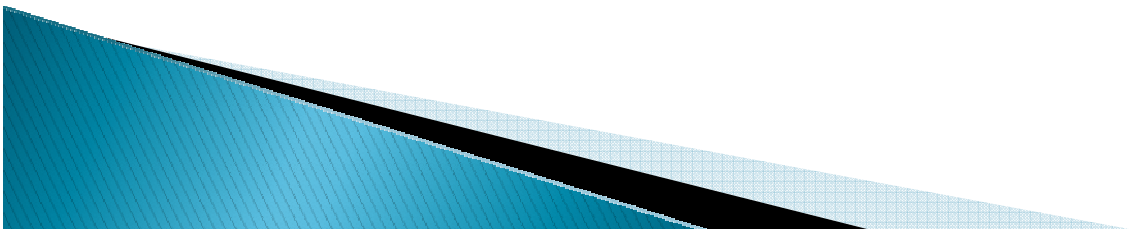


MCS

Riflessioni in tema di sensibilità chimica multipla
Nicola Magnavita, Università Cattolica, Roma

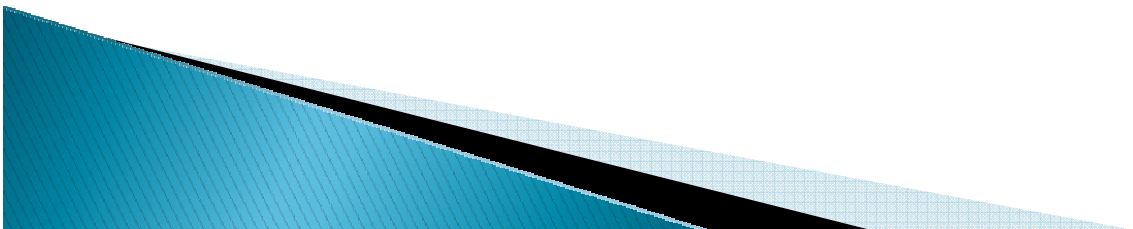
Origini

- ▶ Randolph (1950) definisce il concetto di MCS e fonda la Società di Ecologia Clinica;
- ▶ Il disturbo sarebbe stato presente, secondo gli studiosi di storia della medicina, anche molto prima. **Charles Darwin** soffriva di “allergia multipla” (Smith 1990).
- ▶ Da oltre 15 anni, su tutti i manuali di medicina del lavoro (in inglese) c'è un capitolo sulla MCS.



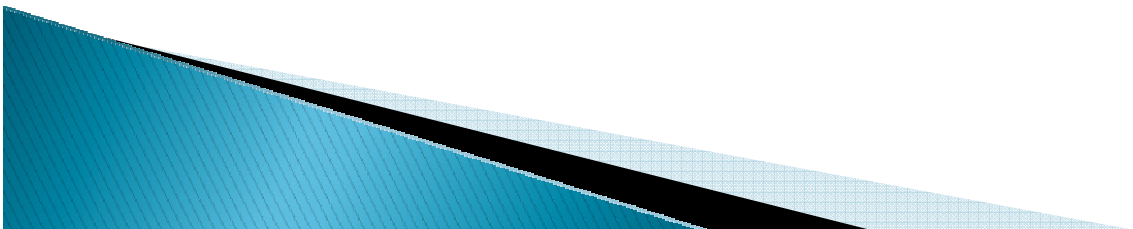
Altri nomi usati

- ▶ Malattia ambientale idiopatica; malattia del terzo millennio (o del 21° secolo); AIDS chimico; peste chimica; allergia totale.
- ▶ Al di là del fatto che non sono sinonimi, non paiono appropriati e risultano talora minimizzare, talora esaltare il fenomeno.
- ▶ E' molto probabile che sotto l'etichetta MCS non ci sia un solo disturbo, ma diverse condizioni morbose con cause ed evoluzione divergenti.



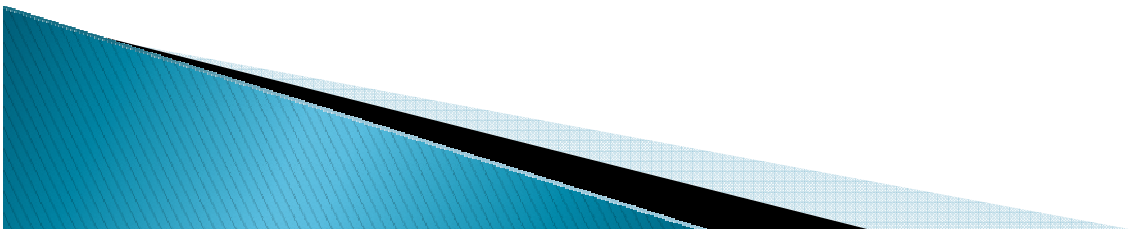
Attenzione!

- ▶ Pericolosa tendenza nella classe medica a **rigettare** la MCS come disturbo fisico perché confligge con credenze stabilizzate in medicina (Kroll-Smith & Ladd, 1993).
- ▶ Pericolosa tendenza da parte di medici e non medici ad **usare** la diagnosi di MCS per coprire tutte le sindromi non spiegate dalla medicina.



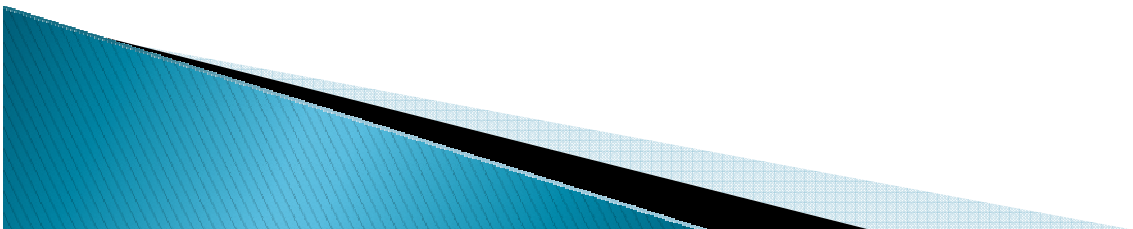
I criteri di Cullen (1987)

1. Disturbo acquisito in seguito a documentabile esposizione ambientale, insulto o malattia;
2. Sintomi polisistemici;
3. I sintomi insorgono e scompaiono a seguito di stimoli prevedibili;
4. I sintomi sono scatenati da esposizione a sostanze chimiche con differenti classi strutturali e proprietà tossicologiche;

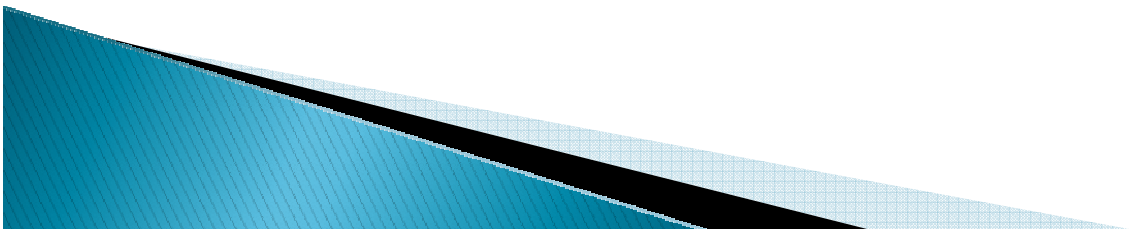


Criteri di Cullen (2)

- 5. I sintomi sono scatenati da esposizioni dimostrabili, anche se di basso livello;
- 6. Il livello di esposizione scatenante è basso, molte deviazioni standard al di sotto del rapporto dose–effetto della popolazione generale;
- 7. Non c'è alcun test funzionale che possa spiegare i sintomi.

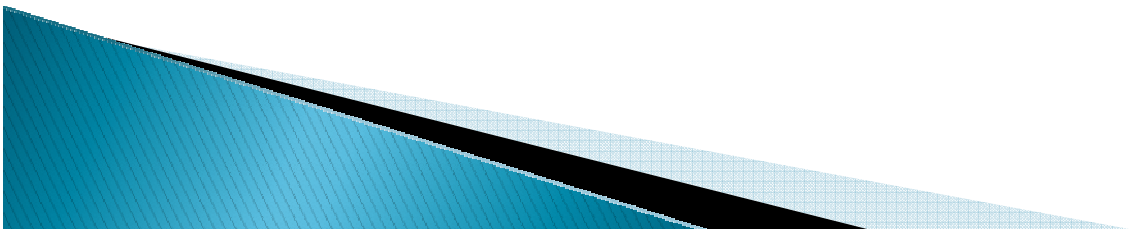


- ▶ Sono stati proposti numerosi diversi altri criteri diagnostici
- ▶ Uno degli ostacoli alla valutazione della letteratura sulla MCS è proprio quello che i diversi criteri sono solo in parte confrontabili
- ▶ E' tuttavia necessario accettare alcuni punti fermi:



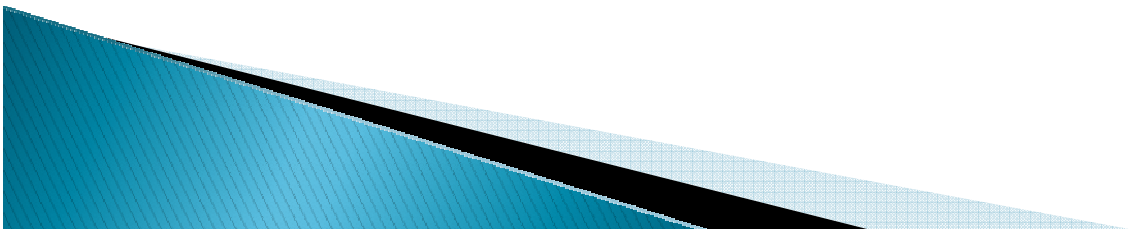
MCS

- ▶ Non è un fenomeno fittizio
- ▶ Non è autogenerata dall'organismo
- ▶ Non è una intossicazione
- ▶ Non è una allergia
- ▶ Non è parte, o conseguenza, di un'altra malattia (diagnosi di esclusione)



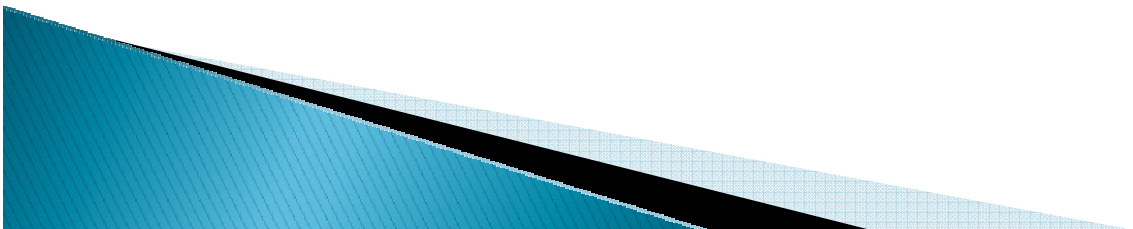
Sintomi più comuni

- ▶ NEL 50%: Mal di testa, debolezza, difficoltà di concentrazione, problemi di memoria, scarsa energia, congestione nasale, mal di gola o costrizione
- ▶ NEL 30%: dolore addominale, nausea, turbe visive, oppressione toracica, crampi, eruzione cutanea, disturbi del sonno, disturbi urinari (Ziem & McTanney 1997)



Sintomi

- ▶ Qualunque tipo di sintomo indagato risulta più frequente nei soggetti con MCS che nella popolazione generale (Davidoff & Keyl 1996)
- ▶ Non c'è un quadro clinico univoco.
- ▶ Non c'è anafilassi, né effetti postoperatori tragici (Fisher & Rose, 2008)
- ▶ Non sono documentati casi di decesso conseguenti alla sindrome.



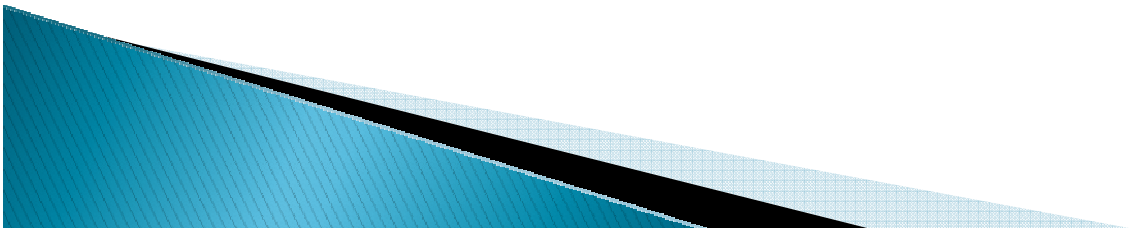
Cosa si sa sulla MCS?

Revisione della letteratura commissionata
dall'Health Safety Executive (UK)

Graveling RA et al., 1999

Prevalenza

- ▶ C'è una estrema variazione delle stime.
- ▶ Ashford & Miller stimano, mediante questionario QEESI, che **un terzo** della popolazione sia ipersensibile alle sostanze chimiche; Kipen, Bell, Meggs fanno stime simili.
- ▶ Magnavita ha confermato una percentuale analoga in giovani lavoratori sani.
- ▶ Kreutzer in California ha rilevato il **15.9%** di sensibilità eccessiva.

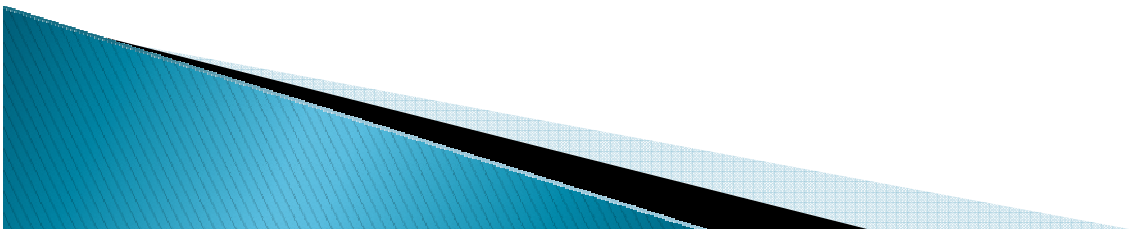


Prevalenza (2)

- ▶ Caress & Steinemann (2003) rilevano che il 12.3% è ipersensibile, e successivamente che il 13.5% di questi (1.8% del campione) ha perso il lavoro per questo.
- ▶ Negli USA il 2.5% della popolazione (oltre 7 milioni) ha una diagnosi medica di MCS.
- ▶ In Germania oltre 400.000 diagnosi mediche.
- ▶ Cullen ritiene che stimare anche all'1% la quota di popolazione che soffre di MCS sia eccessivo (overdiagnosis?).

Quindi: (1)

- ▶ C'è una sostanziale differenza tra la “speciale sensibilità” verso determinate sostanze chimiche, o la percezione spiacevole di odori generalmente piacevoli (“cacosmia”) e la presenza di disturbi di tale entità da richiedere l'intervento del medico.



(2)

La diagnosi di malattia (sia fisica che psichica) si basa:

- ▶ Sul riscontro di un insieme di sintomi ben definito;
- ▶ Sull'osservazione di alterazioni delle funzioni dell'organismo.

Per questo la diagnosi di MCS è sempre **difficile**, ed è certa solo quando la malattia ha prodotto estesi danni sociali ed economici.

(3)

- ▶ La MCS **non** è una condizione **rara**.

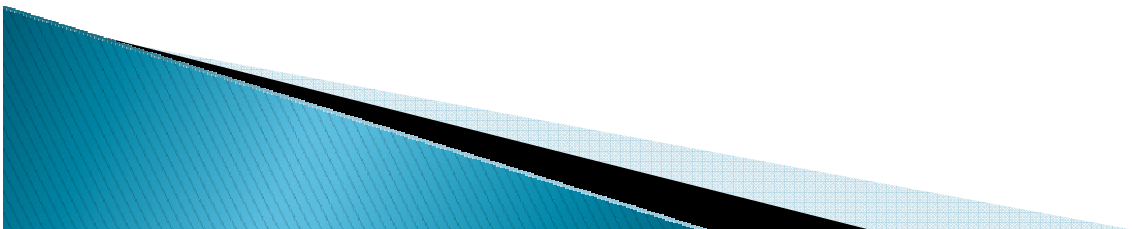
(4)

- ▶ In alcuni paesi c'è una **sovra-diagnosi** di MCS.



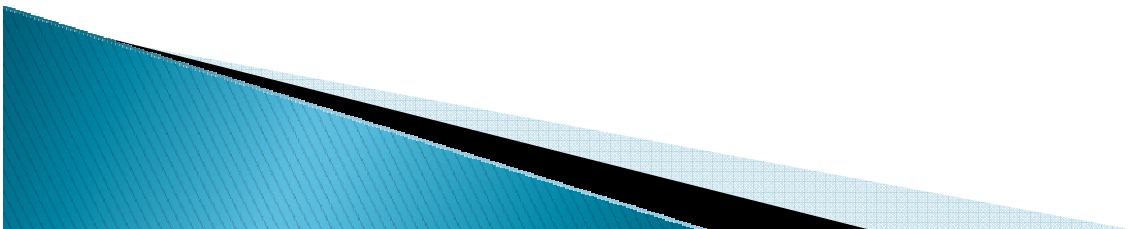
Fattori responsabili

- ▶ Miller & Ashford: più dell'80% dei pazienti può indicare l'agente chimico responsabile.
- ▶ Rea: il 60% dei pazienti non sa come si è ammalato.
- ▶ Cullen: tra i pazienti con MCS l'attività lavorativa in settori ad alto rischio chimico è sotto-rappresentata.



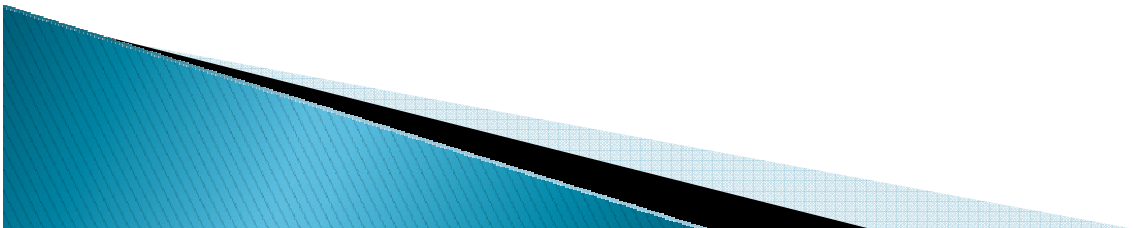
Relazione dose/risposta

- ▶ Sorprendentemente, **mancano studi controllati** sulla relazione tra sostanze chimiche ed effetti nei malati di MCS.
- ▶ Anche lo studio doppio-cieco di Staudenmayer et al. (1993), negativo, è carente nei criteri di inclusione dei casi.



Selection bias

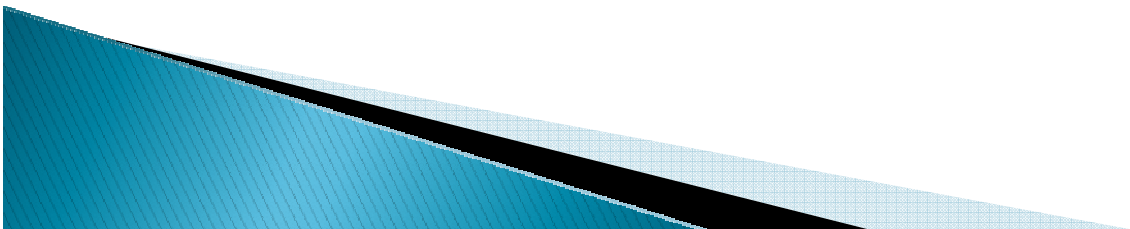
- ▶ La maggior parte degli studi pubblicati segue criteri di diagnosi non specificati ed include fra i casi di MCS soggetti che presentano altre malattie.
- ▶ La diagnosi spesso è affidata solo alle dichiarazioni dei soggetti, senza verifiche.
- ▶ In molti casi non è approfondita neppure l'anamnesi, ma ci si limita ad un questionario.
- ▶ La mancanza di rigore scientifico **danneggia i pazienti.**



LE TEORIE CAUSALI

Polimorfismo genetico

- ▶ I soggetti con MCS avrebbero una maggiore sensibilità alle sostanze chimiche per polimorfismo dell'allele CYP2D6 (McKeown-Eyssen 04)
- ▶ Ciò favorirebbe il danno ossidativo, con aumento dell'ac. nitrico e perossinitrito (NO/ONOO-) (Pall 03).
- ▶ Questa teoria non ha trovato conferma neppure nei lavori dei suoi stessi proponenti.

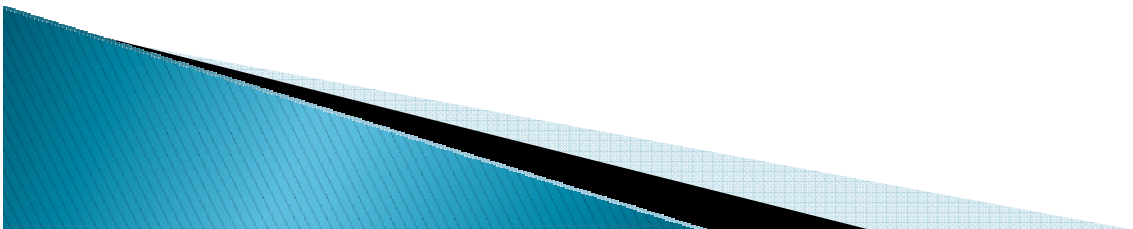


(cosa ne penso)

- ▶ Se un particolare patrimonio genetico determina maggiore sensibilità verso agenti tossici, non siamo più nel campo della MCS, ma delle classiche intossicazioni o delle classiche allergie.
- ▶ E' possibile che qualche caso, erroneamente etichettato come MCS, sia in realtà una intossicazione o una allergia.
- ▶ Di qui la necessità di indagare (ed escludere) questi aspetti nei casi sospetti di MCS.

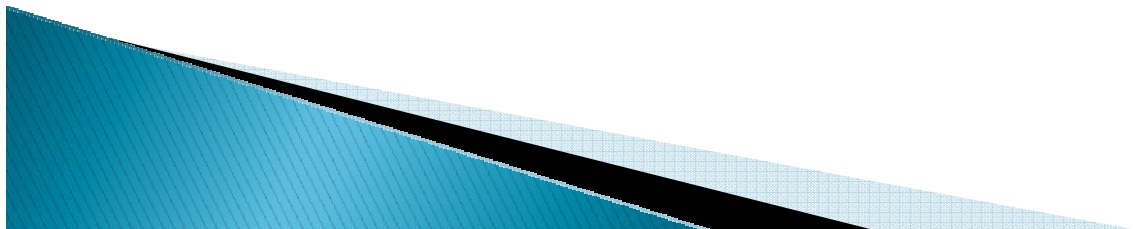
(cosa ne penso)

- ▶ L'aumentato stress ossidativo che si riscontra in casistiche (non double-blinded) di pazienti con MCS, fatica cronica, Gulf War Syndrome è presente anche in gruppi con PTSD, burn-out, stress da lavoro e disturbi psichiatrici. Non può quindi essere considerato il primo fattore eziologico, ma semmai uno dei momenti patogenetici.



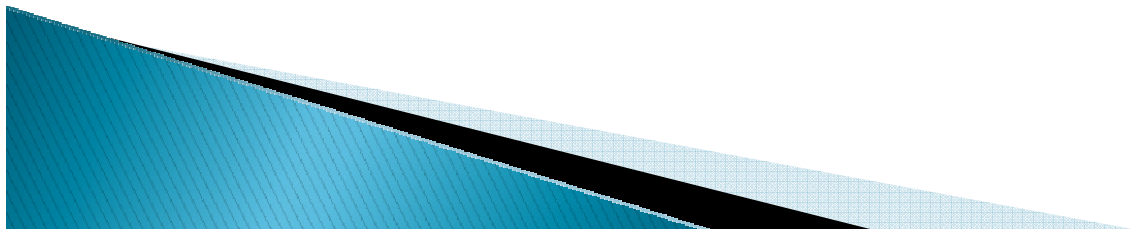
Deficit immunologico

- ▶ La malattia è causata dal superamento del carico corporeo di inquinanti o “chemical overload”.
- ▶ Gli studi immunologici sono finora contraddittori; alcuni indicano depressione, altri stimolazione, altri nessun effetto.
- ▶ Non ci sono prove di uno stato di immunodeficienza nei pazienti con MCS.



(cosa ne penso)

- ▶ Il reperto di dati di laboratorio alterati non è una prova contro l'eziologia psicogena.
- ▶ In ogni caso è necessario valutare attentamente la funzione immunitaria nei casi di sospetta MCS, sia per escludere altre malattie che potrebbero presentarsi con sintomi simili (m. del collagene, linfomi), sia per comprendere meglio lo stato del paziente.

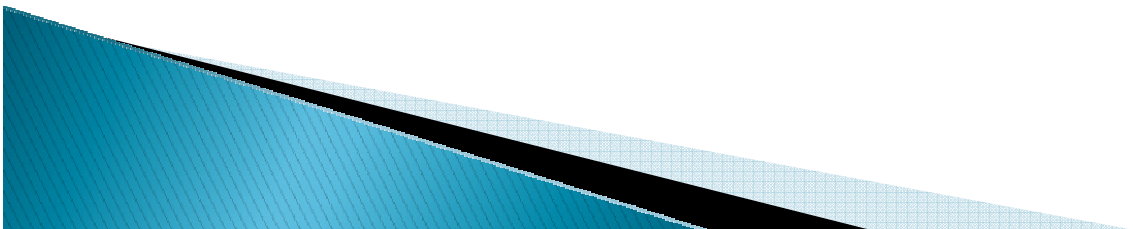


Infiammazione neurogena

- ▶ Nella MCS c'è aumento della sensibilità olfattiva e delle resistenze nasali (Doty 1988).
- ▶ L'alterazione della mucosa nasale potrebbe attivare le neurofibre-c e causare turbe vasali e bronchiali, tramite citochine e neuropeptidi: RADS reactive airways dysfunction syndrome, RUDS reactive upper airways... (Meggs).
- ▶ La produzione di interleuchine o lo “switching neurale” potrebbero spiegare i sintomi in altri organi.

(cosa ne penso)

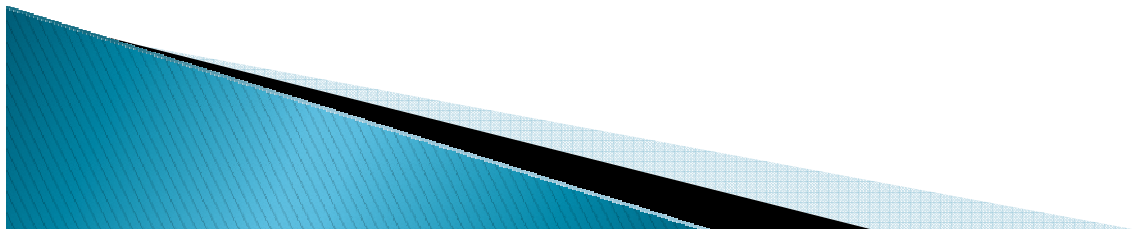
- ▶ La teoria–cara agli ORL–interpreta bene alcuni casi insorti dopo esposizione acuta ad irritanti.
- ▶ Esempio: operaio chimico coinvolto in un incendio industriale, manifesta rinofaringite cronica e crisi asmatiche dopo stimolazioni olfattive diverse (riconosc. INAIL)



Sistema limbico, kindling

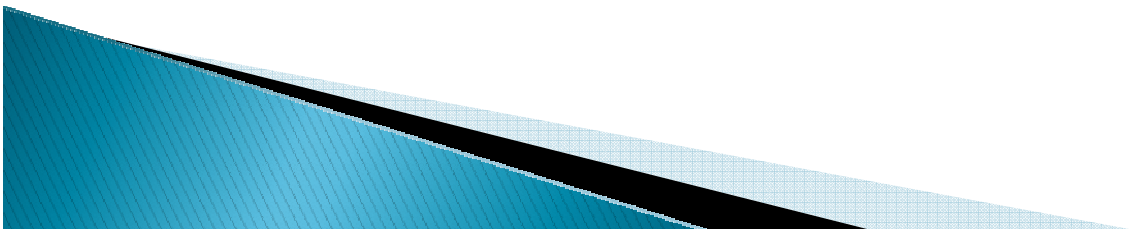
- ▶ I neuroni olfattivi, il sistema limbico (centro delle emozioni) e l'ipotalamo (controllo endocrino) sono connessi e vulnerabili.
- ▶ Kindling: lo stimolo di basso livello può sensibilizzare gradualmente (convulsioni).
- ▶ Time-dependent sensitization: amplificazione progressiva della risposta a chimici.

(Bell et al. 1992; Ashford & Miller 1998)



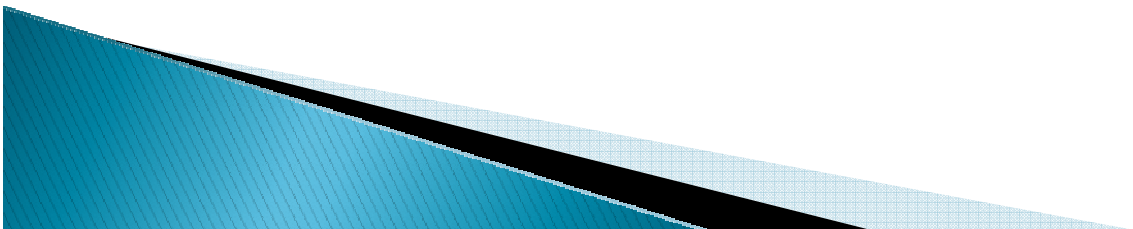
A sostegno:

- ▶ Dimostrata migrazione di sostanze (e nanop.) dal n. olfattivo al s. limbico.
- ▶ Il kindling causa ansia negli animali.
- ▶ Odori a dosi sotto-soglia hanno effetti comportamentali e fisiologici prima di essere riconosciuti (Lorig et al. 1994).
- ▶ La sensibilizzazione tramite kindling o altri meccanismi **è una teoria plausibile** per l'MCS. Non vi sono studi che escludano questa ipotesi.



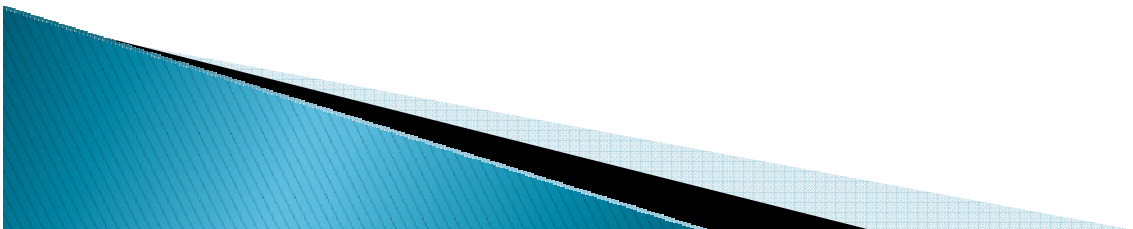
TILT

- ▶ La perdita di tolleranza indotta da tossici (Miller) riconosce due fasi: alla perdita di tolleranza seguono reazioni eccessive.
- ▶ Sono possibili effetti di mascheramento e fenomeni di dipendenza.
- ▶ La teoria si presta a spiegare l'andamento clinico della sindrome; non differisce chiaramente dalle teorie comportamentali delle dipendenze; non spiega l'ampliamento della risposta ad altre sostanze chimiche.



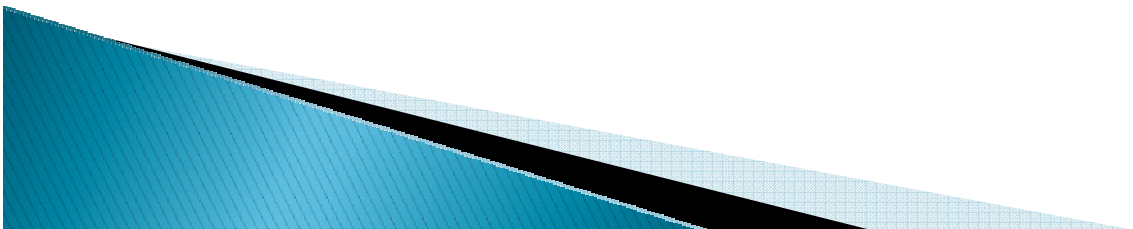
Porfiria

- ▶ L'esposizione a sostanze chimiche potrebbe indurre alterazioni della sintesi emoglobinica, che sarebbero collegate alla MCS.
- ▶ Questa teoria potrebbe spiegare solo alcuni casi di MCS.



Risposta condizionata

- ▶ La MCS è indotta come risposta Pavloviana al condizionamento chimico; la struttura del snc coinvolta è l'amigdala, quindi l'ipotalamo.
- ▶ Nella storia di molti casi di MCS c'è un trauma psichico (60% abusi sessuali infantili emersi in analisi, Staudenmayer), l'MCS sarebbe PTSD.
- ▶ Non vi sono evidenze a sostegno di questa teoria.

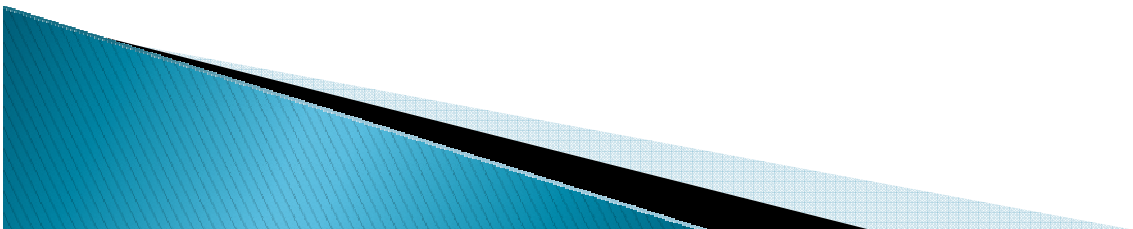


Malattia psichiatrica

- ▶ Nei casi di MCS c'è alta incidenza di ansia e depressione; eccesso di disturbi della personalità; eccesso di fobia, somatizzazione, ipocondria.
- ▶ L'associazione è provata, ma non c'è studio che indichi se tali problemi sono preesistenti, o insorti in conseguenza della MCS.
- ▶ Una preesistente patologia psichiatrica non prova una eziologia psicogena né controbatte quella ambientale.

Sistema di credenze

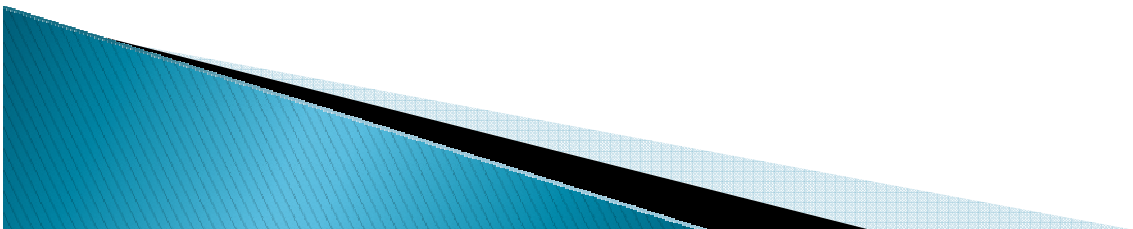
- ▶ La malattia sarebbe causata dalle credenze dei pazienti e dalla loro attribuzione dei sintomi all'ambiente.
- ▶ Tale comportamento è rafforzato da alcuni medici (clinical ecologists) che hanno interesse ad iniziare e perpetuare la sindrome.



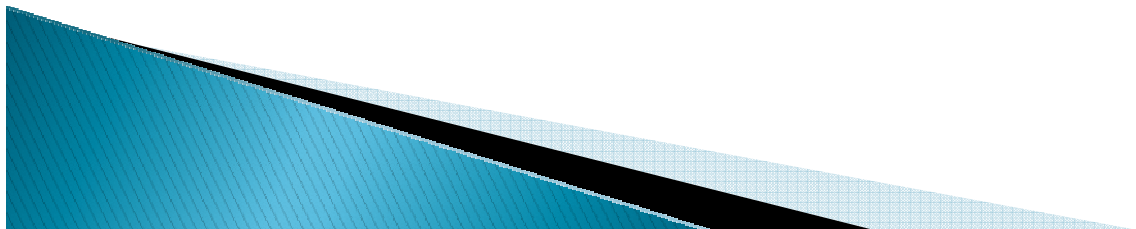
L'esperienza tedesca

Da: Röttgers HR, Nedjat S. 2006

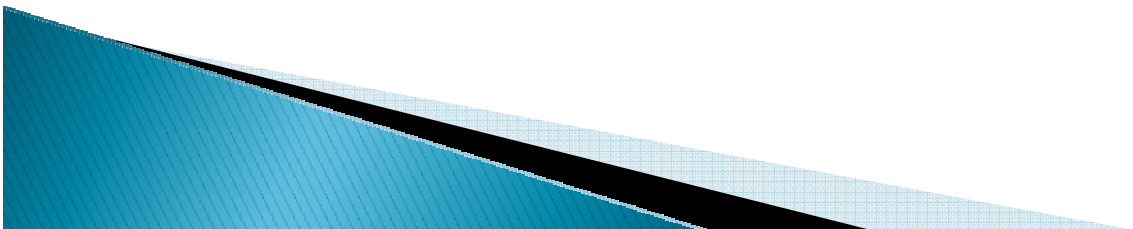
- ▶ La rete informale dell'MCS tedesca, costituita da gruppi di auto-assistenza dei pazienti, da “terapisti” con o senza abilitazione medica, da studi legali specializzati nella richiesta di risarcimenti, si oppone strenuamente ad ogni tentativo di valutazione dei fattori psicogeni nella sindrome.



- ▶ Le procedure diagnostiche e terapeutiche proposte dalla rete dell'MCS tedesca sono a volte derivate dalla medicina scientifica, a volte hanno base esoterica e non convenzionale.
- ▶ Molte di queste procedure sono mutuamente incompatibili; comunque esse sono applicate in modo poli-pragmatico.

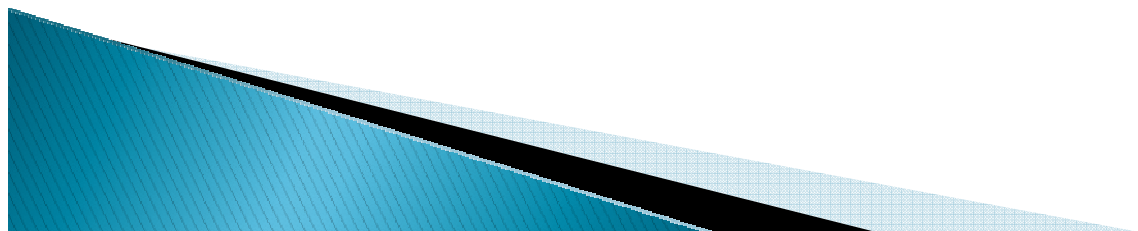


- ▶ Nessuna di queste cosiddette procedure diagnostiche e terapeutiche è basata sull'evidenza;
- ▶ alcune, peraltro, sono estremamente costose e/o mettono in serio pericolo la salute dei pazienti.
- ▶ In ogni caso, le erronee opinioni soggettive sulla malattia vengono perpetuate iatrogenicamente.
- ▶ Per di più, queste procedure erranee rendono impossibile riconoscere i reali problemi medici e/o psicologici.



(cosa ne penso)

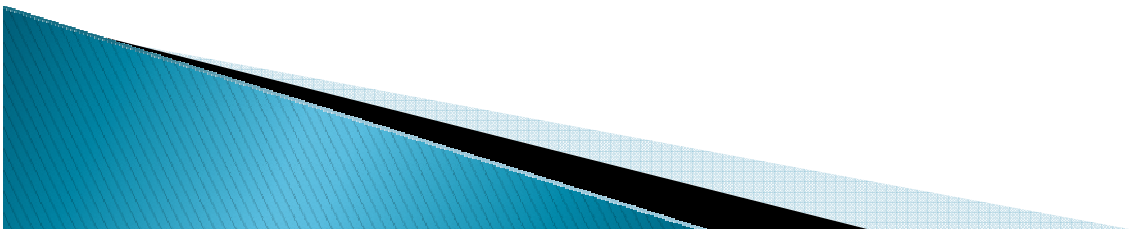
- ▶ La MCS non è fittizia.
- ▶ Non c'è dubbio che l'immagine di una malattia sconosciuta, incurabile, al di fuori dei parametri della medicina possa determinare eccezionali vantaggi economici per alcuni.
- ▶ Esempi: agopuntura e antiossidanti riconosciuti come “farmaci salvavita” e pagati 300 milioni di lire da una nostra ASL.



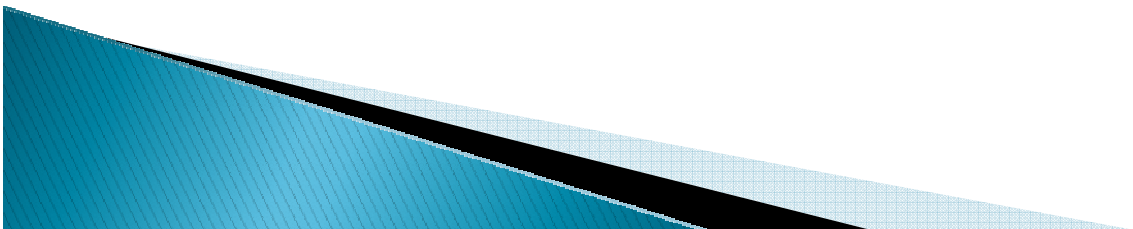
Dal confronto delle teorie la procedura diagnostica

L'atteggiamento da tenere

- ▶ La raccolta della storia clinica deve essere attenta, accurata e “*compassionate*”: occorre tenere presente che il paziente è sofferente e spesso frustrato da insuccessi terapeutici, e che affrontare il caso con il sospetto di un disturbo psichiatrico, di una deliberata simulazione, o della ricerca di benefici economici non aiuta a stabilire una relazione terapeutica.

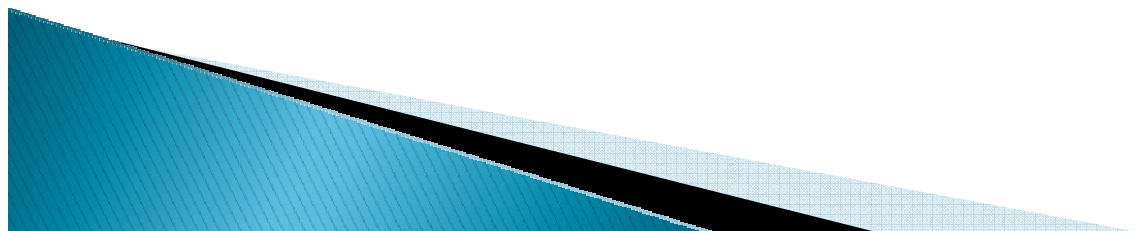


- ▶ La storia deve ricostruire l'andamento dei sintomi e la loro relazione con eventi esterni scatenanti (agenti chimici e/o fattori stressanti).
- ▶ E' essenziale escludere la presenza di altre malattie professionali o non professionali che possono spiegare il quadro.



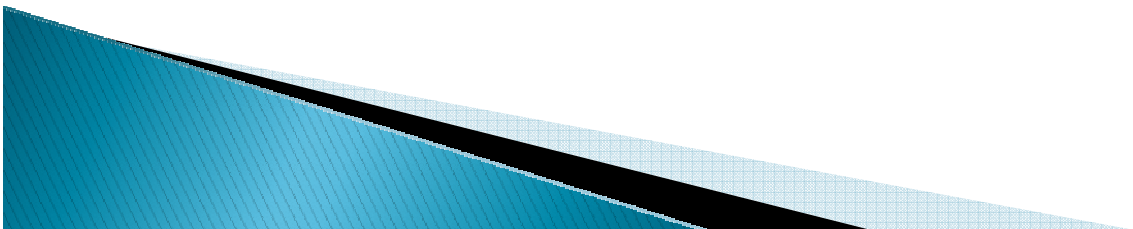
Psicosi o MCS?

- ▶ E' difficile provare o negare che in alcuni casi la sintomatologia tipo MCS possa essere esclusivamente psichiatrica (es.: percezione olfattiva nelle psicosi): per questo è necessaria una valutazione specialistica dei pazienti.



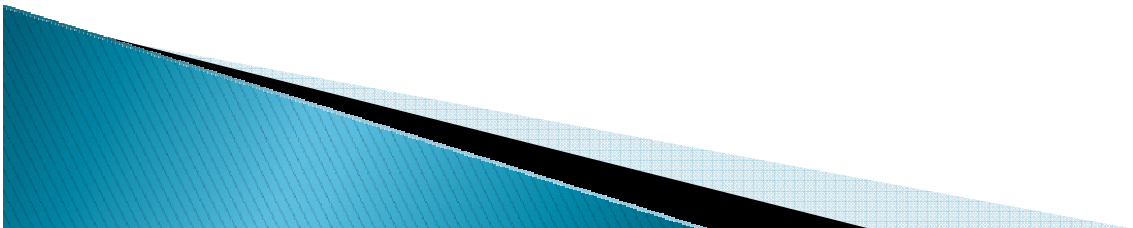
Intossicazione? Allergia?

- ▶ I test tossicologici sono necessari per escludere una intossicazione.
- ▶ I test allergometrici sono doverosi per escludere, nei limiti del possibile, un meccanismo allergico.



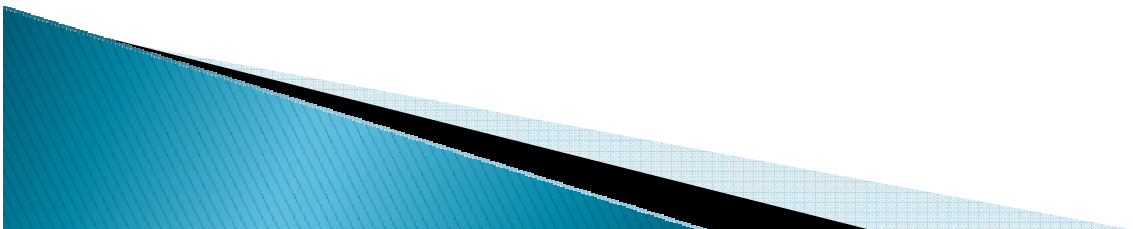
Infiammazione cronica? Asma?

- ▶ In funzione dello specifico quadro clinico, saranno necessari accertamenti specifici per escludere altre malattie, in particolare:
 - Malattie del collagene, reumoartropatie
 - Sclerosi multipla, malattie neurologiche
 - Asma
 - Sindromi paraneoplastiche
 - Linfomi



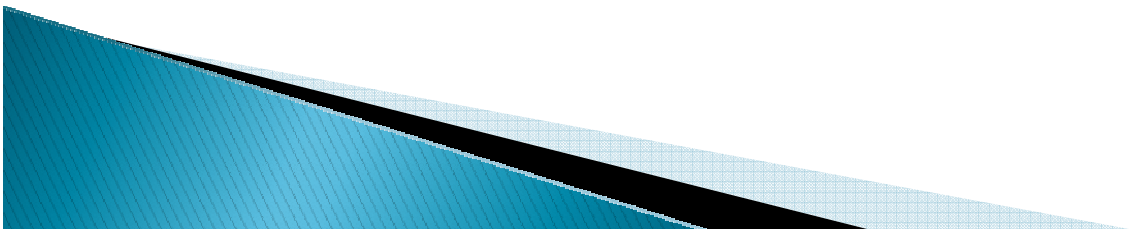
Amigdala o lobo limbico?

- ▶ Il coinvolgimento del snc e del sistema neuroendocrino è ammessa dai fautori delle teorie organiche (sensibilizzazione) e delle teorie psicogeniche (condizionamento), **cambierebbe solo il luogo di integrazione** degli stimoli (lobo limbico o amigdala) mentre l'arco effettore è sempre la demodulazione del sistema neuro-endocrino e immunitario.



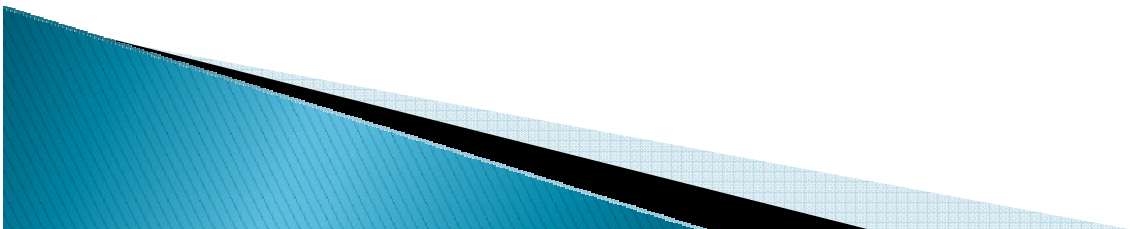
Sappiamo tutto sul snc?

- ▶ Sostanze chimiche a microdosi sub-soglia possono causare risposte EEG (quali vie sono attivate?)
- ▶ Molti farmaci che generalmente non superano la barriera e.e. possono farlo se si inducono sperimentalmente condizioni di stress.
- ▶ Le nanoparticelle raggiungono il snc, non sappiamo con quali effetti.
- ▶ Il kindling è favorito da situazioni di stress.



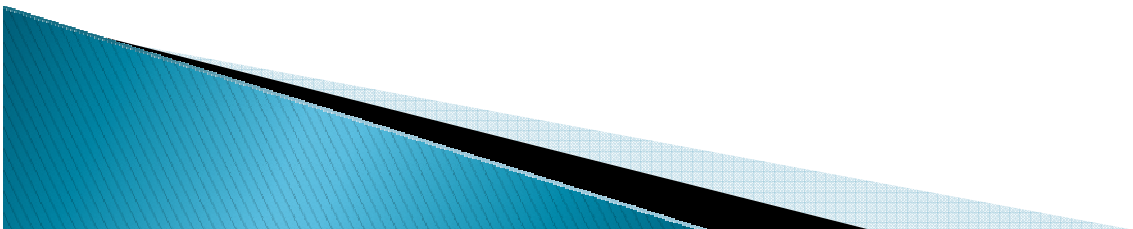
Corpo o mente?

- ▶ La distinzione scolastica appare quanto mai fuori luogo in questo tipo di malattia.
- ▶ E' provato che tanto i fattori fisico-chimici che quelli psicosociali possono indurre uno stato di stress. Lo stress determina alterazioni biologiche indistinguibili da quelle causate da altri agenti patogeni. Tutti gli agenti possono concorrere a determinare alterazioni delle funzioni dell'organismo.



Una malattia unica?

- ▶ La variabilità delle storie cliniche induce a credere che la MCS sia un insieme di disordini diversi, che si esprimono con uno stesso pattern di sintomi.

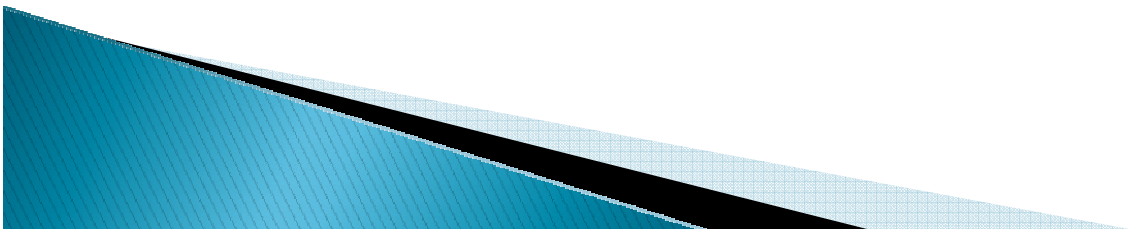


Una malattia professionale?

- ▶ Alcuni casi di MCS si sono manifestati dopo esposizioni acute sul lavoro (es.: incidenti industriali, incendi).
- ▶ L'incidenza di MCS però è trascurabile nei settori ad alto rischio chimico.
- ▶ E' stato ottenuto il riconoscimento di malattia professionale per alcuni casi di MCS acuta.
- ▶ La questione ha interesse economico **solo per l'Italia**, dove vige la tutela privilegiata (Inail, causa di servizio) e la presunzione di origine.

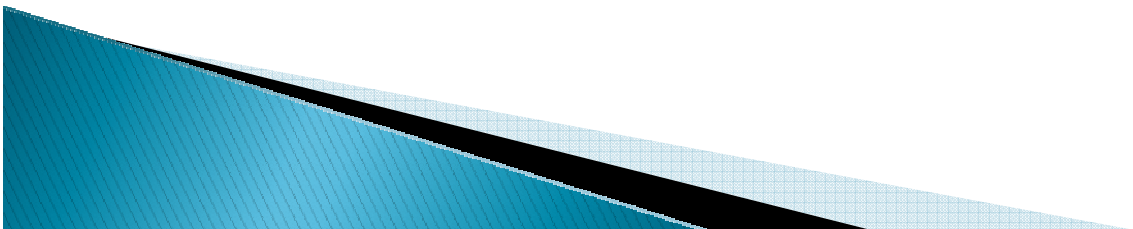
Negli USA è riconosciuta?

- ▶ Negli USA la MCS è considerata una disabilità nell'ambito dell'ADA (American with Disabilities Act) ed i malati sono protetti contro le discriminazioni.
- ▶ E' riconosciuta dalla Social Security come “una compromissione che può essere determinata sul piano medico”.



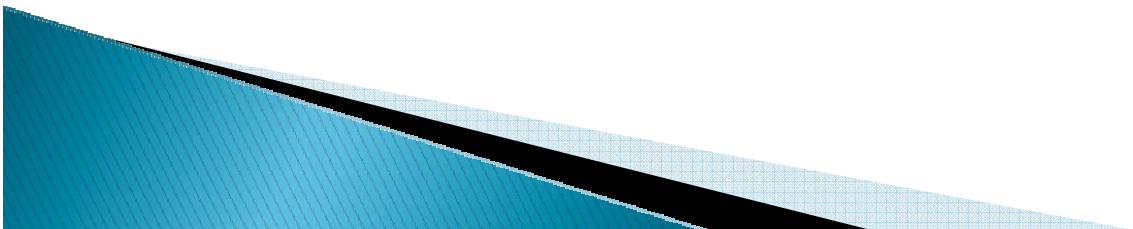
USA–MCS (2)

- ▶ Nessun riconoscimento della malattia dall'AMA né da altre società scientifiche.
- ▶ Nessuna policy specifica a livello nazionale.
- ▶ Giurisprudenza: “la MCS non è verificabile, è speculativa, non ha basi tossicologiche e pertanto non può essere usata come base per richieste di invalidità” (1997).
- ▶ L'ICD curata dall'OMS non riconosce la MCS o le intolleranze ambientali come diagnosi.



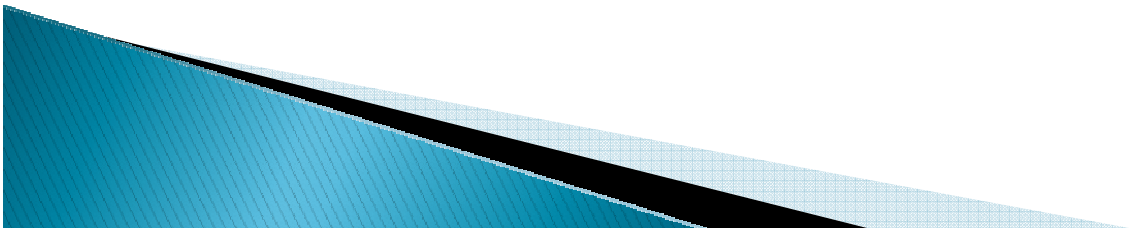
USA e MCS (3)

- ▶ Nessuna forma di riconoscimento di malattia professionale (non c'è L'Inail) né tanto meno pensioni di invalidità, equo indennizzo, causa di servizio, Legge 104.
- ▶ Nessun rimborso per cure mediche all'estero.
- ▶ Nessun rimborso per cure al di fuori delle assicurazioni.



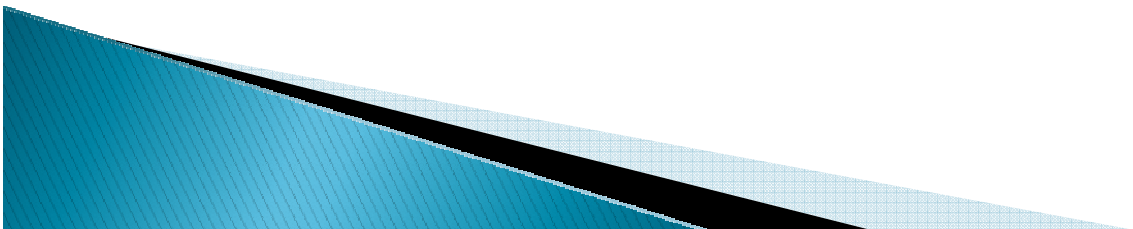
Una malattia incurabile?

- ▶ La MCS è una malattia cronica, ma non incurabile.
- ▶ Non è una malattia genetica.
- ▶ Non è una malattia rara.
- ▶ La terapia deve avere la finalità di aumentare la tolleranza, non di ridurre i contatti.

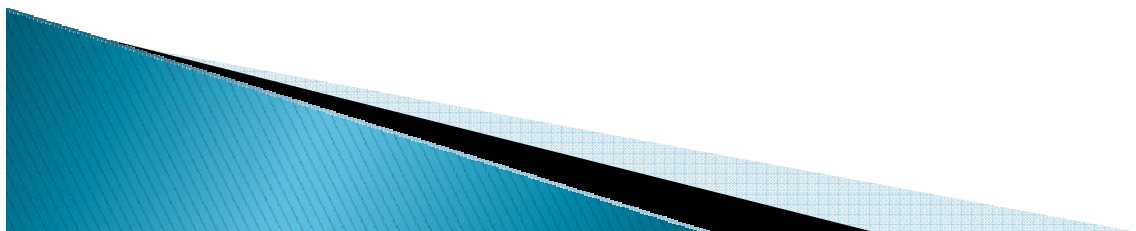


In sintesi

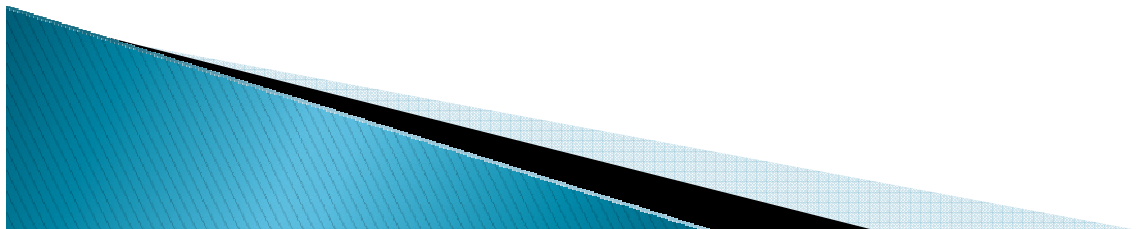
- ▶ La MCS appare come un disordine eterogeneo che può riconoscere più di un meccanismo.
- ▶ E' caratterizzata da reazioni di natura psico-fisiologiche in risposta a sostanze chimiche a basse dosi, che insorgono in soggetti con o senza precedenti disturbi psichici.



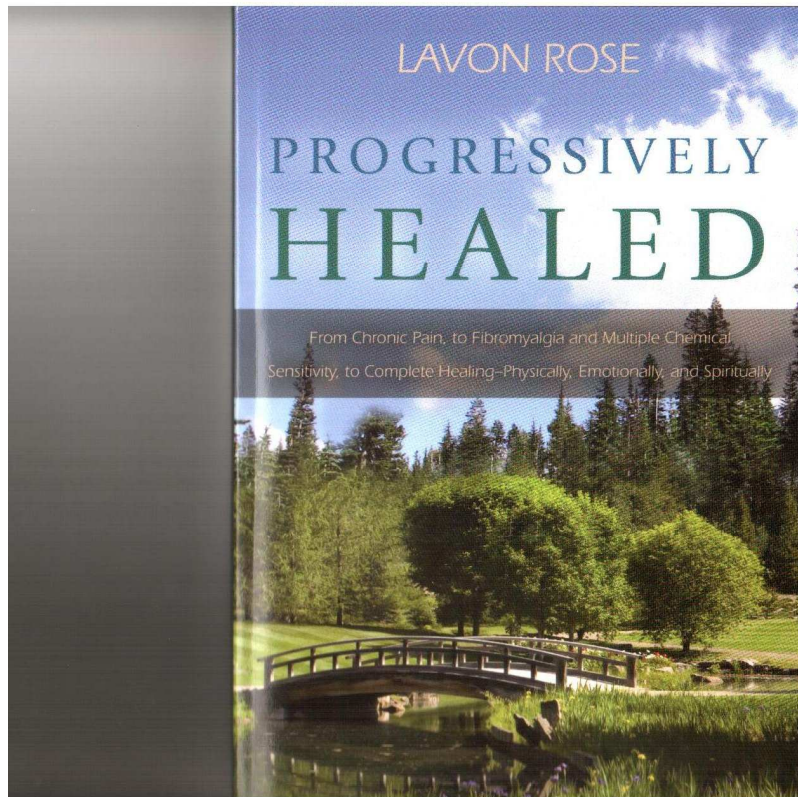
- ▶ Le tecniche cognitive e comportamentali di desensibilizzazione (tecniche di rilassamento, bio-feedback, controllo della respirazione, ipnosi ecc.) possono essere utili specie in associazione con un piano strutturato ad aumentare la propria attività fisica e sociale.
- ▶ Aiutare il paziente a comprendere il ruolo dello stress nella sindrome può essere utile.



- ▶ I pazienti con MCS devono essere avvertiti che, come in tutte le condizioni croniche, il trattamento non è diretto alla guarigione ma all'accomodazione, alla riduzione dei sintomi e al ritorno alla vita lavorativa e sociale.



Una esperienza positiva



- ▶ Dal dolore cronico e la MCS alla completa guarigione fisica, emozionale e spirituale.
- ▶ LaVon Rose, Pleasant Word, Emunclaw WA, 2010.