

Journal Pre-proof

L'esposizione all'umidità e alla muffa è associata a un'alta prevalenza di sintomi neurologici e di MCS in una coorte di lavoratori ospedalieri finlandesi
Moist and mold exposure is associated with high prevalence of neurological symptoms and MCS in a Finnish hospital workers cohort

Saija Hyvönen ^{1*}, Jouni Lohi ^{2,3}, Tamara Tuuminen ⁴

1. MD Työterveys Meditare, Finland. 2. MD, PhD, Adj Prof. Lapland Central Hospital, department of Pathology, Finland. 3. University of Oulu, Finland. 4. MD, PhD, Adj Prof. Medical Center Kruunuhaka Oy, Finland.

PII: S2093-7911(19)30641-9

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.01.003>

Referenze: SHAW 392

Apparso in: Safety and health at Work

Ricevuto il 22 settembre 2019

Revisionato il 17 gennaio 2020

Accettato il 20 gennaio 2020

Si prega di citare questo articolo come: Hyvönen S, Lohi J, Tuuminen T, Moist and mold exposure is associated with high prevalence of neurological symptoms and MCS in a Finnish hospital workers cohort, *Safety and Health at Work*, <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.01.003>.

Questo è un file PDF di un articolo che ha subito miglioramenti dopo l'accettazione, come l'aggiunta di una copertina e di metadati e di una formattazione per la leggibilità, ma non è ancora la versione definitiva di record. Questa versione sarà sottoposta a ulteriori operazioni di copiatura, composizione e revisione prima di essere pubblicata nella sua forma finale, ma stiamo fornendo questa versione per dare una visibilità precoce dell'articolo. Si prega di notare che, durante il processo di produzione, possono essere rilevati errori che potrebbero influire sul contenuto, e tutti i disclaimer legali che si applicano al giornale pertinente.

© 2020 Occupational Safety and Health Research Institute, Published by Elsevier Korea LLC.

Abstract

Background

Il microbiota dell'umidità dell'aria interna (DM) è un grande pericolo per la salute. Esistono prove sufficienti del fatto che l'esposizione al DM provoca lo sviluppo dell'asma o la sua esacerbazione, dispnea, infezioni delle vie aeree superiori e alveolite allergica. Sono state pubblicate prove meno convincenti per manifestazioni extra-polmonari della sindrome da ipersensibilità all'umidità e alla muffa (DMHS).

Metodi

Abbiamo studiato la prevalenza di sintomi extra-polmonari oltre a quello respiratori con un questionario in una coorte di infermieri e di ostetriche (n = 90) esposti al DM in un ospedale ostetrico di Helsinki. La prevalenza corrispondente è stata confrontata con una coorte non esposta (n = 45). Particolare interesse è stato posto sui sintomi neurologici e sulla sensibilità chimica multipla (MCS).

Risultati

I risultati mostrano che i sintomi respiratori erano più comuni tra i partecipanti dello studio rispetto alla coorte di controllo l'80 contro il 29% (RR 2,56, p <0,001). I sintomi del sistema nervoso centrale o periferico erano anche più comuni nello studio rispetto alla coorte di

controllo: 81 contro il 11% (RR 6,63, p <0,001). La stanchezza è stata riportata rispettivamente nel 77 contro il 24%, (RR 3,05, p <0,001) e la MCS nel 40 contro il 9%, (RR 3,44, p = 0,01), il cosiddetto "annebbiamento cerebrale", era prevalente nel 62 contro l'11% (RR 4,94, p <0,001), le aritmie sono state riportate nel 57 contro il 2,4% (RR 19,75, p <0,001) e il dolore muscoloscheletrico nel 51 contro il 22% (RR 2,02, p = 0,02) rispettivamente tra i partecipanti allo studio rispetto alla coorte di controllo.

Conclusione

I risultati indicano che l'esposizione al DM è associata a una pletera di sintomi extra-polmonari. I dati presentati confermano i nostri recenti rapporti sugli effetti per la salute dell'esposizione all'umidità e alle muffe sul luogo di lavoro.

Parole chiave

Sensibilità chimica multipla, danni agli edifici da umidità, sindrome da ipersensibilità alla muffa, neuroinfiammazione, micotossine

Introduzione

La Sindrome da ipersensibilità all'umidità e alla muffa (DMHS) è una terminologia di recente introduzione [[1], [2], [3]] rispetto al "vecchio" paradigma clinico denominato ad es. malattia legata alla muffa, malattia correlata alle biotossine, sindrome da risposta infiammatoria cronica dovuta a edifici danneggiati dall'acqua, ecc. Essa comprende una pletera di sintomi apparentemente non correlati che, tuttavia, se studiati a fondo, sono tutti legati all'esposizione prolungata o cumulativa al microbiota dell'umidità (DM). Sono stati stabiliti i criteri clinici della DMHS [1]. La DMHS è una sindrome multiorgano causata da un'infiammazione cronica insidiosa che può essere denominata canalopatia o ionopatia dovuta al danno delle membrane cellulari causato dalle biotossine emesse dal DM [[2], [3], [4]]. Le reazioni di stress ossidativo e nitrosativo sono i meccanismi fondamentali alla base della patologia del DMHS [5].

Esistono prove sufficienti del fatto che il DM sviluppa nuova asma e la sua esacerbazione, dispnea e infezioni delle vie aeree superiori, nonché rinite allergica, bronchite, alveolite e ODTS (sindrome tossica della polvere organica) [[6], [7], [8]]. Tuttavia, non è ancora riconosciuto all'unanimità che l'esposizione a microparticelle di muffa, e ad aerosol di micotossine o tossine batteriche della comunità DM potrebbe comportare un rischio ancora maggiore sul sistema nervoso centrale (SNC) e sui sistemi nervosi autonomi. Anche se negli ultimi anni c'è un numero crescente di ricerche che descrivono le sequele neurologiche dopo l'esposizione al DM [[9], [10], [11], [12]], questa evidenza non ha raggiunto lo stesso livello di riconoscimento, come per esempio per l'asma, e quindi questi sintomi sono spesso trascurati. Ad esempio, è stata descritta l'associazione tra l'esposizione a *Stachybotrys chartarum*, "la muffa tossica" e la neurotossicità [9]. I problemi neurologici nella Stachybotryosi equina (stachybotrytossicosi) sono stati segnalati per la prima volta dall'URSS. Areflessia, iperestesia, iperirritabilità, cecità e stato confusionale sono stati diagnosticati in tutti gli animali colpiti [9]. In un'altra revisione il coinvolgimento del sistema nervoso centrale dopo l'esposizione al DM dell'aria interna è stato riportato come segue: affaticamento significativo, debolezza (70-100% dei casi), disfunzioni neurocognitive come perdita di memoria, irritabilità, ansia e depressione in oltre il 40% di casi [10]. Intorpidimento, formicolio e tremore sono stati segnalati anche come segni di neurotossicità. Tuttavia, in un altro ampio documento sono state esaminate le anomalie neurologiche nelle persone esposte al DM [11]. L'esposizione a muffe tossiche si associa a convulsioni, ipotensione e mielosoppressione e può causare neurite demielinizzante ottica e coroidite multifocale [11]. Gli autori hanno suggerito che le

micotossine essendo relativamente non polari e idrofobiche attraversano la barriera emato-encefalica (BBB) e quindi possono perturbare le funzioni delle sinapsi [11].

Gli effetti delle micotossine e delle neurotossine sui sintomi neuropsichiatrici e sull'immunità sono stati recentemente riassunti in un'ampia revisione [13]. Gli autori hanno selezionato 16 peer review a revisione paritaria che comprendono i dati su quasi 1580 pazienti con disturbi neurologici, neuropsichiatrici e neurocomportamentali causati da biotossine emesse in edifici danneggiati dall'acqua. La recensione sottolinea che generi come *Trichoderma*, *Fusarium* e *Stachybotrys* sono produttori occasionali di micotossine. Queste micotossine possono essere inalate o hanno la capacità di penetrare nel corpo attraverso la mucosa e la pelle. Non sono stati segnalati solo affezioni delle vie respiratorie, ma anche sintomi muscoloscheletrici e neurologici. Gli autori hanno descritto diversi meccanismi d'azione come l'attivazione del sistema immunitario che porta alla produzione di citochine pro-infiammatorie; gli effetti citotossici diretti e il cambiamento del potenziale redox nei tessuti colpiti [13].

Sebbene la sensibilità chimica multipla (MCS) sia stata descritta già nel 1952 [14], non è stata ancora ampiamente studiata nel contesto del DMHS. La MCS è una condizione, in cui una persona presenta una serie complessa di sintomi non specifici ricorrenti quando è esposta a basse dosi di sostanze chimiche che sono ben tollerate dalla maggior parte delle persone. La persona può reagire a profumi, deodoranti, detergenti, tabacco o altri fumi, materiali di stampati freschi, pitture, vernici, colle, prodotti per parrucchieri, polvere, formaldeide o altre sostanze chimiche e spezie conosciute. I sintomi del SNC sono centrali per la patologia della MCS [15]. Sebbene la malattia sia nota da decenni [[14], [15], [16], [17], [18]], solo pochi studi finlandesi hanno riportato l'associazione di MCS con esposizione cronica al DM [1,19]. Ad esempio, in uno studio su bambini esposti al DM abbiamo osservato che lo sviluppo di MCS era associato all'esposizione al DM in modo dose-risposta [20]. Tuttavia, mancano ancora grandi studi epidemiologici che collegano la MCS al DMHS.

Lo scopo di questo studio era di stimare nelle due coorti di adulti oltre ai sintomi respiratori i rischi per i disturbi neurologici e la MCS. Una coorte è stata esposta al DM sul posto di lavoro e la coorte di controllo non ha avuto alcuna esposizione nota all'umidità e alla muffa.

Materiali e metodi

Le coorti

La coorte di studio comprendeva 90 infermiere e ostetriche che hanno lavorato per un periodo variabile in un ospedale ostetrico di Helsinki danneggiato dall'acqua fino al 2017, quando l'edificio è stato chiuso a causa delle preoccupazioni dell'opinione pubblica. Tutti i partecipanti erano donne. Siamo stati in grado di iscrivere allo studio 90 dipendenti sintomatici. Il gruppo di controllo è stato selezionato tra gli impiegati che non erano stati esposti alla cattiva qualità dell'aria interna. Quarantacinque dipendenti su 150 si sono offerti volontari per partecipare allo studio.

La distribuzione dei soggetti nella coorte di studio nelle categorie di età <30, 30-44 e ≥45 anni era rispettivamente la seguente: 8%, 63% e 29%. Nella coorte di controllo la corrispondente distribuzione per età era del 16%, 57% e 27%. Tuttavia, la coorte di controllo era rappresentata in egual misura da entrambi i sessi.

Sei su 90 (6,7%) e due su 45 (4,4%) nello studio e nelle coorti di controllo erano rispettivamente fumatori. Abbiamo preso in considerazione i sintomi e le malattie auto-riportate diagnosticate da un medico. I dati di entrambe le coorti sono stati raccolti dallo stesso questionario.

Danni causati dall'acqua in ospedale e microbiota da umidità

L'ospedale è stato costruito nel 1960 e c'erano state diverse perdite d'acqua dalle tubature idriche e dal sistema fognario. La valutazione dei danni è stata effettuata nell'aprile 2017 e 46 campioni microbiologici sono stati raccolti e analizzati da un laboratorio di microbiologia ambientale accreditato. Un'estesa crescita microbica è stata dimostrata in 24 su 46 (52%) campioni prelevati da vari piani e ali dell'edificio. Sono state rinvenute le seguenti specie e generi: *Penicillium spp*, *Actinomyces*, *Aspergillus spp*, *Paecilomyces vario*, *Chladosporium sp*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus sydowii* ed *Exophiala spp*.

Diagnosi e sintomi

Abbiamo usato il questionario (Appendice 1) per raccogliere i sintomi. Eravamo interessati a studiare la prevalenza del cosiddetto "annebbiamento cerebrale" e altre manifestazioni del sistema nervoso centrale come vertigini, problemi di concentrazione e memoria, difficoltà di linguaggio, equilibrio corporale e cercare parole senza particolari diagnosi neurologiche. Sono stati registrati anche i sintomi mediati dal sistema nervoso autonomo come l'intorpidimento degli arti, del viso o della lingua, contrazioni tetaniche o debolezza muscolare e aritmia. Abbiamo raccolto dati sulla MCS, dolore muscoloscheletrico, asma diagnosticato dai medici, rinite allergica, lesioni atopiche della pelle, orticaria, malattie reumatiche, fibromialgia, ipotiroidismo, malattia infiammatoria intestinale, patologie cardiache, emicrania, diabete, sclerosi multipla, epilessia, cancro, ansia, depressione, disturbi del sonno, stanchezza cronica, malattie ematologiche, pressione sanguigna alta o altre malattie descritte dai partecipanti.

Analisi dei dati

L'asma, i sintomi respiratori, cardiaci, neurologici, muscoloscheletrici e MCS auto-riportati sono stati definiti come variabili primarie (Tabella 1). Le coorti non sono state abbinate per quanto riguarda il genere: il 100% era di sesso femminile nella coorte esposta contro il 55% nella coorte non esposta. Inoltre, la morbilità complessiva era più elevata nella coorte esposta. In quella coorte sono state segnalate due malattie diagnosticate dal medico nel 69%, mentre nella coorte non esposta la morbilità corrispondente era del 27%. Il metodo Mantel-Haenszel è stato utilizzato per stimare gli effetti confondenti della morbilità globale. Pertanto, i soggetti sono stati divisi in due strati di fattori di confusione (diagnosi 0-1 e diagnosi ≥ 2). Gli odds ratio (OR) sono stati calcolati per entrambi gli strati per confrontare le coorti rispetto alle variabili primarie. Il test di Breslow e Day è stato usato per testare l'omogeneità degli OR e il metodo Mantel-Haenszel è stato usato per ottenere la media ponderata degli OR attraverso gli strati. La prevalenza dei sintomi era elevata, il che ha portato a stime OR estreme. La formula di Zhang-Yu è stata utilizzata per convertire gli odds ratio di probabilità corretta per la morbilità complessiva rispetto ai rapporti di rischio (RR). I risultati sono indicati come RR per la morbilità corretta totale con intervalli di confidenza al 95%.

Il possibile effetto confondente del genere non poteva essere stimato allo stesso modo perché tutti i soggetti erano femmine nella coorte esposta. Invece, sono state condotte analisi di sottogruppi che includevano solo soggetti di sesso femminile. I rapporti di rischio senza aggiustamenti sono stati calcolati per confrontare i soggetti di sesso femminile esposti con soggetti di sesso femminile non esposti. Il test Chi-quadrato (Chi-squared) è stato utilizzato per

diagnosi e sintomi secondari. Tutti i test statistici erano a due code e i valori $P < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi sono state eseguite utilizzando le IBM SPSS Statistics per Windows (versione 25.0, Armonk, NY, USA, IBM Corp.)

Tabella 1.						
La prevalenza di manifestazioni di malattia in una coorte di ostetriche e infermiere esposte a DM (n = 90) rispetto a una coorte non esposta (n = 45)						
Malattia o un sintomo	Corte di studio (esposta)		Corte di controllo (non esposta)		Esposti contro non esposti RR ¹	Valore P CI 95%
Sintomi del SNC	56/90	62%	5/44	11%	4.94	2,72-6,91 <0,001
Disfunzione del sistema nervoso periferico	45/90	50%	4/44	9%	4.36	1,90-7,41 0,001
Asma	51/90	57%	9/45	20%	1,86	0,86-3,13 0,11
MCS	36/90	40%	4/43	9%	3,44	1,39-6,44 0,01
Stanchezza	60/90	77%	10/42	24%	3,05	2,19-3,64 <0,001
Dolori muscolari o articolari	46/90	51%	9/41	22%	2,02	1,11-3,02 0,02
Sintomi respiratori	72/90	80%	12/42	29%	2,56	1,84-3,04 <0,001
Aritmia cardiaca	51/90	57%	1/41	2,4%	19,75	4,47-36,30 <0,001

Considerazione etica

Questo studio di coorte retrospettivo non ha richiesto l'approvazione etica.

Risultati

I risultati sono presentati nella Tabella 1. L'analisi della regressione logistica mostra una differenza significativa tra le coorti nella prevalenza dei sintomi del SNC RR 4.94 (IC 95% 2,72-6,91, $p < 0,001$), sistema nervoso autonomo, cioè intorpidimento degli arti, lingua o del viso, contrazioni tetaniche o la debolezza muscolare RR 4.36 ($p < 0,001$), aritmia RR 19,75 ($p < 0,001$), stanchezza RR 3.05 ($p < 0,001$), e MCS RR 3.44 ($p = 0,01$). Il rischio di qualsiasi sintomo neurologico era RR 6,63 ($p < 0,001$). I sintomi neurologici sono stati divisi in categorie centrali e periferiche per riconoscere le possibili ragioni psichiatriche dei sintomi. I sintomi del sistema nervoso centrale come i problemi di concentrazione e memoria sono più comunemente correlati a depressione, ansia e disturbi del sonno, che erano più frequenti nel gruppo di studio, anche se senza differenze significative tra i gruppi.

La prevalenza di sintomi neurologici sovrapposti nella coorte esposta era molto elevata. Quaranta dei 90 (44%) della coorte esposta hanno manifestato contemporaneamente quattro o più sintomi neurologici, mentre solo uno dei 45 (2,2%) dei soggetti non esposti presentava quattro o più sintomi neurologici.

Il rischio di sintomi respiratori era anche più elevato nella coorte esposta, RR 2,56 ($p < 0,001$). L'asma è stata diagnosticata nel 57 contro il 20% nella coorte esposta rispetto a

quella non esposta e il rischio di asma (RR 1,86, $p = 0,11$) non ha raggiunto la significatività statistica.

La durata media di lavoro nell'edificio danneggiato per chi ha segnalato la MCS è stata di 7,8 anni (minimo due mesi - massimi 25 anni) ma per coloro che non hanno mostrato MCS è stato di 4,9 anni (minimo meno di una settimana - massimo 40 anni).

Non è stata trovata alcuna associazione tra esposizione al DM e infertilità, cancro, sclerosi multipla, ipotiroidismo, epilessia, malattie ematologiche o emboliche. L'artrite reumatoide è stata riportata nell'11% contro lo 0%, le malattie cardiache nel 17% contro il 2,2%, l'emicrania nel 22 contro il 6,7%, l'ansia nel 14 contro il 2,2%, la depressione nel 21 contro il 4,4%, i disturbi del sonno nel 23 contro il 6,7%, ma la differenza nella prevalenza non era statisticamente significativa a causa del piccolo numero di casi segnalati.

Discussione

Questo studio conferma che l'aria indoor tossica sul luogo di lavoro costituisce un grave pericolo per la salute [21]. Abbiamo anche confermato rispettivamente che la prevalenza di MCS era drasticamente diversa tra le coorti essendo il 40 contro il 9,3% ($p = 0,01$) nei partecipanti esposti contro i non esposti. In questo studio lo sviluppo di MCS è stato associato alla durata dell'esposizione al DM. Le persone che segnalavano la MCS avevano una storia lavorativa mediamente più lunga nell'edificio, 7,8 anni, mentre quelle che non riportavano la MCS avevano lavorato per 4,9 anni. I risultati hanno confermato i precedenti rapporti dalla Finlandia secondo cui la MCS si sviluppa dopo un'esposizione prolungata o cumulativa al DM [1,19,20].

La MCS è una sindrome che coinvolge più organi, il sistema nervoso centrale in primo luogo. Come dimostrato in questa sede, i sintomi del SNC erano molto prevalenti nei soggetti esposti al DM rispetto a quelli non esposti, il 62 contro l'11% ($p < 0,001$). La definizione di caso statunitense per la MCS è stata pubblicata nel 1999 [17] e dopo un'attenta revisione sistematica della letteratura Lacour et al. hanno ampliato la definizione nel 2005 [15]. Gli autori hanno esaminato più di 1400 pubblicazioni negli anni 1997-2003 e sono giunti alla conclusione che i pazienti riportano come caratteristiche principali i disturbi non specifici del SNC. Sono stati anche segnalati disturbi funzionali in altri sistemi di organi come disturbi opzionali. I meccanismi fisiopatologici della MCS sono stati rivisti di recente [22]. In questo contesto vale la pena menzionarne alcuni: l'iperattivazione dei recettori sensoriali, ad esempio sulle fibre C del nervo trigemino; iperattivazione dei recettori del potenziale transitorio di recettore vaniloide -1 (TRPV1) e del potenziale transitorio di recettore dell'acroleina-1 (TRPA1) [23,24]. Molte micotossine e metaboliti secreti dalle muffe possono interrompere o traslocare attraverso la BBB [25] e causare neuroinfiammazione [26].

In effetti, è stata precedentemente segnalata comorbilità con la MCS, la sindrome da fatica cronica (CFS) e la fibromialgia (FM). Nel questionario, abbiamo raccolto i dati sulla prevalenza di CFS e di FM che sembravano essere 5/90 e 0/90, rispettivamente tra i lavoratori esposti. Tuttavia, non siamo stati in grado di stimare se i rispondenti avrebbero potuto avere una CFS non diagnosticata che richiede la valutazione secondo i criteri internazionali [27]. Non siamo stati in grado di sostenere un esame medico dei partecipanti a questo studio perché nessuno di noi era un medico curante per le infermiere e le ostetriche. In Finlandia, la CFS non viene diagnosticata come pratica clinica di routine. La stanchezza profonda è patognomonica per il DMHS. Come compromesso, abbiamo raccolto dati sulla fatica cronica senza impostare la diagnosi clinica di CFS (codice ICD-10 G93.3). La fatica può

essere causata da diversi meccanismi indipendenti: a) infezioni ricorrenti [1]; b) disregolazione del sistema immunitario e neuroendocrino [[2], [3], [4]], in particolare dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e dell'asse ipofisi-pituitario-surrene e malattia non tiroidea senza trattamento [28]; c) danno mitocondriale dovuto a tossine per inalazione [[2], [3], [4]]; d) neuroinfiammazione [[2], [3], [4]]; e) disregolazione del sistema nervoso autonomo con una ridotta attivazione del sistema nervoso simpatico [[2], [3], [4]].

Come prima [20], abbiamo osservato un'alta percentuale di sintomi sovrapposti. Tra gli individui esposti, il 44% ha riportato quattro o più sintomi neurologici diversi su undici elencati nel questionario, mentre solo uno (2,2%) dei partecipanti alla coorte di controllo ha riportato quattro sintomi simultanei. È importante sottolineare che i sintomi neurologici come "annebbiamento cerebrale" e disautonomia presentati come tachicardia parossistica erano frequenti quanto i sintomi delle vie respiratorie.

La base teorica per i dati clinici riportati qui non è più oscura. Recentemente è stato pubblicato un rapporto sull'indagine in vivo sul neurotropismo delle tossine batteriche [25]. Il modello sperimentale utilizzava maialini. Questi studi in vivo sono fondamentali per comprendere perché l'esposizione al DM può causare anomalie neuropsichiatriche e neurocomportamentali. Per stimare la traslocazione delle tossine dall'intestino ad altri organi e specialmente al cervello, i porcellini sono stati alimentati con neurotossine marcate con isotopi e le loro concentrazioni sono state misurate in diversi tessuti dopo che gli animali sono morti. Il metodo di misurazione era la diluizione degli isotopi e la spettrometria di massa del test (SIDA-MS). A nostro avviso, l'estrapolazione dello studio dei suinetti con la fisiopatologia umana è giustificata: i maialini sono anatomicamente e immunologicamente vicini all'uomo. In questo contesto, è importante sottolineare che la valinomicina e il cereulide, essendo l'obiettivo dello studio sui porcellini [25], sono prodotti da batteri Gram positivi. Possono essere presenti nell'aria interna inquinata perché il DM è una nicchia ecologica sia per le muffe che per i batteri che producono tossine come *Bacillus* spp e *Actinomyces*. I dosaggi utilizzati nell'esperimento del maialino erano ben comparabili a quelli presenti sulle goccioline d'aria nell'ambiente ammuffito. Pertanto, la ricerca in vivo sui suini è pienamente rilevante per la patogenesi delle sequele neurologiche e neurocomportamentali nella DMHS.

Ci sono diverse limitazioni del nostro studio. In primo luogo, la coorte di studio era composta solo da donne. Le femmine sono più soggette agli effetti delle tossine perché molte micotossine sono liposolubili [2,4] e il corpo femminile contiene più tessuto adiposo rispetto ai maschi. Inoltre, le coorti erano costituite da piccoli numeri. Purtroppo non siamo riusciti a contattare tutti i dipendenti dell'edificio infestato; siamo riusciti a contattare solo 90 su circa 700 (13%). La partecipazione volontaria degli individui del gruppo di controllo non era ottimale; pertanto, la coorte di studio potrebbe rappresentare una morbilità sottovalutata. Tuttavia, un'altra limitazione del nostro studio è la raccolta dei sintomi attraverso il questionario senza un esame clinico personale dei partecipanti. I disturbi psichiatrici sono stati segnalati come depressione nel 21%, ansia nel 14% e disturbi del sonno nel 23%, rispetto al 4,4%, 2,2% e 6,7% nella coorte di controllo. È importante sottolineare che il lavoro delle ostetriche è più stressante con i turni notturni rispetto al lavoro degli impiegati. Questi fattori potrebbero avere avuto un impatto negativo sui problemi di salute riscontrati. Anche se abbiamo informazioni sui danni arrecati sul posto di lavoro dal DM, non abbiamo informazioni sufficienti sull'esposizione di ogni partecipante. Il vero avvertimento di questa indagine è l'assenza di biomarcatori convalidati per dimostrare l'esposizione dell'individuo. In futuro, il rilevamento di biotossine nelle urine dei pazienti sarebbe di grande

valore clinico. Tuttavia, un'altra limitazione di questo studio è che non siamo stati in grado di presentare un'analisi ambientale dall'edificio di controllo, ma nella maggior parte dei casi gli edifici sono studiati solo in caso di sospetto di problemi sulla qualità dell'aria interna.

In questo studio dimostriamo che l'esposizione al DM è effettivamente associata alla MCS e ai sintomi neurologici, cardiaci, muscoloscheletrici e respiratori. In questo caso, il rischio di asma non ha raggiunto il livello di significatività statistica. Questo ostacolo può essere spiegato dal fatto che la nostra coorte di controllo ha riportato il doppio della prevalenza della popolazione generale d'asma [29]. In altre parole, la coorte di controllo non era rappresentativa. E' possibile che chi ha avuto sintomi o una malattia nella coorte di controllo fossero più desiderosi di partecipare al questionario. D'altra parte, le persone nella coorte di studio che manifestano sintomi gravi potrebbero aver cambiato il datore di lavoro e quindi essere state escluse dal nostro registro. Sebbene la prevalenza calcolata e i rischi siano imprecisi, rappresentano una tendenza o addirittura "una cima dell'iceberg". Poiché l'infestazione da muffe negli edifici pubblici (scuole, centri di assistenza per bambini) è un problema molto comune in Finlandia, si è tentati di ipotizzare che le persone della coorte di controllo potrebbero non essere state completamente incontaminate in termini di esposizioni precedenti. Dovremmo tenere presente che la DMHS è una sindrome che si sviluppa a esposizioni discrete intermittenti e cumulative [1,3].

Il punto di forza del nostro studio è il seguente. Qui, presentiamo sia i dati sulla morbilità della coorte di studio sia l'evidenza d'infestazione microbiologica dell'edificio che porta alla conclusione della possibile causalità dei sintomi neurologici dovuta all'esposizione al DM.

I dati presentati portano un messaggio importante che i sintomi neurologici non devono essere né trascurati né minimizzati né ignorati. I nostri risultati mettono in discussione l'attuale pratica finlandese di valutazione delle malattie professionali quando la persona è esposta al DM. In Finlandia, solo l'asma professionale viene riconosciuta per il risarcimento legale. Non sappiamo se i sintomi neurologici riportati alla fine si risolveranno nella coorte esposta perché non abbiamo un'osservazione longitudinale. Tuttavia, in base alla nostra esperienza clinica e all'indagine della letteratura, sappiamo che la MCS è una malattia cronica che può diventare meno sintomatica solo se si evitano completamente le biotossine e le sostanze chimiche, il che è molto problematico nel nostro ambiente moderno.

Conclusioni

Sulla base dei risultati presentati, proponiamo che ci sia una causalità tra l'esposizione al DM e l'alta prevalenza di MCS con una pletora di sintomi neurologici. I sintomi del SNC, la disautonomia, la MCS e la stanchezza nelle persone esposte al DM negli edifici non sono assolutamente né sindromi inspiegabili dal punto di vista medico, né disturbi funzionali.

Dichiarazione di interessi in competizione

Gli autori non hanno conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Ringraziamo il MSc Tuija Poussa per il suo lavoro statistico professionale e i professori Ville Valtonen e Mirja Salkinoja-Salonen per i loro preziosi commenti durante la progettazione dello studio e la preparazione di questo manoscritto. Vogliamo anche ringraziare tutti i partecipanti al presente studio.

Dati supplementari Appendice A.

XML file (253B)

World document (20KB)

File tradotto riportato sotto dopo le referenze.

Contributo degli autori

SH ha concepito il disegno dello studio, TT e SH hanno scritto la prima bozza, JL ha rivisto la letteratura, tutti gli autori hanno scritto il manoscritto finale e lo hanno approvato.

Referenze

[1] V. Valtonen

Clinical diagnosis of the dampness and mold hypersensitivity syndrome: Review of the literature and suggested diagnostic criteria

Front Immunol, 8 (2017), p. 951.

Google Scholar

[2] T. Tuuminen, J. Lohi

Dampness and Mold Hypersensitivity Syndrome is a Biotoxycosis that should be Diagnosed Promptly

Adv Clin Toxicol, 4 (2019), 10.23880/act-16000144

Google Scholar

[3] Tuuminen T, Vaali K, Valtonen V.

Dampness and Mold Hypersensitivity Syndrome as an Umbrella for Many Chronic Diseases -The Clinician's Point of View. 2nd Ed.

Encyclopedia in Environmental Health, Elsevier Inc, 11454 (in press).

Google Scholar

[4] T. Tuuminen, J. Lohi

Immunological and toxicological effects of bad indoor air to cause Dampness and Mold Hypersensitivity Syndrome,

AIMS Allergy and Immunology, 2 (2018), pp. 190-203

CrossRef Google Scholar

[5] M.L. Pall

Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO⁻ cycle

Med Hypotheses, 69 (2007), pp. 821-825

Article Download PDF View Record in Scopus Google Scholar

[6] World Health Organization (WHO)

Damp and mould. In: Health Risks, Prevent and Remedial Actions.

WHO, Copenhagen, 2009

Google Scholar

[7] W. Fisk, W. Chan, A.L. Johnson

Does dampness and mold in schools affect health? Results of a meta-analysis

Indoor Air, 29 (2019), pp. 895-902

CrossRef View Record in Scopus Google Scholar

[8] J. Wang, Z. Zhuohui, et al.

Asthma, allergic rhinitis and eczema among parents of preschool children in relation to climate, and dampness and mold in dwellings in China

Environmental International, 130 (Sep. 2019), 10.1016/j.envint.2019.104910

Google Scholar

[9] D.M. Kuhn, M.A. Ghannoum

Indoor mold, toxigenic fungi, and Stachybotrys chartarum: infectious disease perspective

Clin Microbiol Rev, 16 (2003), pp. 144-172

View Record in Scopus Google Scholar

[10] L. Curtis, A. Lieberman, M. Stark, W. Rea, M. Vetter

Adverse health effects in indoor molds

J Nutr Environ Med, 14 (2004), pp. 261-274

CrossRef View Record in Scopus Google Scholar

[11] A.W. Campbell, J.D. Thrasher, M.R. Gray, A. Voijidani

Mold and mycotoxins: effects on the neurological and immune systems in humans

Adv Appl Microbiol, 55 (2004), pp. 375-406

Article Download PDF View Record in Scopus Google Scholar

[12] X. Zhang, D. Norbäck, Q. Fan, X. Bai, T. Li, Y. Zhang, et al.

Dampness and mold in homes across China: association with rhinitis, ocular, throat and dermal symptoms, headache and fatigue among adults

Indoor Air, 29 (2019), pp. 30-42

View Record in Scopus Google Scholar

[13] A.M. Ratnaseelan, I. Tsilioni, T.C. Theoharides

Effects of mycotoxins on neuropsychiatric symptoms and immune processes

Clin Ther, 40 (2018), pp. 903-907

View Record in Scopus Google Scholar

[14] T.G. Randolph

Sensitivity to petroleum including its derivatives and antecedents

J Lab Clin Med, 40 (1952), pp. 931-932

View Record in Scopus Google Scholar

[15] M. Lacour, T. Zunder, K. Schmidtke, P. Vaith, C. Scheidt

Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition,

Int J Hyg Environ Health, 208 (2005), pp. 141-151

Article Download PDF CrossRef View Record in Scopus Google Scholar

[16] M.R. Cullen

Multiple chemical sensitivities: summary and directions for future investigators

Occup Med, 2 (1987), pp. 801-804

View Record in Scopus Google Scholar

[17] L. Bartha, W. Baumzweiger, D.S. Buscher, T. Callender, K.A. Dahl, A. Davidoff, et al.

Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus

Arch Environ Health, 4 (1999), pp. 147-149

View Record in Scopus Google Scholar

[18] T.M. Dantoft, L. Andersson, S. Nordin, S. Skovbjerg

Chemical intolerance

Curr Rheumatol Rev, 11 (2015), pp. 167-184

CrossRef View Record in Scopus Google Scholar

[19] T. Tuuminen, K. Rinne

Severe sequelae to mold-related illness as demonstrated in two Finnish cohorts

Frontiers in Immunology, 3 (2017), p. 382

Google Scholar

[20] T. Tuuminen, T. Jääskeläinen, K. Vaali, O. Polo

Dampness and mold hypersensitivity syndrome and vaccination as risk factors for chronic fatigue syndrome

Autoimm. Rev, 8 (2019), pp. 107-108

Article Download PDF View Record in Scopus Google Scholar

[21] S. Hyvönen, H. Syrjälä

Asthma Case Cluster during Renovation of a Water-Damaged and Toxic Building

Microorganisms, 7 (12) (2019 Dec 3), 10.3390/microorganisms7120642

Google Scholar

[22] Tuuminen T and Antila E. **Multiple chemical sensitivity. The disease is tangible - the reactivity is physiological** Lambert Acad Publ. 2018, ISBN 978-613-7-34824-6

Google Scholar

[23] M.L. Pall, J. Anderson

The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity

Arch Environ Health, 59 (2004), pp. 363-375

View Record in Scopus Google Scholar

[24] Pall ML. 2009. **Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms. General and Applied Toxicology**, 3rd Edition. New Jersey.

Google Scholar

[25] T. Bauer, W. Sipos, T.D. Stark, T. Käser, C. Knecht, R. Brunthaler, A. Saalmüller, T. Hofmann, M. Ehling-Schulz

First Insights Into Within Host Translocation of the Bacillus cereus Toxin Cereulide Using a Porcine Model

Front Microb, 9 (2018 Nov 7), p. 2652, 10.3389/fmicb.2018.02652

eCollection 2018

Google Scholar

[26] W.J. Meggs

The Role of Neurogenic Inflammation in Chemical Sensitivity

Ecopsychology (May 2017), 10.1089/eco.2016.0045
ahead of print

Google Scholar

[27] B. Carruthers, I. van de Sande, K. DeMeirleir, N. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, et al.

Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria

J Intern Med, 270 (2011), pp. 327-338

CrossRef View Record in Scopus Google Scholar

[28] T.L. Somppi

Non-Thyroidal Illness Syndrome in Patients Exposed to Indoor Air Dampness Microbiota Treated Successfully with Triiodothyronine

Front Immunol, 8 (2015), p. 919, 10.3389/fimmu.2017.00919

eCollection 2017

Google Scholar

[29] P. Jousilahti, T. Haahtela, T. Laatikainen, M. Mäkelä, E. Vartiainen

Asthma and respiratory allergy prevalence is still increasing among Finnish young adults

Eur Respir J, 47 (2016), pp. 985-987

CrossRef View Record in Scopus Google Scholar

APPENDICE A

QUESTIONARIO sui sintomi legati all'aria interna del posto di lavoro

1. Lettera di presentazione alla coorte di controllo

Studiamo i sintomi legati ai problemi di umidità e di muffa nei luoghi di lavoro. Il problema è significativo ed è stato riconosciuto dal report del Parlamento Finlandese nel 2012. Si stima che le spese siano mediamente 953 milioni di Euro.

Il presente questionario intende raccogliere i dati sugli effetti e sui sintomi della salute dei lavoratori negli edifici adibiti ad uffici, senza gravi danni causati dall'umidità. I dati verranno eseguiti parallelamente a quelli dei lavoratori esposti ai danni da umidità. Questa ricerca è indipendente da qualsiasi organizzazione e non ha finanziamenti. Non raccogliamo dati d'identità né indirizzi e-mail. Utilizziamo i dati solo per le statistiche, e nessun singolo partecipante può essere identificato.

2. Lettera di accompagnamento alla coorte di studio

Studiamo i sintomi relativi ai problemi di umidità e di muffa sul posto di lavoro. Il problema è significativo, ed è stato riconosciuto dal report del Parlamento Finlandese nel 2012. Si stima che le spese siano mediamente 953 milioni di euro.

Studiamo gli effetti sulla salute dell'aria interna inquinata nei luoghi di lavoro. Questo questionario intende raccogliere i dati sugli effetti e sui sintomi della salute degli occupanti negli edifici con gravi danni da umidità. I dati verranno eseguiti in parallelo con quelli dei lavoratori senza esposizione. La vostra partecipazione è riservata. Se volete comunicarci il vostro nome nel questionario, ci aiuterà nei nostri studi futuri. In seguito, speriamo di avere un metodo per misurare la tossicità dell'aria interna per stimare una possibile associazione tra la tossicità dell'aria e gli effetti sulla salute. I risultati saranno pubblicati su riviste scientifiche peer review. Questo studio non ha finanziamenti e gli scienziati non hanno conflitti di interesse.

Domande a entrambe le coorti

1. Dati personali

- 1.1 Età _____
- 1.2 Sesso _____
- 1.3 Fumo _____
- 1.4 Allergie _____
- 1.5 Problema di umidità o di muffa che causano sintomi a casa _____
- 1.6 Animali domestici _____
- 1.7 Il nome dell'edificio in cui si lavora _____
- 1.8 Da quando tempo lavori in questo edificio _____

2. Malattie diagnosticate dal medico e capacità lavorativa

- 2.1 Asma _____
- 2.2 Rinite allergica _____
- 2.3 Atopia _____
- 2.4 Orticaria _____
- 2.5 Malattia reumatica _____
- 2.6 Fibromialgia _____
- 2.7 Ipotiroidismo _____
- 2.8 Malattia intestinale (Mb Crohn o Colitis ulcerosa) _____
- 2.9 Problemi cardiaci, aritmia _____
- 2.10 Emicrania _____
- 2.11 Diabete _____
- 2.12 Sclerosi multipla _____
- 2.13 Epilessia _____
- 2.14 Cancro _____
- 2.15 Disturbo d'ansia _____
- 2.16 Depressione _____
- 2.17 Insonnia (disturbo del sonno) _____
- 2.18 Sindrome da fatica cronica _____
- 2.19 Malattia ematologica _____
- 2.20 Pressione sanguigna alta _____
- 2.21 Infertilità _____
- 2.22 Pensione d'invalidità full-time _____
- 2.23 Pensione d'invalidità part-time _____
- 2.24 Altre malattie (leggere di seguito) _____
- 2.25 Nessuna diagnosi _____

3. Farmaci usati

4. Sintomi comuni durante le ore lavorative nell'edificio

- 4.1 Mal di testa _____
- 4.2 Prurito, dolore o altri sintomi agli occhi _____
- 4.3 Eruzione cutanea _____
- 4.4 Sanguinamento dal naso _____
- 4.5 Nessun sintomo come sopra
- 4.6 Sintomi delle vie respiratorie inferiori
 - 4.6.1 Tosse _____
 - 4.6.2 Dispnea _____
 - 4.6.3 Difficoltà a respirare _____
 - 4.6.4 Nessun sintomo delle vie respiratorie inferiori
- 4.7 Sintomi della zona addominale
 - 4.7.1 Gonfiore _____
 - 4.7.2 Dolore _____
 - 4.7.3 Diarrea _____
 - 4.7.4 Stitichezza _____
 - 4.7.5 Nessun sintomo nella zona addominale
- 4.8 Dolore ai muscoli o alle articolazioni _____
 - 4.8.1 Articolazione _____
 - 4.8.2 Muscolo _____
 - 4.8.3 Nessun dolore nella regione muscolare o articolare _____

4.9 Sintomi cardiaci

- 4.9.1 Aritmia ____
- 4.9.2 Frequenza cardiaca elevata in posizione seduta ____
- 4.9.3 Frequenza cardiaca elevata in posizione in piedi ____
- 4.9.4 Pressione o dolore nella regione toracica ____
- 4.9.5 Nessun sintomo cardiaco ____

4.10 Sintomi neurologici

- 4.10.1 Vertigini, disorientamento ____
- 4.10.2 Difficoltà a ricordare ____
- 4.10.5 Intorpidimento degli arti ____
- 4.10.6 Intorpidimento del viso o della lingua ____
- 4.10.7 Disturbi del linguaggio ____
- 4.10.8 Contrazione muscolare involontaria ____
- 4.10.9 Debolezza muscolare ____
- 4.10.10 Vertigini ____
- 4.10.11 Sensibilità uditiva ____
- 4.10.12 Problemi con l'equilibrio del corpo ____
- 4.10.13 Problemi con la concentrazione ____
- 4.10.14 Nessun sintomo neurologico ____

4.11 Fluttuazione della temperatura corporea

- 4.11.1 Temperatura corporea troppo elevata (sopra i 37 °C) ____
- 4.11.2 Temperatura corporea troppo bassa (inferiore ai 36 °C) ____
- 4.11.3 Sudorazione ____
- 4.11.4 Nessun sintomo ____

4.12 Necessità di farmaci durante l'orario di lavoro

- 4.12.1. Salbutamolo o terbutalin per via inalatoria ____
- 4.12.2 Farmaci per l'allergia ____
- 4.12.3 Corticosteroide per via inalatoria ____
- 4.12.4 Corticosteroide in compresse ____
- 4.12.5 Non sono necessari farmaci ____

4.13 Infezioni durante la storia lavorativa nell'edificio

- 4.13.1 Otite recidivante ____
- 4.13.2 Infezioni del seno mascellare ____
- 4.13.3 Bronchite ____
- 4.13.4 Polmonite ____
- 4.13.5 Quanti cicli di antibiotici durante il periodo 2010-2017 _____

4.14 Esaurimento insolito ____

4.15 Sensazione di malattia ____

4.16 Riduzione della capacità lavorativa ____

Vi preghiamo di rispondere ad alcune altre domande:

5 Se si è a conoscenza di precedenti esposizioni all'umidità e alla muffa, ad esempio a casa, all'asilo, a scuola o altri luoghi di lavoro, si prega di fare una stima della durata _____

6 Siete sensibile alle sostanze chimiche ____

Se la risposta è positiva “ Sì ”, si prega di rispondere alle domande:

Sensibile a:

Profumi, detersivi profumati ____
 Deodoranti, dopobarba ____
 Fumo di tabacco, altri fumi ____
 Stampe fresche come i giornali ____
 Pitture, colle, vernici ____
 Sabbia (granulometrie), altre polveri ____
 Polvere del traffico, gas di scarico, benzina, gasolio ____
 Detersivo per parabrezza ____
 Formaldeide o altre sostanze chimiche ____
 Spezie, altri supplementi alimentari ____

7 Senti l'odore della muffa sulle persone che ti stanno vicino? ____

8 Hai sintomi in altri edifici con probabili danni da umidità e da muffa ? Si prega di specificare .

Sintomi neurologici ____
 Esacerbazione dell'asma ____
 Problemi di pelle ____
 Sintomi negli occhi ____
 Nessun sintomo ____
 Altri sintomi, descrivere qui _____

Grazie per la vostra partecipazione. Se avete domande, non esitate a chiederme .