

CASO CLINICO

A case report of idiopathic environmental intolerance: A controversial and current issue

Un caso clinico di intolleranza ambientale idiopatica: una questione controversa e attuale

Marco Quarato | Luigi De Maria | Antonio Caputi | Domenica Cavone | Enza Sabrina
Silvana Cannone | Francesca Mansi | Maria Franca Gatti | Luigi Vimercati

Abstract

In questo caso, di Intolleranza Idiopatica Ambientale, una malattia poco conosciuta caratterizzata da molti sintomi di irritazione dovuti all'esposizione a diversi composti tossici, l'analisi genetica potrebbe essere utile in caso di problemi di diagnosi differenziale.

PAROLE CHIAVE

Peso genetico, intolleranza idiopatica ambientale, sensibilità chimica multipla, composti tossici

Dipartimento interdisciplinare di Medicina, Medicina del lavoro "B. Ramazzini", Università di Bari Medical Scuola, Bari, Italia

Corrispondenza

Luigi Vimercati, interdisciplinare Dipartimento di Medicina, Occupazione Medicina "B. Ramazzini", Università di Scuola di Medicina di Bari, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari, Italia.
Email: luigi.vimercati@uniba.it

Questo è un articolo ad accesso aperto secondo i termini della Creative Commons Attribution-Non-commercial-NoDerivs License, che consente l'uso e la distribuzione su qualsiasi mezzo, a condizione che l'opera originale sia correttamente citata, l'uso non sia commerciale e non siano apportate modifiche o adattamenti.

© 2019 The Authors. *Clinical Case Reports* published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | BACKGROUND

L'intolleranza ambientale idiopatica, nota anche come sensibilità chimica multipla, è una malattia poco conosciuta caratterizzata, da molti sintomi d'irritazione dovuti all'esposizione a numerosi composti tossici. In questo caso non convenzionale, l'analisi genetica potrebbe supportare la diagnosi, evidenziando la responsabilità genetica e consentendo di comprendere i meccanismi patogeni.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ritiene che gli effetti futuri previsti sulla salute dovuti al cambiamento climatico saranno tra i problemi sanitari più rilevanti da affrontare nei prossimi decenni.¹ Le conseguenze saranno considerevoli nei gruppi più fragili della popolazione, come i bambini, gli anziani, i pazienti che soffrono di malattie polmonari croniche.² Tra questi, una

classe particolare e meno conosciuta di soggetti fragili è quella dei pazienti che soffrono di Intolleranza Ambientale Idiopatica (IEI).

Nel 1996 il workshop dell'OMS ha dichiarato che le condizioni mediche inspiegabili attribuite a diversi fattori ambientali dovevano essere etichettate con lo stesso termine: IEI a causa delle loro caratteristiche simili.³⁻⁵ Tali condizioni includono la Sensibilità Chimica Multipla (MCS), Ipersensibilità ai campi elettromagnetici e Sindrome dell'Edificio Malato.

L'IEI noto anche come MCS, è una condizione *syndromic*/sindromica attribuita all'esposizione a livelli di tracce di agenti ambientali come nell'aria indoor degli ambienti e nei campi elettromagnetici o nelle sostanze chimiche a concentrazioni non tossiche⁶⁻⁸ ed è caratterizzata dall'intolleranza a sostanze chimiche multiple (xenobiotici) anche a basse dosi. Si tratta di un disturbo cronico acquisito caratterizzato da sintomi non specifici nei sistemi multipli degli organi che vanno dal fastidio alla disabilità grave⁸: i pazienti mostrano sintomi non specifici (simili all'asma, irritazione della pelle, dermatite, emicrania, disuria, dispepsia, sintomi di presunta sensibilizzazione al cibo, persistente dolore artromiale/*arthromial*, vertigini, compromissione vestibolare).⁹⁻¹² Nell'80% dei pazienti i sintomi predominanti sono astenia, persistente dolore artromiale/*arthromial*, dispepsia, coriza (n.t.d. infiammazione acuta delle mucose nasali), eruttazione, dolore toracico, insonnia.¹³ IEI/MCS è un problema di salute pubblica diffuso¹⁴ attualmente considerato un caso speciale di Intolleranza Chimica (CI) o una tendenza a sviluppare non specifici sintomi che coinvolgono più sistemi (ad es. nervoso, gastrointestinale, oculare) in risposta all'esposizione ad alcune specifiche sostanze chimiche. La prevalenza dell'CI è del 33% nella popolazione generale, mentre l'MCS ha una prevalenza tra lo 0,5% e il 6%.¹⁵ IEI è segnalata in modo significativamente più frequente dalle donne rispetto agli uomini.^{5,8}

Il nome e i criteri diagnostici sono ancora oggi oggetto di dibattito, quindi fino ad ora, l'esatta classificazione nosologica di IEI/MCS non è chiara. Sono state proposte una serie di ipotesi riguardanti l'eziologia e la patogenesi, tra cui la compromissione dei sistemi: neurologico, immunologico e psicologico. A causa della non specificità della sintomatologia e considerando che nessun test strumentale o di laboratorio è decisivo nella diagnosi della patologia, il peso maggiore nella procedura diagnostica è detenuto dall'anamnesi e dalla quadro clinico raccolto anche con il QEES (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory)).^{16,17} Secondo i criteri di Cullen (1987),¹⁸ nessun test funzionale può spiegare i sintomi della IEI/MCS e quindi la diagnosi viene fatta esclusivamente attraverso la ricerca di una relazione temporale e di causa-effetto tra l'esposizione chimica e l'insorgenza dei sintomi. Più di recente, diversi autori hanno cercato di trovare dei test o marker diagnostici che aiutassero la diagnosi al fine di evitare una sopravvalutazione dei casi di MCS dovuta a condizioni che potrebbero invalidare la corretta classificazione nosologica, ad esempio lo stato ansioso-depressivo è molto frequente in questi pazienti).¹⁹

Tra questi, Azuma et al²⁰, hanno mostrato alterazioni del flusso cerebrale nei pazienti affetti da MCS dopo l'esposizione a composti particolarmente

sgradevoli. Lo stesso autore ha anche suggerito che la costituzione fisica intrinseca e **l'ambiente abitativo dell'infanzia sono associati al rischio di acquisire l'intolleranza chimica**.¹⁴ Altri hanno invece mostrato peculiari polimorfismi genetici che possono spiegare la sintomatologia. A questo proposito, sebbene in letteratura è stato riportato che 26 geni sono implicati nella patogenesi di MCS,²¹ ma solo alcuni di questi sono importanti.²² Questo gruppo include mutazioni del gene codificante la catalasi (Polimorfismo CAT C262T in omozigosi) e del gene codificante la glutatione transferasi (polimorfismo con un genotipo nullo del gene GSTT1 e il polimorfismo in eterozigosi del gene GSTP1 A313G) che sembrano aumentare lo stress ossidativo cellulare dopo l'esposizione a determinati xenobiotici²³⁻²⁵ e facilitare l'insorgenza di iperattività bronchiale e di sintomi simili all'asma in pazienti con la MCS.^{26,27} D'altra parte, i particolari polimorfismi del gene CYP2D6 danno al portatore un fenotipo da metabolizzatore lento, che porta ad aumento delle concentrazioni ematiche degli stessi xenobiotici e il conseguente stress ossidativo.²⁸ È inoltre noto che il genotipo nullo del gene GSTT1 predispone all'accumulo di addotti al DNA dell'acido ippurico²⁹: questo composto è un metabolita di molte sostanze chimiche con una struttura aromatica, compresi alcuni disinfettanti, come benzil benzoato e benzalconio cloruro, nonché i più noti benzene e toluene³⁰ e il loro accumulo è indicativo di una precedente esposizione a tali sostanze tossiche.³¹

I pazienti che soffrono di MCS e i portatori di queste anomalie genetiche sono quindi fortemente esposti allo sviluppo di reazioni flogistiche a vari organi e sistemi, in particolare le mucose oculari, oronasali e tracheali.³²⁻³⁴ Negli ospedali, ci sono diversi xenobiotici che inducono questa sintomatologia. Tra i principali citiamo la formaldeide,³⁵ i composti dei tensioattivi come i saponi contenenti sodio-lauril- solfato e acidi alchil-benzensolfonici, cloruro di benzalconio, ipoclorito di sodio, derivati dell'ammonio quaternario e derivati dell'ammonio poliglicosidico. Altrettanto importanti sono gli idrocarburi aromatici e alifatici, gli esteri, gli eteri e le resine o le vernici/pitture.

Per quanto riguarda l'inquinamento ambientale, gli effetti sulla salute umana, sia diretti sia allergici, sono stati ampiamente studiati,³⁶⁻⁴¹ al contrario si sa ancora poco sugli effetti sulla salute dovuti all'esposizione a basse dosi di sostanze chimiche dell'aria indoor (xenobiotici) in soggetti predisposti. Gli operatori sanitari, specialmente se hanno una condizione genetica sfavorevole, sono quindi esposti sia a molteplici sensibilizzazioni a causa di queste sostanze chimiche sia a molteplici esacerbazioni della sindrome.

2 | PRESENTAZIONE DEL CASO

La 42enne lavoratrice GVS, nata a termine con un parto eutocico, era un'infermiera professionista, che non aveva mai fumato, e aveva sempre prestato servizio nel reparto pediatrico dal 2004. La storia patologica remota era senza dati di rilievo, tranne che per una frattura scomposta della tibia nel 2010, risolta con lievi esiti permanenti. La lavoratrice era sempre stata in buona salute fino al 2014. Quest'anno, è stata sottoposta a

visita medica per la sorveglianza sanitaria in conformità con la legislazione italiana. Riferiva che negli ultimi due anni aver iniziato ad avvertire frequenti episodi di vertigini, mal di testa, bruciore nasale e orofaringeo, con tosse irritativa e talvolta disфонia dopo esposizione ad alcuni prodotti medicali contenenti ipoclorito di sodio e cloruro di benzalconio durante il turno di lavoro. A causa di questa sintomatologia, si è recata diverse volte al pronto soccorso del ospedale dove è stata eseguita una rinosfibrolaringoscopia che ha rivelato iperemia diffusa dell'intero tratto superiore fino al terzo posteriore delle corde vocali. Con il sospetto di malattia da reflusso gastroesofageo, la lavoratrice è stata ricoverata in ospedale e sottoposta a esofagogastroduodenoscopia. L'esame endoscopico era completamente negativo e le biopsie contestuali prelevate dalla mucosa gastrica antrale e fundica erano negative per l'*Helicobacter pylori*. In questo primo ricovero è stata anche sottoposta a accertamenti pneumologici, psichiatrici e allergologici; che hanno dato tutti risultati negativi. La paziente riferisce che anche durante i due successivi ricoveri in ospedale è stata sottoposta a una consulenza otorinolaringoiatrica, che ha confermato i risultati già evidenziati nella prima consultazione. La diagnosi di dimissione dei tre ricoveri (realizzati da agosto a settembre 2014) è stata di tracheite laringea acuta. Sulla base dei dati acquisiti, è stata richiesta una nuova consultazione dermatologica e allergologica che raccomandava di eseguire test epicutanei con i composti presenti nei prodotti medicali considerati responsabili dei sintomi, che tuttavia hanno dato un risultato negativo. Sulla base della negatività di tutti i test ematochimici e strumentali eseguiti, si sospettava la presenza di un'ipersensibilità a diversi xenobiotici, come la MCS. Al fine di ottenere una diagnosi più obiettiva, non solo basata sull'anamnesi clinica riportata dalla dipendente, è stata consigliata alla lavoratrice di effettuare delle analisi genetiche mirate presso un servizio esterno di medicina di laboratorio. Questo esame è necessario per studiare i geni che codificano la glutatione transferasi (GSTP1, GSTM1, GSTT1), la superossido dismutasi 2 (SOD2), la catalasi (CAT), i prodotti genici con l'attività antiossidante (OGG1, PON1, MPO, eNOS), nonché per analizzare i polimorfismi del gene CYP2D6 e di altre isoforme del complesso del citocromo p450 come CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 e CYP1A2. Questi esami hanno mostrato un genotipo con più polimorfismi tipici della MCS rispetto a loci diversi, come riportato nella Tabella 1. Contemporaneamente è stata studiata la presenza di addotti al DNA dell'acido ippurico sul gene NAP2, che sono risultati essere pari a 8 ng/mL, indice di un'importante esposizione ai precursori dei composti aromatici dell'acido ippurico, come benzalconio e benzil benzoato. Sulla base dell'anamnesi e dei test genetici, è stato formulato un giudizio d'inidoneità per il lavoro specifico e la lavoratrice è stata successivamente assegnata a un nuovo lavoro presso gli uffici amministrativi dello stesso ospedale. Nel 2016, la dipendente è di nuovo sottoposta a una visita e riferisce nel corso del riesame gli stessi sintomi nello svolgimento del nuovo lavoro. In particolare, espone che l'esposizione a composti volatili comuni, come profumi e deodoranti, utilizzati dagli utenti con cui è venuta in contatto nel nuovo lavoro, hanno scatenato i sintomi. La gravità dei sintomi rende difficile persino

lo svolgimento delle normali attività nella vita quotidiana. Sulla base dei nuovi dati anamnestici segnalati e la documentazione medica, è stato formulato un diverso giudizio di idoneità per il nuovo compito amministrativo con la seguente limitazione: "non deve entrare in contatto con l'utente". Inoltre, al fine di ridurre al minimo le riacutizzazioni della MCS, alla lavoratrice è stata data la possibilità di accesso riservato al lavoro attraverso un ingresso secondario con l'uso esclusivo dei servizi igienici adiacenti.

A seguito della formulazione di questo giudizio, la lavoratrice è stata periodicamente rivalutata per oltre due anni e mezzo: nell'ultima visita medica periodica, nel dicembre 2018, la dipendente ha riportato un buon compenso clinico con remissione quasi completa dei sintomi respiratori e riferisce di sentirsi in grado di svolgere con successo il proprio lavoro.

3 | DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

La IEI/MCS è una malattia diffusa che è diventata una preoccupazione globale per la salute pubblica⁴² ad esempio a causa del crescente uso di telefoni cellulari,⁴³⁻⁴⁵ e ad oggi è un disturbo di eziologia sconosciuta senza un trattamento efficace.^{5,46}

Sebbene sia ancora sottodiagnosticata, si pensa sia causata da uno squilibrio genetico che coinvolge i loci multipli con attività antiossidante e conseguente alterazione del network neuro-immune,⁴⁷ e come suggerito da Hetherington⁶ potrebbe essere utile uno screening genomico dei pazienti con IEI per chiarire le caratteristiche genotipiche della condizione. A causa della non specificità dei sintomi e la mancanza di test di routine che possono essere utilizzati per la diagnosi, i sintomi sono spesso correlati con problemi psichiatrici o gastroenterici. Per questo motivo, sarebbe utile richiedere un consulto specialistico mirato per evitare di classificare questi disturbi in un'errata categoria nosologica. In questo caso, diverse anomalie genetiche hanno favorito un ampliamento della sensibilizzazione per gli xenobiotici a cui è stata esposta la lavoratrice. Risultati simili ma non conclusivi sono stati precedentemente riportati in ricerche che hanno studiato il genotipo in pazienti con IEI/MCS.^{24,48-54}

Varie mutazioni dei geni antiossidanti (GST, CAT, OGG1) e il fenotipo (n.t.d. metabolizzatore) lento del CYP 2D6 hanno favorito il mantenimento di livelli ematici e tissutali alti dei composti aromatici, come evidenziato dalla notevole presenza di addotti al DNA di acido ippurico sul NAP2 e l'attivazione di risposte infiammatorie per inalazione o contatto con tali agenti. Per quanto riguarda questo ultimo, alte concentrazioni di tali precursori dei metaboliti, ad esempio come il benzalcolonio o benzoato di benzilico sono stati associati alla morte per attacco d'asma acuto.⁵⁵ Ciò richiede la rimozione dal posto di lavoro dei lavoratori con tossicocinetica sfavorevoli per questi composti. In ospedale, è probabile che questo potenziale nocivo sia amplificato da altri composti volatili comunemente usati, in grado di causare dispnea, costrizione toracica, iperattività bronchiale con anomalie ostruttive del tracciato spirometrico, come l'ipoclorito di sodio.

L'azione tossica di questo prodotto medico nel presente caso è stata probabilmente favorita da una ridotta attività di geni con funzione antiossidante, come la catalasi e la glutatione transferasi.⁵⁶⁻⁵⁸

Infine, il caso in esame mostra chiaramente come i lavoratori interessati si sensibilizzino nel tempo a composti sempre più innocui. Questo meccanismo, tipico dell'MCS, indica un'esposizione chimica iniziale che, a causa di una predisposizione genetica, porta all'estensione dello spettro di composti verso i quali s'innescano le reazioni irritanti.^{59,60} Ciò rende cruciale per il futuro l'identificazione del primo anello di questa catena, al fine di interrompere questo processo patogenetico attraverso la rimozione precoce dei lavoratori interessati.

CONFLITTO D'INTERESSE

Nessuno conflitto d'interesse dichiarato.

CONTRIBUTI D'AUTORE

MQ, AC, LDM: hanno scritto il manoscritto; LV, DC: l'hanno revisionato ; ESSC, FM, MFG: erano coinvolti nell'acquisizione dei dati; DC: era coinvolto nella supervisione; LV: era coinvolto nell'amministrazione del progetto. Tutti gli autori sono stati coinvolti nella gestione di questa paziente. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

APPROVAZIONE ETICA

L'approvazione etica non è necessaria perché tutti gli esami medici e strumentali sono stati eseguiti secondo le leggi italiane in materia di protezione dei lavoratori esposti a rischi professionali (D. Lgs. 81/2008).

CONSENSO DEL PAZIENTE

Il consenso informato e scritto è stato ottenuto dalla partecipante. La paziente è stata informata che i dati del protocollo di ricerca sarebbero stati trattati in modo anonimo, con metodi scientifici e per scopi scientifici secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Tabella 1 Risultato dei test genetici		
Gene	Genotipo (Risultato)	Possibili genotipi
GSTP1 A313G	A/G	Omozigote A/A Eterozigote A/G Omozigote G/G
GSTM1	NORMALE	Normale Deleto
GSTT1	DELETO*	Normale Deleto
SOD2 Ex2 + 24T>C rs4880	C/T	Omozigote T/T Eterozigote T/V Omozigote V/V (V = G,C o A)
CAT C262T	T/T*	Omozigote C/C Eterozigote T/C Omozigote T/T (l'allele T è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)

OGG1 C315G	C/C	Omozigote C/C Eterozigote C/G Omozigote G/G (l'allele G è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
CYP2D6	'4 - '10 * (Fenotipo metabolizzatore lento)	'1- Wild Type- ACT. Normale '2- 2850 C-T- ACT. Normale '3- 2549delA- ACT. Nessuna '3B- 1749A>G- Act. Nessuna 2549delA -ACT. Nessuna '4- 1846G>A- ACT. Nessuna '5-Gene deletion- ACT. Nessuna '6- 1707delT- ACT. Nessuna '7- 2935A>C- ACT. Nessuna '8- 1758G>T- ACT. Nessuna '9- 2613-2615delAGA- ACT. Attività diminuita '10- 100C>T- ACT. Attività diminuita '11- 883G>C- ACT. Nessuna '12- 124G>A- ACT. Nessuna '14- 1758G>A- ACT. Nessuna '17- 1023C>T -ACT. Attività diminuita 2850C>T -ACT. Attività diminuita '20- 1973insG -ACT. Nessuna '21- 2573insC -ACT. Nessuna '24- 2853A>C -ACT. Nessuna '38 -2587-2590delGACT -ACT. Nullo '44- 2950G>C -ACT. Nessuna 'XN- Gene Attività aumentata
CYP2CP'2 C430T	C/C	Omozigote C/C Eterozigote T/C Omozigote T/T (l'allele T è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
CYP2C9'3 A1075C	A/A	Omozigote A/A Eterozigote A/C Omozigote C/C (l'allele C è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
CYP3A4'1B392	A/A	Omozigote G/G Eterozigote T/G Omozigote T/T (l'allele T è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
CYP3A5'36986	G/G*	Omozigote A/A Eterozigote A/G Omozigote G/G (l'allele G è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
CYP1A2 C163'1F	A/A*	Omozigote A/A Eterozigote A/C Omozigote C/C (l'allele A è ipofunzionale e

		riduce il danno ossidativo)
CYP1A2 G3860'1C	G/G	Omozigote A/A Eterozigote A/G Omozigote G/G (l'allele A è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
CYP2C19	'1/'1 (Fenotipo normale)	'1 Wild type- ACT. Normale '2 (G19154A)- ACT. Nessuna '3 (G17948A)- ACT. Nessuna '4 (A1G)- ACT. Nessuna '5 (C90033T)- ACT. Nessuna '7 (T19294A)- ACT. Nessuna '10 (C1953T)-ACT. Attività diminuita '17 (C606T)-ACT. Nessuna
PON1 A575G	A/G	Omozigote A/A Eterozigote A/G Omozigote G/G (l'allele G è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
PON1 C-108T	C/T	Omozigote C/C Eterozigote T/C Omozigote T/T (l'allele T è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
MPO G463A	A/G	Omozigote A/A Eterozigote A/G Omozigote G/G (l'allele G è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)
Enos Asp298Glu	G/T	Omozigote G/G Eterozigote T/G Omozigote T/T (l'allele T è ipofunzionale e riduce il danno ossidativo)

Nota: Il lettore può notare i cinque polimorfismi avversi (contrassegnati con *) che portano ad un fenotipo ossidativo e promuovono l'insorgenza di MCS.

*N.t.d. Nelle caselle **Possibili genotipi** il primo Omozigote si intende con una Normale Attività, in quello Eterozigote è avvenuta una sola mutazione di un allele, mentre il terzo Omozigote è invece un OMOZIGOTE MUTATO con entrambi gli alleli modificati e quindi comporta un difetto genetico che provoca la riduzione o la perdita di attività del gene.*

ORCID

Luigi Vimercati <https://orcid.org/0000-0002-4072-2871>

REFERENZE

1. Campbell-Lendrum D, Corvalán C, Neira M. Global climate change: implications for international public health policy. *Bull World Health Organ.* 2007;85(3):235-237.
2. Patella V, Florio G, Magliacane D, et al. Public Prevention Plans to Manage Climate Change and Respiratory Allergic Diseases. Innovative Models Used in Campania Region (Italy): The Twinning Aria Implementation and the Allergy Safe Tree Decalogue. *Transl Med UniSa.* 2019;19:95-102.
3. Watanabe M, Tonori H, Aizawa Y. Multiple chemical sensitivity and idiopathic environmental intolerance (part two). *Environ Health Prev Med.* 2003;6:273-282.
4. Watanabe M, Tonori H, Aizawa Y. Multiple chemical sensitivity and idiopathic environmental intolerance (part one). *Environ Health Prev Med.* 2003;6:264-272.
5. Rossi S, Pitidis A. Multiple chemical sensitivity: review of the state of the art in epidemiology, diagnosis, and future perspectives. *J Occup Environ Med.* 2018;60(2):138-146.
6. Hetherington L, Battershill J. Review of evidence for a toxicological mechanism of idiopathic environmental

intolerance. *Hum Exp Toxicol*. 2013;1:3-17.

7. Watai K, Fukutomi Y, Hayashi H, Kamide Y, Sekiya K, Taniguchi M. Epidemiological association between multiple chemical sensitivity and birth by caesarean section: a nationwide case-control study. *Environ Health*. 2018;17(1):89.

8. Vuokko A, Karvala K, Lampi J, et al. Environmental intolerance, symptoms and disability among fertile-aged women. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2):E293.

9. Micarelli A, Viziano A, Bruno E, Micarelli E, Alessandrini M. Vestibular impairment in multiple chemical sensitivity: component analysis findings. *J Vestib Res*. 2016;26(5-6):459-468.

10. Gibson PR, Elms AN, Ruding LA. Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect*. 2003;111(12):1498-1504.

11. Graveling RA, Pilkington A, George JP, et al. A review of multiple chemical sensitivity. *Occup and Environ Med*. 1999;56(2):73-85.

12. Ross PM, Whysner J, Covello VT, et al. Olfaction and symptoms in the multiple chemical sensitivities syndrome. *Prevent Med*. 1999;28(5):467-480.

13. Ziem G, Mctanney J. Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environ Health Perspect*. 1997;105(2):417-436.

14. Azuma K, Ohyama M, Azuma E, Nakajima T. Background factors of chemical intolerance and parent-child relationships. *Environ Health Prev Med*. 2018;23(1):52.

15. Dantoft TM, Andersson L, Nordin S, Skovbjerg S. Chemical intolerance. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):167-184.

16. Miller CS, Prihoda TJ. The environmental exposure and sensitivity inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health*. 1999;15:370-385.

17. Heo Y, Kim SH, Lee SK, Kim HA. Factors contributing to the self-reported prevalence of multiple chemical sensitivity in public facility workers and the general population of Korea. *J UOEH*. 2017;39(4):249-258.

18. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med*. 1987;2:655-661.

19. Bornschein S, Hausteiner C, Zilker T, FoÅNrstl H. Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 environmental patients. *Psychol Med*. 2002;32:1387-1394.

20. Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, et al. Association of odor thresholds and responses in cerebral blood flow of the prefrontal area during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0168006.

21. Loria-Kohen V, Marcos-Pasero H, de la Iglesia R, et al. Multiple chemical sensitivity: genotypic characterization, nutritional status and quality of life in 52 patients. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(4):141-146.

22. Dantoft TM, Skovbjerg S, Andersson L, et al. Gene expression profiling in persons with multiple chemical sensitivity before and after a controlled n-butanol exposure session. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013879.

23. De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, et al. The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(7):2770-2797.

24. De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, et al. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;248(3):285-292.

25. Lima CS, NeÅLri IA, Lourenco GJ, et al. Glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) and theta 1 (GSTT1) genetic polymorphisms and atopic asthma in children from Southeastern Brazil. *Genet Mol Biol*. 2010;33(3):438-441.

26. Amaral AF, Ramasamy A, Castro-Giner F, et al. Interaction between gas cooking and GSTM1 null genotype in bronchial responsiveness: results from the European community respiratory health survey. *Thorax*. 2014;69(6):558-564.

27. Reddy P, Naidoo RN, Robins TG, et al. GSTM1 and GSTP1 gene variants and the effect of air pollutants on lung function measures in South African children. *Am J Ind Med*. 2012;55(12):1078-1086.

28. Caccamo D, Cesareo E, Mariani S, et al. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:1-9.

29. Kim YD, Eom SY, Zhang YW, et al. Modification of the relationship between urinary 8-OHdG and hippuric acid concentration by GSTM1, GSTT1, and ALDH2 genotypes. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(4):338-342.

30. Pruneda-AÅLlvarez LG, PeÅLrez-VaÅLlquez FJ, Salgado-Bustamante M, et al. Exposure to indoor air pollutants (polycyclic aromatic hydrocarbons, toluene, benzene) in Mexican indigenous women. *Indoor Air*. 2012;22(2):140-147.

31. Gonzalez KC, Sagebin FR, Oliveira PG, et al. A retrospective study analysis of urinary hippuric acid levels in occupational toxicology exams (Article in Portuguese). *Cien Saude Colet*. 2010;15(1):1637-1641.

32. Guzman-Aranguel A, Calvo P, Roperio I, Pintor J. In vitro effects of preserved and unpreserved anti-allergic drugs on human corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(9):790-798.

33. Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, et al. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2012;110:40-63

34. Lee BH, Kim SH. Benzalkonium chloride induced bronchoconstriction in patients with stable bronchial asthma. *Korean J Intern Med*. 2007;22(4):244-248.

35. Vimercati L, Carrus A, Martino T, et al. Formaldehyde exposure and irritative effects on medical examiners, pathologic anatomy post-graduate students and technicians. *Iran J Public Health*. 2010;39(4):26-34.

36. Vimercati L, Carrus A, Bisceglia L, et al. Biological monitoring and allergic sensitization in traffic police

- officers exposed to urban air pollution. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(4 suppl):57-60.
37. Vimercati L, Baldassarre A, Gatti MF, et al. Respiratory health in waste collection and disposal workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(7):631.
38. Vimercati L, Gatti MF, Baldassarre A, et al. Occupational exposure to urban air pollution and allergic diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(10):12977-12987.
39. Vimercati L. Traffic related air pollution and respiratory morbidity. *Lung India*. 2011;28(4):238.
40. Campo L, Vimercati L, Carrus A, et al. Environmental and biological monitoring of PAHs exposure in coke-oven workers at the Taranto plant compared to two groups from the general population of Apulia, Italy. *Med Lav*. 2012;103(5):347-360.
41. Quarato M, De Maria L, Gatti MF, et al. Air pollution and public health: A PRISMA-compliant systematic review. *Atmosphere*. 2017;8:183.
42. Petersen MW, Schro nder A, Jrgensen T, et al. Prevalence of functional somatic syndromes and bodily distress syndrome in the Danish population: the DanFunD study. *Scand J Public Health*. 2019;1403494819868592. <https://doi.org/10.1177/1403494819868592>. [Epub ahead of print].
43. Huang PC, Cheng MT, Guo HR. Representative survey on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields in Taiwan and comparison with the international literature. *Environ Health*. 2018;17(1):5.
44. Eltiti S, Wallace D, Russo R, Fox E. Symptom presentation in idiopathic environmental intolerance with attribution to electromagnetic fields: evidence for a nocebo effect based on data reanalyzed from two previous provocation studies. *Front Psychol*. 2018;9:1563.
45. Dieudonne L M. Becoming electro-hypersensitive: a replication study. *Bioelectromagnetics*. 2019;40(3):188-200.
46. Kakisaka Y, Jin K, Fujikawa M, Kitazawa Y, Kato K, Nakasato N. Levetiracetam improves symptoms of multiple chemical sensitivity: Case report. *J Med Invest*. 2017;64(3.4):296-298.
47. Masek K, Sla lnsk y J, Petrovick y P, Hadden JW. Neuroendocrine immune interactions in health and disease. *Int Immunopharmacol*. 2003;3(8):1235-1246.
48. McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, et al. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol*. 2004;33(5):971-978.
49. Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, et al. A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health*. 2007;6:6.
50. Wiesmuller GA, Niggemann H, Weissbach W, et al. Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS): a case-control study. *J Toxicol Environ Health A*. 2008;71(11-12):786-794.
51. Berg ND, Rasmussen HB, Linneberg A, et al. Genetic susceptibility factors for multiple chemical sensitivity revisited. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213(2):131-139.
52. Fujimori S, Hiura M, Yi CX, et al. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. *Environ Health Prev Med*. 2012;17(5):357-363. <https://doi.org/10.1007/s12199-011-0260-8>
53. Cui X, Lu XI, Hiura M, Oda M, Miyazaki W, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. *PLoS ONE*. 2013;8:e73708.
54. De Luca C, Gugliandolo A, Calabro` C, et al. Role of polymorphisms of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase in idiopathic environmental intolerances. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:245308. <https://doi.org/10.1155/2015/245308>
55. Purohit A, Kopferschmitt-Kubler MC, Moreau C, et al. Quaternary ammonium compounds and occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000;73(6):423-427.
56. Chierakul N, Rittayamai N, Passaranon P, et al. Respiratory health effect of persons accidentally exposed to high concentration of chlorine gas. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(2):17-21.
57. Marins JS, Sassone LM, Fidel SR, Ribeiro DA. In vitro genotoxicity and cytotoxicity in murine fibroblasts exposed to EDTA, NaOCl, MTAD and citric acid. *Braz Dent J*. 2012;23(5):527-533.
58. Morris JB, Wilkie WS, Shusterman DJ. Acute respiratory responses of the mouse to chlorine. *Toxicol Sci*. 2005;83(2):380-387.
59. Genuis SJ. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ*. 2010;408(24):6047-6061.
60. Spencer TR, Schur PM. The challenge of multiple chemical sensitivity. *J Environ Health*. 2008;70(10):24-27.

Citare questo articolo come: Quarato M, De Maria L, Caputi A, et al. A case report of idiopathic environmental intolerance: A controversial and current issue. *Clin Case Rep*. 2020;8:79–85. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2535>