato all'umidità. È stato affermato che la MCS è un condizionamento comportamentale, come una sorta di paura esagerata verso i fattori ambientali o semplicemente un allarme "sbagliato" del corpo [1].

Piccole quantità di contaminanti, ad esempio il fumo di tabacco, possono causare sintomi debilitanti nei pazienti con MCS. La MCS si sviluppa a seguito di un'esposizione a sostanze chimiche e/o sostanze inquinanti/tossiche presenti nell'aria interna danneggiate dall'umidità. Ad esempio, in Finlandia, uno scenario tipico per lo sviluppo di MCS è l'esposizione a muffe ambientali e ai loro prodotti metabolici e ad altre sostanze tossiche derivanti dai materiali da costruzione. La MCS non è ancora ben riconosciuta dai medici e per questo motivo i pazienti con MCS possono diventare emarginati [2,3] e i loro sintomi banalizzati. In Finlandia dovrebbero essere migliorati la diagnosi, il trattamento, la riabilitazione dei pazienti e la previdenza sociale, inoltre i medici dovrebbero essere addestrati ad aiutare i pazienti.

Oggi è stato stabilito che l'MCS è una malattia fisica che comporta la disregolazione di più sistemi. Le fondamenta della patogenesi della malattia possono essere ricondotte ad una sopraffatta reazione allo stress ossidativo e nitrosativo, ad insufficienti capacità di disintossicazione, ad infiammazione neurogena, a rottura della barriera emato-encefalica (BBB) e ipoperfusione nella regione capsulotalamica, ad un metabolismo anormale degli xenobiotici [4] e ad una infiammazione sistemica cronica [5]. Diverse molecole di infiammazione possono essere (vedi sotto) potenziali biomarcatori che potrebbero formare la base per la diagnosi clinica della MCS [4,6]. Alcuni pazienti sono soggetti a infezioni ricorrenti, ma il problema principale è che la MCS è una tossicosi sistemica, un'infiammazione cronica e l'attivazione di numerosi recettori sensoriali.

Un lettore fa riferimento alla revisione sistematica pubblicata di recente su epidemiologia, diagnosi e ulteriori prospettive [7]. La nostra è una revisione allo scopo di riassumere le informazioni disponibili e descrivere l'evidenza che spiega il meccanismo patologico coinvolto nella MCS. A causa della completa censura imposta su tutti i media medici finlandesi che proibiscono l'espressione di una spiegazione alternativa "non canonica" (= non psicologica), abbiamo indirizzato la nostra revisione alla società scientifica internazionale, sperando di diffondere la conoscenza anche ai nostri colleghi finlandesi e abbattere "la cortina di ferro" che circonda questo argomento. Speriamo anche che questo libro scateni un utile dibattito scientifico e un cambiamento di atteggiamento.

Definizione della malattia

La Sensibilità Chimica Multipla o MCS è una malattia grave, progressiva, cronica o permanente, che si manifesta in ogni aspetto della vita del paziente, evocando sintomi gravi in tutto il corpo; è causata da un'ingiuria da una varietà di sostanze inquinanti [8]. Ad esempio, profumi e fragranze possono causare mal di testa e nausea invalidanti. La malattia può causare uno stato di completa disabilità fisica, portando all'isolamento, impedendo il lavoro, lo studio e rendendo la vita normale persino molto complicata. Il problema è globale; i pazienti con la MCS soffrono di intolleranza chimica persistente, infiammazione cronica, che è un rischio indipendente per lo sviluppo del cancro. La MCS è una malattia che ha un impatto sul metabolismo e sul sistema immunitario oltre che sul sistema nervoso centrale a causa della reazione allo stress ossidativo [9,10]. Nella società di oggi, non sono solo i contaminanti come pesticidi, biocidi e metalli pesanti ad essere stati associati con questa malattia, può anche essere causata dall'esposizione all'aria interna danneggiata dall'umidità (ad esempio al microbiota, ai metaboliti e alle tossine) [10,11]. La malattia può originarsi da una singola esposizione grave o, più spesso dalla ri-esposizione cumulativa a basse concentrazioni di agenti potenzialmente ingiuriosi. Troppo spesso, i medici non possiedono le capacità per identificare e trattare la malattia MCS. Pertanto, i pazienti possono ricevere una moltitudine di diagnosi diverse, spesso di malattie psichiatriche. C'è una forte stigmatizzazione ed emarginazione dei pazienti [2,3].

Il vocabolario clinico ritrae gli atteggiamenti

A nostro parere, la *sensibilità chimica multipla*, abbreviata in MCS, è la dicitura più accettata per questo disturbo, sebbene non rifletta esattamente la fisiopatologia di questa malattia. La dicitura MCS è stata ampiamente utilizzata nella letteratura scientifica contemporanea e oggi si riferisce a precedenti terminologie che potrebbero essere state influenzate da pregiudizi e interpretazioni unilaterali. Il termine *intolleranza chimica* (CI), introdotto già nel 1973 [12], significa che i pazienti hanno perso la loro tolleranza alle sostanze chimiche. Questo termine è stato definito come improprio [13] ma, a nostro avviso, questa terminologia sembra avere un significato neutro in modo simile all'intolleranza al lattosio. Il termine *sensibilità chimica* (CS) ha lo stesso livello di neutralità della CI [14]. I nostri colleghi finlandesi preferiscono il termine *sensibilità sensoriale*, che è un chiaro termine improprio. A volte termini come *iperreattività sensoriale* (SHR) [15] e MCS sono usati in modo intercambiabile. È probabile che SHR sia una condizione con altre comorbidità esplicite come la sindrome da disfunzione reattiva delle vie aeree (RSDS) [16] ma la differenza dei significati non è stata ancora chiarita. Forse, quando la MCS viene diagnosticata da un medico utilizzando i criteri accettati (vedi sotto), la condizione dovrebbe essere chiamata MCS, ma quando la condizione è auto-riportata sono accettabili anche altre definizioni come CI o CS o SHR. In parte intenzionalmente o in parte a causa della mancanza di una terminologia più appropriata, alcuni autori continuano a preferire la terminologia dell'*intolleranza ambientale idiopatica* (IEI) [17,18]. Questa terminologia indica la natura *intrinseca* della malattia. Idiopatico deriva dalle parole greche ἴδιος *idios* "proprio" e πάθος *pathos* "sofferenza". Questa terminologia si riferisce alla malattia come inspiegabile, apparentemente spontanea e come se avesse "una sua natura". Quando *a priori* si dichiara che la malattia è inspiegata, si rende difficile discutere il meccanismo dettagliato dei disturbi biochimici e biofisici. Con il concetto di *idiopatica* in mente, la malattia è stata quindi classificata come un *sintomo medicalmente inspiegabile* (MUS), che non possiede lo stato di malattia e, nel migliore dei casi (rispetto alla previdenza sociale del paziente), la malattia può essere etichettata come psichiatrica. Nel peggiore dei casi, la malattia del paziente viene trascurata, senza ricevere alcuna assistenza medica. In linea con questo approccio nichilista, la malattia può essere etichettata come un disturbo somatoforme o una cosiddetta disfunzione. Una terminologia ancora più parziale è il termine *sindrome da somatizzazione ambientale* (ESS) [19] che minimizza il ruolo del disequilibrio omeostatico. I termini *somatizzazione* o *somatoforme*, quando sono usati come attributo a questa malattia, tendono a trascurare il processo di infiammazione e enfatizzano la natura psichiatrica della malattia. Alcuni psichiatri e psicologi valutano la malattia solo dal punto di vista delle prestazioni nei test funzionali artificiali, trascurando completamente di analizzare le anomalie biochimiche e biofisiche che possono

essere rilevate con le moderne tecnologie. A volte il termine MCS si sovrappone ad una definizione più vecchia, come la Sindrome dell'Edificio Malato (Sick Building Syndrome - SBS) [20]. SBS è un termine scarsamente definito e ancor meno adatto alla terminologia medica esatta, sebbene abbia un significato pratico in quanto una persona può ammalarsi quando entra in edifici con problemi di aria interna (in senso figurativo, "edifici malati").

Quando la MCS viene riscontrata da medici internisti, il cui scopo è curare i loro pazienti, questi interpretano la malattia da una prospettiva completamente diversa. Ad esempio, la MCS è stata inserita in una categoria di malattie che sono chiamate collettivamente *sindrome da risposta infiammatoria cronica*, CIRS [5,21,22]. Questa terminologia sottolinea che l'infiammazione cronica è l'elemento fondamentale; è per questo che i pazienti si sentono malati. Tuttavia, come termine, CIRS è piuttosto generico ed è correlato ad una pleora di condizioni, come la Sindrome di Lyme Post Trattamento (PTLS). Teoricamente, tutte le malattie autoimmuni potrebbero anche essere definite CIRS.

Un altro termine che merita una discussione è *tossicità da perdita di tolleranza* (TILT) [23,24]. A nostro avviso, questa terminologia riguarda l'insulto indotto da sostanze tossiche e le conseguenze cliniche. È una definizione appropriata, anche se meno popolare.

La prevalenza della MCS e il suo impatto sociale

L'esatta prevalenza mondiale della MCS è difficile da stimare perché non esiste un singolo test disponibile per diagnosticare la MCS. La stima dipende in gran parte dai criteri stabiliti. Ad esempio, in un sondaggio basato sulla popolazione in Germania, la MCS è stata autoripportata dal 9% dei partecipanti (n=2032), mentre la MCS confermata dal medico era solo dello 0,5% [25]. In un'indagine danese, il 27% dei partecipanti (n= 6000) ha riferito reazioni correlate all'inalazione di particelle sospese nell'aria [26]. In Finlandia, la MCS può interessare dal 10 al 40% della popolazione, il che sembra sopravvalutato [27,28]. In Danimarca, è stato stimato che lo 0,8% della popolazione è diventato disoccupato o ha smesso di studiare e lo 0,4% è permanentemente incapace di lavorare a causa dei sintomi legati alle sostanze chimiche [26]. Se estrapolati in Finlandia, ci sarebbero 43000 posti di lavoro persi e 20000 individui in disabilità lavorativa permanente. Pertanto, la MCS è un disastro internazionale e una preoccupazione per la salute pubblica in rapida crescita [29], e sempre più giovani, persino bambini, ne soffrono [6]. Negli Stati Uniti, il 66% dei pazienti con la MCS ha riferito di aver avuto gravi problemi abitativi e alcuni hanno dovuto trasferirsi in abitazioni insolite, come tende o automobili. Fino al 10% dei pazienti con la MCS è stato segnalato come senz'altro perché non è possibile trovare una sistemazione adeguata. Solo il 23% dei pazienti con la MCS era in grado di lavorare fuori casa [30]. Uno studio svedese ha rilevato che quasi il 60% dei dipendenti maschi con la MCS aveva notevoli difficoltà sul posto di lavoro a causa della propria malattia [31].

Criteri internazionali per la MCS

Un'anamnesi attenta del paziente è lo strumento principale nella diagnosi di MCS perché non sono ancora disponibili metodi di laboratorio consolidati. La valutazione inizia con un questionario sui sintomi. Se necessario, al paziente viene chiesto di tenere un diario dei sintomi. È importante controllare la storia e le informazioni sull'esposizione e combinare i sintomi sui meccanismi eziopatogenetici. I pazienti sviluppano sintomi diversi dopo l'esposizione a diversi prodotti chimici, sebbene sia comune la reattività alle fragranze e alle tinture per capelli. I pazienti tendono ad avere una storia di periodi cumulativi o lunghi di esposizione al microbiota legato all'umidità in abitazioni, scuole, posto di lavoro, spesso tornando indietro di decine di anni. Oltre al microbiota dell'umidità, queste persone potrebbero essere state esposte a sostanze chimiche, ad esempio nei saloni di parrucchiere. Uno di noi [EA] ha trattato una giovane persona sana che era stata esposta solo per pochi giorni a una forte dose di sostanze chimiche; dopo questa esposizione, il paziente era diventato cronicamente malato, perdendo la sua capacità lavorativa nel giro di un anno. Il problema più importante è trovare la causa dei sintomi il più rapidamente possibile e interrompere l'esposizione. Se c'è un problema di aria interna sul posto di lavoro, spesso molti lavoratori soffriranno di sintomi. Questo problema potrebbe essere identificato attraverso dei questionari di sondaggi. Gli individui possono provare non solo irritazione della mucosa del tratto respiratorio superiore e inferiore e degli occhi e della pelle, ma anche nel tratto gastrointestinale e nei sistemi nervoso centrale e periferico, indicando che gli xenobiotici possono passare direttamente al cervello.

In genere, il paziente con la MCS mostra sintomi ai seguenti agenti: profumi, deodoranti, detersivi, fumo di tabacco, superfici dipinte o verniciate di recente, tappeti in plastica e adesivi, composti organici volatili (COV – VOC), come formaldeide, 2-etilesanolo, inchiostro fresco, gas di scarico o polvere di strada. L'esposizione a lungo termine determina una diffusione della reattività a sostanze precedentemente tollerate, in quantità sempre più minuscole e con i sintomi che si estendono a diversi organi come mostrato nella Tavola 1.

TAVOLA 1

La Sensibilità Chimica Multipla è una malattia multiorgano

Organo o sistema disfunzionale	Sintomi
Tratto respiratorio	Dolore e sensazione di bruciore nelle vie respiratorie, ostruzione delle vie aeree, mancanza di respiro, insufficienza respiratoria/incapacità di respirare, iperventilazione, tosse, sanguinamento dal naso, Sindrome da disfunzione delle vie aeree reattive (RADS); Sindrome di disfunzione nelle vie aeree superiori (RUDS) [15].
Occhi	Brucciore, prurito, arrossamento, secrezioni.
Orecchie	Arrossamento, edema/gonfiore del timpano.
Sistema muscoloscheletrico	Indolenzimento muscolare, dolori articolari, spasmi muscolari, debolezza muscolare, intorpidimento.
Sistema cardiovascolare	Aritmie, aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della pressione sanguigna.
Sistema digestivo	Nausea, diarrea, costipazione, dolore addominale, sensazione di bruciore e dolore alle gengive.
Tratto genitourinario	Enuresi, bruciore delle mucose genitali, problemi con la minzione.
Pelle	Dolore, bruciore, pizzicore, arrossamento, eruzioni cutanee
Sistema immune	Diminuzione della resistenza alle infezioni, "prolungata durata dell'influenza ", una nuova esposizione può causare anche anafilassi.
Sistema endocrino	Compromissione della tiroide a causa della ridotta attività della deiodinasi-2 e dell'ipotiroidismo tissutale (T3V↓)
Sintomi generali	Affaticamento, debolezza, sensazione di freddo o pressione, dolore toracico, brividi, gonfiore.
Sistema Nervoso Centrale	Vertigini, mal di testa, nevralgia del trigemino, grave emicrania ricorrente, dolore e sensazione di bruciore sul viso, disturbi del sonno.
Sensi	Intensificazione o perdita dell'olfatto, difficoltà nel vedere e nel sentire, problemi di coordinazione occhio-mano.
Funzioni cognitive	Problemi a pensare e a concentrarsi e difficoltà di memoria.
Umore	Depressione, ansia, iperattività, irritabilità, mancanza di motivazione.

I criteri per la MCS sono stati elaborati per la prima volta da Cullen nel 1987 [32] e poi modificati nel 1999 come criteri di consenso [33], che sono stati nuovamente rivisti nel 2005 [34] e infine discussi nel 2015 [13]. I criteri di consenso della MCS sono stati concordati in una Risoluzione Internazionale (15.1.2015, Roma) nella relazione di consenso (<http://www.infoamica.it/international-congress-mcs-therapies-and-prevention-rome>) [35]. In breve, la risoluzione del simposio ha concluso che:

- La MCS è una malattia ambientale multisistemica cronica, che compromette sostanzialmente la qualità di vita del paziente.
- Il paziente con la MCS ha acquisito l'incapacità di tollerare sostanze chimiche in concentrazioni che di solito non sono tossiche.
- I pazienti con la MCS incontrano significative difficoltà nel far fronte alla vita di tutti i giorni, dal momento che le sostanze chimiche sono onnipresenti.
- Sebbene la qualità della vita del paziente con la MCS sia molto più povera rispetto a quella dei pazienti con gravi disturbi cardiovascolari e muscolo-scheletrici, è stata condotta molta meno ricerca nel trattamento e nella riabilitazione dei pazienti con la MCS.
- I pazienti con la MCS affrontano seri problemi, non ultimo quello di trovare un ambiente sicuro in cui possano vivere senza soffrire i sintomi.
- Gli studi internazionali suggeriscono che la prevalenza della malattia MCS si situa in un intervallo compreso tra il 3 e il 9%. La malattia è più prevalente nelle donne.
- Il carico annuale dei costi sociali della malattia MCS è di diversi miliardi di euro.
- I ritardi nella diagnosi della malattia portano al suo peggioramento.

Durante gli ultimi 15 anni, sono stati fatti progressi sostanziali nella diagnostica clinica e di laboratorio. Su questa base, 14 esperti internazionali hanno raggiunto il seguente consenso

- La MCS è una malattia fisica con ipersensibilità a sostanze chimiche e sintomi in più organi.
- Ci sono una serie di cambiamenti fondamentali, come le risposte allo stress ossidativo/nitrosativo, l'infiammazione, la disfunzione immunologica e neurologica nel corpo dei pazienti con la MCS. Non ci sono prove che la MCS abbia una base psicologica.
- Dovrebbero essere sviluppate linee guida adeguate per l'ospedalizzazione dei pazienti con la MCS.
- Il trattamento dei pazienti con la MCS dovrebbe adottare un approccio multi-professionale.
- L'assistenza sanitaria deve lavorare in stretta collaborazione con il settore sociale.
- L'evitamento delle sostanze chimiche e un'adeguata organizzazione domestica e di lavoro a distanza sono alla base del trattamento.

Altre possibili malattie che causano sintomi simili devono essere escluse. La gravità della malattia e il declino della qualità della vita dovuti alla disabilità possono essere valutati con il test QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory - Inventario Rapido di Esposizione e Sensibilità Ambientale) [36,37].

Questo test che valuta le risposte e il punteggio cumulativo è solitamente correlato al declino della qualità della vita.

Il posto della MCS nell'ambito della classificazione del sistema di codifica della procedura ICD-10 e della previdenza sociale

Solo di recente la MCS è stata identificata come una tossicosi e una malattia metabolica causata da un sovraccarico chimico [9]. La prova che esiste un metabolismo anormale degli xenobiotici, cioè una detossificazione ridotta, è stata ottenuta attraverso diversi studi [38,39].

La MCS condivide diverse caratteristiche cliniche con le cosiddette condizioni associate allo stress ambientale (Figura 1). Le malattie ambientali, quando coinvolgono sintomi cronici e problemi multipli, anche di invalidità permanente, non sono accettate dai sistemi di rimborso dell'assicurazione medica, almeno in Finlandia. Tre entità cliniche come la sindrome dell'intestino irritabile (K58), la fibromialgia (M79.0) e la sindrome da stanchezza cronica (G47.1) sono state finalmente designate con un codice diagnostico in accordo con l'ICD-10, la Classificazione Internazionale delle Malattie. Alcune malattie di origine ambientale possono svilupparsi nel tempo sia come comorbidità non riconosciute che non trattate e stati di deficit di nutrienti. I pazienti con la MCS spesso presentano comorbidità come disturbi digestivi (ad es. sindrome dell'intestino irritabile), malattie della tiroide, asma, allergie o sindrome da stanchezza cronica [9].

Fenomenologia della MCS



Figura 1: Fenomenologia della MCS

Abbreviazioni:

- FM - Fibromialgia
- IBS - Sindrome dell'Intestino Irritabile
- CFS - Sindrome da Fatica Cronica
- MCS - Sensibilità Chimica Multipla
- PTSD - Disordine Post-Traumatico da Stress
- ME - Encefalomielite Mialgica
- HPA - Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene

In diversi paesi la MCS è considerata una malattia fisica che consente al malato di beneficiare del sistema di previdenza sociale. Il codice diagnostico T78.4, *allergia non specificata*, MCS è oggi utilizzato in molti paesi come Germania, Austria, Lussemburgo, Spagna e Norvegia. In Giappone, alla malattia è stato assegnato un codice diagnostico più accurato T65.9, *effetti tossici non specificati di una sostanza*. In Finlandia, nel 2015, è stato introdotto un codice diagnostico di R68.81 con la terminologia di *un'eccezionale sensibilità ambientale persistente o ricorrente agli agenti convenzionali*. Questa terminologia non riflette la natura corretta della malattia ed è problematica dal punto di vista legale perché la sensibilità non è idiopatica, né è endogena, ma è una condizione acquisita. Questa diagnosi non consente ai pazienti di reclamare benefici dalla previdenza sociale né di ricevere alcun compenso anche quando è stato dimostrato che ha un'origine professionale.

Patogenesi della MCS

La patogenesi delle vie più importanti è delineata nella Figura (Fig. 2).

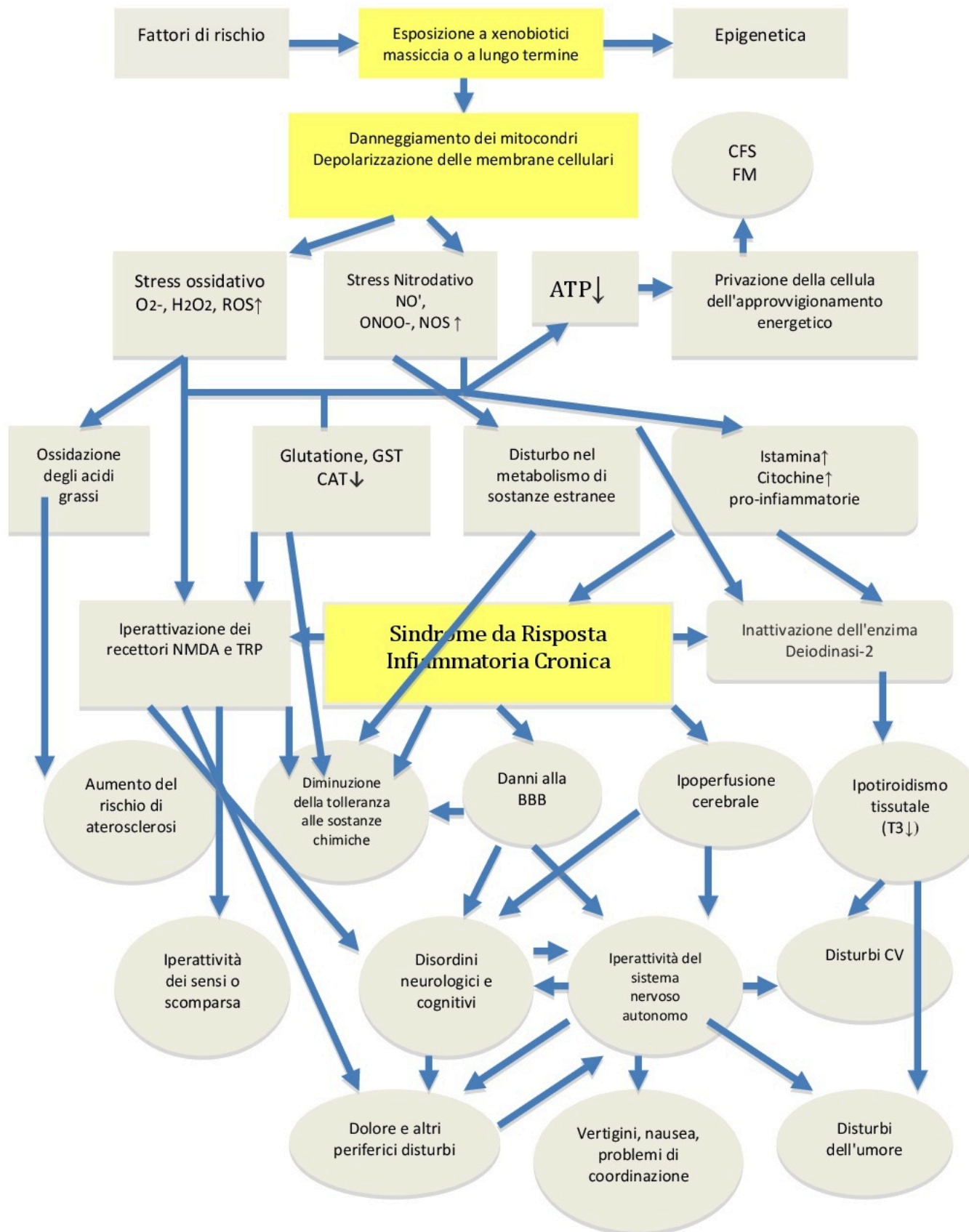


Figura 2: Il modello etiopatogenico dello sviluppo della MCS

(Le comorbidità non sono presentate qui)

Rettangoli - meccanismi fisiopatologici

Ellisse - conseguenza clinica

I principali meccanismi eziopatogenetici sono evidenziati con uno sfondo giallo

Fattori di rischio: genere femminile, polimorfismo nella disintossicazione

Abbreviazioni:

NMDA – Recettori N-metil-D-aspartato

TRP - potenziale transitorio di recettore (famiglia del recettore del canale ionico, che include il recettore vanilloide).

ATP - adenosina trifosfato

CFS - Sindrome da Fatica Cronica

FM - fibromialgia

BBB - barriera emato-encefalica

CV - sintomi cardiovascolari, come cambiamenti nella pressione sanguigna, battito cardiaco accelerato.

CAT - catalasi

GST - glutatione-S-transferasi

NOS - ossido nitrico sintasi

ROS - Specie reattive dell'ossigeno

Il danno mitocondriale è la pietra angolare della malattia

Diversi xenobiotici o sostanze estranee come le fragranze commerciali [40,41] sembrano causare danni ai mitocondri. L'esposizione a tossine microbiche di umidità per periodi sufficientemente lunghi spesso causa danni alla reazione a catena mitocondriale [38,39]. Micotossine, prodotte da molti microbioti di umidità (ad es. amilosina, cereulide) sono ionofori che interrompono il normale flusso di ioni e acqua nei mitocondri, disturbando l'attività mitocondriale. La depolarizzazione della membrana mitocondriale interrompe la respirazione cellulare e altera la fosforilazione ossidativa, che a sua volta riduce i livelli della molecola di immagazzinamento dell'energia della cellula, l'adenosina trifosfato (ATP). Alcune tossine interferiscono con la funzione delle proteine specifiche mitocondriali che trasferiscono gli elettroni nell'enzima del citocromo C all'interno dei mitocondri. I meccanismi molecolari dettagliati delle sostanze organiche microbiche che causano il danno sono stati descritti in diverse pubblicazioni e in una dissertazione accademica [38,39]. Quando i mitocondri sono danneggiati, saranno distrutti attraverso un processo autofagico, portando all'apoptosi cellulare. Se c'è un'estesa distruzione mitocondriale, le cellule e in definitiva i tessuti interi soffrono di ipossia, cioè privazione dell'ossigeno. La disfunzione mitocondriale crea una reazione allo stress ossidativo in continua espansione e un'attivazione di processi infiammatori in tutto il corpo. Le specie reattive dell'ossigeno attivano la caspasi-1 promuovendo la formazione dell'inflammasoma dei complessi della proteina citosolica NLRP3. L'attivazione dell'inflammasoma innesca la sovrapproduzione di citochine pro-infiammatorie, come IL-1 β e IL-18 [38]. Così, questi effetti immunotossici alterano i meccanismi di difesa della cellula e quindi dell'intero corpo, ad es. la suscettibilità alle infezioni è aumentata soprattutto negli organi critici come il tratto respiratorio e il pancreas. Il meccanismo alla base della malattia è quindi citotossico, risposte infiammatorie e modulazione immunitaria. Alcuni componenti del microbiota dell'umidità come i β -glucani fungini e il lipopolisaccaride dai batteri gram-negativi sono stati ampiamente studiati [39]. Nelle sue fasi iniziali, il danno mitocondriale può essere riparato ma nel tempo, quando la malattia diventa cronica, i cambiamenti nel DNA mitocondriale tendono ad essere irreversibili [42].

I recettori TRP e NMDA sono cronicamente iperattivati

La patogenesi della MCS può essere spiegata dall'iperreattività dei recettori del canale TRP (Transient Receptor Potential/Potenziale Transitorio di Recettore) [10,42,43]. Sebbene la teoria presentata dal professor Martin Pall non sia stata ancora dimostrata esplicitamente per gli esseri umani e la sua relazione con la MCS, vale la pena di rivedere qui la base di questa teoria. I recettori TRPV1 si trovano sulle terminazioni del nervo trigemino. Questi recettori sono coinvolti nella percezione del calore e della pressione. Molti pazienti affetti dalla MCS sentono che la loro pelle brucia quando esposta a sostanze chimiche. I recettori vanilloidi TRP (o TRPV1) sono attivati da molte micotossine e metaboliti secreti da muffe [44]. L'insorgenza della MCS è collegata ai composti che possono attivare i recettori TRPV1 (cioè agonisti) come etere, eugenolo, cloro, anidride solforosa, toluene, amilacetato e alcoli alifatici [43,45]. L'attivazione potente del recettore TRPV1 può iniziare una reazione infiammatoria, che aumenta l'iperattività dei recettori TRPV1 [46] e quindi si propaga un circolo vizioso.

Nella MCS è importante anche il ruolo del recettore TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1/TRP tipo 1 Recettore ankyrin). Agonisti TRPA1, come alcune spezie come l'olio di senape e molte sostanze chimiche nelle piante, cibo, cosmetici e sostanze inquinanti come acroleina, ipoclorito, aldeidi nocivi, compresi i costituenti del fumo come metacroleina, metil vinil chetone e la croton aldeide attivano le fibre C periferiche, causando dolore acuto, iperalgesia termica e meccanica e infiammazione neurogena. Questi agonisti formano legami covalenti reversibili con i recettori TRPA1 che portano all'attivazione del recettore. Molti agonisti TRPA1 reagiscono con gruppi tiolici (SH-) in glutazione ridotto, compromettendo così la sua funzione antiossidante. È stato trovato che i recettori TRPA1 rispondono con maggiore intensità se non ci sono livelli ridotti di glutazione ridotto, come nel caso dei pazienti con la MCS. Modifiche covalenti prolungate e elevata attività TRPA1, ad es. causate dall'esposizione agli agonisti o all'infiammazione TRPA1, possono causare sintomi prolungati nei pazienti con la MCS anche a piccole concentrazioni [15].

È stato osservato che i pazienti con la MCS hanno reagito in modo più forte rispetto ai gruppi di controllo all'agonista TRPA1 acroleina. Entrambi i gruppi sono stati esposti ad acroleina ed eptano nella stanza dei test.

Rispetto ai gruppi di controllo, i pazienti con la MCS presentavano una maggiore irritazione sensoriale di occhi, naso e gola quando esposti ad acroleina mascherata con eptano. In nessuno dei gruppi è stata rilevata reattività ad eptano puro [47].

I recettori NMDA (N-metil-D-aspartato), che sono attivati da glutammato ed aspartato, sono importanti per molte funzioni cerebrali, ad es. per la memoria. Nella MCS, è stato riferito che il recettore NMDA diventa iperattivato [10,48]. I recettori NMDA sono regolati dall'omeostasi locale e la loro funzione può essere compromessa da uno squilibrio nel loro stato ossidoriduttivo del tessuto, e in particolare dalla privazione di glutazione [49] e pirroloquinolina chinone (PQQ). Nel cervello, il rilascio di questi radicali reattivi, in particolare l'ossido nitrico (NO) e il perossinitrito (ONOO-), aumenta il rilascio di istamina dalle cellule neuronali e dai mastociti, accelerando ulteriormente la sintesi di ossido nitrico sintasi (NOS) [50]. Queste sostanze contribuiscono alla perdita di permeabilità nel BBB. Non solo i radicali reattivi, ma anche i VOC e un contenuto ridotto di ATP facilitano l'attivazione dei recettori NMDA [48]. I radicali formati ossidano gli enzimi (ad esempio glutazione-S-transferasi) che sono necessari nella seconda fase del metabolismo delle sostanze esogene [51,52]. Così il sistema di disintossicazione del corpo continua a deteriorarsi. I radicali stimolano anche i recettori TRP che a loro volta attivano i recettori NMDA. Questa reazione a catena non solo porta a un'eccessiva attivazione del recettore, ma diventa anche sempre più

intensa. La produzione di grandi quantità di ossido nitrico, perossinitrito e la formazione di superossido portano a più di 20 reazioni avverse nel corpo, come ben documentato in letteratura [10].

Ipoperfusione cerebrale e disfunzione corticale

C'è stata una disfunzione indotta da una sfida chimica nel cervello, valutata mediante una tomografia computerizzata ad emissione di fotoni singoli (SPECT), specialmente nelle regioni di elaborazione degli odori [4]. Allo stesso tempo, le capacità cognitive dei pazienti erano compromesse [53]. Quando i pazienti con la MCS o ipersensibilità elettrica (EHS) sono stati studiati mediante tomografia computerizzata con ecografia cerebrale pulsata, vi era una riduzione del 50,5% del flusso sanguigno nell'arteria cerebrale media in entrambi gli emisferi, evidenza di insufficiente flusso sanguigno e ipoperfusione cerebrale [4]. Inoltre, la capacità pulsatile delle arterie era piuttosto consistentemente ridotta nella regione capsulotalamica della regione del lobo temporale, che comprende il sistema limbico e il talamo [4]. In concomitanza con l'ipoperfusione cerebrale, è stata rilasciata istamina dalle cellule nervose e dai mastociti causando una rottura della BBB. Ci sono risultati sperimentali che l'ischemia-ipossia (carenza di ossigeno) può causare danni alla BBB e ipoperfusione cronica nell'area dell'ippocampo e quindi portare a un deterioramento delle funzioni cognitive e della memoria.

Le misurazioni del consumo di glucosio cerebrale durante la stimolazione olfattiva hanno rivelato che l'attività corticale in soggetti con la MCS differisce da quella di individui sani [54]. Durante la stimolazione olfattiva è stata riscontrata una aumentata sensibilizzazione neuronale anche in aree subcorticali che indica una iperattivazione su larga scala [55].

Altri disturbi centrali

In aggiunta ai disturbi olfattivi anche la compromissione otoneurologica è stata implicata nella fisiopatologia della MCS [56,58]. Queste disabilitanti conseguenze audiologiche hanno un grande impatto sulla qualità della vita dei pazienti. I disturbi includono una ridotta tolleranza del suono e iperacusia [56], che si presenta come una mancanza di soppressione controlaterale nell'emissione otoacustica evocata dai transienti [57]. La percezione sensoriale può essere una conseguenza fisiologica degli effetti tossici di alcuni xenobiotici sul sistema nervoso centrale (vedi sotto). Pertanto, sulla base di questi dati otoneurologici, sembra imperativo indagare la funzione vestibolare dei pazienti con la MCS [58].

Alcuni xenobiotici hanno effetti neurotossici e citotossici diretti

Alcuni xenobiotici sono neurotossine, ad esempio in edifici danneggiati dall'acqua infestati da muffe, la secrezione di octenolo può compromettere le funzioni del gene regolatore per il neurotrasmettitore dopamina. Pertanto, l'octenolo può causare la disfunzione del sistema nervoso, compresi i deficit di memoria [59]. La recente scoperta di un nuovo sistema vascolare linfatico nelle meningi del cervello [60] solleva la possibilità di un'alternativa al gateway BBB consentendo agli agenti tossici l'accesso diretto al tessuto cerebrale.

Elevati livelli di istamina non IgE mediata

Alcuni studi precedenti hanno indicato che l'esposizione a profumi e fragranze ha aumentato i livelli di istamina non IgE mediata in modo dose-dipendente. Nei pazienti con la MCS, i livelli di istamina aumentavano significativamente più che nei gruppi di controllo sani [61]. Uno studio recente ha dimostrato che il 20% dei pazienti con la MCS (non esposti) e il 40% dei pazienti con EHS avevano livelli elevati di anticorpi IgE e di istamina.

È interessante notare che non è stata rilevata alcuna correlazione tra livelli elevati di istamina e IgE. In altre parole, l'istamina è stata rilasciata in seguito a un processo non allergico.

L'istamina e altri fattori infiammatori possono danneggiare la BBB, rendendola più permeabile alle cellule infiammatorie che mantengono l'infiammazione [4].

Disregolazione immunitaria e suoi biomarcatori

Nella MCS possono essere rilevati vari marcatori indicativi di infiammazione sistemica, sebbene vi siano ampie variazioni tra i pazienti [4,6,13,31,62]. La Tavola 2 mostra i potenziali biomarcatori aggregati che possono aiutare nella diagnosi. Questa tavola è stata combinata utilizzando la pubblicazione di Belpomme et al. come spina dorsale [4]. Sebbene questo studio abbia diversi limiti metodologici, a nostro parere i biomarcatori presentati sono di grande interesse scientifico per un'ulteriore valutazione. In questa pubblicazione i valori ottenuti dal test del paziente sono stati confrontati con i valori di riferimento riportati dai produttori. Una migliore valutazione avrebbe richiesto il confronto con un gruppo di controllo corrispondente. In futuro, potrebbe diventare possibile che i laboratori clinici siano in grado di testare attività anormali degli enzimi che partecipano al metabolismo xenobiotico e che siano in grado di misurare la diminuzione dei livelli plasmatici ossidati e ridotti di glutazione e i livelli di nitrito/nitrato. Inoltre, è stato previsto che diventeranno ampiamente disponibili i biomarcatori in grado di misurare uno stato di ossidoriduzione anomalo [6, 31]. Dopo l'esposizione, i pazienti con la MCS hanno elevati livelli plasmatici di fattore di crescita nervosa (NGF), concentrazioni di sostanza P e di neuropeptide vasoattivo VIP [22,31,49,62].

Tavola 2		
Potenziali biomarcatori per la diagnosi della MCS *		
Si mette in evidenza da Belpomme et al. 2015 [4]. Le limitazioni di questo lavoro sono menzionate nel testo.		
Biomarcatore	Intervallo di riferimento e significato clinico	In quale percentuale dei pazienti MCS e EMS il marcatore aumenta/si abbassa (N=727)
Alta sensibilità CRP (hs-CRP)	Inferiore 3 mg/L I valori compresi tra 1 e 10 mg/L sono segni di infiammazione sistemica.	Aumento nel 14,7% dei pazienti studiati
Istamina	Inferiore 10 nmol/L L'istamina è un importante neurotrasmettitore e mediatore dell'infiammazione, può essere un sostituto per la neuroinfiammazione.	Aumento nel sangue periferico del 40% dei pazienti studiati.
Proteina S100B	Inferiore 0.105 µg/L Derivata dalle cellule gliali è un indicatore d'ipoperfusione e danno al cervello.	Aumento nel 15.5% dei pazienti studiati
Vitamina D2 e D3	10-30ng/mL La diminuzione del valore è il risultato della malattia, ma non la causa dell'infiammazione. Il deficit deve essere corretto.	Diminuzione nel 25% dei pazienti studiati
Nitrotirosina (NTT)	Sotto 0.9 µg/mL La NTT si forma come risultato della reazione allo stress ossidativo e nitrosativo. Sia la proteina S100B che la nitrotirosina si riferiscono alla rottura della barriera ematoencefalica	Aumento nel 29% dei pazienti studiati; insieme con l'aumento della proteina patologica S1000B, il disequilibrio in questi due marcatori è stato riscontrato nel 55-60% delle persone esaminate.
HSP 70 e HSP27 (proteine dello shock termico)	Sotto 5 µg/mL. Lo stress ripetuto può causare una sovraespressione continua di HSP. Queste proteine sono altamente conservate e fungono da chaperons molecolari e protettori di cellule.	Aumento nel 7-19% e nel 11-26% delle persone studiate
Anticorpi Anti-mielina	Questi anticorpi sono biomarcatori di autoimmunità	Sono rilevati nel 17-29% delle persone studiate
Melatonina (6-OH-MS e creatinina è stata misurata nelle urine delle 24 ore	Un abbassamento 6-OH-MS/Crea ratio è un segnale della ridotta capacità a superare lo stress ossidativo. Questo può anche spiegare perché molti pazienti hanno anche disturbi del sonno	Tutti i pazienti sono stati trovati con abbassamento di 6-OH-MS/Crea ratio
Sommario: livelli elevati di S100B. NTT e Istamina sono stati trovati nel 70-80% dei pazienti esaminati		

* In aggiunta, i pazienti possono essere esaminati per concentrazioni di αMSH (ormone alfa Melanocitastimolante), VIP (Peptide intestinale vasoattivo), NGF (Fattore di crescita nervoso) [61]. La tabella contiene un numero di biomarcatori che sono di uso corrente per altri utilizzi, ma non sono ancora stati sfruttati nella valutazione dei pazienti con la MCS. In tutti i pazienti con la MCS, è possibile trovare indicazioni per livelli (o attività) ridotte di GSH (glutazione) e CAT (catalasi) e GST (glutazione transferasi) [6, 9]

Disintossicazione alterata

La rimozione dei contaminanti dal corpo è generalmente un processo a due fasi: in primo luogo, l'agente estraneo reagisce con una molecola con un gruppo reattivo e il prodotto intermedio reagisce successivamente con una nuova molecola per produrre un prodotto finale solubile in acqua (coniugato) per consentire la sua secrezione dal corpo [51,52]. La via e la velocità delle reazioni sono regolate dagli enzimi catalitici. I catalizzatori della prima fase sono gli enzimi P450, ad es. CYP2D6 [63,64]. La seconda fase include diversi enzimi come il glutatione-S-transferasi (GST). Negli esseri umani sani, l'attività degli enzimi aumenta quando il corpo è esposto a sostanze estranee, ma un errato pH, la temperatura, la salinità o una carenza di elementi in traccia come Zn, Se o una carenza di glutatione possono compromettere l'attività degli enzimi. I pazienti con la MCS diventano sintomatici ad una vasta gamma di sostanze chimiche. Pertanto, diversi pazienti possono avere problemi a causa di contenuti variabili o di attività diverse di vari enzimi [31]. Gli xenobiotici possono evocare cambiamenti epigenetici; questi possono cambiare la capacità del corpo di sintetizzare questi enzimi essenziali. I metaboliti intermedi possono essere più tossici dei prodotti chimici originali e la durata del prodotto intermedio nel corpo per un lungo periodo, ad es. a causa della perdita di attività enzimatica, può essere molto dannoso [6].

"L' ostacolo" nel metabolismo tende ad essere la seconda fase [10]. Nei pazienti con la MCS, le attività degli enzimi CAT e GST possono essere significativamente inferiori rispetto ai soggetti sani [31,49]. In particolare, i pazienti con la MCS possono avere seri problemi quando le quantità di glutatione ridotto e ossidato diminuiscono significativamente [31]. Il glutatione non è solo un antiossidante ma è anche un co-fattore di numerosi enzimi e partecipa alla seconda fase della detossificazione, ad es. la coniugazione.

La MCS è associata con l'ambiente con muffe

Ci sono diversi rapporti che collegano la MCS con l'esposizione a gas organici nei cosiddetti "edifici malati" [36, 65-71]. Inoltre, l'esposizione alle muffe in ambienti interni è stata segnalata come fattore scatenante della MCS [65, 72-75]. Nei nostri contesti clinici, una percentuale significativa di pazienti con la cosiddetta "malattia legata alla muffa" presenta intolleranza a un elenco in continua espansione di xenobiotici chimicamente non correlati che erano stati precedentemente tollerati [76]. Questa intolleranza acquisita si adatta bene al paradigma di TILT [23,24]. Questa intolleranza può svilupparsi anche nei bambini piccoli che sono stati esposti agli xenobiotici in un ambiente con muffe [77]. I bambini piccoli non dichiarerebbero mai di avere nausea, mal di testa, vertigini per ottenere dei benefici, non possono fingere di sentirsi male quando entrano nel reparto giocattoli in un centro commerciale. I bambini non evitano nuovi giocattoli senza un motivo valido. Quindi il problema non è psicologico e non può essere spiegato dal condizionamento come nel caso del cane di Pavlov [78]. La spiegazione della "diffusione" della sensibilità è stata fornita in un'analisi completa [43]. La multipotenza dei recettori TRP (vedi sotto) può far luce sul motivo per cui la MCS può svilupparsi in pazienti con esposizione prolungata a muffe da interni e a sostanze organiche volatili (VOC) e perché successivamente una piccola percentuale può anche sviluppare la sindrome da ipersensibilità elettromagnetica (EMS) Secondo le informazioni recensite da Pall nel 2004, dialdeidi idrofobiche, altre micotossine e composti organici volatili microbici (mVOC) escreti nell'aria ad esempio da *Starkybotrys* e altre specie di microbiota legate all'umidità, possono stimolare direttamente i recettori vanilloidi o evocare l'infiammazione che a sua volta può innalzare l'attività vanilloide. Entrambi i percorsi possono agire sinergicamente [43]. Poiché l'esposizione a un ambiente con muffa può causare lo sviluppo della MCS, il fondamento dei meccanismi dettagliati di questo il fenomeno merita di essere chiarito in studi longitudinali ben progettati. Le ultime scoperte che molte micotossine possono creare nuovi canali ionici nelle membrane cellulari sono di particolare interesse [79].

Teorie per spiegare la MCS

I meccanismi putativi che spiegano la MCS sono stati recentemente rivisti [75]. In breve, gli autori hanno esaminato ampiamente la letteratura, comprese le revisioni sistematiche pubblicate in precedenza sui test di provocazione. Hanno trovato prove che implicano diversi sistemi di organi e soglie di odori alterati, irritabilità trigeminale primaria delle vie aeree superiori, alterazione del sistema immunitario ed effetti neurotossici, sensibilizzazione dipendente dal tempo, perdita indotta da tossicità sulla tolleranza, ecc. Gli autori della revisione hanno concluso che i dati disponibili non supportano i meccanismi classici mediati dal recettore o idiosincratici nello sviluppo della MCS. Hanno anche messo in discussione una causa psicologica della malattia e hanno invocato a sorpresa uno screening dell'intero genoma che speculasse sul fatto che una migliore comprensione dei fattori genetici avrebbe finalmente aperto la strada alla cura. È stato affermato [1] che non vi è alcun meccanismo tossicologico coinvolto nella MCS. Gli argomenti a supporto di questo ragionamento erano: a) i sintomi della MCS sono causati da concentrazioni minime di agenti putativi tali che non esiste una relazione biologica alla dose-risposta; b) gli agenti che colpiscono sono biologicamente e chimicamente eterogenei; c) i marcatori immunologici rilevati nei pazienti sono variabili e non sono rilevati in modo costante e d) dopo i test di provocazione i marcatori di infiammazione non sono sempre rilevabili. Sulla base di questi argomenti, gli autori [1] affermano che i sintomi della MCS sono funzionali e conseguentemente che la MCS non è affatto una malattia. Ignorando completamente il contributo dell'infiammazione neurogena e un ampio corpus di rapporti che descrivono i meccanismi di azione delle micotossine, sottolineano che *"le reazioni croniche possono essere spiegate da risposte di stress fisiologico agli stimoli ambientali associati alla paura, ad esempio fattori interni come muffe, in particolare. I meccanismi per evitare la paura possono essere attivati automaticamente e rapidamente anche con il minimo accenno di pericolo, portando a reattività ed evitamento ricorrenti. ... Esagerando i pericoli dell'aria interna ed incoraggiando l'evitamento aumenta il rischio di sviluppare reattività cronica, mantenendo i sintomi, l'evitamento e la cattiva salute"*. Questa affermazione è in contrasto con una bizzarra "epidemia di paura esagerata" riportata nel 2017 da ostetriche, infermieri e medici generici che lavoravano in uno degli ospedali ostetrici di Helsinki. Si scoprì che quell'ospedale era stato infestato in modo grave dal microbiota di umidità interna. Un altro incidente ha coinvolto dei poliziotti che lavoravano a Oulu, in Finlandia, dove quasi il 50% di tutti i lavoratori ha iniziato a presentare contemporaneamente un riflesso condizionato all'aria interna.

La reattività di uno dei pazienti che hanno frequentato questo ospedale ostetrico è mostrata in Fig. 3 (vedi sotto). Al momento non esiste un singolo test per rilevare la MCS. In questa situazione, le abilità diagnostiche mediche dovrebbero essere descrittive e basate sull'osservazione di un fenomeno piuttosto che affidarsi esclusivamente alla misurazione di alcuni parametri biochimici. Potremmo contrastare l'argomento affermando che è proprio questa la natura dei recettori TRPV e TRPA che possiedono la capacità di reagire a un'ampia varietà di stimoli, cioè sono intenzionalmente multi-specifici [15,43]. Ciò significa che molti agenti eterogenei con strutture chimiche molto diverse possono agire da agonisti a questi recettori. L'attivazione del recettore può essere sopraffatta, portando a una soglia ridotta in un ambiente di continua infiammazione locale. Questi recettori non "hanno bisogno" di quantità tossiche di sostanze per evocare i sintomi.

Figura 3 (non riprodotta nella traduzione): MCS in una paziente con Sindrome dell'edificio malato

La legenda

Una giovane donna era stata esposta fin dalla sua infanzia ad un ambiente con muffa. Ha gradualmente sviluppato la MCS, che non è ufficialmente riconosciuta come malattia. La Fig. 3-1 mostra l'orticaria come la dermatite quando ha visitato l'ospedale con problemi di aria interna. Le figure 3-2 e 3-3 mostrano l'aspetto dell'orticaria durante la sua permanenza in ospedale. Doveva indossare il suo cappello di lana perché aveva bisogno di tenere la finestra sempre aperta (temperatura esterna di -5°C). Il suo viso era gonfio, aveva mancanza di respiro, una sensazione di prurito alla gola, al collo e una sensazione di pesantezza al petto. Quando le fu dato dell'ossigeno il gonfiore del suo viso e l'orticaria si alleviarono un po'. Le sue guance non erano più calde come prima. La Fig. 3-4 mostra la sua terza visita all'ospedale quando sperimentò di nuovo lo stesso tipo di dermatiti e problemi respiratori. È stato ottenuto il permesso scritto per pubblicare la foto. È interessante notare che i sintomi sono comparsi gradualmente (entro 1-2 ore). Il trattamento con antistaminico è risultato inefficace.

In precedenza Das-Munshi e colleghi [81] hanno esaminato i risultati dei test di provocazione eseguiti su pazienti con la MCS. Come hanno sottolineato gli autori nel loro articolo, la limitazione della maggior parte dei 37 studi esaminati era il loro inadeguato mascheramento, pregiudicando i risultati. Ciononostante, gli autori hanno suggerito che le persone con la MCS reagiscono alle sostanze chimiche poiché possono discernere le differenze tra sfidanti attivi e falsi. La loro conclusione lasciava perplessi, affermando che le risposte dei pazienti erano legate a credenze e aspettative. Possiamo solo aggiungere che l'incoerenza nei risultati è probabilmente dovuta a molti altri fattori, ad es. disegni sperimentali variabili, esclusione e inclusione di co-morbidità e, non ultima, la definizione di MCS.

Il ruolo della sensibilizzazione centrale e del condizionamento Pavloviano

Sebbene per sostenere la MCS siano state proposte molte teorie, due meccanismi - la sensibilizzazione centrale della MCS e l'intolleranza al dolore [82] hanno guadagnato più popolarità. Alcuni autori continuano a sottolineare che la MCS è un tipo perverso di reattività dovuto alla sensibilizzazione centrale. Come affermato da Hoffman e coautori, questo modello postula che "un'ipervigilanza anomala nelle reti subcorticali che coinvolgono l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia insulare e in seguito il reclutamento di risorse regolatorie corticali, compresa l'attivazione della corteccia cingolata anteriore e della corteccia prefrontale" esagera l'interpretazione delle minacce ambientali [83]. Mentre questi processi neurobiologici possono effettivamente aver luogo, questa teoria ignora completamente il possibile contributo dell'infiammazione.

Il coinvolgimento del condizionamento pavloviano della paura sullo sviluppo dell'intolleranza chimica (CI) è stato studiato in un modello di ratto [84] con i risultati estrapolati all'uomo. Tuttavia, gli autori hanno sottolineato che "anche se i processi condizionanti possono in alcuni casi contribuire alla CI", hanno concluso inequivocabilmente che non c'erano prove "che l'IC sia "tutto nella testa" o, peggio ancora, che la CI sia meglio spiegata come disturbo psichiatrico" [84]. Sembra che questo importante messaggio sia stato cancellato nelle citazioni successive. Il condizionamento pavloviano nello sviluppo della MCS fu proposto anche da un altro gruppo [85]. Però, in seguito, usando le scosse elettriche e prove con gli odori, non è stato possibile trovare alcuna prova convincente che fosse presente il condizionamento della paura [86]. Gli ammonimenti di molti articoli che indicano la sensibilizzazione centrale sono che hanno trascurato lo squilibrio immunologico, neuroimmunologico e metabolico associato alla MCS [87].

Le influenze basate sui recettori di elevate concentrazioni di istamina, un noto produttore di infiammazione, che possono penetrare nel BBB e causare la disregolazione centrale sembrano mancare dagli studi che postulano un modello di sensibilizzazione centrale. Ad esempio, di tanto in tanto si può osservare una temperatura corporea labile nella malattia correlata alla muffa associata alla MCS (i nostri dati non pubblicati). La nostra esperienza clinica con i pazienti con la MCS indica che molti malati possono manifestare una miriade di sintomi dopo l'ingresso in edifici con problemi di aria interna, come gli ospedali in Finlandia. Una delle nostre pazienti che è stata ricoverata nella clinica ostetrica di Helsinki per un paio di giorni ha sperimentato la cosiddetta SBS e MCS (Figura 3, vedere la spiegazione nella nota a piè di pagina). Questa clinica è stata trovata infestata dal microbiota dell'umidità e alla fine è stata chiusa. Mentre era in ospedale, essa ha dovuto soggiornare in una stanza singola con una finestra aperta (temperatura esterna di -5°C) e dormire vicino alla finestra indossando un cappello di lana. È importante sottolineare che i suoi sintomi si sono sviluppati gradualmente mentre si trovava in questo ospedale. Pertanto, i sintomi possono rappresentare un tipo ritardato di iperreattività e in nessun modo rientrano nel paradigma dello stress o di una reazione somatoforme. Inoltre, non c'erano prove che fossero coinvolti né la paura né l'isteria, né il profilo di questo paziente si adattava al modello di sensibilizzazione centrale.

Perché la letteratura contemporanea è così parziale nella spiegazione della MCS?

Durante la revisione della letteratura contemporanea, abbiamo rilevato un forte pregiudizio nell'interpretazione della MCS. Gli autori sembrano trascurare il fatto che un essere umano è sia la psiche che il soma, cioè che sono strettamente interconnessi. La tendenza a differenziare la mente dal corpo mina l'approccio olistico inerente alla medicina classica. Alcuni autori sostengono che la malattia è psichiatrica sebbene non abbiano riscontri clinici a sostegno di questa argomentazione [18,19]; altri presentano una prova biochimica tangibile della natura somatica della malattia [3,4,5,6,21,22]. Alcuni cercano di postulare che, poiché il comportamento dei pazienti con la MCS nelle loro impostazioni di test era diverso dai controlli, l'eziologia della MCS si trova "tra le orecchie" [17,18]. Alcune differenze strutturali nel cervello si trovano in piccoli e non confermati studi che iniziano ad acquisire lo status di un dogma indiscutibile [88]. Ciò che rende persino peggiore il problema è che i lettori potrebbero non essere a conoscenza di possibili conflitti di interessi [89,92] e di quante compagnie assicurative o aziende farmaceutiche potrebbero aver influenzato le conclusioni [93].

Sembra che alcuni autori che non sono responsabili per il benessere del paziente, ma affiliati a organismi ufficiali di sanità pubblica che sono autorizzati a sviluppare politiche nazionali e abbiano una posizione di "opinion leader", sono più a favore della psicologizzazione [89,91]. Questi corpi tendono a interpretare la malattia come una specie di angoscia [88] o un tratto della personalità [18] che è probabilmente attribuibile a una percezione perversa dell'ambiente. Questa politica favorisce gli interessi delle compagnie assicurative: la malattia psichiatrica non è mai una malattia professionale e quindi non viene mai compensata. Inoltre, alcuni degli studi potrebbero presentare difetti metodologici, ad es. [17], dove il gruppo di controllo non era costante durante l'intero studio e le conclusioni non erano suffragate dai risultati. Si può dire che questa è una discussione filosofica sulla falsariga di "Cosa è nato prima: l'uovo o la gallina"? Non c'è risposta. Ma se poniamo la domanda - Che cosa viene prima: la rottura dell'omeostasi del corpo, i processi di disintossicazione danneggiati, le reazioni di stress ossidativo e nitrosativo o il cambiamento del comportamento, la risposta potrebbe essere più chiara. Le anomalie biochimiche, immunologiche e neuroimmunologiche sono state completamente trascurate in tutti gli studi che tentavano di giustificare la natura psicologica del problema [17,18,88,91]. Questa negligenza potrebbe essere intenzionale (conflitto di interessi) [89,91] o non intenzionale (mancanza di un background completo). A nostro avviso, è difficile spiegare perché il comportamento possa scatenare l'infiammazione, ma l'argomento inverso è logico, cioè che l'infiammazione, anche nel cervello, può causare disturbi psicologici per es. depressione, ansia, evitamento. Lo stress evocato dalla iatrogenesi quando viene negata l'esistenza della malattia e al paziente non è permesso di accedere alla previdenza sociale e alle cure mediche possono aggravare il cattivo umore e la depressione.

Secondo la nostra opinione, il pezzo mancante nel puzzle per stabilire se la MCS è una malattia somatica o meno è stato trovato dai medici della Nuova Scozia [94]. La loro ricerca è stata eseguita su 90 pazienti con la MCS (60% donne e 40% uomini); i sintomi sono stati dimostrati chiaramente attraverso la reattività fisiologica nella risposta dei pazienti ad una sostanza in esame in una cabina di prova. I pazienti e l'infermiera erano in cieco alle sostanze di prova. I ricercatori hanno misurato la temperatura della pelle, conduttanza, frequenza cardiaca, elettromiografia di superficie in risposta all'esposizione a sostanze chimiche che sono nell'uso quotidiano. Gli autori hanno suggerito che la risposta rappresentasse un riconoscimento inconscio attraverso il senso chemestetico. Gli autori hanno tratto le seguenti conclusioni importanti: *a)* la tolleranza non può essere sviluppata da un'esposizione lentamente progressiva in un ambiente contaminato; *b)* in ambienti puliti i pazienti sono liberi dai sintomi; *c)* l'ipereccitazione del sistema nervoso può essere ridotta quando lo stress ambientale ripetitivo diminuisce; *d)* ridurre la contaminazione chimica e irritante è benefico per i pazienti con la MCS. Ci si potrebbe chiedere: perché non tutti i pazienti hanno reagito allo stesso modo? La risposta potrebbe essere che la MCS è un'entità eterogenea in cui possono essere coinvolti diversi tipi di reattività a causa del polimorfismo genetico negli enzimi detossificanti, co-morbidity multiple, condizioni croniche latenti quali infezioni croniche. ecc.

Esperienza internazionale con il trattamento della MCS

In questa sezione vogliamo sottolineare alcuni problemi importanti e provare a riassumerli. In realtà, questo argomento non è stato ben affrontato nella letteratura scientifica. Allo stato attuale, sembra che i migliori risultati nel trattamento di pazienti con multi-morbilità inclusa la MCS siano stati ottenuti all'Integral Chronic Care Service, Primary Health Care in Nova Scotia, Canada [95]. Invece di cure mediche frammentate, il centro ha adottato un approccio integrato individualizzato basato su una riabilitazione in quattro fasi. Questo è un approccio multidisciplinare, monitoraggio delle malattie, identificazione di bisogni specifici, interventi dietetici, supporto professionale, riabilitazione funzionale, psicoterapia e interventi per la gestione del dolore e della fatica [95] con gran parte del lavoro condotto in collaborazione con i medici di famiglia.

Come evidenziato sopra, è diventato sempre più chiaro che la MCS è una malattia fisica [10,37,94]. Pertanto, il punto cardine del trattamento è l'evitamento delle ri-esposizioni, la disintossicazione e la correzione delle carenze di nutrienti [95]. Alcuni pazienti con la MCS possono presentare sintomi psichiatrici come ansia e depressione, ma questi potrebbero essere secondari all'infiammazione cronica. È stato riportato che la cosiddetta mindfulness (meditazione e yoga), combinata con la terapia cognitiva (MBCT) non diminuisce o elimina il sintomo di MCS [96]. Sebbene il trattamento psicologico sia stato considerato inefficace anche dai medici del lavoro e dagli psicologi del Finnish Institute of Occupational Health FIOH [90], continuano a raccomandare questo "trattamento", insistendo sul fatto che la MCS è una questione di atteggiamento, una sorta di paura esagerata nei confronti di contaminazioni ambientali e uno stato di condizionamento come nei leggendari cani di Palvov.

Evitando le ri-esposizioni e sostenendo la capacità del corpo di disintossicare le sostanze estranee, è stato possibile ripristinare la capacità lavorativa del paziente con la MCS [11, 97,99]. Ad esempio, in uno studio con tre diversi livelli di evitamento (n = 69), il 70 - 100% dei pazienti sono guariti [99]. Lo studio ha dimostrato che quanto più vasto è l'evitamento, tanto più completo è il processo di recupero. Lo stesso gruppo di ricerca ha riferito di essere riuscito a ripristinare la capacità lavorativa dei pazienti con la MCS (n = 19) che avevano sofferto per anni di questa disabilità. La riabilitazione è stata condotta in aree specifiche in cui c'è stato completo evitamento [97]. Oltre all'evitamento, altri schemi di disintossicazione, ad es. sauna (n = 210), sono stati forniti ai pazienti in cui solo l'evitamento non era molto efficace. In questo caso, la stragrande maggioranza, l'86% dei pazienti ha goduto di un completo recupero [97]. Una correlazione è stata trovata anche tra la riduzione del carico chimico del corpo con il recupero [97]. L'assistenza sanitaria pubblica finlandese non fornisce ai pazienti con la MCS strutture di riabilitazione dove essi possono evitare ogni possibile ingiuria ed essere trattati con schemi di disintossicazione efficaci. L'esposizione a lungo termine è legata alla perdita di capacità lavorativa [29]. Al contrario, il tempestivo trasferimento ai ripari manterrà la capacità di lavorare [100].

Sintomi neurologici e deficit cognitivi sono comuni nei pazienti con la MCS, oltre ad altre co-morbilità come l'asma, la suscettibilità alle infezioni, le malattie autoimmuni e i disturbi endocrini. Alcune carenze e deficit sono facilmente riconoscibili abbastanza presto, ma la diagnosi di alcune condizioni potrebbe essere ritardata. Ad esempio, anche entità ben note come l'"ipotiroidismo tissutale" o malattia non tiroidea, NTI o "sindrome malata eutiroidea" sono spesso trascurate o trattate male [101,103].

Sulla base dell'esperienza clinica accumulata e dei dati di ricerca, il trattamento di un paziente con farmaci deve essere iniziato con la massima cautela, a dosaggi molto bassi, monitorando attentamente la tolleranza del paziente. Lo stress ossidativo cronico porta alla produzione di radicali e ad una carenza di composti nutritivi, che dovrebbero essere identificati prontamente e corretti in modo appropriato. Ad esempio, se il paziente presenta significative carenze di vitamina D e B12, queste devono essere corrette [104]. Poiché il metabolismo degli xenobiotici è compromesso nella MCS, è necessario privilegiare le opzioni non farmacologiche.

Gli antistaminici generalmente non forniscono alcun sollievo dai sintomi della MCS. La maggior parte degli antistaminici bloccano principalmente i recettori H1 (istamina), che sono abbondanti nel tratto respiratorio. Al contrario, i recettori H3 e H4 sono presenti nel cervello. A causa del fatto che il BBB perde ed è più permeabile, l'istamina penetra rapidamente nel cervello, aumentando l'infiammazione neurogena. Pertanto non è consigliabile eseguire un'indagine di provocazione con inalazione di istamina, ad es. per studiare l'iperreattività bronchiale nei pazienti con la MCS.

Il diritto costituzionale dei pazienti deve essere rispettato

La MCS è una condizione che i medici dovrebbero imparare a identificare il prima possibile. Malattie gravi e disabilità possono essere prevenute se c'è un intervento precoce per fermare l'esposizione ed evitare la ri-esposizione. Questo deve essere il cardine del trattamento. In Finlandia, ad esempio, è urgentemente necessaria la designazione di un codice diagnostico ICD-10 con il quale il paziente avrebbe diritto alla previdenza sociale. Permetterebbe infine ai pazienti di accedere ai loro diritti medici e socioeconomici garantiti ad esempio in Finlandia dalla legge (Legge sullo Status e sui Diritti dei Pazienti 785/1992 [105]). Ancora più importante, dovrebbe essere promossa la creazione di ambienti privi di sostanze chimiche per il lavoro e per vivere, oltre a strutture di assistenza sanitaria per garantire il recupero. Maschere, filtri dell'aria e depuratori dovrebbero essere forniti gratuitamente allo stesso modo di molti altri aiuti offerti dalla società. Un'alta priorità dovrebbe essere data alla creazione di protocolli di trattamento multidisciplinari, adottando i migliori che sono già in uso [95] e anche costruendo centri di eccellenza e promuovendo il collegamento in rete tra assistenza sanitaria e sociale per la riabilitazione e la disintossicazione.

Poiché le fragranze sono una delle cause più comuni dei sintomi, il personale infermieristico dovrebbe utilizzare prodotti senza profumo e le strutture sanitarie dovrebbero impegnarsi per ottenere zero emissioni, ad es. l'uso di detersivi non profumati e materiali per riparazioni a basse emissioni. La sensibilità individuale dovrebbe essere riconosciuta. La qualità dell'aria interna si riflette sulla produttività del lavoro non solo degli individui ma in definitiva anche dell'intera società. Dovrebbero essere fatti degli sforzi per migliorare le capacità sia dei medici che del singolo paziente MCS di riconoscere i sintomi il prima possibile per evitare un deterioramento della qualità della vita quotidiana.

Conclusione

La revisione della letteratura fornisce prove convincenti che la MCS è una condizione somatica che dovrebbe essere diagnosticata usando marcatori biochimici e tecniche di imaging oltre all'anamnesi del paziente. Bisogna ammettere che molti dei test biochimici e di imaging non sono ancora sufficientemente valutati per l'uso di routine, ma sembrano promettenti. È nostro dovere sforzarci di convalidare questi metodi e assicurare la loro idoneità per uso clinico.

La qualità della vita e la sicurezza sociale dei pazienti con la MCS dovrebbero essere immediatamente migliorate. La malattia dovrebbe essere designata con un codice ICD-10 (ICD-11) appropriato. L'omeostasi di tutti i percorsi biochimici dovrebbe essere ripristinata adottando un approccio caso per caso. I dispositivi di respirazione motorizzata dovrebbero essere più facilmente disponibili per i pazienti con la MCS. Se la riabilitazione viene fornita tempestivamente, i pazienti possono riacquistare le proprie capacità lavorative. Il cardine del trattamento è l'evitamento di fattori predisponenti, fornendo ambienti di lavoro e di vita puliti. La correzione dei disturbi metabolici e delle condizioni cliniche latenti è essenziale per ottenere una cura. I lettori della letteratura relativa alla MCS dovrebbero essere attenti ai potenziali pregiudizi e conflitti di interesse degli autori di questi rapporti e dovrebbero tenere una mente aperta sulle loro conclusioni. Qualsiasi dichiarazione che affermi che la MCS non sia una vera malattia medica dovrebbe essere respinta dalle comunità scientifiche e mediche internazionali.

REFERENZE

1. Sanio M and Karvala K. Indoor air and environmental sensitivity. Suomen Lääkärilehti 13/20117, pp848-854. [Article in Finnish].
2. Gibson PR. 2016. The hidden marginalization of persons with environmental sensitivities. *Ecopsychol* 8:131-137.
3. Crumpler D. MCS and EHS: An Australian Perspective *Ecopsychology*. May 2017, ahead of print. <https://doi.org/10.1089/eco.2016.0041>
4. Belpomme D, Campagnac C, Irigary P. 2015. Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Rev Environ Health* 30:251-71.
5. Shoemaker RC, Schaller J, Schmidt P. 2005. *Mold Warriors: Fighting America's hidden threat*. Gateway Press. Baltimore
6. De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, Thai JC, Korkina L. 2011. The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health*. 8:2770–97.
7. Rossi S and Pitidis A. 2018. Multiple chemical sensitivity: review of the state of the art in epidemiology, diagnosis and future perspectives *J Occup Envir med*, Publish Ahead of Print DOI:10.1097/JOM.0000000000001215
8. Documento de consenso 2011. Sensibilidad Quimica Multiple. Gobierno de Espana. Ministerio de sanidad politica social e igualdad. http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/SQM_documento_de_consenso_30nov2011.pdf
http://mspsi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/SQM_documento_de_consenso_30nov2011.pdf
9. De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maini G, et al. 2010. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 248:285–92.
10. Pall ML. 2009. Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms (part eight, chapter 92) *kirjassa Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T, editors. General ad Applied Toxicology, 3rd Edition. New Jersey: Wiley 2009.*
11. Hope J. A review of the mechanisms of injury and treatment approaches for illness resulting from exposure to water-damaged buildings, mold, and mycotoxins. 2013. *Sci World J*. 2013:767482
12. Fisherman EW, Cohen G. 1973. Chemical intolerance to butylated-hydroxyanisole (BHA) and butylated-hydroxytoluene (BHT) and vascular response as an indicator and monitor of drug intolerance. *Ann Allergy*. 31:126-33.
13. Dantoft TM, Andersson L, Nordin S, Skovbjerg S. 2015. Chemical intolerance. *Curr Rheumatol Rev* 11:167-84.
14. Ishikawa S, Miyata M, Sakabe K, Chemical sensitivity (CS). 2005. *Nihon Rinsho* May; 63 Suppl 5:179-84. [Article in Japanese]
15. Bessac BF and Jordt S-E. 2008. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and

reflex control, physiology (Bethesda) 23:360-370.

16. Löwhagen O. 2015. Diagnosis of asthma - new theories. *J Asthma* 52:538-44.
17. Hillert L, Javanovic H, Åhs F, Savic I. 2013. Women with multiple chemical sensitivity have increased harm avoidance and reduced 5-HT (1A) receptor binding potential in the anterior cingulate and amygdala. *PloSOne*; 8 (1):e54781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054781>
18. Witthöft M, Rist F, Baller J. 2008. Evidence for a specific link between the personality trait of absorption and idiopathic environmental intolerance. *J Tox Environ Health A*. 71:795-802.
19. Göthe CJ, Molin C, Nilsson CG. 1995. The environmental somatization syndrome. *Psychosom* 36:1-11.
20. Straus DC. 2011. The possible role of fungal contamination in sick building syndrome. *Front Biosci (Elite Ed)* 3:562-80.
21. Shoemaker RC. 2010. *Surviving mold: Life in the era of dangerous buildings*. Otter Bay Books. Baltimore.
22. Shoemaker RC, House D, Ryan JC. 2010. Defining the neurotoxin derived illness chronic ciguatera using markers of chronic system inflammatory disturbances: a case/control study. *Neurotoxicol Teratol* 2:633-9.
23. Miller CS. 2001. Toxicant-induced loss of tolerance. *Addiction* 96:115-37.
24. Miller CS. 2001. The compelling anomaly of chemical intolerance. *Ann NY Acad Sci* 933: 1-23.
25. Hausteiner C, Bornschein S, Hansen J, Zilker T, Förstl H. 2005. Self-reported chemical sensitivity in Germany: a population-based survey, *Int J Hyg Environ Health* 208:271-8.
26. Berg ND, Linneberg A, Dirksen A, Elberling J. 2008. Prevalence of self-reported symptoms and consequences related to inhalation of airborne chemicals in a Danish general population. *Int Arch Occup Environ Health* 81:881-7.
27. Hannuksela M and Haahtela T. 2011. Tuoksuyliherkkyys on todellista. Scent sensitivity is real. *Duodecim* 127:706-11. [Article in Finnish].
28. Pallasaho P. Prevalence and determinants of respiratory symptoms, asthma, chronic bronchitis and allergic sensitization in Helsinki. *FinEsS-tutkimus University of Helsinki 2006*, p.40
<http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/pallasaho/prevalent.pdf>
29. Genus SJ. 2010. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ* 408:6047-61.
30. Gibson PR, Elms AN-M, Ruding LA. 2003. Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Envir Health Perspect* 111:1498-1504.
31. Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Ståhl A, Bende M. 2005. Changes in levels of Nerve Growth Factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals. *Environ Health Perspect* 113:849-52.
32. Cullen MR. 1987. Multiple chemical sensitivities: summary and directions for future investigators. *Occup Med* 2:801-4.
33. Bartha L, Baumzweiger W, Buscher DS, Callender T, Dahl KA, Davidoff A, et al. 1999. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* 4:147-149.
34. Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. 2005. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)-- suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health* 2008:141-51.

35. AMICA: International congress of Amica, "MCS: therapies and prevention". The Rome resolution. Rome 1-16. January 2015 <http://www.infoamica.it/international-congress-mcs-therapies-and-prevention-rome/>
36. Miller CS and Prihoda TJ. 1999. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 15:370-385.
37. Hojo S, Kumano H, Yoshino, Kakuta K, Ishikawa S. 2003. Application of Quick Environmental Exposure Sensitivity Inventory (QEESI) for Japanese population: study of reliability and validity of the questionnaire. *Toxicol Ind Health* 19:41-49.
38. Rasimus-Sahari S. Effects of microbial mitochondrotoxins from blood and indoor air on mammalian cells. Väitöskirja. 2016, Helsingin yliopisto, maatalous-metsätieteellinen tiedekunta, elintarvike- ja ympäristötieteiden laitos, Dissertationes Scholae Doctoralis Scientiae Circumiectalis, Alimentariae, Biologicae. Universitatis Helsinkiensis - URN:ISSN ISBN:2342-5431, <http://helda.helsinki.fi/handle/10138/159395>
39. Korkalainen M, Täubel M, Naarala J, Kirjavainen P, Koistinen A, Hyvärinen A, et al. 2017. Synergistic proinflammatory interactions of microbial toxins and structural components characteristic to moisture-damage buildings. *Indoor Air* 27:13-23.
40. Griffiths DE. 2005. Psi-Screen, an In Vitro Toxicity Test System: Applications in Bioassay of Perfumes and Fragrance Chemicals. *ATLA* 33:471-486.
41. Ustaa J, Hachemb Y, El-Rifaia O, Bou-Moughlabey Y, Ehtay K, Griffiths D et al. 2013. Fragrance chemicals lylal and lilial decrease viability of HaCat cells' by increasing free radical production and lowering intracellular ATP level: Protection by antioxidants. *Toxicol In Vitro*. 27: 339-348.
42. Yang JL, Weissman L, Bohr VA, Mattson MP. 2008. Mitochondrial DNA damage and repair in neurodegenerative disorders. *DNA Repair (Amst)*; 7:1110-20.
43. Pall ML, Anderson J. 2004. The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59:363-375.
44. Szallasi A, Biro T, Szabo T, Modarres S, Petersen M, Klusch A et al. 1999. A non-pungent triprenyl phenol of fungal origin, scutigeral, stimulates the rat dorsal root ganglion neurons via interaction at vanilloid receptors. *Br J Pharmacol*. 126:1351-8.
45. Pall ML. 2007. Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO-cycle. *Med Hypoth* 69:821-5.
46. Szallasi A e Blumberg PM. 1999. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 51:159-211.
47. Claeson AS, Andersson L. 2017. Symptoms from masked acrolein exposure suggest altered trigeminal reactivity in chemical intolerance, *Neuro Toxicol* 60;92-98.
48. Pall ML. 2002. NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents at the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J*. 16:1407-17.
49. Millqvist E. 2000. Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms. *Allergy* 55:546-550.
50. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, and Aggarwal BB. 2010. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* 49:1603-16.

51. Hodgson E, Goldstein JA. Metabolism of Toxicants Phase I Reactions and Pharmacogenetics. In: Hodgson E, Smart R.C. Introduction to biochemical toxicology 3rd ed. Chapter 5, pp.67-113 (2001).
52. Rose RL, Hodgson E. Adaptation to Toxicants. Chemical and Environmental Factors Affecting Metabolism of Xenobiotics In: Hodgson E, Smart RC. Introduction to biochemical toxicology 3rd ed. Chapter 8, pp. 163-198 (2001)
53. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. 2009. Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci* 287:72-78.
54. Chiaravalloti A, Pagani M, Micarelli A, Di Piero B, Genovesi G, Alessandrini M, Schillaci O. 2015. Cortical activity during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity: a (18) F-FDG PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:733-40.
55. Alessandrini M, Micarelli A, Chiaravalloti A, Bruno E, Danieli R, Pierantozzi M, Genovesi G, Öberg J, Pagani M, Schillaci O. 2016. Involvement of subcortical brain structures during olfactory stimulation in multiple chemical sensitivity. *Brain Topog* 29:243–252.
56. Viziano A, Micarelli A, Alessandrini M. 2017. Noise sensitivity and hyperacusis in patients affected by multiple chemical sensitivity. *Int Arch Occup Environ Health* 90:189-196.
57. 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. 2016 *Noise Health* 18:143-9.
58. Micarelli A, Viziano A, Bruno E, Alessandrini M. Vestibular impairment in Multiple Chemical Sensitivity: Component analysis findings. 2016. *J Vestib Res* 26:459-468.
59. Inamdar A, Hossain M, Bernstein AI, Miller GW, Richardson JR, Bennett JW. 2013. Fungal-derived semiochemical 1-octen-3-ol disrupts dopamine packaging and causes neurodegeneration, *PNAS* 110:19561-6.
60. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD. 2015. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 523:337-341.
61. Elberling J, Skov PS, Mosbech H, Holst H, Dirksen A, Johansen JD. 2007. Increased release of histamine in patients with respiratory symptoms related to perfume. *Clin Exp Allergy* 37:1676-80.
62. Kimata H. 2004. 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* 207: 159-163.
63. Guengerich FP. 2003. Cytochromes P450. *Drugs, and Diseases. Mol Interventions* 3: 194-204.
64. McKeown-Eyssen B, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V. 2004. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2, and MTHFR. *Int J Epidemiol.* 33:971–8.
65. Arnold-Llamosas PA, Arrizabalaga-Clemente P, Bonet-Agusti M, de la Fuente-Brull X. 2006. Multiple chemical sensitivity in sick-building syndrome. *Medicina Clinica (Barcellona)* 126:774-778.
65. Davidoff AL and Keyl PM. 1996. Symptoms and health status in individuals with multiple chemical sensitivities syndrome from four reported sensitizing exposure and general population comparison group. *Arch Environ Health* 51:201-213.
66. Hodgson M. 2000. Sick building syndrome. *Occup Med* 15:571-585.

67. Salin JT, Salkinoja-Salonen M, Salin PJ, Nelo K, Holma T, Ohtonene P, Syrjälä H. 2017. Building-related symptoms are linked to the in vitro toxicity of indoor dust and airborne microbial propagules in schools: A cross-sectional study. *Environ Res Apr*; 154:234-239.
68. Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. 1997. Sick-building syndrome. *Lancet* 349:1013-6.
69. Ross GH. 1997. Clinical characteristics of chemical sensitivity: an illustrative case history of asthma and MCS. *Environ Health Perspect* 105:43-441.
70. Welch L. S. and Sokas R. 1992. Development of multiple chemical sensitivity after an outbreak of sick-building syndrome. *Toxicology and Industrial Health* 8:47-50.
71. Claeson AS, Levin JO, Blomquist G, Sunesson AL. 2002. Volatile metabolites from microorganisms grown on humid building materials and synthetic media. *J Envir Monitoring* 4:667-672.
72. Lee TG. 2003. Health symptoms caused by molds in a courthouse, *Archives of Environmental Health* 58:442-446.
73. Mahmoudi M, Gershwin ME. Sick building syndrome. III. *Stachybotrys chartarum*. 2000. *J Asthma* 37:191-198.
74. Straus DC, Cooley JD, Jumper A. 2003. Studies on the role of fungi in sick building syndrome. *Arch Environ Health* 58:475-478.
75. Valtonen V. Clinical Diagnosis of the Dampness and Mold Hypersensitivity Syndrome: Review of the Literature and Suggested Diagnostic Criteria. *Front Immunol. eCollection 2017 Aug 10*;8:951. doi: 10.3389/fimmu.2017.00951.
76. Tuuminen T and Rinne K. Severe sequelae to mold-related illness as demonstrated in two Finnish cohorts. *Frontiers in immunol* 2017, Apr 3;8:382. doi: 10.3389/fimmu.2017.00382. eCollection 2017.
77. Pavlov IP. 1920. *Conditioned reflexes*. Oxford University Press. London/New York.
78. Mikkola R, Andersson MA, Kredics L, Grigoriev PA., Sundell N. and Salkinoja-Salonen MS. 2012. 20-Residue and 11-residue peptaibols from the fungus *Trichoderma longibrachiatum* are synergistic in forming Na⁺/K⁺-permeable channels and adverse action towards mammalian cells. *FEBS* 279:4172-90.
79. Hetherington LH, Battershill JM. 2013. Review of evidence for a toxicological mechanism of idiopathic environmental intolerance. *Hum Exp Toxicol* 32: 3-17.
80. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. 2006. Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. *J Allerg Clin Pharmacol* 118:1257-64.
81. Tran MT, Arendt-Nielsen L, Kupers R, Elberling J. 2013. Multiple chemical sensitivity: on the scent of central sensitization. *Int J Hyg Environ Health* 216: 202-10.
82. Hofmann SG, Ellard KK, Siegle GJ. 2012. Neurobiological correlates of cognitions in fear and anxiety: a cognitive-neurobiological information-processing model. *Cogn Emot* 26:282-299.
83. Otto T, Giardino ND. 2001. Pavlovian conditioning of emotional responses to olfactory and contextual stimuli: a potential model for the development and expression of chemical intolerance. *Ann N Y Acad Sci* 933:291-309.
84. van den Bergh O, Devriese S, Winters W, Veulesmans H, Nemery B, Eelen P, Van de Woestijne KP. 2001. Acquiring symptoms in response to odors: a learning perspective on multiple chemical sensitivity. *Ann N Y Acad Sci* 933:278-90.
85. Leer A, Smeets MA, Bulsing PJ, van den Hout MA. 2011. Odors eliciting fear: a conditioning approach to

Idiopathic Environmental Intolerance. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 42:240-249.

86. Meggs WJ. The role of Neurogenic Inflammation in the Chemical Sensitivity. *Ecopsychology*. May 2017, ahead of print. doi: 10.1089/eco.2016.0045.
87. Andersson L, Claeson AS, Ledin L, Wisting F, Nordin S. 2013. The influence of health-risk perception and distress on reactions to low-level chemical exposure. *Front Psychol* 2013 Nov 5;4:816. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00816. eCollection.
88. Selinheimo S, Vuokko A, Sainio M, Karvala K, Suojalehto H, Järnefelt H, Paunio T. Comparing cognitive-behavioural psychotherapy and psychoeducation for non-specific symptoms associated with indoor air: a randomised control trial protocol. *BMJ Open* 2016 Jun 6;6(6):e011003. doi: 10.1136/bmjopen-2015-01100. (Please look at the comments too).
89. Vuokko A, Selinheimo S, Sainio M, Suojalehto H, Järnefelt H, Virtanen M, et al. 2015. Decreased work ability associated to indoor air problems--An intervention (RCT) to promote health behavior. *NeuroToxicol* 2015;9:59-67.
90. Vuokko A, Selinheimo S, Sainio M, Suojalehto H, Järnefelt H, Virtanen M, et al. 2016. Reply to Letter to the Editor: Cognitive therapy in Sick Building Syndrome: Myths, beliefs or evidence. *NeuroToxicol* 52:186-7.
91. Tuuminen T, Haggqvist C, Uusitalo A. 2016. Cognitive therapy in sick building syndrome: Myths, beliefs or evidence. *NeuroToxicol*. 53:29-30.
92. Meggs WJ. History of the Rise and Fall of Environmental Medicine in the United States *Ecopsychology*. May 2017. ahead of print. doi: 10.1089/eco.2016.0044.
93. Fox RA and Sampalli T. 2015. Adaptation to low levels of chemical exposure in individuals with multiple chemical sensitivity in a controlled indoor environment *Indoor Built Environmental* 24:713-721.
94. Sampalli T, Fox RA, Dickson R, Fox J. 2012. Proposed model of integrated care to improve health outcomes for individuals with multimorbidities. *Patient Preference and Adherence* 6:757-764.
95. Hauge CR, Rasmussen A, Piet J, Bonde JP, Jensen C, Sumbundu A, Skovbjerg S. 2015. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) for multiple chemical sensitivity (MCS): Results from a randomized controlled trial with 1 year follow-up. *J Psychosom Res* 79:628-634.
96. Rea WJ, Pan Y, Johnson AR. 1991. Clearing of toxic volatile hydrocarbons from humans. *Bol Asoc Med P. R.* 83:321-324.
97. Rea WJ, Ross GH, Johnson AR, Smiley RE, Fenyves EJ. 1991. Chemical sensitivity in physicians, *Bol Asoc Med P. R.* 83:383-8.
98. Rea WJ, Pan Y, Johnson AR, Ross GH, Suyama H, Fenyves EJ. 1996. Reduction of Chemical Sensitivity by Means of Heat Depuration, Physical Therapy and Nutritional Supplementation in a Controlled Environment. *J Nutr Environ Med.* 6:141-148.
99. Edvardsson B, Stenberg B, Bergdahl J, Eriksson N, Lindén G, Widman L. 2008. Medical and social prognoses of non-specific building-related symptoms (Sick Building Syndrome): a follow-up study of patients previously referred to hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 81:805-12.
100. Neto AM, Zantut-Wittmann DE. 2016. Abnormalities of thyroid hormone metabolism during system illness: The Low T3 syndrome in different clinical settings. *Int J endocrinol* 2016: 2157583. Epub 2016 Oct 10.
101. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a Normal TSH Synonymous With "Euthyroidism" in Levothyroxine Monotherapy? 2016. *J Clin Endocrinol Metab* December 101:4964-73.

102. Wajner SM, Maia AL. 2012. New insights toward the acute non-thyroidal illness syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 26;3:8. doi: 10.3389/fendo.2012.00008. eCollection 2012.
103. Anyawu EC, Morad M, Campbell AW. 2004. Metabolism of mycotoxins, intracellular functions of vitamin B12, and neurological manifestations in patients with chronic toxigenic mold exposure. A review. *Sci World J* 4:736-45.
104. Finlex. Law on the status and rights of a patient (Laki potilaan asemasta ja oikeuksista) <http://www.finlex.fi/fi/laki/smur/1992/19920785>, assessed 20.8.2016.